

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1638

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Guillaume JIMENA**

Le 6 octobre 2022

**Valeur pronostique des biomarqueurs plasmatiques IL6, NSE,  
S100 $\beta$  sur le devenir neurologique après hémorragie sous  
arachnoïdienne anévrysmale grave : Etude BIOPTIMIL**

Etude ancillaire de l'Etude OPTIMIL

Directeur de thèse : Dr Maxime POMMIER

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS	Assesseur
Monsieur le Docteur Cyril CLAVEL	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean DAR COURT	Assesseur
Monsieur le Docteur Maxime POMMIER	Suppléant
Monsieur le Docteur Edouard NABOULSI	Membre invité

FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-GUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANGAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGUOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOG Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
Professeur BOUTAULT Franck  
Professeur CARON Philippe  
Professeur CHAMONTIN Bernard  
Professeur CHAP Huques  
Professeur GRAND Alain  
Professeur LAGARRIGUE Jacques  
Professeur LAURENT Guy  
Professeur LAZORTHES Yves  
Professeur MAGNAVAL Jean-François  
Professeur MARCHOU Bruno  
Professeur PERRET Bertrand  
Professeur RISCHMANN Pascal  
Professeur RIVIERE Daniel  
Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHE Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSGAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elle (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
<b>P.U. Médecine générale</b>			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etenne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine Interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSIEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
<b>P.U. Médecine générale</b>	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>
M. MESTHÉ Pierre	M. ABITTEBOUL Yves
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Mme BOURGEOIS Odile
	M. BOYER Pierre
	M. CHICOLAA Bruno
	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
	M. PIPONNIER David
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	M. STILLMUNKES André
	<b>Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène</b>
	Mme MALAUAUD Sandra

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marlon	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dev. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marlon	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine Interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marlon	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VUA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		
<b>M.C.U. Médecine générale</b>			
M. BISMUTH Michel			
M. BRILLAC Thierry			
Mme DUPOUY Julie			
M. ESCOURROU Emilie			

**Maîtres de Conférence Associés**

<b>M.C.A. Médecine Générale</b>	
M. BIREBENT Jordan	
Mme BOUSSIER Nathalie	
Mme FREYENS Anne	
Mme LATROUS Lella	
Mme PUECH Marielle	

## **REMERCIEMENTS**

### **A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Maxime POMMIER**

Je tenais à te remercier pour ton investissement dans ce travail, dans ma formation et ta bienveillance à mon égard. Depuis l'apprentissage de l'ouverture des ampoules au bloc, en passant par le fonctionnement du percolateur de l'internat, jusqu'à la gestuelle fine du lancer de sabot de bloc – tu es un des piliers de mon internat ! Merci pour ta disponibilité, et évidemment pour ton humour incomparable, sans limite. J'espère que nous aurons la chance de travailler de nouveau ensemble.

### **Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et d'évaluer mon travail. Votre pédagogie, votre impartialité et vos connaissances physiopathologiques ont eu un rôle important dans ma formation et je vous en suis très reconnaissant.

Veillez trouver à travers ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger à ce jury et d'avoir encadré ce travail en tant qu'investigateur principal de l'étude. Merci de m'avoir fait profiter de votre expertise, au travers de votre pédagogie et de votre bienveillance. Vous m'avez appris le cœur du métier d'anesthésiste- réanimateur : la communication et la gestion d'équipe en situations critiques, particulièrement lors du semestre en réanimation neurochirurgicale durant la première vague COVID. Soyez assuré de mon admiration et de mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur Cyril CLAVEL,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et de l'intérêt que vous y porterez. Merci également de partager avec nous votre expertise scientifique en tant que biologiste. Soyez assuré de mon respect.

**Monsieur le Docteur Jean DARCOURT,**

Je tenais à vous remercier de participer à ce jury, et surtout de participer à cette belle étude Optimil. Merci de partager vos connaissances et votre expertise sur l'hémorragie méningée. Veuillez trouver à travers ce travail le témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Edouard NABOULSI**

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury. C'est toujours avec beaucoup d'humour, de calme et de gentillesse que tu as transmis ton sens du travail, et tes compétences. Merci pour ton engagement sans faille auprès des internes du pôle. Tu as su rendre accessible la difficile spécialité de neuroréanimation.

*Aux médecins qui m'ont accompagné durant cet internat,*

**A l'équipe de réanimation de Tarbes**, je vous dis un grand merci pour m'avoir transmis votre passion au travers de riches enseignements. Merci **Philippe, Benjamin, Jeremy, Thierry, Christelle, Cathy** pour votre pédagogie hors normes, vous avez su transformer un interne de premier semestre endormi en médecin épanoui.

A l'équipe médicale et paramédicale de **la réanimation Neurochirurgicale du CHU de Toulouse**. Un semestre inoubliable marqué par le début de la pandémie Covid. Une superbe équipe, soudée, motivée. Ce fut un réel plaisir de vivre ce moment singulier avec vous. Merci **Edouard, Max, Maud, Charlotte, Thomas, Diane, Charlène, Laetitia**. Merci particulièrement pour votre implication dans l'enseignement et la formation des internes.

A l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation polyvalente du CHU de Ranguel, **Laure, Fanny, Christelle, Thierry, Antoine, Maxime, Kim, Arthur, Ben**, pour ce semestre aussi enrichissant en connaissances qu'en rencontres. Laure tu es toujours attendue pour une grande voie dans les Hautes-Pyrénées.

A l'équipe médicale de la réanimation polyvalente du CHU de Purpan, **Béa, Benjamine, Hélène, Edith, Guillaume, Siem, Stein, Murielle**, un semestre riche.

Merci Benjamine pour tes connaissances médicales mais aussi pour toutes les belles découvertes œnologiques. Merci **Amazigh** pour ces gardes mémorables à grand renfort de Tacos mexicains. Merci **Stein** pour les ETO surprises en nuit profonde.

A l'équipe de la Maternité, **Adeline, Elsa, Etienne, David, Kaissar, Maelys, Charlotte**, ce fut un vrai régal de travailler avec vous, dans une ambiance détendue, et ponctuée de pauses -goûter dont je me souviendrai. Merci pour tout ce que vous avez pu m'apprendre.

A l'équipe d'anesthésie de chirurgie thoracique, **Olivier, Isabelle, Alexandra, Aemilia, Marion** vous m'avez tant appris durant ce deuxième semestre. Vous m'avez transmis de la rigueur dans mon travail et beaucoup de connaissances, je vous en remercie.

*A ma famille,*

A **Emma**, merci pour ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille même dans les moments les plus durs. C'est grâce à toi que j'ai pu accéder à cette belle spécialité. Tu fais de moi un homme heureux, épanoui et équilibré et je suis certain que cette belle aventure ne fait que commencer. Je t'aime.

A **mes parents**, sans qui je ne serais pas arrivé là. Vous m'avez toujours soutenu. Même si vous ignorez le concept d'Evidence Based Medecine, vous m'avez transmis d'autres valeurs : l'humanité et l'empathie qui me sont nécessaires au quotidien. Merci pour votre patience, votre sens de l'éducation, votre amour. Même adeptes de l'homéopathie, vous restez de formidables parents.

A mon **frère**, toujours disponible entre deux soirées d'anniversaires, toujours prêt à rendre service, toujours à l'écoute, tu es l'altruisme incarné. Merci pour tous les paniers repas du dimanche soir au cours de la longue année de D4. Merci pour ta gentillesse mais aussi pour ton sens du bricolage, une cuisine dans le van nous attend !

A mes grands-parents, **Manou, Papou**. Merci pour votre soutien sans faille, pour votre éducation morale et philosophique, pour vos encouragements face à chaque épreuve, pour votre disponibilité, pour vos voyages. Vous m'avez transmis votre amour, mais

aussi votre sens du travail et de la persévérance. Manou, j'espère partager encore mille et une discussions de vie avec toi.

**Papy, Mamy**, j'ai été peu présent à vos côtés, mais je sais tout l'amour et la fierté que vous me portez. Vous êtes les véritables piliers de la famille. La porte toujours ouverte, votre cœur est immense, votre physique inaltérable. Je suis très heureux de partager ce moment avec vous.

A **Fabienne**, ma belle-mère adorée, merci pour ta gentillesse, ta générosité, et ta disponibilité. A **Myrtille**, la plus belle des demi-sœurs, j'espère que ce travail sera source d'inspiration et de motivation pour les nombreuses années d'école qui te restent. Hâte de passer plus de temps avec vous !

A mon oncle **Jean Luc** et ma tante **Claudia**, aux caractères bien trempés qui m'ont permis d'apprendre à m'affirmer lors des repas de famille, à ne pas me laisser marcher dessus.

*A mes ami(e)s d'enfance, mes ami(e)s du village,*

C'est simple vous êtes ma deuxième famille et sans vous peut être qu'il me resterait quelques neurones de plus.

A **Tof, Dandu, Segue, Max N., Pechou, Jules, Max F., Dudu, Mick, Sousou, Nono, Mateo, Benoit** je ne vais pas faire de remerciement pour chacun ça risquerait d'être plus long que le travail de thèse. Fidèles amis depuis notre plus jeune âge, la maternelle pour certains, nous avons grandi ensemble, nous avons appris la vie ensemble et j'ai bien l'impression que nos enfants grandiront ensemble. Vous m'avez supporté, en colocation pour certains et soutenu tout au long de ces années. Depuis presque 30 ans, nous partageons des moments de folies mais aussi des événements plus tristes que nous avons toujours surmontés, soudés. C'est une chance de pouvoir compter sur vous. Vous êtes sources d'inspiration, de joie, de confiance, de soutien, de loyauté et bien évidemment de festivités. Merci d'être là.

A **Celia, Sara, Yolene, Alexa, Léa, Inès, Charlotte, Amélie, Sandy, Gueguene** c'est assez simple, il n'y a qu'à mettre le texte des garçons au féminin ! Nous formons une véritable équipe d'inséparables et vous êtes la moitié féminine. Merci pour tout.

A mes ami(e)s de Fac, **Antoine, Hugo, Valentine, Lucille, Mélanie, Juliette, Pauline, Marlène, Sophie** merci pour ces belles années entrecoupés d'Erasmus à Prague, de voyage humanitaire en Guinée Conakry, de révisions interminables ponctuées de squash, et de nombreux apéros au Moloko. Hugo et Valentine votre installation dans les Pyrénées est attendue.

A mes ami(e)s de Master, **Alexis, Thomas, Alice, Regis, Audren, Simon**, le résumé est simple : café pop ou belote. Le choix est facile ça sera les deux.

A mes ami(e)s des Pyrénées, **Alexandre** merci pour ta motivation et ton sens de la pédagogie montagnarde sans faille, merci aussi pour les pauses toilettes sur les arêtes effilées. **Hugo.C**, merci d'utiliser une perche et merci pour ton soutien dans le 6a d'Espade. **Violaine et Perrine**, une belle et récente rencontre, 1000 projets sont devant nous !

Enfin, merci à toute **la promotion des Becqueurs**, vous êtes tous probablement plus doués en iatrogénie qu'en anesthésie mais à vos côtés ces quelques années d'internat resteront un souvenir impérissable. Quel plaisir de venir travailler avec des copains, des collègues fiables, brillants et toujours prêts à rendre service. Une petite pensée particulière pour mes inséparables co-internes, la **mère Aitout** et sa lubie pour les toilettes sèches, le **père Abdou** et la pâtisserie version Pierre Hermé, le **bon Lulu** et les gardes à vues, **Alizée** et les paillettes.

Une grosse pensée au **père Yoyo**, ce bon vivant et grand gourmand au cœur plein de générosité et toujours attentionné. Petites cannes, petit cerveau et gros abdo, hâte de te trainer à vélo dans les alentours de Pau !

A **Alexis**, biostatisticien, véritable passionné de sciences, merci pour ta disponibilité, tes nombreux conseils et ton soutien pour ce travail.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

## Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Atriale

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

DTC : Doppler TransCrânien

EBI : Early Brain Injury

GFAP : Glial Fibrillary Acid Protein

GOSe : Glasgow Outcome Scale Extended

HSAa : Hémorragie Sous Arachnoïdienne anévrysmale

HTIC : Hypertension Intracrânienne

ICR : Ischémie Cérébrale Retardée

IL1 : Interleukine 1

IL6 : Interleukine 6

MAPT : Microtubule-Associated Protein Tau

MRS : Modified Rankin Scale

NSE : Neuron Specific Enolase

S100 $\beta$  : Protéine S100 sous unité Bêta

PIC : Pression Intracrânienne

PtiO<sub>2</sub> : Pression tissulaire cérébrale en oxygène

TDM : Tomodensitométrie

WFNS : World Federation of Neurosurgical Society

# TABLE DES MATIERES

<b>I-</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>14</b>
<b>II-</b>	<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>19</b>
	1) Population - critères d'éligibilités.....	19
	2) Management clinique.....	21
	3) Evaluation du devenir neurologique et variables cliniques d'intérêt.....	23
	4) Collection d'échantillons biologiques et détection des biomarqueurs : IL6, S100 $\beta$ et NSE.....	25
	5) Analyse statistique.....	26
<b>III-</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>28</b>
	1) Population et devenir neurologique à 3 mois.....	28
	2) Cinétique des biomarqueurs durant la phase aigüe post HSAa.....	30
	3) Biomarqueurs et prédiction de la survenue de complications neurologiques après HSAa.....	31
	<i>a)Biomarqueurs et prédiction de survenue d'hypertension intracrânienne (HTIC) après HSAa.....</i>	31
	<i>b)Biomarqueurs et prédiction de survenue d'hypoxie cérébrale après HSAa.....</i>	33
	<i>c)Biomarqueurs et prédiction de survenue d'hydrocéphalie après HSAa.....</i>	34
	4) Biomarqueurs et prédiction du pronostic neurologique à 3 mois après HSAa.....	35
<b>IV-</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>39</b>
	1) IL6 et pronostic neurologique post HSAa.....	40
	2) Protéine S100 $\beta$ , NSE et pronostic neurologique post HSAa.....	42
	3) Limites de l'étude.....	44
<b>V-</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>48</b>
<b>VI-</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>49</b>
<b>VII-</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>57</b>

## I. Introduction

L'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme (HSAa) est une cause significative de morbidité et mortalité à travers le monde. Elle représente 1 à 5 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux. Cette proportion atteint 50% avant 35 ans <sup>1</sup>. Son incidence est variable selon les régions du monde et s'étend de 5 à 16/100 000 habitants/an avec une mortalité immédiate estimée à 20% et de 35% à un mois. Les conséquences sanitaires et sociales sont majeures : moins de 60% des survivants récupéreront une indépendance fonctionnelle, la moitié présentera des troubles cognitifs (troubles de mémoire et du langage, altération des fonctions exécutives) et seulement un tiers réoccupera le même emploi <sup>2 3</sup>.

La prise en charge initiale est une urgence relativement codifiée avec nécessité de sécuriser l'anévrisme rompu pour éviter un resaignement précoce qui assombrirait le pronostic. Cette sécurisation s'effectue par voie endovasculaire (neuroradiologie) ou par clippage neurochirurgical. La première stratégie s'est imposée comme la modalité de traitement la plus habituelle quand elle est possible <sup>4</sup>.

Le pronostic neurologique de ces patients résulte alors de l'agression cérébrale initiale (ou « Early Brain Injury » - EBI) et/ou de la survenue d'une ischémie cérébrale retardée (ICR) <sup>5</sup>.

L'EBI correspond à un ensemble de lésions complexes survenant au cours des 72 premières heures. Elle est la conséquence de l'augmentation brutale de pression intracrânienne à l'origine d'une diminution de la pression de perfusion cérébrale. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont multiples associant lésions de

reperfusion, altération de la barrière hématoencéphaliques (BHE), œdème cérébral, excitotoxicité, neuroinflammation et troubles métaboliques <sup>6</sup>.

L'ICR survient classiquement entre J4 et J14. Elle peut être à l'origine de véritables infarctus cérébraux et représente une cause majeure de mortalité et de handicap <sup>7</sup>. Suite à une HSAa, 25 à 30 % des patients vont présenter une ICR <sup>8 9</sup>avec un impact non négligeable en terme de morbidité <sup>10</sup>. Plusieurs études montrent que les lésions ischémiques retrouvées sur l'imagerie représentent un facteur pronostic fort <sup>11,12</sup>. L'ICR semble être la principale cause de mortalité et de séquelles neurologiques dans l'HSAa.

Historiquement, le vasospasme artériel représentait le principal mécanisme physiologique d'ICR. Il est démontré que l'ICR peut survenir chez des patients ne présentant pas de vasospasme<sup>13</sup>. Le terme de vasospasme est réservé au rétrécissement artériel après HSA, mis en évidence par artériographie ou par le doppler transcranien (DTC) <sup>14</sup>. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'ICR sont complexes, non entièrement élucidés, et impliquent entre autre une altération de la microcirculation, des microthromboses diffuses, de la neuroinflammation et des phénomènes de « cortical spreading depolarizations » <sup>15 16</sup>.

Le diagnostic d'ICR repose sur une modification du niveau de conscience (moins 2 points sur score NIHSS) ou l'apparition d'un nouveau déficit focal non expliqué par un autre facteur (hydrocéphalie, complication systémique, resaignement) <sup>17</sup>. Son diagnostic est plus difficile chez le patient de réanimation sédaté et ventilé dont l'examen clinique est pauvre. il repose alors sur un monitoring multimodal : DTC, PtiO<sub>2</sub>, PIC ou encore microdialyse <sup>18</sup>.

La prévention de l'ICR repose sur l'administration de Nimodipine et le maintien d'une euvolémie. Sa prise en charge curative est relativement standardisée et implique le maintien d'une euvolémie ainsi qu'une hypertension permissive. L'artériographie pour angioplastie ou injection de nimotop in situ <sup>19</sup> et l'administration systémique de corotrope peuvent être une alternative.

Malgré les avancées récentes dans la prise en charge de l'HSAA, le pronostic neurologique reste sombre et de nouvelles stratégies de dépistage et prise en charge de l'ICR restent nécessaires.

Par ailleurs, l'évaluation de la sévérité et du pronostic neurologique reste un challenge dans cette pathologie. Chez les patients ayant présenté une HSAA grave, le niveau de conscience initial est considéré comme facteur pronostic le plus important <sup>20,21</sup>. Le score WFNS est communément utilisé pour l'évaluation de la gravité initiale et du pronostic des HSAA. L'examen clinique semble cependant insuffisant pour l'évaluation et la surveillance neurologique précise, notamment pour les formes graves d'HSAA (patients comateux ou sédatisés). Par ailleurs, le score radiologique de Fisher ou plus récemment de Fisher modifié est utilisé en pratique courante. Cette classification a été proposée pour évaluer le risque de vasospasme mais pas directement le pronostic neurologique.

Ainsi, face aux limites des scores cliniques et radiologiques, et à l'heure de la médecine individualisée, il existe un regain d'intérêt pour l'identification de biomarqueurs permettant l'évaluation de la gravité initiale, le dépistage de l'ICR, le suivi et l'évaluation des thérapeutiques et/ ou l'aide au pronostic neurologique. Le biomarqueur idéal serait une protéine spécifique produite uniquement dans le tissu

nerveux, non épuisable, dont le dosage serait peu coûteux, reproductible et améliorerait la prise en charge ou préciserait le pronostic.

De multiples biomarqueurs plasmatiques et/ou du LCR ont été étudiés dans un but diagnostique et/ou pronostique dans cette pathologie <sup>22</sup>. Les biomarqueurs principalement étudiés chez les patients cérébrolésés sont d'origine gliale comme la protéine S100 sous unité beta (S100 $\beta$ ) <sup>23</sup>, ou d'origine neuronale comme la Neuron Spécifique Enolase (NSE).

Ces deux protéines ont la particularité d'être produites de manière quasi ubiquitaire par le système nerveux. Leur libération dans le LCR puis leur passage dans le secteur plasmatique témoigne d'une souffrance cérébrale et d'une perte de l'intégrité de la BHE <sup>24 25</sup>. Ces deux biomarqueurs ont été une innovation dans le domaine du pronostic neurologique lors de la dernière décennie. On retrouve une élévation de ces derniers après un AVC ou un traumatisme crânien et ils semblent être corrélés aux dommages cérébraux ainsi qu'au pronostic.

La protéine gliale S100 $\beta$  appartient à la famille multigénique des protéines 100S de bas poids moléculaire transporteur de calcium. Elle est impliquée au niveau cellulaire dans la transduction du signal, dans l'homéostasie calcique et participe à la régulation de la morphologie cellulaire par le contrôle de l'assemblage des microtubules cytoplasmiques. Elle est libérée dans le LCR lors d'une nécrose gliale. Sa demi-vie biologique est de 2 heures. Elle est un des biomarqueurs d'agression cérébrale le plus étudié. <sup>26</sup>.

Dans l'HSAa, plusieurs études retrouvent une association de la concentration sérique de protéine S100 $\beta$  avec la sévérité de l'hémorragie et le pronostic

neurologique à 6 mois et à un an <sup>27 28 29 30</sup>. Son élévation dans les suites est par ailleurs prédictive de la survenue d'un vasospasme <sup>31</sup> et ceci de manière plus précoce que le doppler transcrânien <sup>32</sup>.

La NSE est une enzyme impliquée dans la voie de la glycolyse et produite quasi-exclusivement par les neurones et les cellules neuro-endocrines. Sa libération témoigne d'une nécrose massive du tissu neuronal. Sa  $\frac{1}{2}$  vie dans le serum est évaluée à 48h. Son utilité clinique est bien établie dans le pronostic neurologique de l'arrêt cardio-respiratoire <sup>33</sup>.

Dans l'HSA, plusieurs équipes montrent que l'augmentation de la concentration plasmatique de NSE est elle aussi associée à un mauvais pronostic <sup>34 35 36</sup>.

La cascade inflammatoire déclenchée par une HSAa a révélé être un substrat à l'origine de l'EBI, de l'ICR mais également associée au pronostic neurologique <sup>37</sup>. La microglie, principal médiateur de l'immunité cérébrale, libère chemokines, cytokines et radicaux libre. L'interleukine 6 (IL-6) semble être une des interleukines impliquées dans cette neuroinflammation post-HSAa. Cette dernière a des effets physiopathologiques peu clairs et pourrait être protectrice mais aussi délétère si l'homéostasie inflammatoire est rompue <sup>37</sup>. L'élévation de la concentration d'IL-6 dans le LCR <sup>38 39</sup> et/ou dans le plasma <sup>40 41</sup> après une HSAa semble être fortement corrélée avec la survenue d'une ICR et/ou un pronostic neurologique sombre.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la performance du dosage plasmatique de la protéine S100 $\beta$ , de la NSE et/ou de l'IL-6 pour la prédiction du pronostic neurologique après une HSA anévrismale grave (WFNS 4 ou 5).

## II. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et ancillaire de l'étude OPTIMIL.

L'étude OPTIMIL a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'administration systémique de milrinone de J4-14 après une HSAa grave (WFNS4-5) sur le volume d'ischémie cérébrale retardée. C'est une étude prospective, interventionnelle, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en cours d'inclusion. Le promoteur est le CHU de TOULOUSE, l'investigateur principal est le Pr GEERAERTS Thomas. L'étude est enregistrée au registre national des essais cliniques sous le numéro NCT04282629.

L'étude est réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et la déclaration d'Helsinki. Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'ANSM.

Du fait de l'état clinique des patients inclus, le consentement éclairé était obtenu auprès de la personne de confiance ou des proches du patient. En fonction du devenir neurologique un consentement de poursuite était recueilli auprès du patient.

### 1) Population-critères d'éligibilité

Entre mai 2021 et juin 2022, tous les patients admis en réanimation neurochirurgicale au CHU de Toulouse et présentant les critères d'éligibilité dans l'étude OPTIMIL ont été inclus.

#### Critères d'inclusion de l'étude OPTIMIL :

- patients présentant une HSA grave par rupture d'anévrisme intracrânien (WFNS IV et V) et dont l'examen neurologique est rendu impossible par un coma ou la nécessité d'une sédation à J3,
- absence de handicap neurologique préexistant (mRS 0-2),
- patient majeur âgé de 18 ans ou plus,
- affiliation à un régime de sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne,
- patient libre, sans tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice,
- obtention d'un consentement éclairé et signé par un proche (ou la personne de confiance) après information claire et loyale sur l'étude.

#### Critères de non inclusion de l'étude OPTIMIL :

- patients présentant une HSA par rupture d'anévrisme non grave (WFNS I, II et III),
- survenue d'une complication ischémique documentée lors de la procédure de sécurisation de l'anévrisme: occlusion artérielle transitoire ou permanente, visualisation d'un thrombus, dissection d'un axe nécessitant stenting,
- défaillance cardiaque nécessitant l'administration d'inotrope au moment de la randomisation,
- HTIC au moment de la randomisation (PIC > 25 mmHg pendant au moins 20 min),
- cardiopathies et valvulopathies sévères obstructives connues,
- patient en flutter ou ACFA,
- hypotension et/ou hypovolémie sévère avec instabilité hémodynamique,
- choc septique,
- insuffisance rénale aiguë/chronique (Cl < 50ml/min),

- troubles hydroélectrolytiques majeurs (hypokaliémie <3 mmol/L),
- hypersensibilité connue à la milrinone ou un des excipients,
- grossesse, allaitement,
- contre-indications permanentes à la réalisation d'une IRM : pacemaker, stimulateur neurosensoriel, matériel ferromagnétique intraoculaire ou intracérébral, défibrillateur implantable, prothèse métallique, implants cochléaires,
- participation à un autre essai clinique.

## 2) Management clinique

Chaque patient inclus dans l'étude était pris en charge selon les recommandations internationales.

La sévérité initiale était évaluée par le score clinique WFNS (1 = score de Glasgow à 15, sans déficit neurologique ; 2 = score de Glasgow entre 13 et 14, sans déficit neurologique ; 3 = score de Glasgow 13 et 14, avec un déficit neurologique ; 4 = score de Glasgow entre 7 et 12 ; 5 = score de Glasgow entre 3 et 6) et par le score radiologique Fisher modifié (Fischer 0 : pas d'HSA ni d'hémorragie dans les ventricules latéraux ; Fischer 1 : HSA minime, absence d'hémorragie dans les ventricules latéraux ; Fischer 2 : HSA minime et hémorragie dans les ventricules latéraux ; Fischer 3 : HSA remplissant complètement au moins une citerne de la base ou une scissure sans hémorragie dans les ventricules latéraux ; Fischer 4 : HSA remplissant complètement au moins une citerne de la base ou une scissure avec hémorragie dans les ventricules latéraux).

La sécurisation de l'anévrisme était réalisée dans les 24 premières heures par radiologie interventionnelle ou clipping chirurgical. Le choix de la stratégie restait à la

discrétion des équipes de neurochirurgie, neuroradiologie interventionnelle et neuroréanimation en fonction de la localisation, de la taille de l'anévrisme et de la situation clinique. La méthode préférentielle lorsqu'elle était possible restait la radiologie interventionnelle en accord avec les recommandations.

Chaque patient a bénéficié d'un monitoring classique de neuroréanimation (fréquence cardiaque, tracé ECG, monitoring invasif de la pression artérielle et du débit cardiaque par méthode PICO, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, température). Par ailleurs, un neuromonitoring multimodal était mis en place pour chaque patient avec mesure de la pression intra crânienne (PIC), mesure de la pression partielle en oxygène (PtiO<sub>2</sub>), monitoring des vitesses des artères cérébrales moyennes par doppler trans-craniens (DTC) quotidien.

En réanimation, la prise en charge globale a inclus un contrôle de la glycémie, un contrôle de la température. La PaCO<sub>2</sub> était maintenue entre 35 et 45mmHg, la SpO<sub>2</sub> > 94%. Suivant les indications, les patients étaient maintenus sédatisés sous ventilation mécanique ou hors sédations sous oxygénothérapie. Un soutien vasopresseur était mis en place quand nécessaire. Une évaluation neurologique quotidienne par les praticiens du service était réalisée.

Une dérivation ventriculaire externe était mise en place en cas d'hydrocéphalie diagnostiquée sur une TDM. Cette dernière était sévrée le plus rapidement possible selon les protocoles du service.

La prévention du vasospasme était réalisée selon les recommandations des sociétés savantes par administration entérale de Nimodipine (200mg x6/j de J1 à J21) et maintien d'un état d'euvolémie.

Du fait de l'inclusion dans le protocole OPTIMIL, chaque patient a été randomisé à J4 dans 2 groupes : un groupe « standard care » recevant un placebo de J4 à J14

et un groupe « Milrinone » recevant une administration continue intraveineuse de Milrinone (0,75microgrammes/kg/minute) entre J4 et J14.

En cas de suspicion de vasospasme et/ou d'ICR (sur des données cliniques et/ou DTC et/ou PtiO<sub>2</sub>) et en l'absence d'efficacité des mesures médicales décrites par les sociétés savantes (euvoémie, augmentation de la pression artérielle moyenne par palier), un recours à un geste endovasculaire était possible pour injection intra-artérielle de nimodipine et/ou angioplastie. Ces thérapeutiques pouvaient être répétées si nécessaire.

### 3) Évaluation du devenir neurologique et variables cliniques d'intérêt

Les médecins et infirmières en charge des patients inclus ainsi que les médecins évaluant le devenir neurologique étaient en aveugle quant aux dosages des biomarqueurs.

Le devenir neurologique était évalué en utilisant le score de Rankin modifié (mRS) établi par un médecin anesthésiste-réanimateur dans le service de neurochirurgie ou par téléphone quand le patient a quitté le service. Il est évalué à 1 mois et 3 mois de la rupture d'anévrisme. Le mRS est le score le plus communément utilisé pour l'évaluation du pronostic neurologique après HSAa. Le mRS est défini comme suit : 0 = aucun symptôme ; 1 = aucune incapacité significative en dehors de symptômes légers ; 2 = handicap léger ; 3 = handicap modéré ; 4 = handicap modérément sévère ; 5 = handicap sévère ; 6 = décès. Par ailleurs, dans cette étude, nous avons dichotomisé le devenir neurologique basé sur le mRS en deux catégories : devenir neurologique favorable (mRS 0-3) et devenir neurologique défavorable (mRS 4-6).

Tableau 1 : Classification du devenir neurologique selon le score mRS.

Groupes de l'étude	Classification mRS	Définition
	0 : pas de symptômes	
	1 : aucune incapacité	- activité et autonomie conservées.
<b>Devenir neurologique favorable</b>	2 : handicap léger	- incapable de mener à bien toutes les activités antérieures mais autonomie conservée.
	3 : handicap modéré	- requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance.
<b>Devenir neurologique défavorable</b>	4 : handicap modérément sévère	- incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins.
	5 : handicap sévère	- alitement permanent, incontinence et nécessitant une attention et des soins de nursing constant.
	6 : Décès	

Le devenir neurologique est aussi évalué à 1 mois et 3 mois par le score de GOSE. Les patients sont dichotomisés en deux groupes : devenir neurologique favorable (GOSE 5-8) et devenir défavorable (GOSE 1-4). Le score de GOSE est précisé en tableau annexe (Tableau annexe 1).

Les autres variables pertinentes relevées dans cette étude étaient la survenue de complications neurologiques : épisode d'HTIC (définie comme une PIC > 20mmHg pendant plus de 20 minutes), épisode d'ischémie cérébrale (définie comme une PtiO2 < 20mmHg pendant plus de 20 minutes), la survenue d'hydrocéphalie diagnostiquée sur le scanner.

4) Collection d'échantillons biologiques et détection des biomarqueurs : IL6, S100 $\beta$  et NSE

Pour chaque patient, des échantillons biologiques ont été collectés le jour de l'inclusion dans le protocole OPTIMIL, soit à J4 de la rupture d'anévrisme puis à J5, J6, J7, J8, J9, J10, J11, J13, 15, J17 (soit tous les jours la première semaine et toutes les 48h la deuxième semaine). Un échantillon de sang (1 tube EDTA et 1 tube sec) était prélevé à 8 heures du matin sur cathéter artériel à chacune de ses dates. Les échantillons étaient stockés à -80°C et analysés toutes les dix inclusions.

Les mesures étaient faites par l'équipe de biologistes du Dr Clavel au CHU de Toulouse dans le laboratoire de Ranguel avec les kits ELECSYS NSE, ECLESYS IL6, ECLESYS S100 $\beta$  (Roche) sur automate Cobas e602 selon les instructions du fabricant.

Il s'agit pour les trois biomarqueurs d'une technique de dosage quantitatif par électrochimiluminescence « ECLIA » par méthode « sandwich ». Après centrifugation du plasma, le sérum est mis en contact avec deux anticorps monoclonaux spécifiques (anti-NSE ou anti-IL6 ou anti-ProtS100b), le premier marqué à la BIOTINE et le second marqué au RUTHENIUM. Ces deux anticorps vont prendre la molécule d'intérêt en sandwich. Des microbilles magnétiques marquées à la STREPTAVIDINE sont ajoutées à la solution. Il s'établit, alors, une forte liaison STREPTAVIDINE-BIOTINE. Le complexe anticorps-antigène-microbille formé est transféré dans la cellule de mesure. Le complexe est maintenu sur la cellule par aimantation des microbilles. La fraction libre est lavée, permettant la mesure spécifique de la fraction d'anticorps liés.

Une réaction d'oxydoréduction du RUTHENIUM est provoquée, entraînant une émission de lumière. La lumière est détectée par un photomultiplicateur. L'intensité du signal lumineux est proportionnelle à la concentration de l'analyte ciblé <sup>42</sup>.

Cette technologie permet une analyse sensible et hautement spécifique avec un faible volume d'échantillon. Le domaine de mesure de l'IL6 est défini pour des valeurs comprises entre 1.5-5000 pg/mL avec une limite de quantification = 3.5 pg/mL. Il n'y a pas de réactions croisées connues conférant au test une très haute spécificité. Les variations interdosages ou répétabilité sont inférieures à 5%. Le domaine de mesure de la NSE est défini pour des valeurs comprises entre 0.050-370 ng/mL. La sensibilité fonctionnelle est de 0,25ng/ml. Elle est définie comme la concentration en analyte la plus basse donnant une variabilité inter-séries <20%. Il n'y pas de réactions croisées connues conférant une haute spécificité à l'anticorps. Enfin, le domaine de mesure de la protéine S100b est défini pour les valeurs comprises entre 0.005-39 µg/L avec une limite de quantification à 0.02 µg/L. La précision et la répétabilité sont inférieures à 5%. La spécificité n'est pas précisée par le fabricant.

Les échantillons hémolysés sont exclus car l'hémolyse entraîne une augmentation artéfactuelle du dosage.

##### 5) Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne +/- écart type pour les variables quantitatives et en nombres (pourcentage %) pour les variables qualitatives.

Les variables quantitatives sont analysées par un test t de Student corrigé par Welch ou un test de Mann-Witney selon la normalité de la distribution. La normalité de la distribution de l'échantillon est testée par le test de Shapiro-Wilk. L'inflation du risque alpha par comparaisons multiples est contrôlée par la méthode de Holm-Šidák. Par contraintes statistiques, les scores mRS, GOSe sont dichotomisés comme décrit ci-dessus. Les résultats sont représentés avec la concentration plasmatique des biomarqueurs jour par jour en fonction de la survenue de l'évènement.

Un modèle par courbe ROC est utilisé pour déterminer une valeur seuil du biomarqueur permettant de prédire un mauvais devenir neurologique ou la survenue d'une complication neurologique. Les courbes ROC sont réalisées en utilisant les concentrations plasmatiques des biomarqueurs aux jours où il existe une différence significative entre les deux groupes.

La performance diagnostique des biomarqueurs est évaluée par calcul de la sensibilité et de la spécificité, de l'aire sous la courbe et par l'indice de Younden. Par logique clinique, une meilleure spécificité est préférée à la sensibilité pour déterminer la valeur seuil, ainsi nous choisissons un seuil qui réduit au maximum le nombre de faux positifs.

Une valeur P inférieure à 0.05 est considérée comme significative. L'ensemble des analyses statistiques est réalisé avec les logiciels R Foundation for Statistical Computing (Vienne, Autriche) et Prism GraphPad (San Diego, Californie).

### III- Résultats

#### 1) Population et devenir neurologique à 3 mois

10 patients présentant une HSA anévrysmale grave ont été successivement inclus dans notre étude. Les caractéristiques des patients inclus en fonction de leur devenir neurologique sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 57,6 (+/- 11,6) ans. 40% des patients étaient de sexe féminin, et 80% des patients avec un devenir neurologique défavorable étaient des femmes.

Le score de Glasgow initial moyen était de 5,7 (+/-2), 4,6 (+/- 0,9) dans le groupe devenir neurologique favorable contre 6,8 (+/- 2,4) dans le groupe devenir neurologique défavorable. Le score WFNS initial était de 4 dans 30% des cas et de 5 dans 70% des cas. Sur la TDM initiale, 60% des patients étaient quottés Fisher 3, 40% Fisher 4. Le score pronostic PAASH moyen était de 3,8. A l'admission, 60% des patients présentaient une hémorragie intraventriculaire, 90% un hématome intra-parenchymateux et 90% une hydrocéphalie avec nécessité de mise en place d'une DVE. Parmi les patients au devenir neurologique défavorable, 100% présentaient une hémorragie intraventriculaire, 100% un hématome intra-parenchymateux et 100% une hydrocéphalie.

	Population globale (n=10)	Devenir neurologique favorable à 3 mois (n=5)	Devenir neurologique défavorable à 3 mois (n=5)
Âge (moyenne +/- écart type)	57,6 (+/-11, 8)	54,8 (+/-14,6)	60,4 (+/- 9,12)
Femme (%)	4 (40)	0	4 (80)
<b>Antécédents</b>			
HTA (%)	5 (50)	1 (20)	4 (80)
Tabac actif (%)	3 (30)	1 (20)	2 (40)
Asthme (%)	1 (10)	1 (20)	0
AVC/AIT (%)	2 (20)	1 (20)	1 (20)
Score de Glasgow (moyenne +/- écart type)	5,7 (+/- 2,06)	4,6 (+/- 0,9)	6,8 (+/- 2,4)
<b>Score WFNS</b>			
WFNS 4 (%)	3 (30)	0	3 (60)
WFNS 5 (%)	7 (70)	5 (100)	2 (40)
<b>Score de Fischer modifié</b>			
Fischer 4	4 (40)	3 (60)	1 (20)
Fischer 3	6 (60)	4 (80)	2 (40)
<b>Complications neurologiques initiales</b>			
Hémorragie intra-ventriculaire (%)	6 (60)	1 (20)	5 (100)
Hématome intra-parenchymateux (%)	9 (90)	4 (80)	5 (100)
Hydrocéphalie (%)	9 (90)	4 (80)	5 (100)
Score PAASH (moyenne) +/- écart type)	3,8 (+/- 0,3)	4	3,6 (+/- 0,5)
<b>Technique de sécurisation de l'anévrisme</b>			
Sécurisation par radioembolisation (%)	9 (90)	4 (80)	5 (100)
Sécurisation par clip chirurgical (%)	1 (10)	1 (20)	0
Rupture per-procédure (%)	1 (10)	0	1 (20)
Vasospasme radiologique (%)	2 (20)	1 (20)	1 (20)
<b>Localisation de l'anévrisme</b>			
Diamètre le plus grand de l'anévrisme (moyenne +/- écart type)	8,1	8,2 (+/- 1,5)	8 (+/- 2,5)
Artère cérébrale antérieure (%)	1 (10)	0	1 (20)
Artère cérébrale moyenne (%)	3 (30)	0	3 (60)
Artère cérébrale interne (%)	2 (20)	1 (20)	1 (20)
Artère communicante antérieure (%)	3 (30)	3 (60)	0
Artère communicante postérieure (%)	1 (10)	1 (20)	0
Présence d'autres anévrysmes non responsable du saignement (%)	3 (30)	1 (20)	2 (40)
<b>Survenue d'une complication neurologique en réanimation</b>			
Hydrocéphalie (%)	2 (20)	2 (40)	0
Resaignement (%)	0	0	0
Episodes HTIC (%)	4 (40)	1 (20)	3 (60)
Au moins 1 épisode hypoxie cérébrale (PtiO2 < 20mmHg)	6 (60)	2 (40)	4 (80)
Recours à un geste endovasculaire pour vasospasme (%)	3 (30)	1 (20)	2 (40)
<b>Devenir neurologique à 1 mois</b>			
Devenir neurologique favorable (mRS 0, 1, 2, 3) (%)	3 (30)	3 (60)	0
Devenir neurologique défavorable (mRS 4, 5, 6) (%)	7 (70)	2 (40)	5 (100)
Devenir neurologique favorable (GOSE 8,7,6,5) (%)	3 (30)	3 (60)	0
Devenir neurologique défavorable (GOSE 1,2,3,4) (%)	7 (70)	2 (40)	5 (100)
<b>Devenir neurologique à 3 mois</b>			
Devenir neurologique favorable (mRS 0, 1, 2, 3) (%)	5 (50)	5 (100)	0
Devenir neurologique défavorable (mRS 4, 5, 6) (%)	5 (50)	0	5 (100)
Devenir neurologique favorable (GOSE 8,7,6,5) (%)	5 (50)	5 (100)	0
Devenir neurologique défavorable (GOSE 1,2,3,4) (%)	5 (50)	0	5 (100)
<b>Mortalité</b>			
À 1 mois	2 (20)	0	2 (40)
À 3 mois	2 (20)	0	2 (40)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population globale et selon le devenir neurologique à 3 mois. Les résultats sont représentés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne +/- écart-types pour les variables continues.

Neuf patients (90%) ont bénéficié d'une sécurisation de l'anévrisme par radiologie interventionnelle (coiling), un patient (10%) par clipping chirurgical.

Au moins 6 patients (60%) ont présenté un épisode d'hypoxie cérébrale, 3 patients (30%) ont nécessité un geste endovasculaire pour suspicion de vasospasme. Parmi les patients avec un devenir neurologique défavorable 60% ont présenté une hypertension intracrânienne, 80% un épisode d'hypoxie cérébrale et 40% ont eu recours à un geste endovasculaire.

A 3 mois, 5 patients (50%) présentaient un devenir neurologique favorable (mRS1-3 et GOSE 5-8) alors que 5(50%) présentait un devenir neurologique défavorable (mRS 4-6 et GOSE 1-4). A noter qu'à 1 mois, seulement 3 patients (30%) étaient classés dans le groupe « devenir neurologique favorable ». La mortalité globale était stable à 20% à 1 et 3 mois.

## 2) Cinétique des biomarqueurs durant la phase aiguë post HSAa

Les concentrations plasmatiques des biomarqueurs ont été réalisées chez les 10 patients inclus. La cinétique individuelle de chaque biomarqueur est représentée sur la figure 1. Il existait pour chaque biomarqueur une grande variabilité interindividuelle. La concentration d'IL6 était d'emblée élevée avec un pic à J6 suivi d'une décroissance lente au cours des 17 jours suivants. Il existait peu de variation de concentration plasmatique sur les courbes cinétiques de S100b et de NSE. Les moyennes avec écart types sont représentées sur la figure annexe 1.

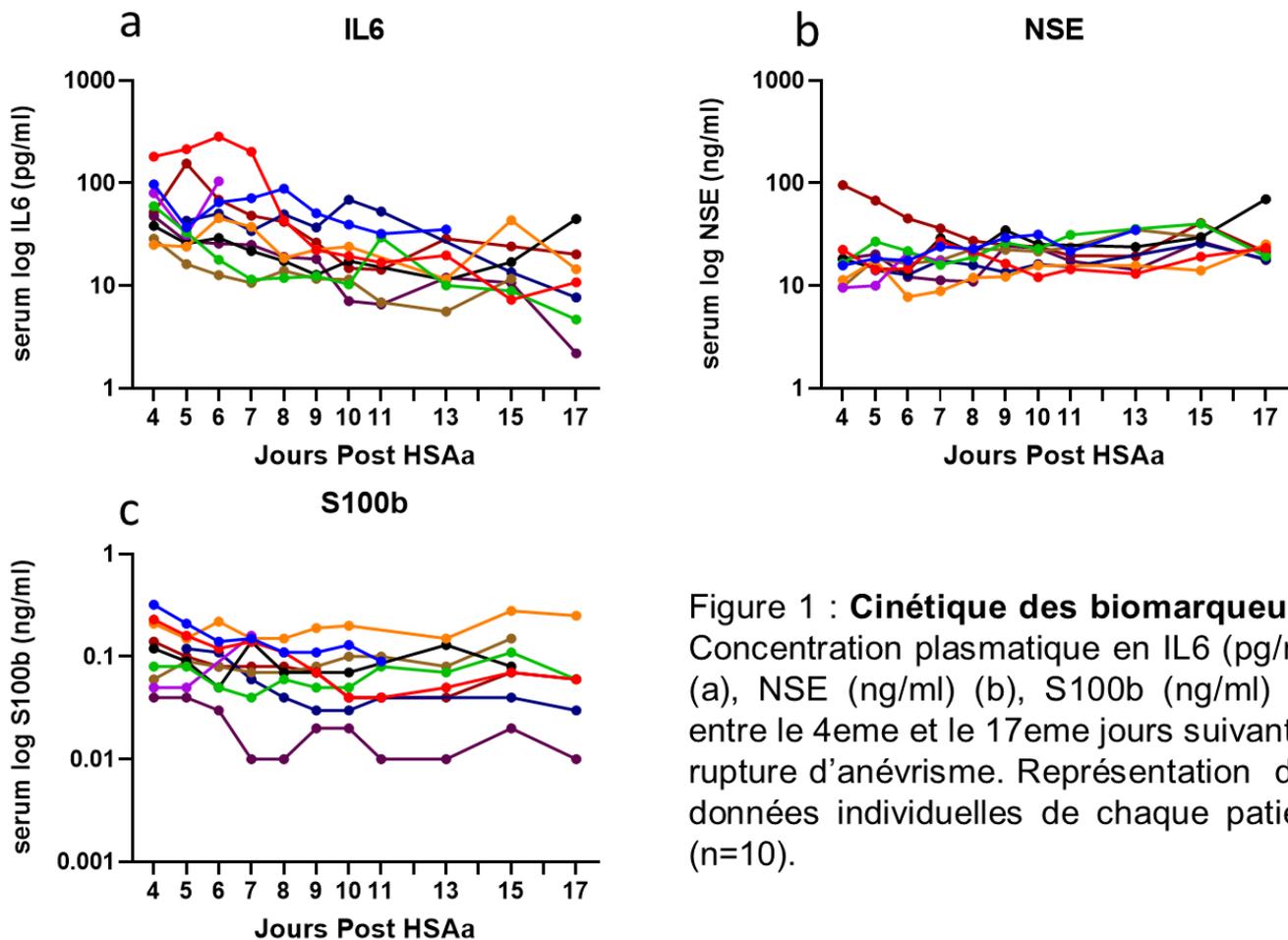


Figure 1 : **Cinétique des biomarqueurs.** Concentration plasmatique en IL6 (pg/ml) (a), NSE (ng/ml) (b), S100b (ng/ml) (c) entre le 4eme et le 17eme jours suivant la rupture d'anévrisme. Représentation des données individuelles de chaque patient (n=10).

### 3) Biomarqueurs et prédiction de la survenue de complications neurologiques après HSAa

#### a. Biomarqueurs et prédiction de survenue d'hypertension intracrânienne (HTIC) après HSAa

4 patients (40%) ont présenté au moins un épisode d'HTIC (PIC>20mmHg pendant au moins 20minutes) durant leur séjour en réanimation.

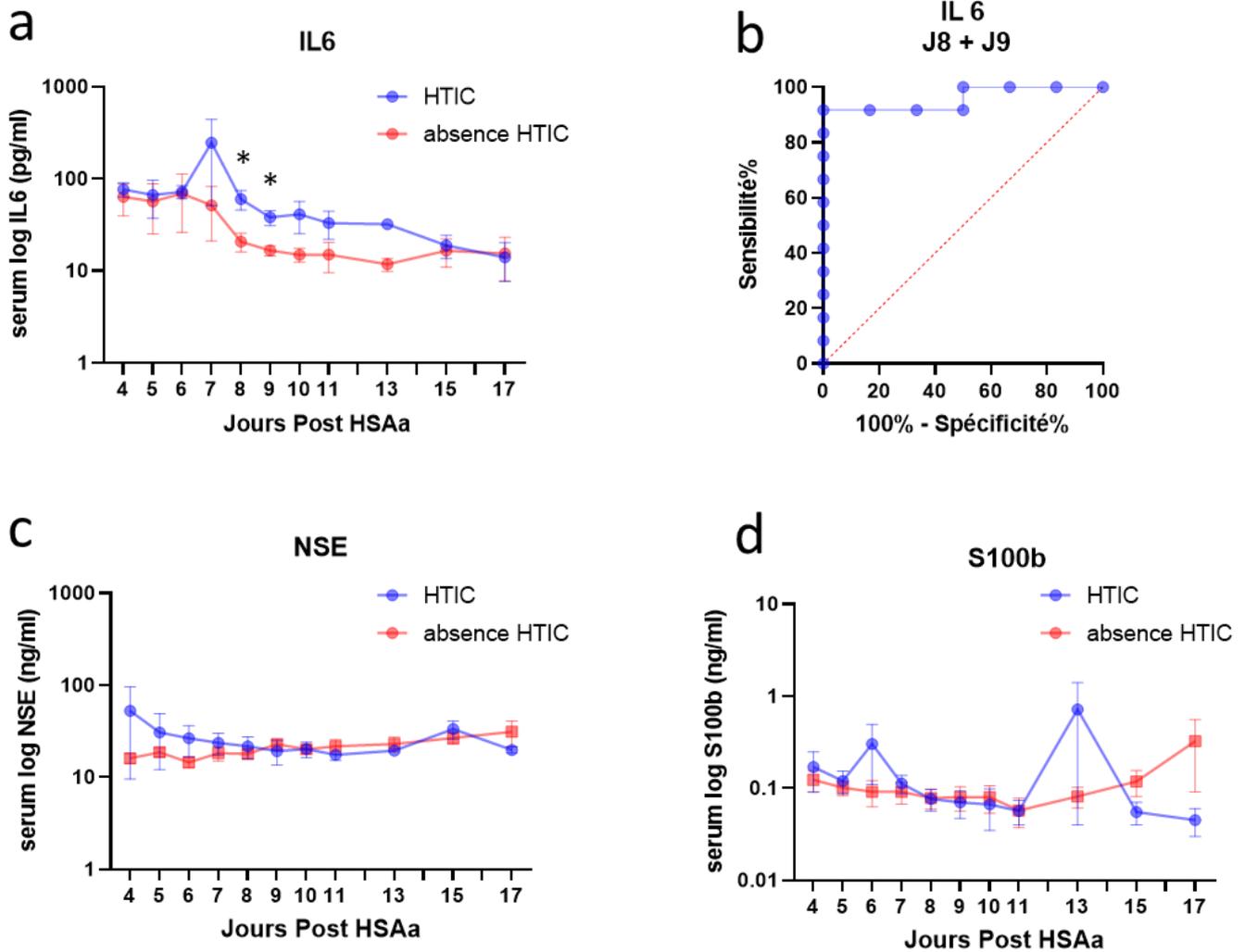


Figure 2. **Biomarqueurs et survenue d'HTIC.** Concentrations plasmatiques en IL6 (a), en NSE (c), en S100b (d) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrisme chez les patients présentant une HTIC (n=4) et chez les patients sans HTIC (n=6) au cours de l'hospitalisation,  $p < 0,05$ . Représentation de la moyenne et erreur standard de la moyenne. Courbe ROC pour la prédiction de la survenue d'HTIC par la concentration plasmatique moyenne d'IL6 aux jours 8 et 9 (b).

Les concentrations plasmatiques d'IL6, NSE et S100 $\beta$  pour la prédiction de survenue d'HTIC sont représentées sur la figure 2. La concentration plasmatique d'IL6 était plus élevée chez les patients ayant présenté une HTIC (figure 2a). Cette différence était significative uniquement au jour 8 (moyenne 60,1pg/mL +/- 24,9 dans le groupe « HTIC » vs 20,8 pg/mL +/- 11,4 dans le groupe « pas HTIC »;  $p < 0,05$  et  $P = 0,02$ ) et

au jour 9 (38,1pg/mL +/- 12,3 dans le groupe « HTIC » vs 16,5pg/mL +/-5 ; p <0,05 et p=0,04). Les épisodes d'HTIC sont survenus entre le jour 5 et le jour 7 à l'exception d'un patient présentant la complication au jour 10.

L'analyse des courbes ROC a montré que la concentration plasmatique moyenne en IL6 aux jours 8 et 9 avait la meilleure aire sous la courbe (AUC) pour prédire la survenue d'une HTIC (figure 2b) (AUC 0,95 ; IC 95 0,87-1,00 avec p=0,0006).

La valeur seuil optimale était de 24,10 pg/ml avec une sensibilité de 91% (IC 95 0,64-0,99 et une spécificité de 99% (IC 95 0,61-1,00) (indice de Younden 0,9).

Il n'y avait pas de différences significatives de concentration plasmatique en NSE (Fig. 2c) et S100 $\beta$  (Fig. 2d) entre les patients ayant présenté une HTIC et ceux indemnes d'HTIC.

#### b. Biomarqueurs et prédiction de survenue d'hypoxie cérébrale après HSAa

6 patients (60%) ont présenté au moins un épisode d'hypoxie cérébrale, défini par une PtiO<sub>2</sub> inférieure à 20mmHg pendant au moins 20 minutes. Les concentrations plasmatiques d'IL6, NSE et S100 $\beta$  pour la prédiction de survenue d'hypoxie cérébrale sont représentées sur la figure 3. Les patients sont dichotomisés en deux groupes : survenue d'un épisode d'hypoxie cérébrale et absence de survenue d'hypoxie cérébrale. Aucune différence significative de concentration plasmatique en IL6, NSE et S100b n'a été retrouvée entre les deux groupes de patients.

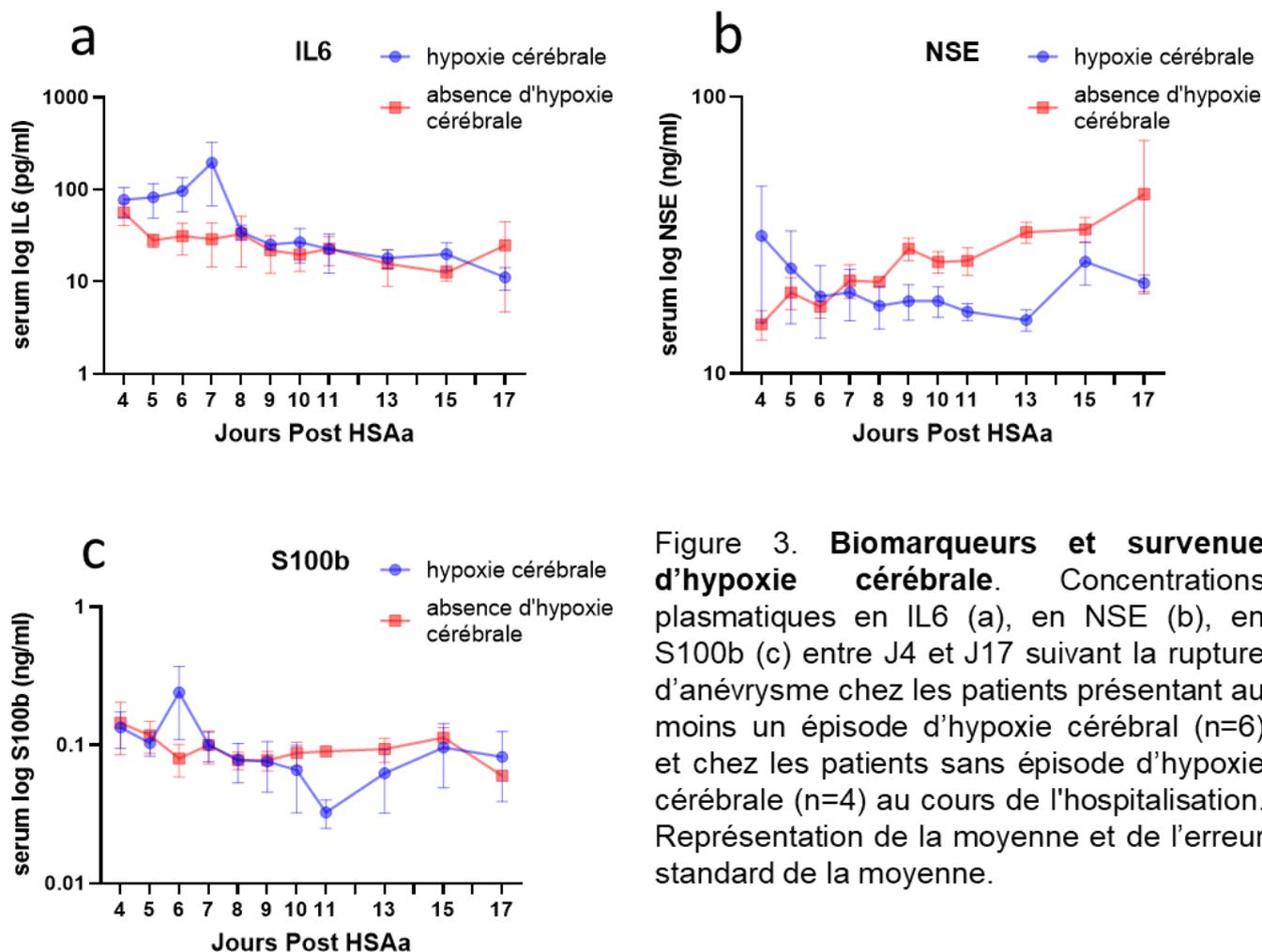


Figure 3. **Biomarqueurs et survenue d'hypoxie cérébrale.** Concentrations plasmatiques en IL6 (a), en NSE (b), en S100b (c) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrisme chez les patients présentant au moins un épisode d'hypoxie cérébrale (n=6) et chez les patients sans épisode d'hypoxie cérébrale (n=4) au cours de l'hospitalisation. Représentation de la moyenne et de l'erreur standard de la moyenne.

c. Biomarqueurs et prédiction de survenue d'hydrocéphalie après HSAa

2 patients (20%) ont présenté un épisode d'hydrocéphalie durant leur séjour en réanimation (dilatation ventriculaire diagnostiquée au scanner et non présente lors de la prise en charge initiale). Les concentrations plasmatiques d'IL6, NSE et S100 $\beta$  pour la prédiction de survenue d'hydrocéphalie sont représentées sur la figure 3. Les

patients sont dichotomisés en deux groupes : survenue d'un épisode d'hydrocéphalie et absence de survenue d'hydrocéphalie.

Aucune différence significative pour la concentration plasmatique en IL6 (fig. 4a), en NSE (fig. 4b) et en S100B (4.c) n'a été retrouvée entre les patients présentant une hydrocéphalie au cours du séjour et ceux indemnes de cette complication.

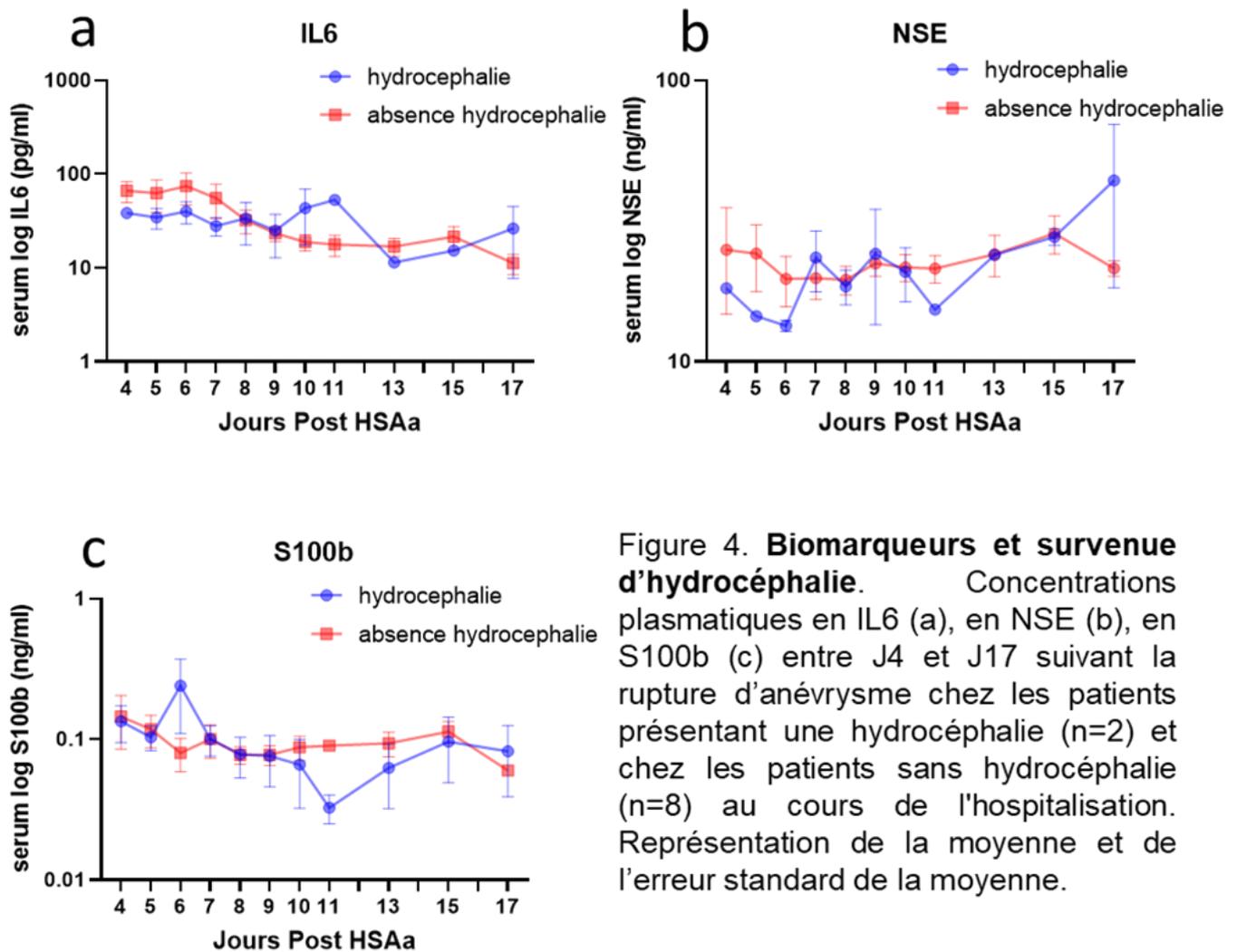


Figure 4. **Biomarqueurs et survenue d'hydrocéphalie.** Concentrations plasmatiques en IL6 (a), en NSE (b), en S100b (c) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrisme chez les patients présentant une hydrocéphalie (n=2) et chez les patients sans hydrocéphalie (n=8) au cours de l'hospitalisation. Représentation de la moyenne et de l'erreur standard de la moyenne.

#### 4) Biomarqueurs et prédiction du pronostic neurologique à 3 mois après HSAa

En se basant sur le score de Rankin modifié (mRS) à 3 mois, 50% des patients présentaient un pronostic neurologique favorable (mRS 1-3).

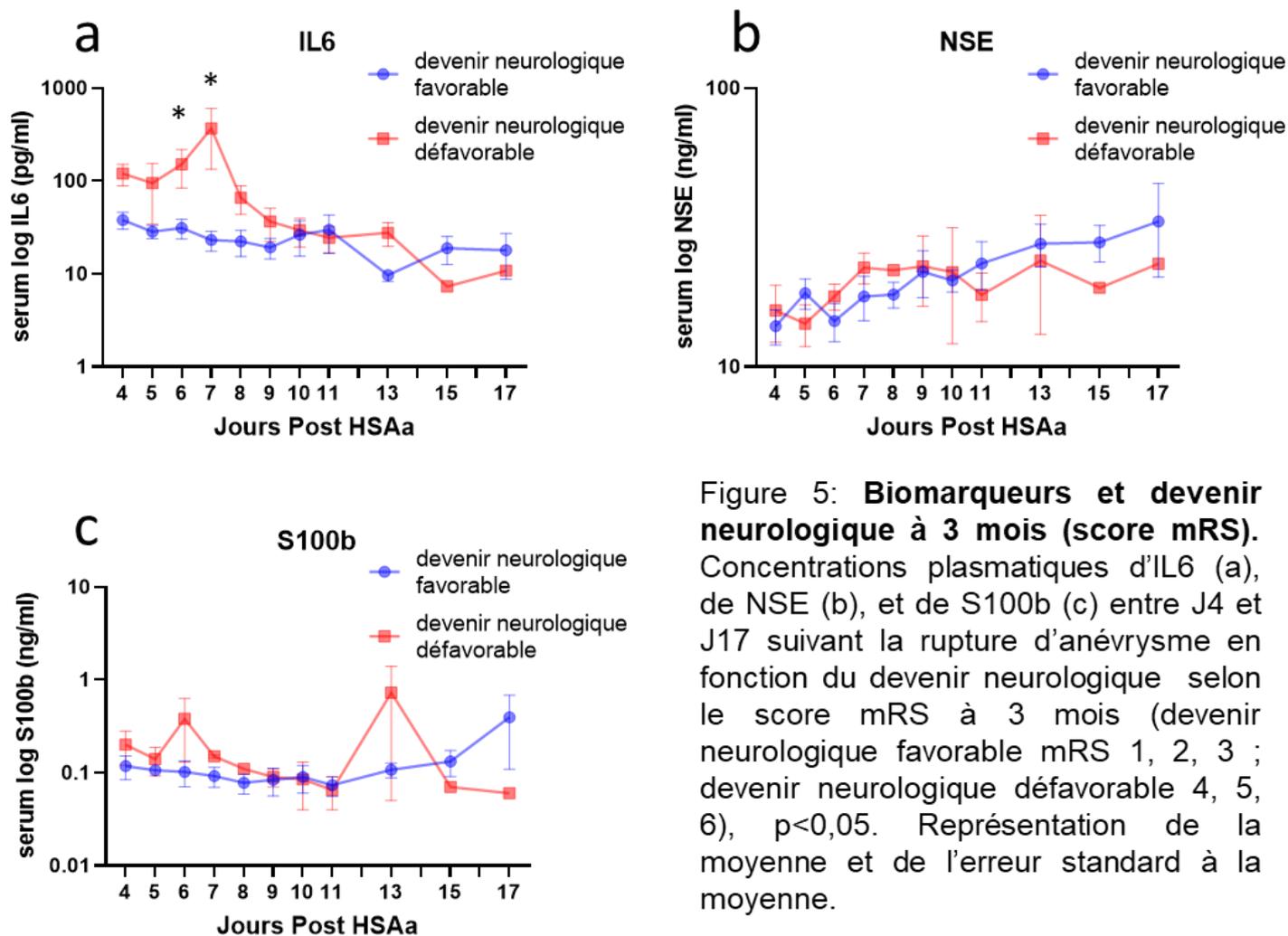


Figure 5: **Biomarqueurs et devenir neurologique à 3 mois (score mRS).** Concentrations plasmatiques d'IL6 (a), de NSE (b), et de S100b (c) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrisme en fonction du devenir neurologique selon le score mRS à 3 mois (devenir neurologique favorable mRS 1, 2, 3 ; devenir neurologique défavorable 4, 5, 6),  $p < 0,05$ . Représentation de la moyenne et de l'erreur standard à la moyenne.

Les concentrations plasmatiques d'IL6, NSE et S100 $\beta$  en fonction du pronostic neurologique à 3 mois sont représentées sur la figure 5.

La concentration plasmatique d'IL6 était plus élevée chez les patients ayant un pronostic neurologique défavorable (figure 5a). Cette différence était significative uniquement aux jours 6 (moyenne respectivement à 151,0 +/- 56,4 pg/mL et 31,2 +/- 16,6pg/mL dans le groupe « devenir neurologique défavorable » et « devenir neurologique favorable »;  $p < 0,05$ ) et jours 7 (moyenne à 367,5 +/- 40,4pg/ml et 23,1+/-

12,4pg/mL;  $p < 0,05$  respectivement dans le groupe « devenir neurologique défavorable » vs « devenir neurologique favorable »).

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres biomarqueurs NSE et S100 $\beta$  (fig. 5b et 5c).

Des résultats similaires ont été retrouvés lorsque le pronostic neurologique était évalué avec le score GOSE à 3 mois (figure annexe 2).

A noter qu'aucune différence de concentration plasmatique en d'IL6, NSE et S100 $\beta$  n'était retrouvée entre les deux groupes lorsque l'on s'intéressait au devenir neurologique à 1 mois (figures annexes 3 et 4).

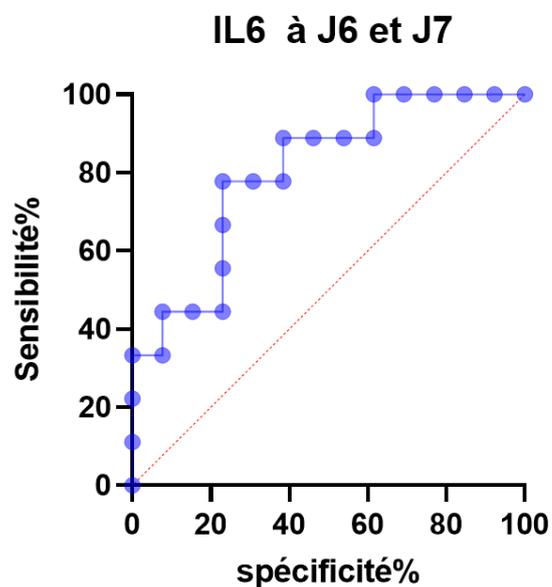


Figure 6. Courbe ROC pour le devenir neurologique à 3 mois par la moyenne de la concentration plasmatique en IL6 à J6 et 7 après une HSAa. AUC 0,81.

Après analyse par courbe ROC, l'IL6 (AUC =0,81 ; IC95 0,62-0,99 ;  $p < 0,05$ ) a montré la meilleure aptitude à prédire le devenir neurologique à 3 mois lorsque l'on s'intéressait à la moyenne des jours 6 et 7 (figure 6).

La valeur seuil optimale était de 55,1pg/ml avec une sensibilité de 77,8% (IC 95 0,50-0,92) et une spécificité de 76,9% (IC 95 0,45-0,96) (indice de Younden 0,6).

## IV. Discussion

L'identification d'un facteur pronostic précoce est nécessaire dans la prise en charge de l'HSAa. Cette dernière est une cause importante de morbidité et de mortalité avec de lourdes répercussions socio-économiques. Le pronostic neurologique est le résultat de l'addition de l'agression initiale (EBI) et des complications secondaires (notamment l'ICR<sup>15 16</sup>). Actuellement, le pronostic des patients est défini par les scores de gravité initiaux qui ne considèrent pas la survenue de complications secondaires (WFNS, GCS, Fisher). Par ailleurs, l'utilisation de ces scores principalement cliniques est mise à défaut face à des patients dans le coma ou sédatisés. L'utilisation de biomarqueurs pourrait être un outil supplémentaire pour l'évaluation de la gravité initiale, de la prise en charge thérapeutique et du pronostic neurologique à moyen et long terme. Dans cette étude, nous avons étudié un panel de biomarqueurs (IL6, NSE, S100 $\beta$ ) pouvant avoir un intérêt dans l'établissement d'un pronostic neurologique précoce post HSAa grave.

Les résultats principaux de cette études sont 1) il existe une association entre concentration plasmatique en IL6 aux jours 6 et 7 post HSAa grave et le devenir neurologique défavorable à 3 mois 2) il existe une association entre concentration plasmatique en IL6 élevée aux jours 7 et 8 et la survenue d'HTIC 3) il n'est pas retrouvé d'association significative entre concentration plasmatique en biomarqueurs d'origine cérébrale (S100 $\beta$  ou NSE) et devenir neurologique à 3 mois post HSAa grave.

### 1) IL6 et pronostic neurologique post HSAa

Dans notre travail, la concentration plasmatique en IL6 était associée au pronostic neurologique à 3 mois. Ainsi, la moyenne des concentrations d'IL6 aux jours 6 et 7 permettait de prédire un devenir neurologique défavorable avec une sensibilité à 77,8% et une spécificité à 76,9%. La concentration plasmatique en IL6 était également prédictive de la survenue d'HTIC. Ces résultats vont dans le sens de nombreuses études précliniques ou cliniques sur le rôle de l'IL6 après HSAa. Ce biomarqueur apparaît être une des cytokines inflammatoires les plus intéressantes pour prédire le devenir des patients. Différentes études précliniques ont retrouvé une augmentation de l'expression d'IL6 au niveau plasmatique, parenchymateux ou dans le LCR après une HSAa <sup>43</sup>. Ces données ont été confirmées par des études cliniques retrouvant une association entre concentration d'IL6 élevée dans le LCR et/ou le plasma et l'ICR et/ou un pronostic neurologique défavorable <sup>37-39,43-49</sup>. Ainsi, Kao et al. ont mis en évidence que la concentration plasmatique en IL6 supérieure à 27ng/ml lors de la sécurisation de l'anévrisme était associée à un mauvais devenir à 1 mois <sup>46</sup>. Chaudhry et al. ont montré, quant à eux, qu'il existait une association indépendante entre la concentration plasmatique élevée d'IL6 aux jours 3, 7 et 13 et la survenue d'ICR, d'épilepsie, d'hydrocéphalie et un devenir neurologique défavorable <sup>49</sup>. Il existe cependant une grande variabilité méthodologique tant sur la temporalité des prélèvements, que sur la technique d'analyse mais aussi sur les valeurs analysées. La comparaison des études est délicate et ne permet pas de définir un seuil de concentration en IL6 plasmatique. De plus, les nombreux travaux retrouvent une très grande variabilité interindividuelle des concentrations, aussi constatée dans ce travail, suggérant une faible applicabilité clinique de l'IL6 comme biomarqueur.

Le rôle de l'inflammation et plus particulièrement de l'IL6 dans le développement du vasospasme, de l'ICR et de la mort cellulaire neuronale après HSAa est largement étudié <sup>43</sup>. Les différents mécanismes physiopathologiques mis en jeu au cours de l'EBI provoque par effet de cascade les complications plus tardives, notamment l'ICR <sup>50</sup>. Les cytokines libérées massivement à la phase initiale et persistant à des concentrations élevées contribueraient aux dommages neurologiques <sup>51</sup>. L'IL6 est une des cytokines les plus produites par les astrocytes et la microglie <sup>52</sup>. La voie de signalisation de l'IL6 permet le recrutement de neutrophiles, l'activation des voies de la protéolyse et l'activation endothéliale <sup>53</sup> avec des effets encore inconnus. Certaines études précliniques ont retrouvé un effet de l'IL6 intrathécale sur la vasoconstriction artérielle présente dans le vasospasme <sup>54,55</sup>. Par ailleurs, après une HSAa, l'IL6 semble induire l'agrégation des cellules inflammatoires dans la région lésée, augmenter la libération de radicaux libres par les neutrophiles et promouvoir la mort cellulaire par apoptose. L'ensemble de ces mécanismes favoriseraient la survenue d'ICR <sup>56-58</sup>. Enfin, L'IL6 aurait une action prothrombotique et aurait la capacité d'induire une surexpression du facteur tissulaire. Ces dysfonctions endothéliale et hémostatique à l'origine d'un état prothrombotique entrainerait la création de microthrombi impliqués dans la physiopathologie de l'ICR <sup>58-60</sup>.

Il existe une forte association entre ICR et pronostic neurologique. Ainsi de nouvelles thérapeutiques pour prévenir ou traiter le vasospasme et/ou l'ICR sont nécessaires. L'IL6 et la neuroinflammation semble être une piste intéressante. Des études précliniques chez l'animal ont montrées que l'utilisation d'un antagoniste de l'IL6 permettrait de réduire la survenue de vasospasme, le volume d'ICR et la formation de microthrombi <sup>61</sup>. La milrinone est connue pour ses propriétés d'inotrope, de

vasodilatateur mais aussi anti-inflammatoire<sup>62</sup>. L'étude princeps OPTIMIL a été a pour but d'évaluer l'impact de l'administration préventive de Milrinone sur le volume d'ICR après une HSAa. Les données de la littérature et les résultats de notre étude nous renforce dans notre conviction que la Milrinone pourrait avoir un impact sur l'ICR et donc le devenir neurologique

## 2) Protéine S100 $\beta$ , NSE et pronostic neurologique post HSAa

Nous nous sommes aussi intéressés à des biomarqueurs neurologiques plus spécifiques tels que la protéine S100 $\beta$ , et la NSE. Ces 2 biomarqueurs ont été largement étudiés dans le traumatisme crânien pour leur valeur prédictive sur le pronostic neurologique à long terme<sup>22</sup>.

Weismann et al.<sup>63</sup> ont été les premiers à décrire une association entre concentration plasmatique de protéine S100 $\beta$  et pronostic neurologique dans l'HSAa. Cette corrélation est retrouvée dans de nombreuses études que ce soit pour le pronostic neurologique en sortie de réanimation<sup>64</sup>, à 6 mois<sup>29</sup>, ou à 1 an<sup>30</sup>. Aineskog et al. ont déterminé une valeur seuil de concentration plasmatique en protéine S100 $\beta$  à J2 post-saignement à 0,4  $\mu\text{g/l}$  comme pronostic d'un mauvais devenir à 1 an avec une spécificité de 95% et une sensibilité de 68%<sup>30</sup>. Des résultats similaires ont été retrouvés avec la même valeur seuil dans l'étude de Weiss et al. pour la prédiction du pronostic neurologique à 6 mois<sup>65</sup>. Enfin, Sanchez-Pena et al. ont suggéré qu'un monitoring prolongé de la concentration en protéine S100 $\beta$  pourrait aider le clinicien à évaluer le pronostic à 1an<sup>28</sup>. Dans ce travail, une concentration plasmatique moyenne supérieure à 0,23 $\mu\text{g/L}$  sur les 15 jours post rupture était associée à un

mauvais devenir neurologique avec une spécificité à 90% et une sensibilité à 91% <sup>28</sup>. Toutefois, cette approche semble peu applicable en clinique.

Par ailleurs, une augmentation secondaire de la concentration plasmatique de protéine S100 $\beta$  semble être prédictive d'ICR. Ainsi, l'équipe de Oertel et al. a montré une association entre une élévation de la concentration de protéine S100 $\beta$  et vasospasme radiologique <sup>31</sup>. Quant à eux, Hermann et al. ont retrouvé qu'une concentration plasmatique de S100 $\beta$  supérieure à 0,15 $\mu$ g/dl au jour 4 était un marqueur de lésions ischémiques non réversibles à l'origine d'un pronostic défavorable à long terme.

Notre étude, probablement du fait d'un manque de puissance important ne permet pas de confirmer ces résultats.

La protéine NSE a également été largement étudiée chez les patients cérébrolésés. Cependant les résultats apparaissent plus controversés en ce qui concerne l'HSAa. Alors que l'association entre concentration plasmatique en NSE et mauvais devenir neurologique post arrêt cardio-respiratoire <sup>33</sup> ou post traumatisme crânien <sup>66</sup> est établie, ces données ne sont pas retrouvées de manière constante dans l'HSA. Ainsi Moritz et al. ont montré une association entre élévation des NSE dans le LCR et le pronostic neurologique <sup>67</sup>. Dans ce même papier, la concentration plasmatique de NSE n'était pas associée au devenir. De même, Oertel et al. n'ont pas identifié la concentration plasmatique en NSE comme un facteur prédictif après HSAa <sup>31</sup>. A l'inverse, Quintard et al. ont retrouvé une association entre concentration plasmatique en NSE au jour 7 supérieure 14.5  $\mu$ g/L et un devenir neurologique à 3 mois défavorable avec une sensibilité de 69% et une spécificité de 89% <sup>68</sup>. Plus récemment, Zhao et al. ont décrit une association entre la valeur de concentration

plasmatique maximale de NSE au cours de l'hospitalisation et le pronostic neurologique à 3 mois (cut off à 26.255 µg/l) <sup>36</sup>.

Notre travail ne permet pas de préciser l'intérêt du dosage de ce biomarqueur pour évaluer le pronostic neurologique.

### 3) Limites de l'étude

Cette étude retrouve une association entre la concentration plasmatique d'IL6, le devenir global à 3 mois et la survenue d'HTIC au cours de l'hospitalisation. Cependant elle comporte de nombreuses limites.

La limite principale de l'étude est le faible effectif étudié : seulement dix patients ont pu être inclus entre 2021 et 2022. Le faible effectif et la grande variabilité interindividuelle sont à l'origine d'un manque de puissance statistique de l'étude, et peuvent rendre nos résultats et notre conclusions incertains. Une étude plus large est nécessaire pour confirmer nos résultats. L'étude OPTIMIL a pour objectif l'inclusion de 234 patients sur une durée de 3 ans. Il s'agit d'une étude multicentrique (5 centres ouverts ou en cours d'ouverture). Les inclusions dans notre étude BIOPTIMIL ne concerne que les patients inclus sur le CHU de Toulouse mais l'effectif finale devrait avoisiner les 100 patients permettant d'améliorer drastiquement la puissance de cette étude.

Par ailleurs, la population sélectionnée dans notre étude ne concerne uniquement que les HSAa grave (WFNS 4 ou 5). La plupart des études sur les biomarqueurs concernent des population plus larges incluant les HSAa non graves expliquant possiblement les résultats non comparables avec notre étude <sup>69</sup>.

Les données concernant la survenue de complications neurologiques telles que les épisodes d'hypoxie cérébrale ou d'hypertension intracrânienne sont pris à défaut par l'absence de monitoring chez certains patients, générant des données manquantes.

L'évaluation du devenir neurologique a été réalisée par l'utilisation de score clinique mRS et GOSE. L'utilisation de ces scores est critiquable du fait de leur simplicité. En effet, les patients sont dichotomisés en deux groupes selon le devenir neurologique de manière arbitraire (bon devenir : mRS 1, 2, 3, et GOSe 5,6,7,8 ; mauvais devenir mRS 4, 5, 6 et GOSe 1, 2, 3, 4) ne permettant pas une analyse sensible du handicap neurologique et générant une perte d'informations importante. La répartition arbitraire du grade mRS 3 (« handicap modéré, nécessitant quelques aides, mais autonome pour les déplacements ») dans « pronostic neurologique favorable » est également critiquable : dans plusieurs études, ce stade est considéré comme mauvais pronostic<sup>70</sup>. Néanmoins, la majorité des études de neuro-réanimation considèrent le grade mRS 3 comme « bon pronostic ». Cette problématique met en lumière le manque de sensibilité de ces échelles de handicap.

Aussi, il faut considérer qu'il s'agit d'une étude ancillaire avec un design méthodologique adapté à l'étude princeps. Le critère de jugement principal de l'étude OPTIMIL est le volume ischémie cérébrale à 1 mois de la rupture d'anévrisme. L'objectif initial de notre étude était de montrer l'association entre concentration plasmatique biomarqueur et survenue d'ICR d'où un dosage des biomarqueurs durant

la période à risque d'ICR (J4-J17). Malheureusement, par limitation technique, l'analyse par intelligence artificielle des zones infarctées n'a pu être réalisée.

D'un point de vue clinique, un biomarqueur sensible dès les premiers jours semblerait plus intéressant pour définir rapidement le pronostic et aider le clinicien sur la prise en charge et l'information de la famille. Cependant les séquelles post HSAa sont la conséquence de lésions initiales précoces puis de lésions secondaires notamment d'ICR. Un dosage sur l'ensemble de la période à risque semblerait plus pertinent pour estimer le pronostic neurologique. Par ailleurs, dans les nombreuses études s'intéressant aux biomarqueurs dans l'HSA, il semble difficile de trouver un équilibre entre applicabilité clinique et performance diagnostic des biomarqueurs <sup>23</sup>. Ainsi suivre la moyenne du biomarqueur sur 14 jours n'est pas applicable, et identifier un jour où la valeur du biomarqueur est la plus pertinente est difficile compte tenu de la grande variabilité interindividuelle. Nous avons fait le choix d'utiliser les jours où la différence de concentration entre les deux groupes était la plus significative, l'ajout des données aux autres jours n'améliorant pas les performances diagnostics.

L'inclusion dans l'étude princeps OPTIMIL implique l'administration, en aveugle, après randomisation de Milrinone pour certains patients. La Milrinone a une activité anti inflammatoire <sup>71</sup>. Cette dernière peut avoir un effet sur les concentrations plasmatiques en IL6 <sup>72,73</sup>.

D'un point de vue technique, les biomarqueurs ne sont mesurés qu'une seule fois chaque jour avec une méthode de dosage en cours de développement. Cette stratégie peut être à l'origine de variation inter et intra-individuelle importantes augmentant le risque de faible reproductibilité. Néanmoins, la technique utilisée par

immunoélectroluminescence est la technique choisie dans les principales études autorisant la comparaison des données. Par ailleurs, certains échantillons n'ont pu être analysés à cause de l'hémolyse augmentant de manière artéfactuelle la concentration des biomarqueurs. Là encore une plus grande cohorte permettrait de s'affranchir de ces limites.

En outre, l'ensemble des dosages des biomarqueurs ont été réalisés sur prélèvements sanguins uniquement et non sur LCR. Le passage des biomarqueurs cérébraux dans le sang est la conséquence de dommages neuronaux et d'une altération de la barrière hémato encéphalique. Ce dosage plasmatique, et non pas sur LCR, nous semble plus pertinent en pratique clinique car facilement réalisable quelque soient les conditions de pression intracrânienne et limitant la manipulation des DVE, facteur de risque connu d'infection de ces dispositifs.

Enfin, il existe de très nombreux biomarqueurs cérébraux en cours d'étude dans l'agression cérébrale et particulièrement dans l'HSAa <sup>22</sup>. Nous avons fait le choix de nous intéresser aux marqueurs les plus étudiés, ayant déjà de solides résultats en terme de valeur pronostique et une applicabilité clinique, notamment la protéine S100 $\beta$  dans le traumatisme crânien léger <sup>26</sup>, la NSE dans le pronostic neurologique post ACR <sup>33</sup>. Effectivement le suivi d'un biomarqueur spécifique du système nerveux central tel que S100 $\beta$  ou NSE semble plus pertinent que le suivi d'une cytokine proinflammatoire peu spécifique. Nous n'avons cependant pas retrouvé de résultats comparables aux autres études positives. Dans notre étude, nous n'avons pas étudié le MAPT (microtubule-associated protein tau) ou le GFAP (glial fibrillary acid protein), mais ces 2 biomarqueurs cérébraux déjà décrits dans la littérature <sup>64</sup> pourrait être des pistes d'avenir.

## V. Conclusion

Pour conclure, la nécessité d'accès à un biomarqueur pronostique dans l'HSAA grave est essentielle pour améliorer l'évaluation initiale des patients, la prise en charge des patients et apporter à la famille des informations plus précises. L'IL6 pourrait aider le clinicien à déterminer précocement le pronostic neurologique après HSAA en complément des échelles cliniques standards (notamment WFNS). En effet, nous avons montré qu'une concentration plasmatique moyenne en IL6 élevée aux jours 6 et 7 post HSAA était associée à un devenir neurologique défavorable à 3 mois. Nous avons décrit une valeur seuil moyenne d'IL6 à J6 et J7 pour l'évaluation du pronostic neurologique à 3 mois. Malheureusement, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la concentration plasmatiques des biomarqueurs cérébraux NSE et S100 $\beta$  avec le pronostic neurologique après HSAA grave. La poursuite des inclusions dans l'étude est nécessaire pour confirmer ces premières données.

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



Bon jour impression  
le 19/09/22  
O. Fourcade

Professeur O. FOURCADE  
N° RPPS : 10002903317  
Département Anesthésie & Réanimation  
Centre Hospitalo-Universitaire de TOULOUSE  
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

## VI. Bibliographie

1. Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A. & Anderson, C. S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* **2**, 43–53 (2003).
2. Nieuwkamp, D. J. *et al.* Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* **8**, 635–642 (2009).
3. Zacharia, B. E. *et al.* Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **21**, 221–233 (2010).
4. Molyneux, A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet* **360**, 1267–1274 (2002).
5. Amodio, S., Bouzat, P., Robba, C. & Taccone, F. S. Rethinking brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care* **24**, 612 (2020).
6. Sehba, F. A., Hou, J., Pluta, R. M. & Zhang, J. H. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog. Neurobiol.* **97**, 14–37 (2012).
7. Stienen, M. N. *et al.* Predictors of In-Hospital Death After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke* **49**, 333–340 (2018).
8. Dorsch, N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir. Suppl.* **110**, 5–6 (2011).
9. Gaasch, M. *et al.* Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit. Care Med.* (2018) doi:10.1097/CCM.0000000000003016.

10. Lantigua, H. *et al.* Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit. Care Lond. Engl.* **19**, 309 (2015).
11. Vergouwen, M. D. I., Etminan, N., Ilodigwe, D. & Macdonald, R. L. Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **31**, 1545–1553 (2011).
12. Frontera, J. A. *et al.* Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* **40**, 1963–1968 (2009).
13. R, D. *et al.* Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **43**, (2012).
14. Diringer, M. N. *et al.* Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society’s Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit. Care* **15**, 211 (2011).
15. Budohoski, K. P. *et al.* The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 1343–1353 (2014).
16. McBride, D. W., Blackburn, S. L., Peeyush, K. T., Matsumura, K. & Zhang, J. H. The Role of Thromboinflammation in Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Front. Neurol.* **8**, 555 (2017).
17. Vergouwen, M. D. I. *et al.* Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* **41**, 2391–2395 (2010).
18. Beydon - 2005 - Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) grave Severe .pdf.

19. Connolly, E. S. *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **43**, 1711–1737 (2012).
20. de Oliveira Manoel, A. L. *et al.* The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* **46**, 1826–1831 (2015).
21. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J. Neurosurg.* **68**, 985–986 (1988).
22. Mrozek, S., Dumurgier, J., Citerio, G., Mebazaa, A. & Geeraerts, T. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Crit. Care* **18**, 220 (2014).
23. Hong, C. M. *et al.* Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage--a systematic review. *Biomark. Biochem. Indic. Expo. Response Susceptibility Chem.* **19**, 95–108 (2014).
24. Gerlach, R. *et al.* Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience* **141**, 1697–1701 (2006).
25. Kanner, A. A. *et al.* Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* **97**, 2806–2813 (2003).
26. Ananthaharan, A., Kravdal, G. & Straume-Naesheim, T. M. Utility and effectiveness of the Scandinavian guidelines to exclude computerized tomography scanning in mild traumatic brain injury - a prospective cohort study. *BMC Emerg. Med.* **18**, 44 (2018).
27. Stranjalis, G. *et al.* The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir. (Wien)* **149**, 231–237; discussion 237-238 (2007).
28. Sanchez-Peña, P. *et al.* S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit. Care Med.* **36**, 2267–2273 (2008).

29. Weiss, N. *et al.* Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology* **104**, 658–666 (2006).
30. Aineskog, H., Johansson, C., Nilsson, R., Koskinen, L.-O. D. & Lindvall, P. Serum S100B correlates with health-related quality of life and functional outcome in patients at 1 year after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir. (Wien)* (2022) doi:10.1007/s00701-022-05272-0.
31. Oertel, M., Schumacher, U., McArthur, D. L., Kästner, S. & Böker, D.-K. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **13**, 834–840 (2006).
32. Takayasu, M. *et al.* S-100 protein and calmodulin levels in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **63**, 417–420 (1985).
33. Lascarrou, J.-B. *et al.* NSE as a predictor of death or poor neurological outcome after non-shockable cardiac arrest due to any cause: Ancillary study of HYPERION trial data. *Resuscitation* **158**, 193–200 (2021).
34. Tawk, R. G. *et al.* The Relationship Between Serum Neuron-Specific Enolase Levels and Severity of Bleeding and Functional Outcomes in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* **78**, 487–491 (2016).
35. Abboud, T. *et al.* Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *World Neurosurg.* **108**, 669–675 (2017).
36. Zhao, H. *et al.* Related Factors and a Threshold of the Maximum Neuron-Specific Enolase Value Affecting the Prognosis of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Appl. Bionics Biomech.* **2022**, 7596426 (2022).
37. Simon, M. & Grote, A. Interleukin 6 and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 4133 (2021).

38. Mathiesen, T., Andersson, B., Loftenius, A. & Holst, H. von. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **78**, 562–567 (1993).
39. Ridwan, S., Grote, A. & Simon, M. Interleukin 6 in cerebrospinal fluid is a biomarker for delayed cerebral ischemia (DCI) related infarctions after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Sci. Rep.* **11**, 12 (2021).
40. Wang, L. & Gao, Z. Expression of MMP-9 and IL-6 in patients with subarachnoid hemorrhage and the clinical significance. *Exp. Ther. Med.* **15**, 1510–1514 (2018).
41. Chamling, B. *et al.* Early Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia: Possible Relevance for Inflammatory Biomarkers in Routine Clinical Practice? *World Neurosurg.* **104**, 152–157 (2017).
42. Zanut, A. *et al.* Insights into the mechanism of coreactant electrochemiluminescence facilitating enhanced bioanalytical performance. *Nat. Commun.* **11**, 2668 (2020).
43. Monsour, M. *et al.* Cerebral Aneurysm and Interleukin-6: a Key Player in Aneurysm Generation and Rupture or Just One of the Multiple Factors? *Transl. Stroke Res.* (2022) doi:10.1007/s12975-022-01079-4.
44. Zhong, W. *et al.* The Impact of Initial Systemic Inflammatory Response After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Turk. Neurosurg.* **27**,.
45. Ďuriš, K. *et al.* Early Dynamics of Interleukin-6 in Cerebrospinal Fluid after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J. Neurol. Surg. Part Cent. Eur. Neurosurg.* **79**, 145–151 (2018).
46. Kao, H.-W. *et al.* Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker in Ruptured Intracranial Aneurysms. *PLoS ONE* **10**, e0132115 (2015).
47. Nakahara, T. *et al.* High-Mobility Group Box 1 Protein in CSF of Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit. Care* **11**, 362 (2009).

48. Muroi, C. *et al.* Correlation among systemic inflammatory parameter, occurrence of delayed neurological deficits, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* **72**, 367–375; discussion 375 (2013).
49. Chaudhry, S. R. *et al.* Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 2580 (2017).
50. Miller, B. A., Turan, N., Chau, M. & Pradilla, G. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage. *BioMed Res. Int.* **2014**, 384342 (2014).
51. Muhammad, S. *et al.* The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **28**, 12023–12031 (2008).
52. Van Wagoner, N. J. & Benveniste, E. N. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J. Neuroimmunol.* **100**, 124–139 (1999).
53. Jones, S. A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **175**, 3463–3468 (2005).
54. Croci, D. *et al.* The relationship between IL-6, ET-1 and cerebral vasospasm, in experimental rabbit subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg. Sci.* **63**, 245–250 (2019).
55. Bowman, G., Dixit, S., Bonneau, R. H., Chinchilli, V. M. & Cockroft, K. M. Neutralizing antibody against interleukin-6 attenuates posthemorrhagic vasospasm in the rat femoral artery model. *Neurosurgery* **54**, 719–725; discussion 725-726 (2004).
56. Wassmann, S. *et al.* Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ. Res.* **94**, 534–541 (2004).
57. Croci, D. M. *et al.* Preclinical and clinical role of interleukin-6 in the development of delayed cerebral vasospasm and neuronal cell death after subarachnoid hemorrhage: towards a potential target therapy? *Neurosurg. Rev.* **45**, 395–403 (2022).

58. Blecharz-Lang, K. G. *et al.* Interleukin 6-Mediated Endothelial Barrier Disturbances Can Be Attenuated by Blockade of the IL6 Receptor Expressed in Brain Microvascular Endothelial Cells. *Transl. Stroke Res.* **9**, 631–642 (2018).
59. Andereggen, L. *et al.* The role of microclot formation in an acute subarachnoid hemorrhage model in the rabbit. *BioMed Res. Int.* **2014**, 161702 (2014).
60. Vergouwen, M. D. I. *et al.* Reduced ADAMTS13 activity in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **29**, 1734–1741 (2009).
61. Croci, D. M. *et al.* Tocilizumab Reduces Vasospasms, Neuronal Cell Death, and Microclot Formation in a Rabbit Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* **12**, 894–904 (2021).
62. Miranda, M. L. de *et al.* Milrinone Attenuates Arteriolar Vasoconstriction and Capillary Perfusion Deficits on Endotoxemic Hamsters. *PLOS ONE* **10**, e0117004 (2015).
63. Wiesmann, M., Missler, U., Hagenström, H. & Gottmann, D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir. (Wien)* **139**, 1155–1160 (1997).
64. Kedziora, J. *et al.* Biomarkers of Neurological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as Early Predictors at Discharge from an Intensive Care Unit. *Neurocrit. Care* **34**, 856–866 (2021).
65. Weiss, N. *et al.* Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology* **104**, 658–666 (2006).
66. Thelin, E. P. *et al.* Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit. Care* **20**, 285 (2016).

67. Moritz, S., Warnat, J., Bele, S., Graf, B. M. & Woertgen, C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **22**, 21–31 (2010).
68. Quintard, H., Leduc, S., Ferrari, P., Petit, I. & Ichai, C. Early and persistent high level of PS 100 $\beta$  is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 $\beta$  threshold for SAH prognosis? *Crit. Care* **20**, 33 (2015).
69. Chou, S. H.-Y., Macdonald, R. L. & Keller, E. Biospecimens and Molecular and Cellular Biomarkers in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Studies: Common Data Elements and Standard Reporting Recommendations. *Neurocrit. Care* **30**, 46–59 (2019).
70. Rangaraju, S., Haussen, D., Nogueira, R. G., Nahab, F. & Frankel, M. Comparison of 3-Month Stroke Disability and Quality of Life across Modified Rankin Scale Categories. *Interv. Neurol.* **6**, 36–41 (2017).
71. Castle-Kirszbaum, M. *et al.* Intravenous Milrinone for Treatment of Delayed Cerebral Ischaemia Following Subarachnoid Haemorrhage: A Pooled Systematic Review. *Neurosurg. Rev.* **44**, (2021).
72. Hayashida, N. *et al.* Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **68**, 1661–1667 (1999).
73. Shao, T. *et al.* Effects of milrinone on serum IL-6, TNF- $\alpha$ , Cys-C and cardiac functions of patients with chronic heart failure. *Exp. Ther. Med.* **16**, 4162–4166 (2018).

## VII. Annexes

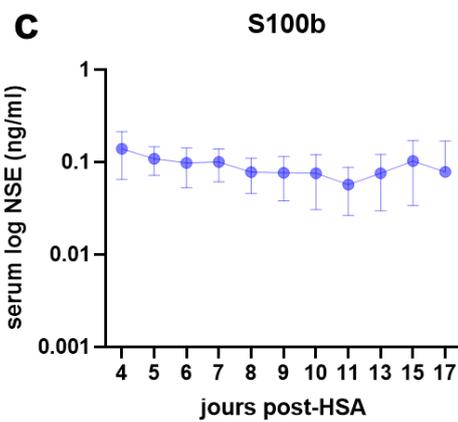
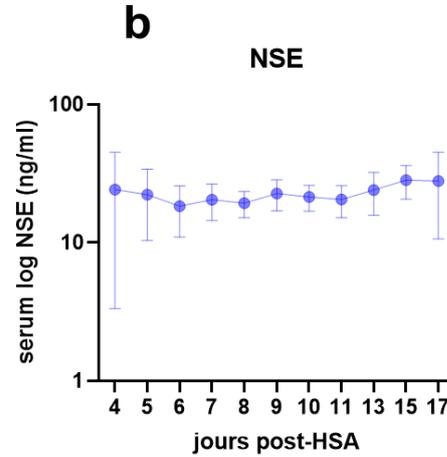
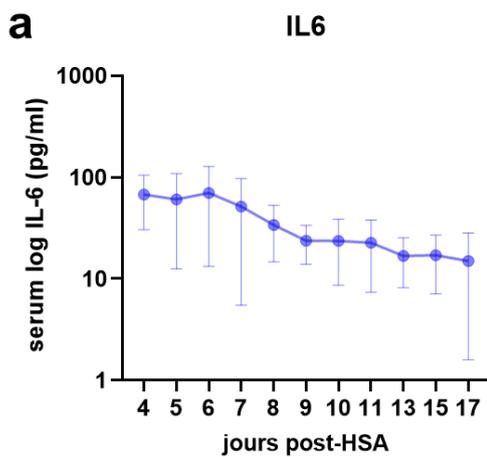


Figure annexe 1: **Cinétique des biomarqueurs.** Concentration plasmatique en IL6 (pg/ml) (a), NSE (ng/ml) (b), S100b (ng/ml) (c) entre J4 et J17 suivant la rupture anévrysmale. Représentation moyenne et de l'erreur standard à la moyenne (n=10).

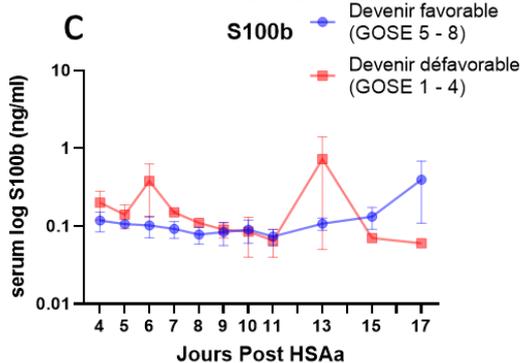
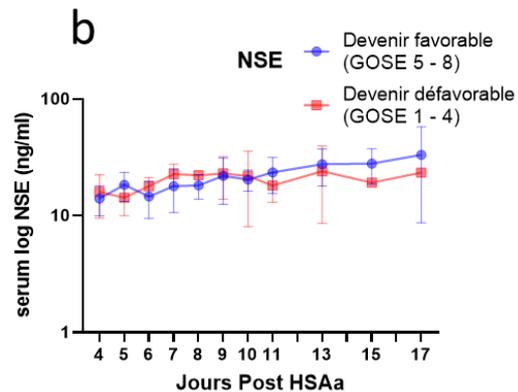
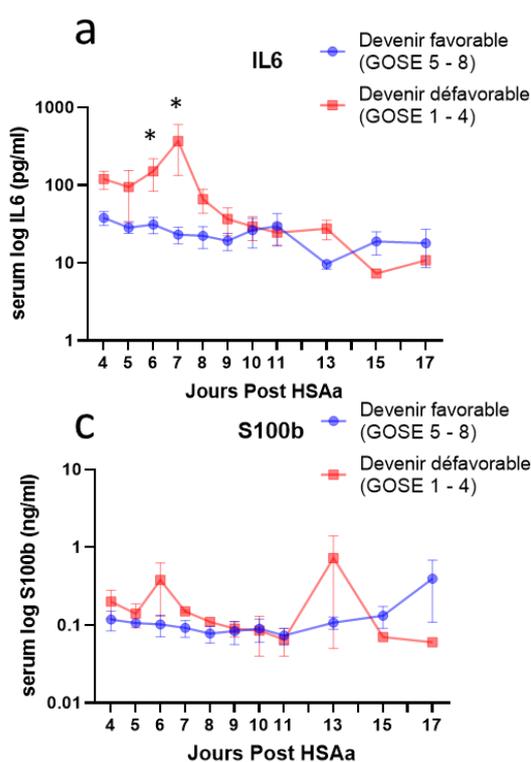


Figure annexe 2: **Biomarqueurs et devenir neurologique à 3 mois (score GOSE).** Concentrations plasmatiques d'IL6 (a), de NSE (b), et de S100b (c) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrysme en fonction du devenir neurologique selon le score GOSE à 3 mois (devenir favorable GOSE 5, 6, 7, 8) ; devenir défavorable GOSE 1, 2, 3, 4),  $p < 0,05$ . Représentation de la moyenne et de l'erreur standard à la moyenne.

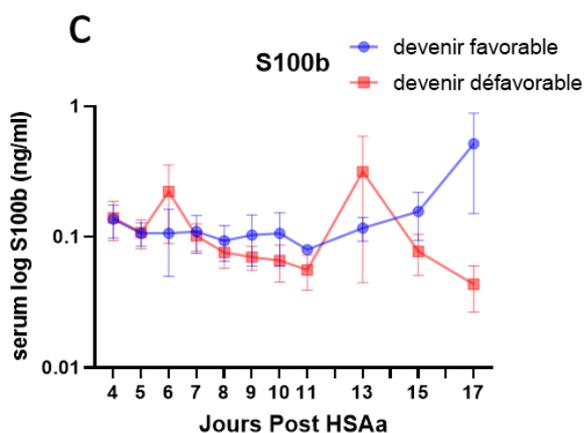
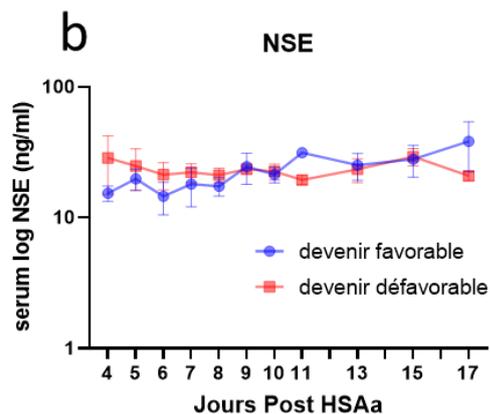
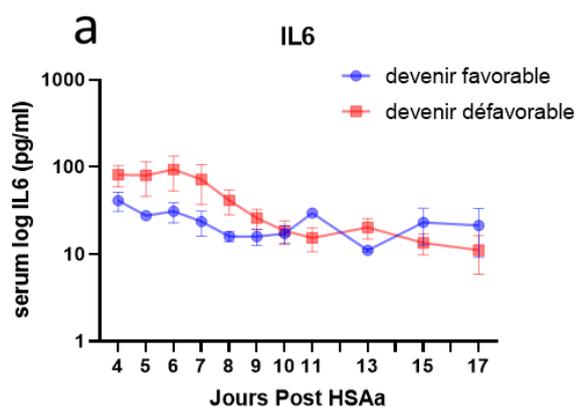


Figure annexe 3 : **Biomarqueurs et devenir neurologique à 1 mois (score mRS)**. Concentrations plasmatiques d'IL6 (a), de NSE (b), et de S100b (c) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrysme en fonction du devenir neurologique selon le score mRS à 1 mois (devenir neurologique favorable mRS 1, 2, 3 ; devenir neurologique défavorable 4, 5, 6). Représentation de la moyenne et de l'erreur standard à la moyenne.

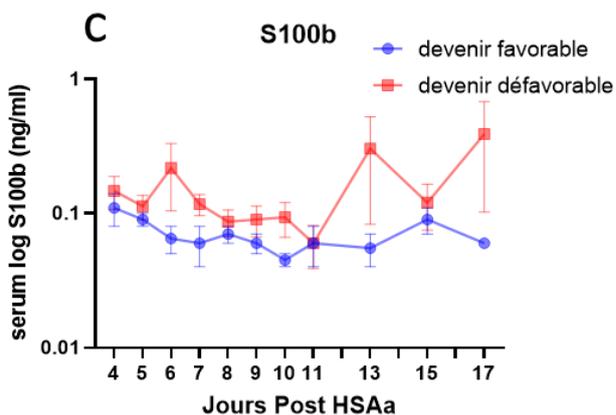
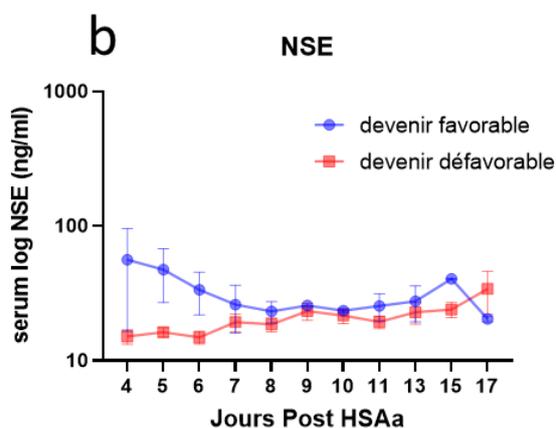
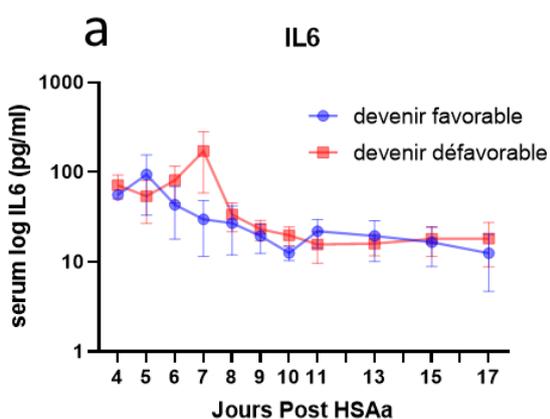


Figure annexe 4 : **Biomarqueurs et devenir neurologique à 1 mois (score GOSE)**. Concentrations plasmatiques d'IL6 (a), de NSE (b), et de S100b (c) entre J4 et J17 suivant la rupture d'anévrysme en fonction du devenir neurologique selon le score GOSE à 1 mois (devenir favorable GOSE 5, 6, 7, 8) ; devenir défavorable GOSE 1, 2, 3, 4). Représentation de la moyenne et de l'erreur standard à la moyenne.

Groupes de l'étude	Score GOSE	Définition
Devenir neurologique favorable	8 bonne récupération niveau supérieur	- Récupération complète ou symptômes mineurs n'affectant pas le quotidien
	7 bonne récupération niveau inférieur	- Déficits physiques ou mentales mineurs affectant le quotidien
	6 handicap modéré niveau supérieur	- Handicaps permettant à retour aux activités et travail antérieur
	5 handicap modéré niveau inférieur	- Pas de dépendance, mais impossibilité de reprendre l'ensemble des activités antérieures
Devenir neurologique défavorable	4 handicap sévère niveau supérieur	- Dépendance avec aides partielles
	3 handicap sévère niveau inférieur	- Dépendance avec aides complètes
	2 état végétatif	- Absence de conscience
	1 mort	

Tableau Annexe 1 : Classification du devenir neurologique selon le score GOSE

---

## Valeur pronostique des biomarqueurs plasmatiques IL6, NSE, S100 $\beta$ sur le devenir neurologique après hémorragie sous arachnoïdienne anévrysmale grave : Etude BIOPTIMIL

Etude ancillaire de l'Etude OTPIMIL

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Introduction :** l'hémorragie sous arachnoïdienne anévrysmale grave (HSAa) entraîne de lourdes séquelles. Le pronostic neurologique est difficile à établir et les scores cliniques classiquement utilisés (WFNS, Glasgow, Fischer) sont insuffisants. L'objectif de ce travail est d'évaluer la valeur pronostic de trois biomarqueurs IL6, NSE, S100 $\beta$  sur le devenir neurologique post HSAa grave.

**Matériel et méthode :** Dix patients présentant une HSAa grave (WFNS 4 ou 5) traités par radioembolisation ou par clippage chirurgical sont inclus de manière prospective. Les concentrations plasmatiques en IL6, NSE, S100 $\beta$  sont mesurées entre le jour 4 et le jour 17 suivant la rupture d'anévrisme. Les complications neurologiques telles que l'hydrocéphalie, l'hypertension intracrânienne et les épisodes d'hypoxie cérébrale ainsi que le devenir neurologique à 1 mois et 3 mois sont évalués.

**Résultats :** La concentration plasmatique en IL6 est significativement plus élevée au jours 7 et 8 chez les patients présentant au moins un épisode d'hypertension intracrânienne au cours de l'hospitalisation. L'IL6 plasmatique est plus élevée aux jours 6 et 7 chez les patients présentant un mauvais devenir neurologique (MRS 4 – 6) à 3 mois. La valeur seuil de la concentration plasmatique moyenne aux jours 6 et 7 en IL6 prédictif d'un mauvais devenir neurologique est de 55,1pg/ml avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 76,9% (indice de Younden = 0,6). Les résultats des biomarqueurs NSE et S100 $\beta$  sont non significatifs.

**Conclusion :** Une concentration plasmatique élevée en IL6 est associée à un mauvais devenir neurologique à 3 mois et associée à la survenue d'une hypertension intracrânienne au cours de l'hospitalisation dans l'HSAa grave.

---

TITRE EN ANGLAIS : Prognosis value in neurological outcome of plasmatic biomarkers IL6, NSE, S100 $\beta$  in aneurysmal subarachnoid hemorrhage : BIOPTIMIL study

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Anesthésie - Réanimation

---

MOTS-CLÉS : hémorragie sous-arachnoïdienne, anévrisme, biomarqueurs, interleukine 6, NSE, S100 $\beta$ , pronostic neurologique, ischémie cérébrale retardée, réanimation, neurochirurgie.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Maxime POMMIER