

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs influençant le devenir des hémorragies  
cérébro-méningées par rupture d'anévrismes de la circulation  
cérébrale antérieure : étude rétrospective de 2017 à 2019 au C.H.U  
de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2022  
à 18 heures au pôle formation

**Par Pierre HAETTEL**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Jean-Paul LEJEUNE

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Monsieur le Docteur Philippe POIDEVIN

Monsieur le Docteur Martin BRETZNER

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Rabih ABOUKAIS

---

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Abréviations

<b>AcA</b>	Artère communicante Antérieure
<b>ACA</b>	Artère Cérébrale Antérieure
<b>ACI</b>	Artère Carotide Interne
<b>ACM</b>	Artère Cérébrale Moyenne
<b>AcP</b>	Artère communicante Postérieure
<b>DCI</b>	<i>Delayed Cerebral Ischemia</i>
<b>EBI</b>	<i>Early Brain Injury</i>
<b>HCM</b>	Hémorragie Cérébro-Méningée
<b>HIP</b>	Hématome intra-parenchymateux
<b>HSA</b>	Hémorragie sous-arachnoïdienne
<b>HSDA</b>	Hématome sous-dural aigu
<b>mRs</b>	<i>modified Rankin scale</i>
<b>WFNS</b>	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>

## Table des matières

<b>Avertissement</b> .....	<b>2</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>14</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Introduction générale</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Anatomie de la circulation cérébrale antérieure</b> .....	<b>16</b>
2.1 Artère carotide.....	17
2.2 Artère cérébrale moyenne.....	18
2.3 Artère cérébrale antérieure.....	18
<b>3 Physiopathologie</b> .....	<b>19</b>
<b>4 Épidémiologie</b> .....	<b>23</b>
<b>5 Présentation clinique</b> .....	<b>24</b>
<b>6 Hématome et localisation</b> .....	<b>24</b>
<b>7 Histoire naturelle et Pronostic</b> .....	<b>25</b>
<b>8 Traitement</b> .....	<b>25</b>
<b>9 Objectifs</b> .....	<b>28</b>
<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>29</b>
<b>1 Design de l'étude</b> .....	<b>29</b>
<b>2 Patients et données</b> .....	<b>33</b>
<b>3 Analyse de données</b> .....	<b>34</b>
<b>4 Analyse statistique</b> .....	<b>34</b>
4.1 Analyses univariées.....	34
4.2 Analyses bivariées.....	35
4.3 Analyses multivariées.....	35
4.4 Significativité.....	35
<b>Résultats</b> .....	<b>36</b>
<b>1 Analyse descriptive</b> .....	<b>36</b>
1.1 Description des patients à leur prise en charge.....	36
1.1.1 Variables quantitatives.....	36
1.1.2 Variables qualitatives.....	36
1.2 Description des patients après traitement et séjour en réanimation.....	38
1.2.1 Variables quantitatives.....	38
1.2.2 Variables qualitatives.....	39
<b>2 Analyses bivariées</b> .....	<b>41</b>
2.1 Fonction du décès.....	41
2.2 Fonction du <i>mRs</i> à 1 an.....	43
2.3 Impact de la gravité clinique, du volume et de la localisation des hématomes sur le traitement.....	45
2.4 Analyses bivariées chez les patients traités ou non.....	47
<b>3 Analyses multivariées</b> .....	<b>48</b>
3.1 En fonction du décès.....	48
3.2 En fonction du <i>mRs</i> .....	49
<b>Discussion</b> .....	<b>51</b>

<b>1</b>	<b><i>Discussion des résultats</i></b> .....	<b>51</b>
1.1	Comparaison de notre cohorte à la littérature à la prise en charge .....	51
1.2	Volume et localisation de l'hématome .....	53
1.3	Critères cliniques à la prise en charge.....	54
1.4	Hydrocéphalie .....	56
1.5	Vasospasme, DCI, et réanimation .....	58
1.6	Traitements et abstention thérapeutique.....	59
<b>2</b>	<b><i>Discussion de la méthode</i></b> .....	<b>63</b>
<b>3</b>	<b><i>Perspectives</i></b> .....	<b>64</b>
	<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>65</b>
	<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>66</b>
	<b><i>Liste des figures</i></b> .....	<b>69</b>
	<b><i>Liste des tableaux</i></b> .....	<b>70</b>

# Résumé

**Introduction :** Les hémorragies cérébro-méningées liées à une rupture d'un anévrysme intracérébrale sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante rapportée dans la littérature. Le traitement repose sur une équipe multi-disciplinaire dans un centre expert, associant radiologues, neurochirurgiens et réanimateurs. Le volume de l'hématome, l'hydrocéphalie ainsi que d'autres facteurs cliniques pourraient jouer un rôle dans le devenir des patients.

**Matériel et méthodes :** Tous les patients pris en charge au C.H.U de Lille de 2017 à 2019 atteints d'une hémorragie cérébro-méningée par rupture anévrysmale ont été inclus. Ainsi notre étude rétrospective a inclus 102 patients consécutifs. Le devenir fonctionnel à 1 an, la mortalité ainsi que le type de traitement ont été comparés selon l'influence de différents facteurs dont le volume et la localisation de l'hématome, et l'état clinique du patient à la prise en charge.

**Résultats :** Nous avons mis en évidence 4 facteurs statistiquement associés à la mortalité : la mydriase à la prise en charge, la myocardiopathie de stress, l'hydrocéphalie, le WFNS à la prise en charge. Également 4 facteurs ont également été statistiquement associés à un mauvais devenir fonctionnel à 1 an : le WFNS à la prise en charge, l'hydrocéphalie, le volume de l'hématome, et la mydriase. Toutefois, la localisation de l'hématome n'a pas d'impact sur le mRs ou le décès.

**Conclusion :** Les hémorragies cérébro-méningées constituent une pathologie grave avec une grande morbi-mortalité. Nous avons mis en évidence des facteurs identifiables à la prise en charge initiale, permettant de mieux identifier les patients à risque de décès ou de mauvais pronostic clinique. La prise en charge de ces patients graves découle de l'analyse rigoureuse de ces différents facteurs.

# Introduction

## 1 Introduction générale

Une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est une issue de sang dans les espaces sous arachnoïdiens, lorsqu'il se produit un hématome intra-cérébral concomitant on parle d'hémorragie cérébro-méningée (HCM). Les HCM sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante chez des patients jeunes avec des conséquences sur le long-terme médico-socio-économiques. Dans la très grande majorité des cas celles-ci sont d'origine anévrysmale c'est-à-dire liées à la rupture d'un anévrysme intra-crânien, l'anévrysme étant défini par une dilatation d'une artère résultant d'une faiblesse des parois d'un vaisseau sanguin. Au niveau cérébral, cette dilatation se traduit le plus souvent par un aspect sacciforme de l'anévrysme.

L'HCM est par essence une pathologie de l'urgence. Le CHU de Lille couvre un territoire de population de plus de 4 millions d'habitants. Plus de 300 anévrysmes sont traités chaque année dont environ 200 en urgence avec une part non négligeable d'HCM.

Le traitement de cette pathologie s'inscrit dans un cadre pluri-disciplinaire mêlant une équipe de neuroradiologues interventionnels, de neurochirurgiens et d'anesthésistes-réanimateurs expérimentés, pouvant proposer l'ensemble des thérapeutiques actuelles à la population du Nord et du Pas-de-Calais (1).



*Figure 1: Exemple d'une HCM par rupture d'un volumineux anévrisme sylvien droit*

## **2 Anatomie de la circulation cérébrale antérieure**

La vascularisation cérébrale est riche et de type terminale. La circulation cérébrale se compose d'un système antérieur via les carotides internes et postérieur via les artères vertébrales, qui se réunissent en une artère basilaire. L'ensemble se réunit au niveau du cercle artériel de la base du crâne ou polygone de Willis (2).

## 2.1 Artère carotide

L'artère carotide primitive naît de l'arc aortique dans environ 75 % des cas à gauche et du tronc artériel brachio-céphalique à droite. Elle présente un trajet ascendant vertical avec une division à hauteur de la 4<sup>ème</sup> vertèbre cervicale en une artère carotide externe qui donnera plusieurs branches destinées à la face et au cou, et une artère carotide interne ne donnant pas de collatérale au niveau cervical. Celle-ci s'engage dans le canal carotidien par le trou carotidien situé à la face postéro-inférieure du rocher. Elle chemine alors dans l'os temporal formant le segment intra-pétreux donnant plusieurs branches, puis devient intra-crânienne au niveau du trou déchiré antérieur ou foramen lacerum pour s'engager dans le sinus caverneux et former le segment intra-caverneux. Elle réalise ensuite une double inflexion à angulation variable formant le siphon carotidien. Puis elle quitte le sinus caverneux après avoir donné plusieurs collatérales pour pénétrer par un anneau dural distal dans l'espace sous arachnoïdien, en dedans de l'apophyse clinéoïde antérieure et en dehors du nerf optique avec un trajet en arrière et en dessous de celui-ci.

Elle donne lors de son passage intra-crânien, avant sa division, plusieurs collatérales dont les plus importantes sont :

- L'artère ophtalmique qui chemine avec le nerf optique par le canal optique à sa face inférieure puis supérieure
- L'artère communicante postérieure qui se dirige vers l'arrière pour rejoindre le segment P1 de l'artère cérébrale postérieure
- L'artère choroïdienne antérieure qui naît au-dessus de l'artère communicante postérieure, qui comprend une portion proximale cisternale (en dedans de l'uncus) et distale ventriculaire.

La terminaison de l'artère carotide interne se fait au niveau de l'espace perforé antérieur par la bifurcation carotidienne en donnant deux branches de divisions : l'artère cérébrale moyenne ou ACM et l'artère cérébrale antérieure ou ACA.

## **2.2 Artère cérébrale moyenne**

La première portion de l'artère cérébrale moyenne (M1) est parallèle à l'arête sphénoïdale. Ce segment est porteur de collatérales, les artères perforantes dites lenticulo-striées qui vascularisent les noyaux de la base, la capsule interne et le noyau caudé. Puis l'ACM va se diviser au niveau de la fissure latérale le plus souvent avec une bifurcation (dans plus de 75 % des cas) mais une trifurcation ou des troncs multiples sont également possibles. Le segment M2 ou insulaire se dirige vers le compartiment operculo-insulaire. Le segment M3 (operculaire) naît dans le sillon circulaire de l'insula et se dirige jusqu'à la surface de la fissure latérale du cerveau. Le segment M3 atteint alors le cortex pour donner le segment M4 qui correspond aux différentes branches corticales avec une variabilité anatomique et de distribution.

Ses territoires de vascularisation superficielle sont le cortex frontal avec les artères orbitofrontale, préfrontale, précentrale et centrale, le cortex pariétal avec les artères pariétales antérieure et postérieure et l'artère angulaire, et le cortex temporal avec les artères temporales antérieure, moyenne et postérieure, temporo-occipitale et temporo-polaire.

## **2.3 Artère cérébrale antérieure**

L'artère cérébrale antérieure ou ACA est la branche de division médiale de la terminaison carotidienne avec un premier segment A1 dit pré-communicant qui a un trajet horizontal au-dessus du nerf optique et du chiasma optique se dirigeant vers la fissure inter-hémisphérique. Elle donne également des branches perforantes lenticulo-striées médiales qui vont vasculariser l'hypothalamus, les voies optiques, les structures olfactives et la partie orbitaire du lobe frontal. On compte parmi elles l'artère récurrente de Heubner qui naît avant la naissance de l'artère communicante antérieure et qui vascularise la tête du noyau caudé, le bras antérieur de la capsule interne et une partie du noyau lenticulaire. L'artère communicante antérieure ou AcA est une branche à la jonction A1-A2 qui relie les deux artères cérébrales antérieures. Elle est le siège de nombreux anévrysmes. Après sa naissance, l'ACA présente son segment A2, dit post-communicant, qui remonte vers le haut et l'arrière en suivant le genou du corps calleux. Le segment A2 se divise alors en artère calloso-marginale, qui suit le sillon

cingulaire et en artère péri-calleuse, dite A3, qui va suivre le corps calleux jusqu'à son splénium où elle réalise une anastomose avec des branches de l'artère cérébrale postérieure.

L'ACA donne également des branches corticales dont l'artère orbito-frontale, une artère fronto-polaire, des artères frontales internes antérieure, moyenne et postérieure, des artères pariétales supérieure et inférieure et une artère para-centrale. L'ensemble de ces branches a une disposition variable.

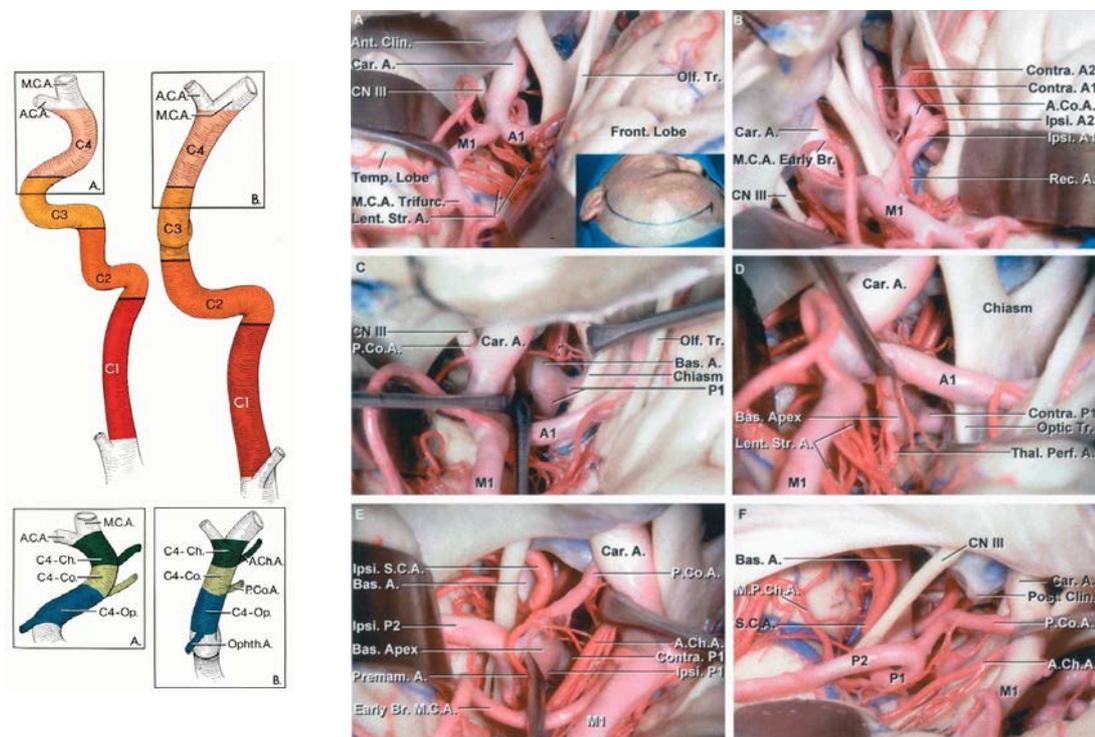


Figure 2 Anatomie des artères de la circulation cérébrale antérieure, images provenant du Rhoton(3)

### 3 Physiopathologie

La physiopathologie exacte de formation des anévrysmes demeure inconnue. D'un point de vue histologique, l'anomalie la plus observée est une diminution de la média, la couche intermédiaire de la paroi artérielle, à l'origine d'un défaut structurel.

De plus on peut retrouver une adventice plus fine et une limitante élastique interne moins développée (4)(5). Les anévrysmes ont tendance à naître sur une courbe ou une bifurcation d'une artère porteuse dans un angle entre celle-ci et la naissance d'une branche collatérale importante en raison de force de cisaillement portant sur la paroi artérielle mais la physiopathologie exacte demeure inconnue (5). Une infection bactérienne pourrait participer à la formation et à la rupture anévrysmale. Cependant cette théorie semble être infirmée dans la population française (6).

L'étiologie des anévrysmes peut-être d'origine :

- Congénitale
- Artériosclérotique ou hypertensive
- Embolique de manière rare
- Infectieuse
- Traumatique

Le risque de rupture de l'anévrysme étant lié à sa taille, son angio-architecture, et son site d'implantation, ces facteurs sont des déterminants majeurs de la décision de traitement des anévrysmes non rompus (7).

Concernant l'HCM, l'angioarchitecture même de l'anévrysme détermine la topographie du saignement. En effet, l'anévrysme est formé par un collet, zone d'implantation artérielle, et d'un sac. Selon l'orientation du sac ou la présence d'une dysplasie de celui-ci comme une phlyctène, le saignement est orienté dans une certaine orientation lors de la rupture. Celle-ci survient le plus souvent au niveau du dôme anévrysmal, à l'opposé du collet. Le sac et la dysplasie peuvent être directement enchâssés dans le parenchyme plutôt que limités dans l'espace sous arachnoïdien, ce qui explique le caractère localisateur du saignement et de l'hématome intra-parenchymateux (HIP).



*Figure 3 Exemple d'un anévrysme sylvien droit, dont le dôme est enchâssé dans le lobe temporal et à l'origine d'un hématome temporal et d'un HSDA*

À la suite de la rupture de l'anévrysme un ensemble de phénomènes physiopathologiques survient avec des atteintes cérébrales en 2 phases. Premièrement on a des atteintes cérébrales précoces, dites *Early Brain Injury (EBI)*, qui résultent d'une augmentation de la pression intra-crânienne, d'une perte de la régulation cérébrale (comprenant à la fois l'auto-régulation pressionnelle et la chimio-régulation) et d'autres mécanismes inflammatoires conduisant à une diminution du flux sanguin cérébral et donc de la pression de perfusion cérébrale. Ceci entraîne une ischémie transitoire globale à l'origine d'une hypoxie et de ses conséquences. À la suite, un phénomène d'ischémie cérébrale retardée ou *Delayed Cerebral Ischemia (DCI)* se produit. Celui-ci survient le plus souvent 3 à 4 jours après l'agression initiale, avec un pic d'incidence et de sévérité 6 à 8 jours après le saignement. Il se résout habituellement après 12 à 14 jours (8). Il peut survenir en association avec un vasospasme, dont le risque est corrélé à la quantité de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens (9). Néanmoins, le vasospasme n'est pas retrouvé dans l'ensemble des *DCI* (10). De plus, la *DCI* peut être réversible et ne pas entraîner d'infarctus définitif.

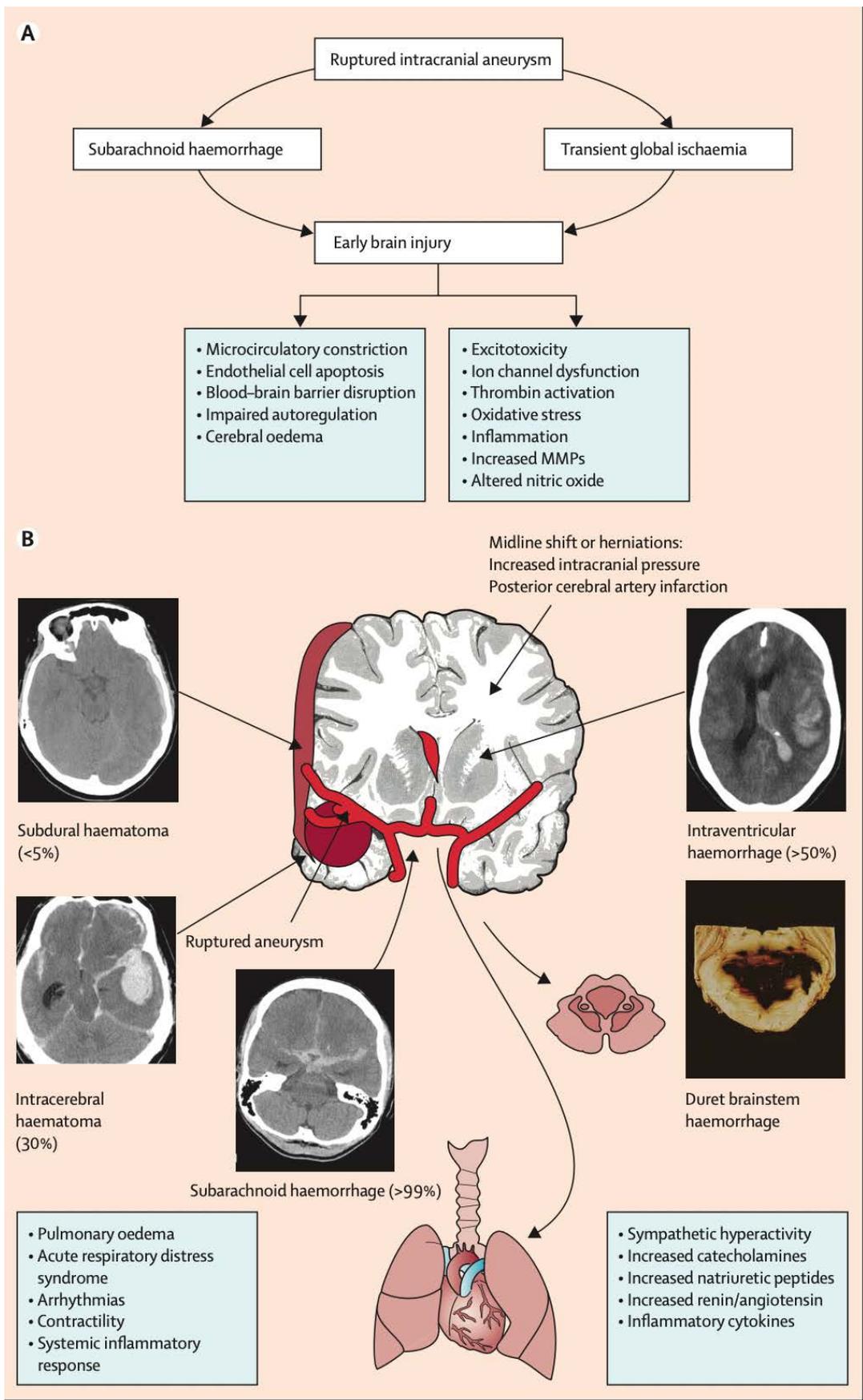


Figure 4 : Physiopathologie des EBI d'après Macdonald et al. (11)

## 4 Épidémiologie

L'incidence des HSA est estimée à environ 9 cas pour 100 000 personnes par an, en incluant les morts extra-hospitalières qui représentent 15 % des cas (12). Il existe une variation régionale de l'incidence avec par exemple une incidence supérieure en Finlande (19.7 cas pour 100 000 habitants par an) ou au Japon (22.7 cas pour 100 000 habitants par an). Dans 85 % des cas il existe une étiologie anévrysmale à ces hémorragies. 10 % sont sans étiologie retrouvée, 5 % sont de causes diverses telles que les MAV ou les fistules durales (11). Dans les étiologies anévrysmales la localisation la plus fréquente est communicante antérieure pour 30 % des cas, puis postéro-carotidienne (25 % des cas) et cérébrale moyenne dans 20 % des cas. Les anévrysmes rompus de la circulation postérieure représentent environ 10 % des hémorragies méningées avec comme localisation anévrysmale la plus fréquente le tronc basilaire (13).

Dans 20 à 30 % des cas il existe un HIP définissant ainsi une HCM. La localisation anévrysmale la plus fréquente est dans cette configuration l'artère cérébrale moyenne (14).

Le pic d'incidence des HSA se situe entre 50 et 60 ans et est plus fréquent de 1,6 fois chez les femmes. Parmi les facteurs de risques modifiables documentés on retrouve le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'éthylisme chronique, qui doublent chacune le risque individuellement. Les facteurs de risques non modifiables sont le sexe féminin, l'origine ethnique, l'histoire familiale et un antécédent personnel d'hémorragie méningée (11).

Concernant les circonstances de rupture, la moitié des HSA surviennent durant le sommeil ou le repos. Cependant 19 % des ruptures surviennent durant ou dans les 2 heures suivant un exercice modéré ou important (11).

L'histoire familiale, qui est définie par deux individus du premier degré avec une histoire d'HSA représente 11 % des cas, le risque est 17 fois plus important que dans une famille sans historique d'HSA. De même, dans la polykystose rénale autosomique dominante, 10 % des patients ont un anévrysme intracrânien asymptomatique. Cette pathologie ne représente cependant que 0.3 % des cas (11).

## 5 Présentation clinique

La présentation clinique des hémorragies méningées est diverse. Une céphalée brutale d'emblée maximale est le plus souvent ressentie par les patients. Des signes neurologiques déficitaires, des nausées, des vomissements, des crises comitiales peuvent compléter le tableau clinique. Les patients présentant un hématome associé à une HSA ont une présentation clinique plus grave avec dans plus de 40 % des cas un WFNS à 4 ou 5 à la prise en charge (14). Ainsi la plupart des patients présentent un tableau comateux d'emblée avec une intubation précoce lors de la prise en charge initiale. Le statut neurologique à l'admission est un facteur prédictif d'HCM (14).

## 6 Hématome et localisation

Peu d'études dans la littérature se sont penchées sur les hématomes associés aux HSA. Cependant, il est rapporté une morbi-mortalité plus grande des HSA avec HIP que des HSA sans HIP associé (15)(14). On retrouve une incidence plus élevée de la rupture des anévrysmes de l'artère cérébrale moyenne, des anévrysmes volumineux et un tableau clinique plus grave (14) (15). Aucune étude ne s'est penchée sur l'atteinte des structures profondes. La taille considérée comme significative dans le devenir des patients varie selon les études, dans la littérature on trouve une limite d'hématome à 30 mL ou 50 mL (16). Celle-ci est considérée comme un facteur pronostic, une augmentation de la taille de l'hématome étant un facteur de mauvais pronostic fonctionnel. De plus, il est noté une plus grande morbi-mortalité chez ces patients, avec un *mRs* plus élevé. De même, concernant les hématomes sous-duraux aigus, il existe une morbi-mortalité importante, qui varie cependant selon la sévérité du tableau clinique du patient à sa prise en charge (17).

Concernant la localisation des hématomes, ils sont le plus souvent frontaux (16) (14). On retrouve également des hématomes dits disséquants de la

vallée sylvienne ou péri-sylviens. Ces hématomes ne sont pas purement intra-parenchymateux mais viennent au contact de la vallée sylvienne. Leur volume et leur expansion sont à l'origine d'une infiltration du parenchyme adjacent et d'un effet de masse posant la même problématique que les HIP purs (16) (18).

## 7 Histoire naturelle et Pronostic

À la suite d'un saignement, le principal risque demeure le resaignement avec une augmentation franche de la morbi-mortalité dans ce cas-là. Le risque maximal de resaignement est dans les premières 2 à 12 heures avec un taux rapporté entre 4 % et 13.6 %. En pratique plus d'un tiers des resaignements survient dans les 3 heures et quasiment la moitié dans les 6 heures (11). Ainsi un traitement doit être entrepris le plus tôt possible, dans l'idéal dans les 72 heures suivant le saignement initial (12).

En ce qui concerne le pronostic, le taux de dépendance persistant est estimé entre 8 % et 20 % (19). Dans l'essai ISAT on retrouve 12 % de patients avec un *mRs* à 3 et 6.5 % avec un *mRs* entre 4 et 5, témoignant d'une dépendance fonctionnelle importante (20). Cependant le *mRs* néglige les conséquences cognitives ou les changements comportementaux. Ainsi, on estime que dans 20 % des cas il existe une atteinte cognitive globale à 1 an chez ces patients, avec une diminution de la qualité de vie. Globalement, on retrouve de plus grandes séquelles chez les patients ayant une HCM que chez ceux présentant une HSA sans hématoïde (21).

La mortalité des HCM varie selon les études. La mortalité globale des HSA est évaluée entre 27 et 44 % (19), dans une étude centrée sur les HCM elle est évaluée à plus de 30 %.

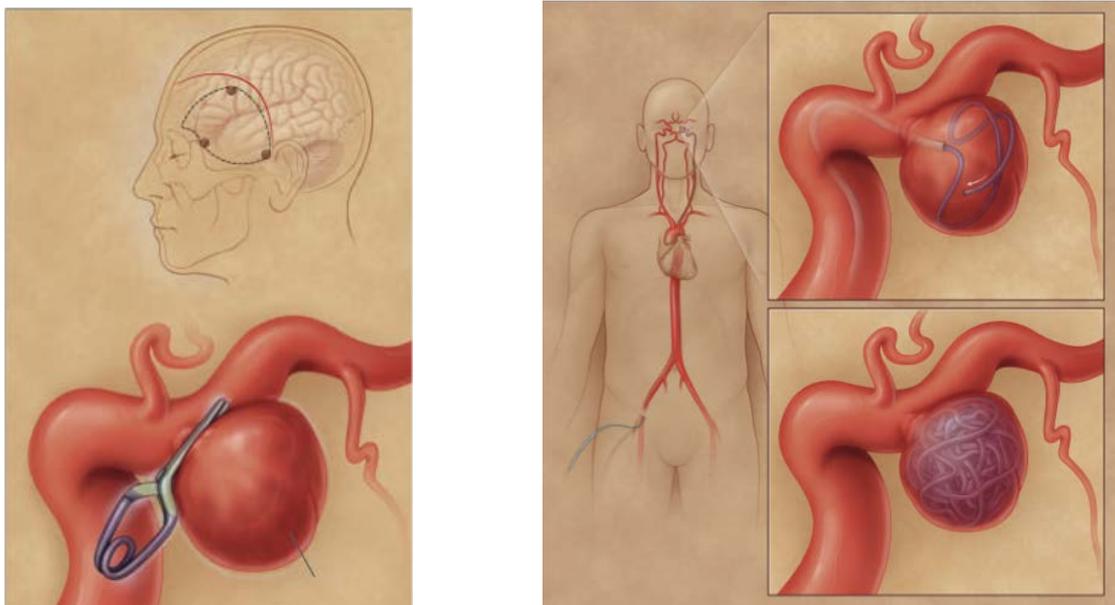
## 8 Traitement

Le traitement des HCM repose sur deux modalités thérapeutiques parfois complémentaires, la chirurgie et l'embolisation. Internationalement, de plus en

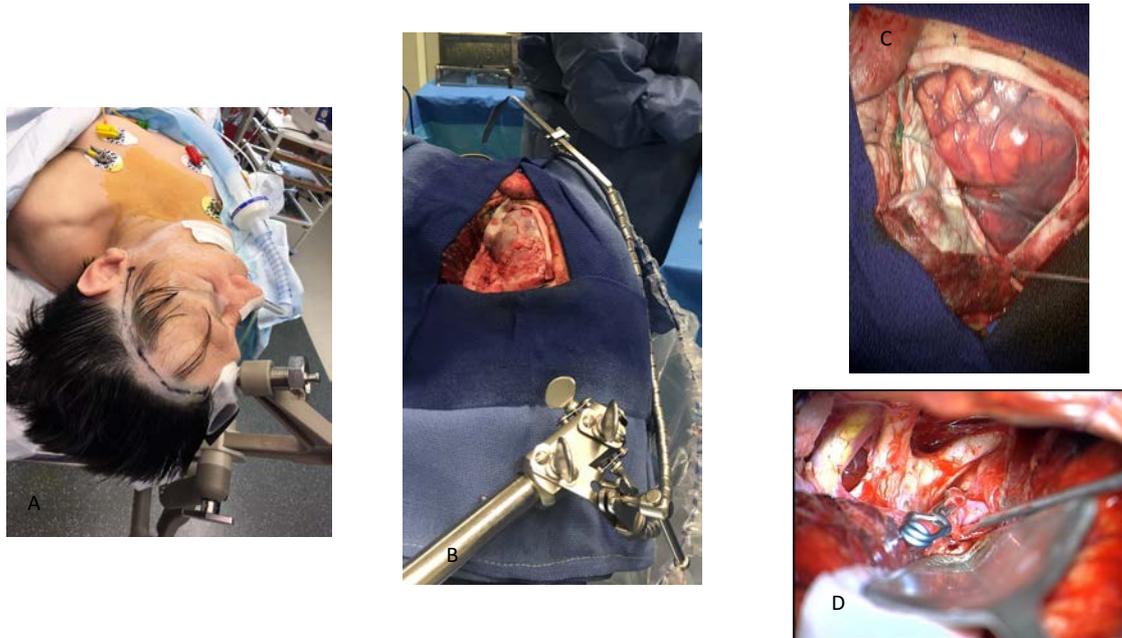
plus d'anévrismes rompus sont traités par embolisation, même en cas d'hématome expansif, avec une évacuation secondaire de l'hématome (22). Cette tendance se vérifie en France où le nombre de centres avec une équipe de neurochirurgiens vasculaires experts est en diminution.

La chirurgie consiste, par le biais d'un abord fronto-ptérial, à aborder la vallée sylvienne pour évacuer l'hématome et sécuriser l'anévrisme, via un clip chirurgical au collet de celui-ci pour tenter de restaurer une anatomie physiologique.

L'embolisation consiste, par un abord vasculaire via un petit cathéter, à cathétériser l'anévrisme pour y introduire des coils, implants constitués de fil métallique très souple visant à combler l'anévrisme pour l'oblitérer.



*Figure 5 Schémas du traitement d'un anévrisme intra-crânien, à gauche chirurgical, à droite endovasculaire pour coiling (13)*



*Figure 6 Traitement chirurgical d'une HCM. A : installation du patient tête surélevée. B : Taille d'un volet ptérial large avec mise en place de l'écarteur avant ouverture de la dure-mère. C : Ouverture de la dure-mère avec mise en évidence d'un œdème cérébral. D : Mise en place du clip sur l'anévrysme*

Dans la littérature, jusqu'à deux tiers des HCM sont traitées par chirurgie, faisant de cette pathologie, malgré l'émergence du traitement endovasculaire, une pathologie nécessitant une expertise chirurgicale (16). En effet, l'évacuation de l'hématome permet dans le même temps la sécurisation de l'anévrysme. Cependant cette approche thérapeutique nécessite un apprentissage long en raison de la difficulté chirurgicale inhérente au saignement, qui rend la dissection vasculaire parfois difficile, et de l'augmentation de la pression intra-crânienne rendant la détente cérébrale compliquée. Il existe de plus un risque de resaignement per-opératoire avec parfois nécessité d'un clampage vasculaire en amont de l'anévrysme pour limiter le saignement le temps du clippage de l'anévrysme (23).

Dans l'étude ISAT, portant sur 2143 malades présentant un anévrysme rompu, pour les patients chez qui les deux traitements sont possibles, le traitement endovasculaire permet une diminution de la mortalité et de la dépendance à 1 an. Cependant, il existe un risque de resaignement plus important. Néanmoins les patients traités par voie endovasculaire étaient cliniquement moins graves à leur prise en charge (20).

De plus, certains centres proposent, en raison du risque chirurgical, une embolisation pour sécurisation de l'anévrisme puis une évacuation de l'hématome par voie chirurgicale avec de bons résultats (24) (22). A noter que l'adjonction dans des situation des traitements anti thrombotiques nécessaires au traitement par voie endovasculaire est à risque de majorer l'HIP et donc de majorer la morbi-mortalité.

## **9 Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les facteurs prédictifs de mauvais devenir fonctionnel ou de décès chez les patients atteints d'une HCM.

Cette étude a plusieurs objectifs secondaires :

- Identifier un sous-groupe de patients trop grave cliniquement pour envisager un traitement chirurgical ou endovasculaire avec une évolution vers le décès
- Déterminer un volume ou une localisation d'hématome qui change le devenir des patients
- Tenter d'identifier dans quels sous-groupes de patients le traitement endovasculaire est plus souhaitable que le traitement chirurgical et inversement.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Notre étude s'intéresse aux patients victimes d'une HCM par rupture d'un anévrisme de la circulation cérébrale antérieure pris en charge au CHU de Lille par le biais de la garde de neurochirurgie sur trois années consécutives.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective observationnelle.

Critères d'inclusion :

L'ensemble des patients admis au CHU de Lille pour une HCM de 2017 à 2019, quelle que soit la taille de l'hématome associé à celle-ci. L'anévrisme devait avoir une localisation sur la circulation cérébrale antérieure. Les patients ayant un hématome sous-dural aigu (HSDA) ont été également inclus que celui-ci soit isolé ou associé à un HIP.

Critères d'exclusion :

Les patients admis pour une HSA anévrysmale sans HIP à la prise en charge, les HCM par rupture d'un anévrisme de la circulation cérébrale postérieure.

Les patients ont été comparés selon le décès ou non et leur statut *mRs* à 1 an, qui reflète l'évaluation de leur devenir fonctionnel. Les patients vivants ont été dichotomisés entre *mRs* > 2 (considéré comme un mauvais statut clinique bien que les patients *mRs* 3 soient capables de marcher sans aide) et *mRs* ≤ 2 (considéré comme un bon statut clinique avec la récupération d'une autonomie dans les activités de la vie quotidienne).

Grade	Original RS <sup>1</sup>	mRS <sup>2</sup>
0	NA	No symptoms at all
1	No significant disability: able to carry out all usual duties	No significant disability: despite symptoms, able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability: unable to carry out some of previous activities but able to look after own affairs without assistance	Slight disability: unable to perform all previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help but able to walk without assistance	Moderate disability: requiring some help but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance	Moderately severe disability: unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability: bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention	Severe disability: bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	NA	Death*

Figure 7: Rankin score initial et Rankin score modifié (25)

Le volume de l'hématome a été calculé selon la méthode  $A \times B \times C / 2$  (méthode de Kothari) (26). En effet, cette méthode permet une bonne approximation du volume de l'hématome. Bien qu'elle ait tendance à surestimer une partie du volume des hématomes, elle est utilisable en pratique courante de manière rapide. Les hématomes sont mesurés en mL.

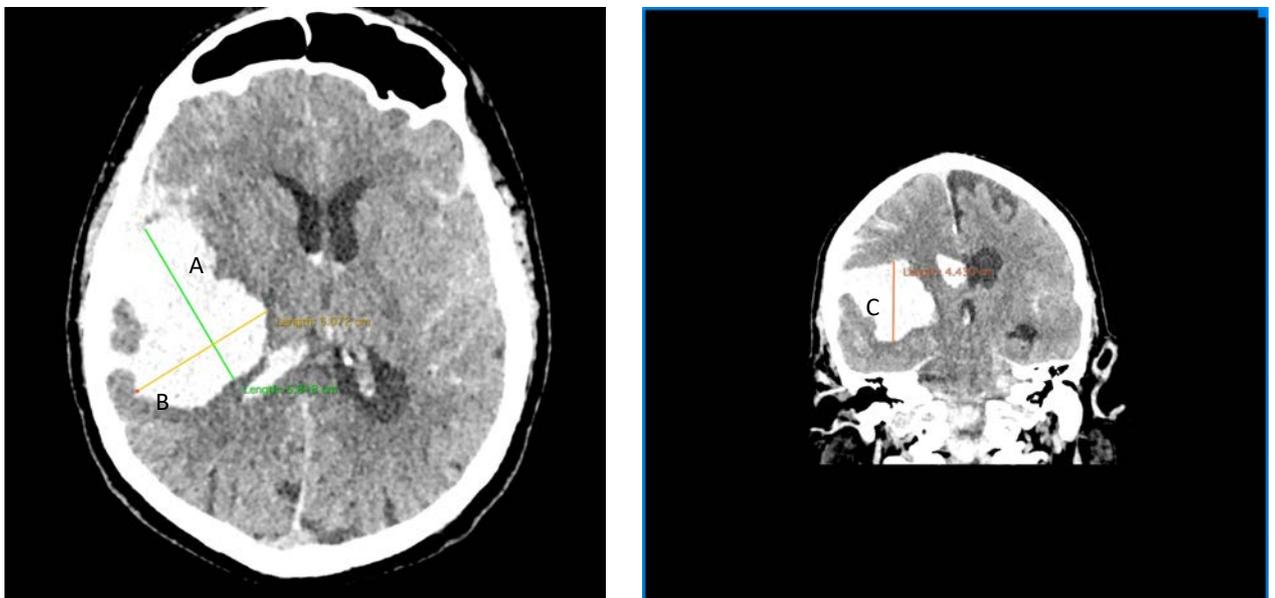
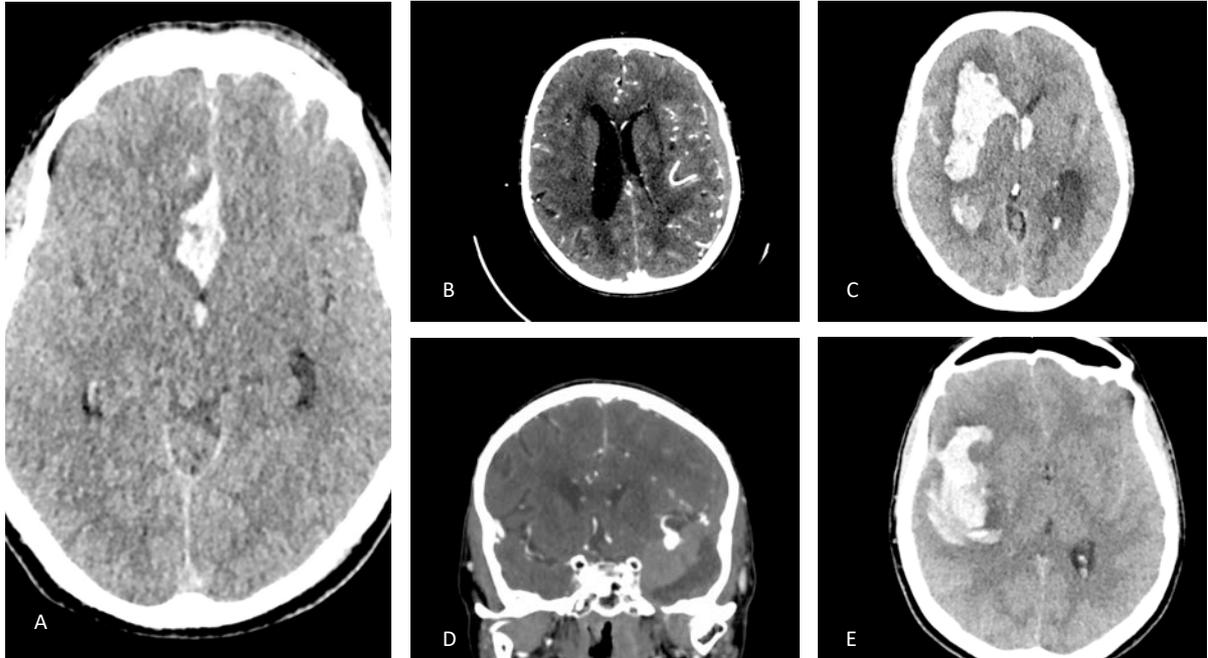


Figure 8: Méthode de Kothari pour calcul du volume de l'hématome. A plus grande longueur de l'hématome dans le plan axial, B plus grande longueur perpendiculaire, C hauteur de l'hématome en frontal

Les hématomes ont été classés selon leur localisation en frontal, temporal, de la vallée sylvienne, profond et HSDA. Dans le cas de volumineux hématomes, avec atteinte des structures profondes (noyaux gris centraux ou capsulaire), la localisation profonde a été retenue.



*Figure 9 : Localisations des hématomes, A : Frontal, B : HSDA, C : Profond, D : Temporal, E : Vallée sylvienne*

L'hydrocéphalie et l'hémorragie intra-ventriculaire ont été classées en plusieurs sous-groupes : absence d'hydrocéphalie, dilatation ventriculaire, contamination, inondation ventriculaire et tamponnade.

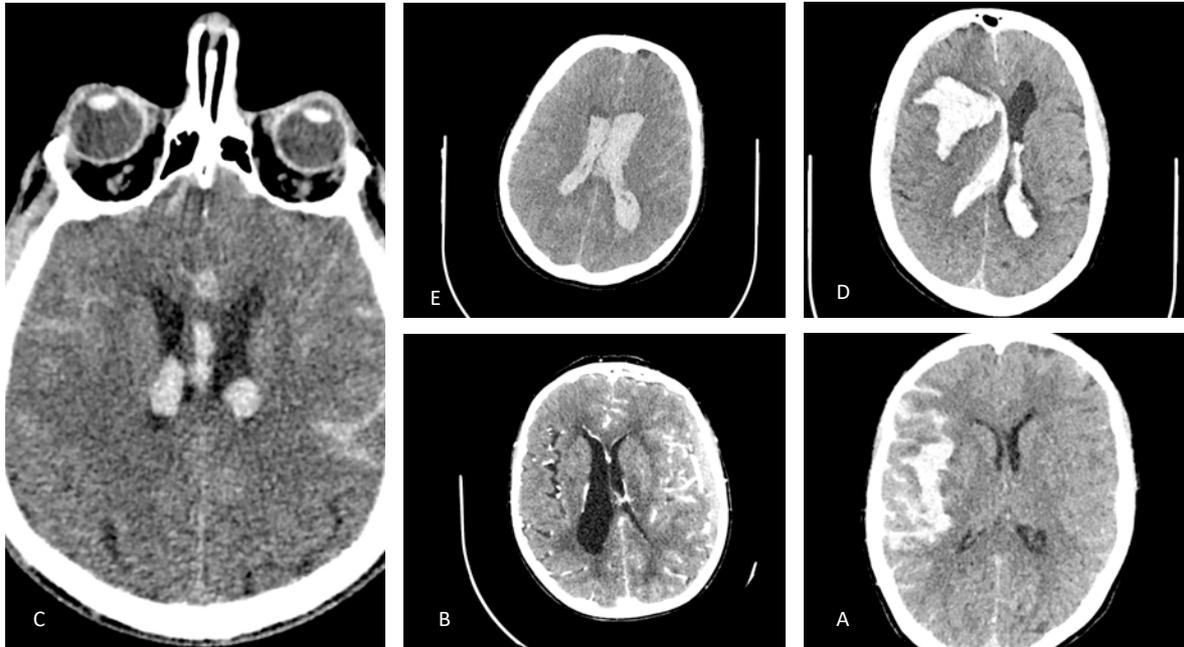


Figure 10 : Classification hydrocéphalie, A : Absence, B : Dilatation Ventriculaire, C : Contamination ventriculaire, D : Inondation ventriculaire, E : Tamponnade ventriculaire

L'ensemble des durées a été calculé en jours.

Notre critère principal d'intérêt est le *mRs* à 1 an, reflet (bien qu'imparfait) de l'état général du patient.

Nos critères secondaires d'intérêt sont le décès, la taille et le volume des hématomes, les traitements entrepris ou non.

## 2 Patients et données

Les patients ont été recrutés au CHU de Lille parmi l'ensemble des admis dans le service de neurochirurgie et de réanimation neurochirurgicale avec le diagnostic d'HSA ou d'anévrisme rompu de 2017 à 2019. Seuls les patients avec une HCM quel que soit la volume de l'anévrisme, ont été inclus dans l'étude. Les patients admis au déchocage chirurgical mais présentant un état clinique trop sévère pour être pris en charge en réanimation neurochirurgicale ou ayant présenté une évolution rapidement défavorable ont également été inclus.

Les données recueillies par chaque patient sont :

- L'âge
- Le tabagisme
- L'hypertension artérielle
- Le WFNS à la prise en charge
- La présence d'une mydriase uni ou bilatérale ou son absence
- Le volume des hématomes et leur localisation selon la classification listée ci-dessus, ainsi que la présence d'un HSDA associé
- La localisation et la taille des anévrismes
- Une myocardopathie de stress à la prise en charge
- Un vasospasme à la prise en charge, un vasospasme symptomatique et l'ischémie cérébrale retardée
- L'hydrocéphalie et la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe
- Le traitement réalisé ou non avec son délai de réalisation, le pourcentage de rupture prématurée et de clampage proximal
- La durée en jours du coma, de la DVE, et du séjour en réanimation
- Le *mRs* à la sortie de réanimation et à 1 an
- Les séquelles neurologiques
- Le décès

### **3 Analyse de données**

Concernant l'analyse des données, celle-ci a été réalisée principalement en comparant les patients décédés par rapport aux vivants et ceux dont le *mRs* à 1 an est  $> 2$  comparativement à ceux dont le *mRs* est  $\leq 2$ . De plus les patients n'ayant pu être traités ont également été comparés aux patients traités.

Les facteurs tels que le WFNS à la prise en charge, le volume de l'hématome, sa localisation, l'hydrocéphalie, la myocardiopathie à la prise en charge, la présence d'un HSDA, la mydriase ont été analysés pour voir si ces facteurs sont corrélés au devenir des patients. Des sous-groupes d'hématomes ont également été comparés pour estimer un volume à partir duquel le devenir des patients est potentiellement plus sombre.

Les durées moyennes de séjour en réanimation ainsi que de dérivation ventriculaire ont été calculées.

Une analyse descriptive concernant le vasospasme à la prise en charge, la survenue d'un vasospasme symptomatique et d'une ischémie cérébrale retardée a été réalisée.

Concernant les séquelles à la suite de cet évènement, celles-ci ont été évaluées à partir des données dans les courriers de consultation à 1 an, ces données n'ont pas été analysées mais décrites. A noter qu'il n'existait que très rarement un bilan neuropsychologique permettant d'évaluer finement les troubles cognitifs.

## **4 Analyse statistique**

### **4.1 Analyses univariées**

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités sont exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne.

Les durées sont exprimées en jours, le volume en mL, les tailles en mm.

## **4.2 Analyses bivariées**

L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test exact de Fisher ou du  $\text{Khi}^2$  selon les effectifs.

L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

## **4.3 Analyses multivariées**

Les relations entre les covariables candidates et une variable binaire sont modélisées et testées à l'aide d'une régression logistique. Les résultats sont exprimés en termes d'odds ratio (OR) assorti d'un intervalle de confiance à 95 %.

Les covariables retrouvées dans la littérature ont été incluses dans l'analyse.

## **4.4 Significativité**

Les tests statistiques sont bilatéraux. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5 %. Les intervalles de confiance sont calculés à 95 %.

# Résultats

## 1 Analyse descriptive

### 1.1 Description des patients à leur prise en charge

#### 1.1.1 Variables quantitatives

Table 1 Analyse descriptive des variables quantitatives des patients à leur prise en charge

	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n
Age	53.4 (11.4)	55.0 [44.2; 63.0]	29.0	79.0	102
Taille anévrysme	8.73 (4.58)	7.70 [5.00; 11.2]	1.50	26.0	100
Volume hématome	23.6 (22.6)	15.7 [5.20; 36.6]	0.600	98.0	97

#### 1.1.2 Variables qualitatives

Table 2 Analyse descriptive des variables qualitatives des patients à leur prise en charge

		n (%)
Sexe	F	62 (61 %)
	M	40 (39 %)
HTA	Absence	66 (65 %)
	Présence	35 (35 %)
	NA	1 (>1 %)
Tabagisme	Non Fumeur	58 (57 %)
	Fumeur	42 (41 %)
	NA	2 (2 %)

Hydrocéphalie	Absence	27 (26 %)
	Dilatation ventriculaire	7 (6.9 %)
	Contamination ventriculaire	38 (37 %)
	Inondation ventriculaire	23 (23 %)
	Tamponnade ventriculaire	7 (6.9 %)
Localisation anévrisme	ACM	41 (40 %)
	AcA	38 (37 %)
	ACI terminaison	9 (8.8 %)
	Péri-calleux	5 (4.9 %)
	ApC	4 (3.9 %)
	Carotido-ophtalmique	2 (2 %)
	Pas d'identification	2 (2 %)
	ACA	1 (0.98 %)
Localisation hématome	Frontal	47 (46 %)
	Temporal	14 (14 %)
	Vallée sylvienne	14 (14 %)
	Profond	22 (22 %)
	HSDA	5 (4.9 %)
Mydriase	Absence	84 (82 %)
	Unilatérale	14 (14 %)
	Bilatérale	4 (3.9 %)
Myocardiopathie de stress	Absence	87 (85 %)
	Présence	15 (15 %)
Vasospasme à la prise en charge	Absence	94 (92 %)
	Présence	8 (7.8 %)
WFNS prise en charge	1	17 (17 %)

2	13 (13 %)
3	9 (8.8 %)
4	26 (25 %)
5	37 (36 %)

Concernant les caractéristiques des patients à leur prise en charge, on remarque une gravité clinique importante avec plus de 50 % des patients WFNS 4 ou 5 témoignant d'une altération de l'état de vigilance franche. De même, une hydrocéphalie est présente dans plus de 50 % des cas avec la nécessité le plus souvent de mise en place d'une dérivation ventriculaire externe.

Les localisations anévrysmales les plus souvent rencontrées étant l'ACM et l'ACA, les hématomes frontaux représentent quasiment 50 % des localisations.

Le volume de l'hématome présente une forte disparité, cependant le volume médian est à 15 mL, ce qui atteste du fait que dans la moitié des cas l'hématome est de taille modérée ou petite, avec un effet de masse moindre.

Dans 15 % des cas il existe une myocardopathie de stress à la prise en charge, avec une instabilité hémodynamique majeure et des troubles du rythme cardiaque pouvant conduire à un arrêt cardiaque.

## 1.2 Description des patients après traitement et séjour en réanimation

### 1.2.1 Variables quantitatives

*Table 3 Analyse descriptive des variables quantitatives des patients après traitement et séjour en réanimation*

moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n
-------------------------	---------------------	-----	-----	---

---

Délai entre diagnostic et prise en charge	1.10 (2.14)	0 [0; 2.00]	0	18.0	92
Durée coma	13.7 (17.9)	9.00 [1.00; 21.0]	0	140	102
Durée DVE	12.91			23.0	38
Durée séjour réanimation	29.2 (31.1)	15.5 [8.00; 46.5]	0	144	102

## 1.2.2 Variables qualitatives

*Table 4 Analyse descriptive des variables qualitatives des patients après traitement et séjour en réanimation*

		n (%)
Décès	Non	65 (64 %)
	Oui	37 (36 %)
Chirurgie/Embolisation	Pas de traitement	15 (15 %)
	Embolisation	35 (34 %)
	Chirurgie	50 (49 %)
	Traitement combiné	2 (2 %)
DVE	Non	64 (63 %)
	Oui	38 (37 %)
DVP	Non	93 (91 %)
	Oui	9 (8.8 %)
Ischémie cérébrale retardée	Absence	77 (75 %)
	Présence	25 (25 %)
<i>mRs</i> à 1 an	<i>mRs</i> ≤2	41 (41 %)

	<i>mRs</i> >2	58 (59 %)
<i>mRs</i> sortie réanimation	0	3 (2.9 %)
	1	4 (3.9 %)
	2	11 (11 %)
	3	9 (8.8 %)
	4	27 (26 %)
	5	12 (12 %)
	6	36 (35 %)
Vasospasme symptomatique	0	84 (82 %)
	1	18 (18 %)
Séquelles motrices	Non	36 (55 %)
	Oui	29 (45 %)
Séquelles neurocognitives	Non	27 (42 %)
	Oui	38 (58 %)

Les HCM sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante.

Parmi notre cohorte, 36 % des patients sont décédés pendant leur séjour en réanimation neurochirurgicale ou au déchoquage chirurgical. Les patients vivants ont un *mRs* > 2 dans 59 % des cas soit une dépendance pour la réalisation de l'ensemble des actes de la vie quotidienne avec des séquelles motrices dans près de la moitié des cas et des séquelles neurocognitives retrouvées à la consultation dans près de 60 % des cas. De plus près de 38 % des patients ont un *mRs* à 4 ou 5 à la sortie de réanimation ce qui représente une dépendance importante.

Le vasospasme symptomatique et l'ischémie cérébrale retardée touchent quasiment 1 patient sur 4, ce qui témoigne des effets des *EBI* à la phase initiale.

Malgré un taux d'hydrocéphalie à la prise en charge de près de 75 % seuls 38 % des patients sont dérivés. De plus près de 1 patients sur 10 seront atteints d'une hydrocéphalie chronique post-hémorragie méningée à avec nécessité de la mise en place d'une DVP.

Concernant les traitements, dans 15 % des cas l'état clinique du patient n'a pas permis de lui proposer un traitement pour sécurisation de l'anévrisme et/ou évacuation de l'anévrisme en raison de son état clinique trop grave. Dans notre centre la prise en charge combinée demeure une modalité de traitement très minoritaire avec seulement 2 procédures réalisées. De plus, pour le traitement chirurgical, le taux de rupture prématurée est de 14 % de rupture prématurée et le taux de clampage proximal de 22 %.

## 2 Analyses bivariées

### 2.1 Fonction du décès

Table 5 Analyses bivariées en fonction du décès

		Vivant (n = 65)	Décès (n = 37)	n	p	Test
Volume hématome, moyenne (écart-type)		22.1 (22.5 )	26.3 (23.0 )	9 7	0.15	Mann- Whitney
Hydrocéphalie, n	Absence	19 (29 %)	8 (22 %)	2 7	<b>0.017</b>	Fisher
	Dilatation ventriculaire	6 (9.2 %)	1 (2.7 %)	7	-	-
	Contamination ventriculaire	28 (43 %)	10 (27 %)	3 8	-	-

	Inondation ventriculaire	8 (12 %)	15 (41 %)	2 3	-	-
	Tamponnade ventriculaire	4 (6.2 %)	3 (8.1 %)	7	-	-
Localisation hématome, n	Frontal	31 (48 %)	16 (43 %)	4 7	0.54	Fisher
	Temporal	11 (17 %)	3 (8.1 %)	1 4	-	-
	Vallée sylvienne	8 (12 %)	6 (16 %)	1 4	-	-
	Profond	13 (20 %)	9 (24 %)	2 2	-	-
	HSDA	2 (3.1 %)	3 (8.1 %)	5	-	-
Mydriase, n	Absence	58 (89 %)	26 (70 %)	8 4	<b>0.046</b>	Fisher
	Unilatérale	6 (9.2 %)	8 (22 %)	1 4	-	-
	Bilatérale	1 (1.5 %)	3 (8.1 %)	4	-	-
Myocardiopathie de stress, n	Absence	62 (95 %)	25 (68 %)	8 7	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Présence	3 (4.6 %)	12 (32 %)	1 5	-	-
WFNS prise en charge, n	1	16 (25 %)	1 (2.7 %)	1 7	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	2	10 (15 %)	3 (8.1 %)	1 3	-	-
	3	7 (11 %)	2 (5.4 %)	9	-	-

4	21 (32 %)	5 (14 %)	2	-	-
			6		
5	11 (17 %)	26 (70 %)	3	-	-
			7		

Il n'existe pas de différence statistiquement significative avec les patients vivants et décédés en ce qui concerne la localisation et le volume de l'hématome.

On retrouve quatre facteurs pronostiques de décès significatifs : la présence d'une mydriase à la prise en charge, la myocardopathie de stress, l'hydrocéphalie et le WFNS à la prise en charge.

## 2.2 Fonction du *mRs* à 1 an

Table 6 Analyses bivariées en fonction du *mRs*

		<i>mRs</i> ≤ 2	<i>mRs</i> > 2	n	p	test
		(n = 41)	(n = 58)			
Volume		15.5 (16.	29.2 (24.	94	<b>&lt;0.01</b>	Mann-
hématome, moyenne		1)	9)			Whitney
(écart-type)						
Hydrocéphalie, n	Absence	16 (39 %)	10 (17 %)	26	<b>0.033</b>	Fisher
	Dilatation	4 (9.8 %)	2 (3.4 %)	6	-	-
	ventriculaire					
	Contamination	14 (34 %)	23 (40 %)	37	-	-
	ventriculaire					
	Inondation	5 (12 %)	18 (31 %)	23	-	-
	ventriculaire					
	Tamponnade	2 (4.9 %)	5 (8.6 %)	7	-	-
	ventriculaire					

Localisation hématome, n	Frontal	23 (56 %)	23 (40 %)	46	0.058	Fisher
	Temporal	8 (20 %)	6 (10 %)	14	-	-
	Vallée sylvienne	5 (12 %)	8 (14 %)	13	-	-
	Profond	5 (12 %)	16 (28 %)	21	-	-
	HSDA	0 (0 %)	5 (8.6 %)	5	-	-
Mydriase, n	Absence	40 (98 %)	41 (71 %)	81	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	Unilatérale	1 (2.4 %)	13 (22 %)	14	-	-
	Bilatérale	0 (0 %)	4 (6.9 %)	4	-	-
Myocardiopathie de stress, n	Absence	38 (93 %)	47 (81 %)	85	0.1	Chi2
	Présence	3 (7.3 %)	11 (19 %)	14	-	-
Sous-groupes Hématome, n	<30 mL	31 (76 %)	33 (57 %)	64	<b>0.015</b>	Fisher
	30-45 mL	8 (20 %)	8 (14 %)	16	-	-
	45-60 mL	2 (4.9 %)	4 (6.9 %)	6	-	-
	>60 mL	0 (0 %)	8 (14 %)	8	-	-
	HSDA	0 (0 %)	5 (8.6 %)	5	-	-
WFNS prise en charge, n	1	17 (41 %)	0 (0 %)	17	<b>&lt;0.00 1</b>	Fisher
	2	5 (12 %)	7 (12 %)	12	-	-
	3	6 (15 %)	3 (5.2 %)	9	-	-
	4	8 (20 %)	17 (29 %)	25	-	-

5                    5 (12 %)    31 (53 %)    36    -                    -

Concernant le *mRs* à 1 an, on remarque une différence statistiquement significative sur 4 facteurs entre les patients avec un *mRS* ≤2 et les patients avec un *mRS* >2. Ces facteurs sont l'état clinique à la prise en charge, représenté par le WFNS à la prise en charge, la mydriase, le volume des hématomes et l'hydrocéphalie.

En ce qui concerne le volume des hématomes, on remarque une différence sur l'analyse en sous-groupe : les patients avec un *mRS* ≤2 ayant un volume d'hématome plus petit et aucun patient dont le *mRs* à 1 an est inférieur à 2 n'a d'hématome > 60 mL. La localisation n'a pas d'impact sur le *mRS*.

Pour la cardiomyopathie de stress, il n'existe pas de différence sur le devenir fonctionnel contrairement au décès.

### 2.3 Impact de la gravité clinique, du volume et de la localisation des hématomes sur le traitement

Table 7 Analyses des différents facteurs selon le traitement ou son absence

		Pas de traitement (n = 15)	Embolisation (n = 35)	Chirurgie (n = 50)	Traitement combiné (n = 2)	n	p	test
Volume hématome, moyenne (écart-type)		20.8 (25.3)	7.26 (7.27)	35.9 (22.0)	17.7 (14.6)	9	<b>&lt;0.001</b>	Kruskal-Wallis
Localisation hématome, n	Frontal	8 (53 %)	31 (89 %)	7 (14 %)	1 (50 %)	4	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	Temporal	1 (6.7 %)	2 (5.7 %)	11 (22 %)	0 (0 %)	1		
	Vallée Sylvienne	1 (6.7 %)	0 (0 %)	12 (24 %)	1 (50 %)	4	-	-

	Profond	4 (27 %)	0 (0 %)	18 (36 %)	0 (0 %)	2 2	-	-
	HSDA	1 (6.7 %)	2 (5.7 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	5	-	-
Sous-groupe Hématome, n	<30 mL	11 (73 %)	32 (91 %)	20 (40 %)	2 (100 %)	6 5	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	30-45 mL	2 (13 %)	1 (2.9 %)	14 (28 %)	0 (0 %)	1 7	-	-
	45-60 mL	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (12 %)	0 (0 %)	6	-	-
	> 60 mL	1 (6.7 %)	0 (0 %)	8 (16 %)	0 (0 %)	9	-	-
	HSDA	1 (6.7 %)	2 (5.7 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	5	-	-
WFNS prise en charge, n	1	1 (6.7 %)	8 (23 %)	8 (16 %)	0 (0 %)	1 7	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	2	2 (13 %)	6 (17 %)	3 (6 %)	2 (100 %)	1 3	-	-
	3	0 (0 %)	4 (11 %)	5 (10 %)	0 (0 %)	9	-	-
	4	0 (0 %)	8 (23 %)	18 (36 %)	0 (0 %)	2 6	-	-
	5	12 (80 %)	9 (26 %)	16 (32 %)	0 (0 %)	3 7	-	-

Concernant les modalités de traitement, on observe dans le groupe des patients traités par embolisation un volume moyen d'hématome plus petit, un meilleur grade clinique et dans plus de 90 % des cas un hématome frontal. Pour les patients n'ayant pas été traités, le grade clinique est élevé dans 4 cas sur 5 avec un WFNS à 5 à la prise en charge.

Quasiment l'ensemble des hématomes profonds et de la vallée sylvienne ont été traités chirurgicalement, de même que quasiment tous les hématomes dont le volume excède 45 mL. Pour les patients présentant ce type d'hématome mais non opérés, aucun traitement n'a été réalisé.

## 2.4 Analyses bivariées chez les patients traités ou non

Table 8 Analyses bivariées selon le traitement ou son absence

		Pas de traitement (n = 15)	Traitement (n = 87)	n	p	test
Volume hématome, médiane [Q25- 75]		10.6 [7.08; 25.5]	17.0 [4.95; 36.8]	97	0.59	Mann- Whitney
Hématome profond, n	Non	11 (73 %)	69 (79 %)	80	0.73	Fisher
	Oui	4 (27 %)	18 (21 %)	22	-	-
HSDA, n	Non	13 (87 %)	75 (86 %)	88	1	Fisher
	Oui	2 (13 %)	12 (14 %)	14	-	-
Hydrocéphalie, n	Absence	2 (13 %)	25 (29 %)	27	0.062	Fisher
	Dilatation ventriculaire	0 (0 %)	7 (8 %)	7	-	-
	Contamination ventriculaire	4 (27 %)	34 (39 %)	38	-	-
	Inondation ventriculaire	8 (53 %)	15 (17 %)	23	-	-
	Tamponnade ventriculaire	1 (6.7 %)	6 (6.9 %)	7	-	-
Localisation hématome, n	Frontal	8 (53 %)	39 (45 %)	47	0.75	Fisher
	Temporal	1 (6.7 %)	13 (15 %)	14	-	-
	Vallée Sylvienne	1 (6.7 %)	13 (15 %)	14	-	-
	Profond	4 (27 %)	18 (21 %)	22	-	-
	HSDA	1 (6.7 %)	4 (4.6 %)	5	-	-
Mydriase, n	Absence	10 (67 %)	74 (85 %)	84	<b>0.01</b>	Fisher
	Unilatérale	2 (13 %)	12 (14 %)	14	-	-

	Bilatérale	3 (20 %)	1 (1.1 %)	4	-	-
Myocardiopathie de stress, n	Absence	8 (53 %)	79 (91 %)	87	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	Présence	7 (47 %)	8 (9.2 %)	15	-	-
Sous-groupe Hématome, n	<30 mL	11 (73 %)	54 (62 %)	65	0.92	Fisher
	30-45 mL	2 (13 %)	15 (17 %)	17	-	-
	45-60 mL	0 (0 %)	6 (6.9 %)	6	-	-
	> 60 mL	1 (6.7 %)	8 (9.2 %)	9	-	-
	HSDA	1 (6.7 %)	4 (4.6 %)	5	-	-

Il existe une différence statistiquement significative pour deux facteurs concernant le traitement : la présence d'une mydriase et d'une myocardiopathie de stress à la prise en charge. Il n'y a pas de différence statistique concernant le volume ou la localisation de l'hématome.

### 3 Analyses multivariées

#### 3.1 En fonction du décès

*Table 9 Analyse multivariée sur les facteurs influençant le décès*

		Odds-Ratio	p
Volume hématome		1.02 [0.998; 1.04]	0.085
Hydrocéphalie dérivée	Présence vs Absence	3.83 [1.43; 10.9]	<b>&lt;0.01</b>
Myocardiopathie de stress	Présence vs Absence	11.4 [3.04; 57.6]	<b>&lt;0.001</b>

Au risque de 5 %, en ajustant sur DVE et Myocardiopathie de stress, nous n'avons pas pu montrer de relation statistiquement significative entre Décès et Volume de

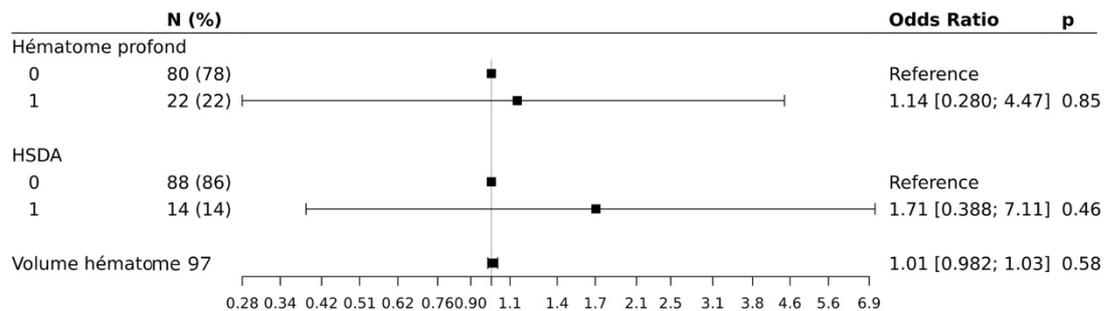
l'hématome. Le décès est lié significativement avec une hydrocéphalie dérivée et une myocardiopathie de stress à la prise en charge.

- La proportion de décès est plus élevée lorsqu'il existe une hydrocéphalie dérivée que lorsqu'il n'y a pas d'hydrocéphalie (OR = 3.83; p = **<0.01**)
- La proportion de décès est plus élevée lorsque qu'une myocardiopathie de stress est présente à la prise en charge que lorsqu'il n'y en a pas (OR = 11.4; p **<0.001**)

*Table 10 Analyse multivariée sur le rôle des hématomes sur le décès*

		Odds-Ratio	p
Volume hématome		1.01 [0.982; 1.03]	0.58
Hématome profond	1 vs 0	1.14 [0.280; 4.47]	0.85
HSDA	1 vs 0	1.71 [0.388; 7.11]	0.46

Au risque de 5 %, en ajustant sur Hématome profond et HSDA, nous n'avons pas pu montrer de relation statistiquement significative entre Décès et Volume d'hématome.



*Figure 11 Forest Plot sur le rôle des hématomes dans la survenue du décès*

### 3.2 En fonction du mRs

Table 11 Analyse multivariée sur le rôle des différents facteurs sur le devenir fonctionnel

		Odds-Ratio	p
Volume hématome		1.04 [1.01; 1.08]	<b>0.012</b>
Hydrocéphalie dérivée	Présence vs Absence	3.84 [1.43; 10.3]	<b>&lt;0.01</b>
Hématome profond	Présence vs Absence	1.05 [0.236; 4.66]	0.95
Myocardiopathie de stress	Présence vs Absence	3.23 [0.743; 14.1]	0.12

Au risque de 5 %, en ajustant sur DVE, Hématome profond et Myocardiopathie de stress, il existe une relation statistiquement significative entre  $mRs > 2$  et Volume d'hématome.  $mRs > 2$  est également lié significativement avec hydrocéphalie dérivée.

- Volume d'hématome favorise  $mRs > 2$  ( $p = \mathbf{0.012}$ ) : lorsque Volume d'hématome augmente de 1 unité(s) (par exemple passe de 24 à 25), la cote de  $mRs > 2 = 1$  est multipliée en moyenne par 1.04.
- La proportion de  $mRs > 2$  est plus élevée lorsqu'il existe une hydrocéphalie dérivée (OR = 3.84;  $p = \mathbf{<0.01}$ )

# Discussion

Cette étude a permis d'identifier que le volume de l'hématome est lié non pas au décès mais au devenir fonctionnel des patients. De plus l'hydrocéphalie par l'augmentation de la pression intracrânienne est également un déterminant de la morbi-mortalité.

Les patients atteints de cardiomyopathie de stress à la prise en charge sont particulièrement sujets à une mortalité précoce, l'absence de traitement de l'anévrisme en raison d'une impossibilité d'instabilité hémodynamique ne permettant pas d'envisager un traitement chirurgical ou endovasculaire.

Enfin, le traitement demeure avant tout chirurgical pour les volumineux hématomes chez les patients avec un mauvais grade clinique. Le traitement endovasculaire est plus propice dans les cas d'hématomes de faible volume frontal en raison d'une problématique moindre liée au volume et à la localisation de l'anévrisme.

## 1 Discussion des résultats

### 1.1 Comparaison de notre cohorte à la littérature à la prise en charge

L'âge moyen de nos patients (53.4 ans) se rapproche des caractéristiques qu'on retrouve dans la littérature (21)(16)(14). Concernant le tabac et l'HTA, les données sont hétéroclites mais une méta-analyse retrouve une proportion de fumeurs et d'hypertendus plus importante que dans notre série, avec 60.1 % contre 41 % pour les fumeurs et 41.4 contre 35 % pour les hypertendus (14). Cette différence peut s'expliquer potentiellement par notre recueil d'informations ou par un suivi médical moins important dans notre série.

Concernant la localisation des anévrysmes on retrouve dans notre série une majorité d'anévrysmes localisés au niveau de l'ACM, de l'AcA et de l'ACA, ce qui est concordant avec les données de la littérature bien que dans la littérature la dichotomie entre AcA et ACA ne soit pas faite (14)(16). Ces localisations peuvent être peut-être expliquées par un dôme anévrysmal plus volontiers enchâssé dans le parenchyme adjacent, le lobe frontal pour les anévrysmes de l'AcA et lobe temporal ou frontal selon l'orientation pour les anévrysmes de l'ACM.

En ce qui concerne la localisation des hématomes, bien que notre classification soit différente de celle de la littérature, on retrouve bien une prépondérance chez nos patients des hématomes frontaux, avec un taux d'hématomes de la vallée sylvienne inférieur à 20 % (16). De même le taux d'HSDA demeure inférieur à 5 % (17). Cette localisation des hématomes est directement en lien avec le topographie anévrysmale, par exemple les anévrysmes de l'AcA saignant du fait de leur angio-architecture préférentiellement dans le gyrus rectus.

Le volume moyen des hématomes est variable dans la littérature. Le volume dans notre cohorte est de 23.6 mL contre 11.0 mL retrouvé dans l'article de Gruder et al. (16), 33.3 mL dans l'étude de Zhang et al. (18). La variabilité de la taille moyenne des hématomes peut peut-être s'expliquer par les critères d'inclusion, certaines études ne prenant pas en compte les hématomes de faible volume d'où un volume moyen plus élevé.

La gravité clinique à la prise en charge varie selon les études. Cependant on observe dans la littérature comme dans notre cohorte une gravité franche à la prise en charge des patients victimes d'une HCM avec dans la majorité des cas un WFNS à 4 ou 5. Cette gravité clinique est plus importante dans toutes les études que pour les HSA sans HIP associé (14)(21).

Le taux d'hydrocéphalie dans notre cohorte est de 74 % avec un taux d'hémorragie intra-ventriculaire de près de 67 %, taux très proche d'une méta-analyse portant sur 1120 patients (58.7 %) (14). Ce taux élevé d'hydrocéphalie et d'hémorragie intra-ventriculaire est lié à une contamination sanguine plus fréquente en cas d'HIP.

Ainsi notre cohorte se rapproche pour la plupart des caractéristiques des malades par rapport aux cohortes dans la littérature.

## 1.2 Volume et localisation de l'hématome

La problématique surajoutée dans les HCM demeure le volume de l'hématome et sa localisation, responsables de la gravité clinique. En effet, en plus des *EBI* liés au saignement intracrânien lui-même, l'effet de masse induit par l'hématome et l'œdème péri-lésionnel participent à l'augmentation de la pression intra-crânienne et également à une destruction parenchymateuse et donc à l'ischémie globale. Ainsi Wan et al. (14) ont rapporté 58 % de plus de mauvais devenir comparativement à une HSA sans HIP associée.

Notre étude ne montre pas de lien statistiquement significatif entre le décès et le volume ou la localisation de l'hématome, aucune étude à notre connaissance ne s'est penchée sur la recherche d'un lien entre le décès et ces deux paramètres.

Cependant, nous avons trouvé en analyse bivariée et multivariée un lien entre le volume de l'hématome et le devenir clinique. Ce point demeure controversé dans la littérature. En effet, dans la méta-analyse de Wan et al. (14) il n'est pas retrouvé de lien sur le devenir des patients en fonction du volume des hématomes. De même le volume de l'hématome n'influence pas le devenir pour Nemeto et al. (15) . Certains auteurs trouvent néanmoins un meilleur devenir clinique selon le volume de l'hématome : ainsi, Bruder et al. (16) ont montré que les hématomes de moins de 50 mL ont de meilleures suites. De même Gerner et al. (21) ont montré que les patients victimes d'une HSA anévrysmale avec HIP ont un devenir fonctionnel plus sévère que ceux sans HIP, cette observation indiquant que le volume occupé par l'hématome jouerait un rôle dans le pronostic fonctionnel.

Dans l'analyse en sous-groupes, on observe qu'au-delà de 60 mL aucun malade n'a un  $mRs \leq 2$  et que plus le volume est bas, plus les suites sont simples. Ces résultats étayent le rôle du volume de l'hématome dans le devenir fonctionnel des

patients, l'augmentation du volume ne jouant pas un rôle sur la mortalité mais sur le degré de handicap du malade à distance.

Darkwah Oppong et al. (27) ont proposé un volume de 17 mL à partir duquel il est souhaitable de réaliser une évacuation des hématomes ou une craniectomie décompressive. Ce volume semble raisonnable au vu des résultats de notre cohorte. Le volume médian des hématomes étant de 15 mL et la moitié des patients traités par chirurgie, cette limite semble en adéquation avec nos résultats.

Concernant la localisation de l'hématome, nous n'avons pas retrouvé de différence significative que ce soit sur la mortalité ou le *mRs* à 1 an. Cependant le *mRs* est un reflet imparfait du devenir fonctionnel et nous n'avons pas regardé quelles étaient les séquelles fonctionnelles associées à chacune des localisations.

Dans une étude récente, l'atteinte des structures profondes est associée en analyse multi-variée à un pronostic fonctionnel plus grave que les hématomes lobaires (28). Ainsi notre résultat semble contre-intuitif.

Cependant dans notre classification les hématomes volumineux touchent les structures profondes de manière partielle par contiguïté ce qui est différent des hématomes spontanés profonds, où l'hématome naît directement des structures profondes. Cette différence dans l'atteinte anatomique pourrait expliquer l'absence de différence que l'on retrouve en cas d'hématomes profonds dans notre étude.

Enfin, la présence d'un HSDA seul ou associé n'a pas d'incidence sur la mortalité ou le devenir fonctionnel, ce résultat étant également présent dans l'article de Schuss et al. (17) qui a montré que chez les patients avec une HSA et un HSDA, seul l'état clinique à la prise en charge était prédictif du devenir du patient.

### **1.3 Critères cliniques à la prise en charge**

Le WFNS à la prise en charge est un déterminant majeur du devenir du patient sur le décès et sur le handicap fonctionnel. Plusieurs études corroborent cette observation(15)(14)(16). Il est dans certain cas le seul déterminant retrouvé dans l'évolution ultérieure du patient (14), un WFNS haut représentant un état clinique plus

grave, reflet d'une atteinte parenchymateuse plus sévère et donc de phénomènes physiopathologiques plus graves.

Le mauvais état clinique était dans certaines études un reflet de la présence d'un HIP, les patients avec un HIP ayant une présentation clinique généralement plus sévère (21). Dans notre cohorte, plus de 80 % des patients avaient un  $mRs > 2$  ont un WFNS 4 ou 5 à la prise en charge et 53 % un WFNS 5. Cette gravité clinique se retrouve également dans la série de Wan et al.(14) avec près de 53 % des patients avec une HCM ayant un WFNS 4 ou 5, contre 20 % chez les patients sans HIP.

La présence d'une mydriase est liée au décès et au devenir fonctionnel. En effet la présence d'une mydriase unilatérale traduit le plus souvent un engagement temporal signe d'un effet de masse important et donc d'une PIC élevée participant à l'ischémie globale lors d'une HSA donc de dégâts parenchymateux importants. Cependant, il ne faut pas méconnaître une compression directe du III par un anévrysme postéro-carotidien ou une atteinte directe du III traumatique possible par suite d'une chute secondaire à l'HSA. De même une mydriase bilatérale avec perte du réflexe photomoteur signe un coma profond de niveau mésencéphalique. La présence d'une mydriase est donc corrélée à la gravité du coma et traduit une souffrance cérébrale majeure d'où potentiellement une évolution plus sombre. On observe ainsi dans notre cohorte que près d'un tiers des patients n'ayant pas été traités de leur anévrysme présentait une mydriase uni ou bilatérale à la prise charge.

A contrario, 98 % des patients dont le  $mRs \leq 2$  n'ont pas de mydriase à la prise en charge.

Ainsi, la mydriase est un déterminant majeur du devenir fonctionnel. La question de la prise en charge des patients en mydriase bilatérale se pose au vu de la gravité du tableau clinique en résultant. Parmi nos patients pris en charge en mydriase bilatérale, on retrouve une évolution sombre avec 3 patients sur 4 décédés et aucun présentant un  $mRs < 2$  à 1 an. La question d'une abstention thérapeutique se pose donc d'emblée sur ces patients.

Enfin le dernier facteur clinique demeure la myocardiopathie de stress. Celle-ci résulterait d'une stimulation sympathique avec décharge de catécholamines à l'origine d'une souffrance myocardique avec élévation des troponines, arythmie et anomalies échocardiographiques (10)(29). Ce paramètre n'a pas été étudié dans les études

portant sur les HCM. Elle est présente chez 32 % des patients décédés et chez 47 % des patients non traités. Selon notre analyse multivariée il existe un risque 11,4 fois plus élevé de décès en cas de myocardopathie de stress.

Ainsi, elle est surreprésentée chez les patients les plus graves et constitue l'un des critères les plus importants concernant la survie précoce ou non du patient. Dans notre série, la traduction clinique était une bradycardie extrême allant jusqu'à l'arrêt cardio-circulatoire, ou une instabilité hémodynamique importante. L'atteinte cardiaque durant entre 1 et 3 jours, la possibilité d'un traitement pour sécuriser l'anévrisme est alors compromise par l'instabilité du patient, exposant le patient à un risque accru de resaignement et donc de suites moins favorables. Aussi, il semblerait que les patients avec une atteinte cardiaque soient plus à risque de développer une ischémie cérébrale retardée et des suites défavorables. Cependant, dans notre étude, on ne retrouve pas de différence significative sur le *mRs* à 1 an. En revanche, 19 % des patients avec un *mRs* > 2 ont eu une cardiomyopathie de stress, ce qui représente un contingent non négligeable.

## 1.4 Hydrocéphalie

Le taux d'hydrocéphalie et d'hémorragie intra-ventriculaire diffère selon les études. Dans l'étude de Wan et al. (14) pour 1120 patients inclus avec un HIP, on retrouve une prévalence de 58.7 % d'hémorragie intra-ventriculaire, il est de 66.9 % dans notre série avec une prévalence totale de 73.8 % d'hydrocéphalie. Néanmoins, seulement 37 % de nos patients ont été dérivés, ce qui représente un taux assez faible par rapport à certaines études où un taux de quasiment 90 % est rapporté (21).

Le taux d'hydrocéphalie est statistiquement différent pour les patients décédés versus vivants et pour les patients présentant un *mRs* ≤2 versus >2. En cas d'hydrocéphalie dérivée on retrouve la même différence significative pour le *mRs*, avec un OR de 3.84 en faveur d'un mauvais devenir clinique. Ces différents résultats se retrouvent dans la littérature avec une augmentation de la morbi-mortalité (30).

Ces résultats pourraient s'expliquer par une réduction de la perfusion intra-crânienne dans la substance grise profonde et dans la substance blanche péri-

ventriculaire à l'origine d'une ischémie locale participant à l'ischémie globale en lien avec l'hématome et les *EBI* dus à l'HSA (31).

Ainsi, la présence d'une hydrocéphalie est un déterminant indépendant de mauvais devenir clinique pouvant potentialiser le mauvais devenir en association avec la présence de l'hématome.

De plus, le type d'hydrocéphalie semble également jouer un rôle. On remarque que quasiment 80 % des patients avec un *mRs* >2 ont une hémorragie intraventriculaire dans notre série, l'HIV étant un facteur prédictif d'hydrocéphalie shunt dépendante (30).

Concernant la durée moyenne de traitement chez les patients avec une dérivation ventriculaire externe il était de 12.91 jours, comparativement à une semaine dans l'étude de A. Konovalov et al. (32). Ce délai plus long dans notre centre pourrait s'expliquer par l'absence de monitoring de la PIC en parallèle de la mise en place de la DVE, le sevrage de la DVE se faisant de manière empirique selon l'évaluation clinique du patient, un vasospasme éventuel, la quantité de liquide drainé, et l'évaluation scanographique.

Concernant le taux de dérivation ventriculo-péritonéale, il est plus faible dans notre centre (8.8 %) comparativement à une méta-analyse portant sur 22,264 patients avec un taux de 22.3 % (30). Cependant cette méta-analyse prend en compte l'ensemble des HSA et non un sous-groupe comprenant les HIP associés. Ce taux plus faible pourrait s'expliquer par une sélection différente de nos patients, la mise en place d'une DVP étant discutée en cas d'échec de sevrage d'une DVE, ou après la réalisation de plusieurs ponctions lombaires à la recherche d'une amélioration clinique en cas de persistance d'une taille ventriculaire large, l'hydrocéphalie post-hémorragie méningée pouvant parfois s'améliorer à distance. Aussi nous revoyons systématiquement nos patients à 3 mois pour une évaluation clinico-radiologique avec, si persistance d'une taille ventriculaire large, un nouveau bilan avec ponction lombaire déplétive et bilan neuropsychologique si cela est possible.

## 1.5 Vasospasme, *DCI*, et réanimation

Le vasospasme symptomatique survient dans 20 à 40 % des cas (9). Dans notre série il est présent chez 18 % des patients. Cette légère diminution dans notre série peut s'expliquer par le fait que dans une HSA avec un HIP, le saignement sous arachnoïdien n'est pas forcément en couche épaisse, de même le saignement intra-ventriculaire bien que présent dans presque 70 % des cas n'est important que dans 30 % des cas avec une inondation ou une tamponnade ventriculaire. Le saignement en couche épaisse et l'hémorragie intra-ventriculaire sont deux déterminants majeurs de la probabilité de vasospasme (9). Comme vu précédemment, une ischémie cérébrale retardée n'est pas forcément en lien avec un vasospasme, bien que le vasospasme soit pourvoyeur, par l'ischémie qu'il induit, de *DCI*. On retrouve ce phénomène dans 25 % des cas. Ce phénomène est à l'origine d'une morbidité secondaire en raison de l'ischémie induite à distance de l'agression cérébrale initiale. Ce taux se rapproche du taux retrouvé dans la littérature, d'environ 30 % (33). Néanmoins, la définition de *DCI* n'est pas claire, dans notre étude nous avons pris essentiellement en compte les constatations radiographiques bien que certains auteurs préfèrent une définition plus clinique. Cependant la *DCI* a été indépendamment associée au devenir et à la mortalité à 3 mois uniquement dans les cas où la définition scanographique a été incluse pour définir la *DCI*.

Concernant la prise en charge en réanimation, le temps moyen de coma était de 13.7 jours pour une durée moyenne de séjour en réanimation de 29.2 jours avec une médiane de 9 jours pour le coma et 15.5 pour le séjour en réanimation. On retrouve chez Gerner et al. (21) une durée médiane de 21 jours d'hospitalisation chez les patients avec une HCM. Cette différence entre la durée médiane et la moyenne pourrait s'expliquer par une présentation clinique hétérogène des patients. En effet, les patients avec un bon grade clinique traités par embolisation ont tendance à être hospitalisés sur une courte période. Au contraire, les patients avec un WFNS 5 opérés auront une durée d'hospitalisation plus élevée du fait de l'atteinte parenchymateuse importante et seront soumis aux complications de réanimation et du décubitus, à l'origine d'une augmentation du séjour en réanimation ou d'une poursuite des sédations pour résoudre les problématiques intercurrentes sur le plan général.

## 1.6 Traitements et abstention thérapeutique

Le traitement des HCM est en pleine évolution. D'abord chirurgical, un traitement endovasculaire de l'anévrisme associé à une évacuation de l'hématome dans les suites est de plus en plus discuté.

Dans notre série, 49 % des patients sont opérés. Ce taux est plutôt faible comparativement à la littérature. En effet, dans l'étude de Wan et al. (14) on retrouve un taux de 67 %, de même pour l'étude de Bruder et al. (16). Cependant, dans l'étude plus récente de Gerner et al. (21), le taux est le même que dans notre étude. L'une des possibilités pouvant expliquer les résultats est la proportion d'hématome faisant plus de 50 mL, de 31 % dans l'étude de Bruder et al. (16) contre 7 % dans notre étude ; un volume conséquent avec un important effet de masse étant plus propice à une évacuation chirurgicale. Mais il existe une différence dans la population de patients entre nos cohortes respectives en raison d'une localisation temporale plus fréquente dans leur série que dans notre série. De plus ces études ont été réalisées hors de France où le développement de la neuroradiologie et son essor dans le traitement des anévrismes est peut-être moins marqué.

Concernant le traitement chirurgical, il nécessite une expérience importante, longue à maîtriser. Il consiste, par un abord fronto-ptérial, à évacuer l'hématome et à accéder à l'anévrisme pour l'occlure au niveau de son collet par un clip.

Le risque per-opératoire d'une rupture prématurée est estimé entre 15 et 50 %, celui-ci étant plus élevé dans les cas d'HCM comparativement à un traitement à froid (23). Dans notre série il est estimé à 14 %. Ce taux bas pourrait être expliqué par la présence dans notre équipe de 3 neurochirurgiens vasculaires experts avec un recrutement important. Dans les HCM la détente cérébrale est obtenue par l'évacuation de l'hématome. Cependant, celui-ci maintient une contre-pression sur l'anévrisme et une détente cérébrale importante peut favoriser un resaignement per-opératoire. Cette étape nécessite une expérience chirurgicale certaine en raison de la nécessité de laisser délibérément un caillot au niveau du dôme anévrysmal souvent siège du saignement, dans des conditions de dissection complexes du fait du saignement. Selon Leipzig et al.(23), la plupart des ruptures surviennent lors de la

micro-dissection de l'anévrisme, cet écueil survenant potentiellement plus souvent chez un opérateur moins entraîné qu'un opérateur expérimenté.

La question du clampage proximal se pose aussi, avec le risque ischémique lié à celui-ci. En effet, dans notre série 22 % des patients ont eu un clampage proximal lors de l'intervention. Celui-ci permet dans certains cas après un contrôle proximal du vaisseau porteur une dissection du sac en sécurité avec une diminution de la rupture per-opératoire (23) à mettre en perspective du risque ischémique lié à l'occlusion de l'artère en amont de l'anévrisme.

Le volume moyen de l'hématome chez les patients opérés dans notre cohorte est plus élevé que chez les patients embolisés. Darkwah Oppong et al. retrouve les mêmes résultats (27). En effet, un volumineux hématome avec effet de masse est propice à un traitement chirurgical pour lever l'effet de masse lié au volume de l'hématome et ainsi limiter les effets secondaires d'une ischémie par compression vasculaire et l'œdème réactionnel autour de l'hématome. Le traitement endovasculaire permet de sécuriser l'anévrisme, sans résoudre la problématique liée à l'effet de masse de l'hématome.

Concernant le traitement endovasculaire, bien que l'étude ISAT ait montré une survie supérieure au traitement chirurgical à 1 an dans les anévrysmes rompus, on remarque que dans notre étude celui-ci réalisé isolément concerne une catégorie particulière de patients. Il s'agit des patients présentant un hématome frontal de faible volume avec un état clinique moins grave, bien que dans 49 % le WFNS à la prise en charge soit de 4 ou 5. Le meilleur état clinique des patients peut être expliqué par le volume plus faible de l'hématome et des conséquences en résultant. Le volume moyen de l'hématome des patients traités par voie endovasculaire est de 7.26 mL et dans 89 % des cas la localisation de l'hématome est frontale. Ces résultats peuvent refléter le fait qu'un hématome antérieur de faible taille pose peu de problèmes liés à l'effet de masse et donc de conséquences concernant l'augmentation de la PIC. Son évacuation n'est donc pas nécessaire, les effets d'une agression parenchymateuse chirurgicale n'étant pas forcément justifiés du fait de la résorption de l'hématome et de la sécurisation par embolisation de l'anévrisme.

De plus, en cas de patients trop fragiles pour supporter un traitement chirurgical, notamment les patients âgés avec des comorbidités, l'embolisation demeure une option envisageable pour la sécurisation des anévrysmes.

Néanmoins, les traitements combinés associant en premier lieu une sécurisation de l'anévrysme pour une évacuation de l'hématome sont de plus en plus proposés.

Reyes et al. (24) ont montré que cette stratégie aboutissait à une sécurisation de l'anévrysme de manière plus rapide et avait les mêmes suites pour les patients qu'une chirurgie avec clippage et évacuation de l'hématome, et ce malgré le fait que les patients embolisés soient plus graves avec un volume de l'hématome plus important que ceux opérés. Des résultats similaires sont également observés dans l'étude de Tawk et al. (22).

De plus dans certains cas l'embolisation nécessite la mise en place d'héparine et d'aspirine pour éviter la formation de thrombus, cela pouvant majorer l'HIP, comme décrit par Reyes et al., avec une majoration d'un hématome de 23 à 50 mL. Les suites sont donc potentiellement plus graves. Dans notre série, une patiente avec une WFNS 2 à la prise en charge avec un hématome de 27 mL de la vallée sylvienne avait été traitée par voie endovasculaire avec une embolisation partielle du sac et introduction d'héparine. Elle a présenté dans les suites une majoration de l'hématome avec une détérioration clinique, puis a nécessité une prise en charge chirurgicale avec un clampage proximal de la carotide compliqué d'une ischémie post-opératoire. On peut dans ce cas clinique se poser la question du bénéfice d'une prise en charge chirurgicale initiale au vu du volume de l'hématome et de sa localisation.

De plus, dans l'article de Tawk et al. (22), l'ordre du traitement dépend de l'évaluation de la pression intra-crânienne. Dans leur étude, en cas de PIC maîtrisée une embolisation puis une évacuation est proposée mais dans le cas contraire une décompression ou évacuation de l'hématome puis une sécurisation endovasculaire est réalisée. Cependant dans le deuxième cas, se pose la question du risque de resaignement per-opératoire de l'anévrysme puis de la probable utilisation de traitement anticoagulant ou agrégant en post-opératoire immédiat.

Le délai entre la prise en charge initiale et le traitement de l'anévrisme est court, avec une durée moyenne de 1 jour, le plus souvent le lendemain du saignement (après pose de DVE si besoin) dans les cas de l'embolisation. Dans le cas d'hématomes expansifs avec des patients dans le coma une prise en charge dès que possible au bloc opératoire est envisagée pour diminuer la pression intra-crânienne et sécuriser l'anévrisme.

Güresir et al. (34) a montré que le devenir était meilleur chez les patients avec HIP traités précocement. Cette constatation semble logique, en levant l'effet de masse on diminue la souffrance cérébrale et l'ischémie locale. Cependant Wan et al. n'ont pas trouvé de bénéfice à une prise en charge très rapide des HCM. En effet, le resaignement survient le plus souvent dans les 6 premières heures et en présence d'un HIP pouvant aggraver la situation clinique du patient. De plus, l'évacuation de l'hématome précocement dans les heures suivant l'HSA pourrait aggraver les *EBI* et entraver les mécanismes d'auto-régulation cérébrale mis en jeu pour contrer les ces phénomènes physiopathologiques.

Enfin, dans un certains nombres de cas le tableau clinico-radiologique est trop grave pour envisager un traitement, qu'il soit chirurgical ou par embolisation, avec une évolution vers le décès. Dans notre étude près de 15 % des patients victimes d'une HCM n'ont pas reçu de traitement. Le volume ou la localisation des hématomes n'entre pas en jeu dans cette constatation dans notre cohorte. Dans l'étude de Bruder et al. (16) portant sur 174 patients, on retrouve un taux de 6.3 % de patients non traités, cette disparité pouvant peut-être être expliquée par une organisation de soins différentes entre l'Allemagne et le France. Les patients non traités avaient dans quasiment 50 % des cas une myocardopathie de stress à la prise en charge avec des troubles du rythme majeur voir des arrêts cardio-respiratoires pouvant être multiples. Les lésions anoxo-ischémiques résultant du bas débit cardiaque en association avec les *EBI* et l'hématome peuvent expliquer des tableaux cliniques gravissimes à l'origine d'une mortalité précoce. L'opacification par angio-scanner est dans certains cas impossible en raison d'un flux cérébral quasi inexistant. Dans certaines de nos observations une poussée d'œdème majeure est survenue avec une dégradation neurologique rapide, sans cardiomyopathie ou mydriase à la prise en charge. Cette

réponse cérébrale peut être liée à une variabilité interindividuelle de réponse à une agression systémique.

## **2 Discussion de la méthode**

Les points forts de notre méthode sont l'exhaustivité des résultats quel que soit le volume de l'hématome. Ainsi, chaque HIP, quelle que soit sa taille, a été inclus, permettant une analyse de l'ensemble des HCM qui représentent un continuum de situations cliniques et radiologiques variées. Cette étude a été réalisée sur trois années consécutives, représentant ainsi une période avec des pratiques stables dans le temps dans une même équipe multidisciplinaire de médecins entraînés.

L'effectif de cette étude est également important avec 102 patients, ce qui représente une cohorte conséquente dans la littérature, et avec de nombreux facteurs concordants par rapport à d'autres études.

Enfin notre étude s'intéresse également aux patients non traités, facteur peu étudié dans la littérature, afin de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible d'avoir une évolution péjorative rapide.

Concernant la méthode, il s'agit d'une étude rétrospective avec des données manquantes, notamment sur 2 *mRs* à 1 an, pouvant entraîner un biais d'information. Cette étude ne s'est pas attachée à regarder les complications de réanimation, notamment les infections ou les SDRA, fréquents dans le service de neuro-réanimation et à l'origine d'une morbi-mortalité et d'une prolongation du séjour en réanimation. Les seuls critères étudiés dans cette étude ne peuvent expliquer l'ensemble des résultats du *mRs* à 1 an pouvant alors participer à un biais de confusion. De même, le taux de trachéotomie n'a pas été étudié, les difficultés de sevrage ventilatoire augmentant le temps d'hospitalisation en réanimation.

La méthode pour le calcul des hématomes est également sujette à caution, bien qu'utilisée de manière courante. Elle a tendance à surestimer le volume des hématomes, elle dépend également de l'observateur et de son appréciation radiologique.

Néanmoins les études rétrospectives demeurent les seules études à notre connaissance étudiant les HCM, aucune étude prospective n'ayant été réalisée.

### **3 Perspectives**

Ces résultats ont permis d'identifier des sous-groupes de patients atteints d'HCM.

Le premier sous-groupe est constitué de patients présentant des hématomes de faible taille frontaux pour lequel un traitement par embolisation semble être une option préférentielle.

Le second est constitué de patients avec un hématome volumineux et dans une situation clinique grave à la prise en charge pour lesquels une chirurgie avec exclusion de l'anévrisme et évacuation de l'hématome est à privilégier, le volume de l'hématome étant lié au devenir fonctionnel du patient.

Enfin le dernier sous-groupe est constitué de patients non traités, présentant une myocardiopathie de stress ou une mydriase bilatérale, reflet d'une souffrance cérébrale majeure.

Une étude observationnelle prospective avec évaluation par plusieurs observateurs du volume des hématomes ainsi qu'un suivi exhaustif des complications de réanimation pourrait être proposée pour mieux identifier les groupes de patients et fournir un modèle pronostic permettant une classification pronostique des HCM à la prise en charge, comme à distance, si les facteurs liés à la réanimation sont pris en compte.

# Conclusion

Les HCM constituent une pathologie grave avec une grande morbi-mortalité. Nous avons mis en évidence des facteurs permettant de mieux identifier les patients à risque de décès ou de mauvais pronostic clinique. Pour la mortalité : la mydriase, l'hydrocéphalie, le WFNS à la prise en charge, et la cardiomyopathie de stress. Pour le devenir fonctionnel : l'hydrocéphalie, la mydriase, le WFNS à la prise en charge et le volume de l'hématome. Ces facteurs sont identifiables dès la prise en charge initiale. L'identification de ceux-ci repose à la fois sur la clinique et la radiologie permettant de mieux discerner à quel sous-groupe un patient donné appartient et de lui proposer le meilleur traitement possible.

Le volume de l'hématome est lié au pronostic fonctionnel et non à la mortalité. Toutefois un hématome très volumineux (>60 mL) est associé à un devenir fonctionnel défavorable.

La prise en charge repose sur une équipe multidisciplinaire associant neurochirurgiens, neuroradiologues et réanimateurs au vu de l'ensemble des problématiques posées par cette pathologie.

# Bibliographie

1. Aboukais R, Zairi F, Thines L, Aguetz P, Leclerc X, Lejeune JP. Multidisciplinary management of intracranial aneurysms: The experience of Lille university hospital center. *Neurochirurgie*. déc 2014;60(6):283-7.
2. 1.1 La vascularisation encéphalique. - Campus de Neurochirurgie [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://neuro-dev.unilim.fr/spip.php?article1495>
3. Rhoton AL. Cranial anatomy and surgical approaches. Nachdr. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. (Neurosurgery [Comprehensive special supplement]).
4. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. Eighth edition. New York: Thieme; 2016.
5. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. déc 2016;12(12):699-713.
6. Aboukais R, Loiez C, Leclerc X, Bourgeois P, Wallet F, Menovsky T, et al. Absence of bacteria in intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1 mars 2019;132(4):1197-201.
7. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. janv 2014;13(1):59-66.
8. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. oct 2018;41(4):917-30.
9. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. juill 2006;59(1):21-7; discussion 21-27.
10. Diring MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. sept 2011;15(2):211-40.
11. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 11 févr 2017;389(10069):655-66.
12. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juin 2012;43(6):1711-37.
13. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 31 août 2006;355(9):928-39.
14. Wan A, Jaja BNR, Schweizer TA, Macdonald RL, , on behalf of the SAHIT collaboration. Clinical characteristics and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma. *J Neurosurg*. déc 2016;125(6):1344-51.
15. Nemoto M, Masuda H, Sakaeyama Y, Okonogi S, Node Y, Ueda K, et al. Clinical Characteristics of Subarachnoid Hemorrhage with an Intracerebral Hematoma and Prognostic Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. mai 2018;27(5):1160-6.
16. Bruder M, Schuss P, Berkefeld J, Wagner M, Vatter H, Seifert V, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma caused by aneurysms of the anterior circulation: influence of hematoma localization on outcome. *Neurosurg Rev*. oct 2014;37(4):653-9.
17. Schuss P, Konczalla J, Platz J, Vatter H, Seifert V, Güresir E. Aneurysm-related subarachnoid hemorrhage and acute subdural hematoma: single-center series and systematic review. *J Neurosurg*. mai 2013;118(5):984-90.

18. Zhang Y, Hu Q, Xue H, Zhang M, Shen J, Deng L, et al. Intrasyllvian/Intracerebral Hematomas Associated with Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Single-Center Series and Literature Review. *World Neurosurg.* févr 2017;98:432-7.
19. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* juill 2009;8(7):635-42.
20. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl.* 3 sept 2005;366(9488):809-17.
21. Gerner ST, Hülsbrink R, Reichl J, Mrochen A, Eyüpoglu IY, Brandner S, et al. Parenchymatous hematoma in patients with atraumatic subarachnoid hemorrhage: Characteristics, treatment, and clinical outcomes. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* août 2021;16(6):648-59.
22. Tawk RG, Pandey A, Levy E, Liebman K, Rosenwasser R, Hopkins LN, et al. Coiling of ruptured aneurysms followed by evacuation of hematoma. *World Neurosurg.* déc 2010;74(6):626-31.
23. Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, Payner T, Redelman K, Johnson CS. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery.* mars 2005;56(3):455-68; discussion 455-468.
24. de los Reyes K, Patel A, Bederson JB, Frontera JA. Management of subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma: clipping and clot evacuation versus coil embolization followed by clot evacuation. *J Neurointerventional Surg.* mars 2013;5(2):99-103.
25. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* mars 2007;38(3):1091-6.
26. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke.* août 1996;27(8):1304-5.
27. Darkwah Oppong M, Skowronek V, Pierscianek D, Gembruch O, Herten A, Saban DV, et al. Aneurysmal intracerebral hematoma: Risk factors and surgical treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 oct 2018;173:1-7.
28. Kuohn LR, Witsch J, Steiner T, Sheth KN, Kamel H, Navi BB, et al. Early Deterioration, Hematoma Expansion, and Outcomes in Deep Versus Lobar Intracerebral Hemorrhage: The FAST Trial. *Stroke.* août 2022;53(8):2441-8.
29. Coghlan LA, Hindman BJ, Bayman EO, Banki NM, Gelb AW, Todd MM, et al. Independent associations between electrocardiographic abnormalities and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: findings from the intraoperative hypothermia aneurysm surgery trial. *Stroke.* févr 2009;40(2):412-8.
30. Di Russo P, Di Carlo DT, Lutenberg A, Morganti R, Evins AI, Perrini P. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci.* avr 2020;64(2):181-9.
31. van Asch CJJ, van der Schaaf IC, Rinkel GJE. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2010;31(1):67-70.
32. Kononov A, Shekhtman O, Pilipenko Y, Okishev D, Ershova O, Oshorov A, et al. External Ventricular Drainage in Patients With Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage After Microsurgical Clipping: Our 2006-2018 Experience and a Literature Review. *Cureus [Internet].* 27 janv 2021 [cité 29 sept 2022]; Disponible sur:

<https://www.cureus.com/articles/50259-external-ventricular-drainage-in-patients-with-acute-aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage-after-microsurgical-clipping-our-2006-2018-experience-and-a-literature-review>

33. Vergouwen MDI, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocrit Care.* sept 2011;15(2):308-11.

34. Güresir E, Beck J, Vatter H, Setzer M, Gerlach R, Seifert V, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery.* déc 2008;63(6):1088-93; discussion 1093-1094.

# Liste des figures

Figure 1: Exemple d'une HCM par rupture d'un volumineux anévrysme sylvien droit .....	16
Figure 2 Anatomie des artères de la circulation cérébrale antérieure, images provenant du Rhoton(3).....	19
Figure 3 Exemple d'un anévrysme sylvien droit, dont le dôme est enchâssé dans le lobe temporal et à l'origine d'un hématome temporal et d'un HSDA .....	21
Figure 4 : Physiopathologie des EBI d'après Macdonald et al. (11).....	22
Figure 5 Schémas du traitement d'un anévrysme intra-crânien, à gauche chirurgical, à droite endovasculaire pour coiling (13).....	26
Figure 6 Traitement chirurgical d'une HCM. A : installation du patient tête surélevée. B : Taille d'un volet ptériorial large avec mise en place de l'écarteur avant ouverture de la dure-mère. C : Ouverture de la dure-mère avec mise en évidence d'un œdème cérébral. D : Mise en place du clip sur l'anévrysme .....	27
Figure 7: Rankin score initial et Rankin score modifié (25) .....	30
Figure 8: Méthode de Kothari pour calcul du volume de l'hématome. A plus grande longueur de l'hématome dans le plan axial, B plus grande longueur perpendiculaire, C hauteur de l'hématome en frontal .....	30
Figure 9 : Localisations des hématomes, A : Frontal, B : HSDA, C : Profond, D : Temporal, E : Vallée sylvienne .....	31
Figure 10 : Classification hydrocéphalie, A : Absence, B : Dilatation Ventriculaire, C : Contamination ventriculaire, D : Inondation ventriculaire, E : Tamponnade ventriculaire .....	32
Figure 11 Forest Plot sur le rôle des hématomes dans la survenue du décès.....	49

# Liste des tableaux

Table 1 Analyse descriptive des variables quantitatives des patients à leur prise en charge.....	36
Table 2 Analyse descriptive des variables qualitatives des patients à leur prise en charge.....	36
Table 3 Analyse descriptive des variables quantitatives des patients après traitement et séjour en réanimation .....	38
Table 4 Analyse descriptive des variables qualitatives des patients après traitement et séjour en réanimation .....	39
Table 5 Analyses bivariées en fonction du décès .....	41
Table 6 Analyses bivariées en fonction du mRs.....	43
Table 7 Analyses des différents facteurs selon le traitement ou son absence .....	45
Table 8 Analyses bivariées selon le traitement ou son absence.....	47
Table 9 Analyse multivariée sur les facteurs influençant le décès .....	48
Table 10 Analyse multivariée sur le rôle des hématomes sur le décès.....	49
Table 11 Analyse multivariée sur le rôle de différents facteurs sur le devenir fonctionnel .....	50

**AUTEUR : Nom : HAETTEL**

**Prénom : Pierre**

**Date de soutenance : 17 Octobre 2022**

**Titre de la thèse : Facteurs influençant le devenir des hémorragies cérébro-méningées par rupture d'anévrysmes de la circulation cérébrale antérieure : étude rétrospective de 2017 à 2019 au C.H.U de Lille**

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement : Neurochirurgie**

**DES + FST/option : Neurochirurgie**

**Mots-clés : Hématome, Cérébro-méningée, mRs, Myocardopathie de stress, Mydriase, Anévrysme**

**Résumé :**

**Introduction :** Les hémorragies cérébro-méningées liées à une rupture d'un anévrysme intracérébrale sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante rapportée dans la littérature. Le traitement repose sur une équipe multi-disciplinaire dans un centre expert, associant radiologues, neurochirurgiens et réanimateurs. Le volume de l'hématome, l'hydrocéphalie ainsi que d'autres facteurs cliniques pourraient jouer un rôle dans le devenir des patients.

**Matériel et méthodes :** Tous les patients pris en charge au C.H.U de Lille de 2017 à 2019 atteints d'une hémorragie cérébro-méningée par rupture anévrysmale ont été inclus. Ainsi notre étude rétrospective a inclus 102 patients consécutifs. Le devenir fonctionnel à 1 an, la mortalité ainsi que le type de traitement ont été comparés selon l'influence de différents facteurs dont le volume et la localisation de l'hématome, et l'état clinique du patient à la prise en charge.

**Résultats :** Nous avons mis en évidence 4 facteurs statistiquement associés à la mortalité : la mydriase à la prise en charge, la myocardopathie de stress, l'hydrocéphalie, le WFNS à la prise en charge.

Également 4 facteurs ont également été statistiquement associés à un mauvais devenir fonctionnel à 1 an : le WFNS à la prise en charge, l'hydrocéphalie, le volume de l'hématome, et la mydriase. Toutefois, la localisation de l'hématome n'a pas d'impact sur le mRs ou le décès.

**Conclusion :** Les hémorragies cérébro-méningées constituent une pathologie grave avec une grande morbi-mortalité. Nous avons mis en évidence des facteurs identifiables à la prise en charge initiale, permettant de mieux identifier les patients à risque de décès ou de mauvais pronostic clinique. La prise en charge de ces patients graves découle de l'analyse rigoureuse de ces différents facteurs.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr. LEJEUNE**

**Assesseurs : Pr. PRUVO, Dr. POIDEVIN, Dr. BRETZNER**

**Directeur de thèse : Dr. ABOUKAIS**