



HAL
open science

Le dosage sérique de la protéine S100 β comme marqueur pronostique après rupture de Malformation artérioveineuse cérébrale

Caroline Amouyal

► To cite this version:

Caroline Amouyal. Le dosage sérique de la protéine S100 β comme marqueur pronostique après rupture de Malformation artérioveineuse cérébrale. Chirurgie. 2018. dumas-02466878

HAL Id: dumas-02466878

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02466878>

Submitted on 4 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DES ANTILLES
FACULTÉ DE MÉDECINE HYACINTHE BASTAREAUD

ANNÉE : 2018

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

**LE DOSAGE SÉRIQUE DE LA PROTEINE S-100 β COMME MARQUEUR
PRONOSTIQUE APRÈS RUPTURE DE MALFORMATION
ARTERIOVEINEUSE CÉRÉBRALE**

Présentée et soutenue publiquement
Le 11 décembre 2018

Par

Caroline AMOUYAL

Dirigée par M. Le Docteur Eimad SHOTAR, Docteur en Médecine

JURY

M.Vincent DEGOS

Professeur etPrésident du jury

M.Michel CARLES

Professeur

M.Frédéric CLARENCON

Professeur

M. Etienne GAYAT

Professeur

M.Bertrand MATHON

Docteur en Médecine

LISTE DES ENSEIGNANTS 2017-2018

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers
(Suite)

Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Guillaume THIERY (en disponibilité)	Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DEBANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre/Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers
(Suite)

Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50.
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Professeurs associés des Universités - Praticiens Hospitaliers

Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
---------------------	--

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
TABUE TEGUO Maturin	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
BACCINI Véronique	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BANCEL Paul	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
BUTORI Pauline	Ophthalmologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95
DARCHE Louis	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DEBBAGH Hassan	Chirurgie thoracique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 71
DURTETTE Charlotte	Médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
GUERIN Meggie	Parasitologie et Mycologie CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne Tél. : 0594 39 53 59
HENNO Florent	Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
LEFEVRE Benjamin	Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
MOUREAUX Clément	Urologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux (Suite)	
PARIS Éric	Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
TRAMIER Ambre	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale	
BONIFAY Timothée	Médecine Générale CHU de Cayenne, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

Professeurs EMERITES	
Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
Bernard CARME	Parasitologie CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50

REMERCIEMENTS

En préambule de ce manuscrit de thèse, je tiens à remercier sincèrement l'ensemble des personnes ayant permis sa réalisation et en particulier :

A Monsieur le Docteur Eimad Shotar

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier et de diriger cette thèse.
Pour l'intérêt que tu as porté à mon travail, pour ta disponibilité, tes conseils, tes relectures attentives et ton aide qui ont permis son aboutissement.

A Monsieur le Professeur Vincent Degos

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.
Pour l'intérêt que tu as porté à mon travail, ta disponibilité, la liberté laissée dans la manière de gérer ce travail et tes encouragements.

A Monsieur le Professeur Frédéric Clarençon

Pour avoir accepté depuis le début de suivre son évolution et juger cette thèse.

A Monsieur le Docteur Bertrand Mathon

Pour avoir accepté depuis le début de suivre son évolution et juger cette thèse.

A Monsieur le Professeur Michel Carles

Pour avoir accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Etienne Gayat

Pour avoir accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.

Aux Docteurs Grégoire Boulouis, Denis Monneret, Françoise Imbert-Bismuth

Pour avoir apporté leur expertise dans ce travail.

A l'équipe de neuroréanimation de La Pitié-Salpêtrière « Babinski »

Pour votre accueil, vos encouragements et votre bonne humeur, même après de longues nuits de garde. Merci pour votre confiance et pour m'avoir aidé à grandir dans ce rôle difficile de médecin anesthésiste-réanimateur.

A mes amis de la faculté de médecine de Brest : Pauline, Maewenn, Yo, Francis, Youn, Nico, Marine, Nolwenn, Maëlle, JB, Bruno, Baptiste, Romaric

Pour toutes ces années ensemble dans cette aventure.

A mes co-internes des Antilles et de Paris : Richard, Pauline, Manon, Monika, Thomas, Laura, Anne-Charlotte, Milène, Tito, Jonathan, Raphaële, Alice, Simon, Joseph, Julien, Selma, Elena, Raphaël, Bassem, Mohammed-Ali, Magali, Khahn, Chloé, Alex

Pour votre amitié, votre bonne humeur, tous les bons moments partagés outre-mer ou à Paris, votre écoute et vos conseils.

A mes parents, Julie et Guéno

Merci de m'avoir supporté, soutenu, aidé et encouragé durant toutes ces années d'études.

A ma grand-mère Léa

C'est avec grand plaisir que je te dédie ce travail.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines

Pour votre écoute et vos conseils afin de m'aider à grandir au jour le jour dans la voie professionnelle que j'ai choisie.

A mes amies de toujours, les Woulbided : Sophie, Gwen, Clémence, Mathilde, Manue, sans oublier les Woulbiboy/men, Woulbitos et Woulbitas

Merci pour votre amitié sincère, votre présence et votre écoute durant toutes ces années.

Aux Brestois : Mylène, Agnès, Aurélie et Charly, Gégé, Pauline, Jérôme, Tonio, Rachou, Sarah, Morgane et Francou, Marianne, Manu, Chop et Jen, Vince et Nils, Lucette, Camille et Emeline

Pour votre enthousiasme et votre bonne humeur.

A Jérémie

Pour ton amour et ton soutien permanent, pour tout ce que tu m'as appris sur moi-même, pour toutes les belles choses que l'on s'apporte.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
INDEX DES FIGURES.....	10
INDEX DES TABLEAUX.....	10
ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODES.....	15
RESULTATS	18
DISCUSSION	23
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	27
ANNEXES	28
BIBLIOGRAPHIE	30
SERMENT D'HIPPOCRATE	34

INDEX DES FIGURES

Figure 1 Diagramme de recrutement	18
Figure 2 Evolution de la concentration sérique de PS100 après admission : diagramme de quartiles « box-and-whiskers plot with outliers »	20
Figure 3 Courbe ROC de la PS100max48 comme facteur prédictif de la mortalité intra-hospitalière. AROC : Aire sous la courbe ROC	20
Figure 4 Diagramme des quartiles comprenant les valeurs de PS100max48 entre les patients survivants et les patients décédés à l'hôpital	20
Figure 5 Courbes de Kaplan-Meier comparant les patients ayant une PS100max48 > 0.5 µg/L à ceux ayant une PS100max48 ≤ 0.5 µg/L	20

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 Caractéristiques de la population	19
Tableau 2 Analyse uni- et multivariée des critères à l'admission prédictifs de la mortalité intra-hospitalière	22

ABREVIATIONS

ABC : Admission Bioclinical (score)

ACN : Angiographie Cérébrale Numérisée

AROC : Aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)

ASA : American Society of Anaesthesiologists (score)

AVM-ICH : Arteriovenous Malformation-associated Intracerebral Hemorrhage (score)

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

FC : Fréquence Cardiaque

GCS : Glasgow Coma Scale (score)

GOS : Glasgow Outcome Scale (score)

HIP : Hématome Intra-Parenchymateux

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

HR : Hazard Ratio

HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne

HSD : Hématome Sous-Dural

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

ICH : Intracerebral Hemorrhage (score)

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MAV : Malformation Artério-Veineuse

MAVc : Malformation Artério-Veineuse cérébrale

mRS : modified Rankin Scale (score)

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale (score)

NIS : Nationwide Inpatient Sample

oICH : original Intracerebral Hemorrhage (score)

OR : Odds Ratio

PA : Pression Artérielle

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PIC : Pression Intra-Crânienne

PS100 : Protéine S-100 β

RAP : Ruptured Arteriovenous malformation Prognostic (score)

ROC : Receiver Operating Characteristic (courbe)

RS : Radiochirurgie Stéréotaxique

SM : Spetzler-Martin (score)

TC : Traumatisme Crânien

INTRODUCTION

Les malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc) touchent principalement une population jeune^{1,2}. Le risque principal d'une MAVc est la rupture, cause classique d'hémorragie intracrânienne du sujet jeune, avec une morbi-mortalité élevée³ : elles entraînent de nombreuses hospitalisations en réanimation avec les complications qui en découlent. Après une première hémorragie, le risque de resaignement est de 2 à 4% par an et le taux de mortalité d'environ 1% par an^{2,4}, sans oublier les séquelles à long terme : on estime qu'environ un tiers des patients garderont des séquelles lourdes (*modified Rankin scale* ou score mRS ≥ 3) après rupture de MAVc⁵ (**Annexe 1**).

D'importants progrès ont été faits ces dix dernières années dans la compréhension de l'histoire naturelle des MAVc et notamment l'identification de facteurs de risque hémorragiques⁶, permettant ainsi une meilleure prise en charge des patients^{7,8}.

Pour ce qui est du pronostic des MAVc rompues, des facteurs ont déjà été identifiés dans la littérature comme étant défavorables. Il s'agit principalement de facteurs cliniques ou radiologiques : le score de Glasgow (GSC), le volume de l'hématome, sa topographie infratentorielle ou l'hémorragie intraventriculaire (HIV)⁹. A ce jour, aucun paramètre biologique n'a été validé comme marqueur pronostique des ruptures de MAVc.

La protéine S-100 β ou PS100 est une holoprotéine dimérique découverte en 1965 par Moore¹⁰. Elle est sécrétée et libérée par les cellules du tissu cérébral (cellules gliales et dendritiques). Elle participe à l'homéostasie cérébrale : croissance cellulaire, maintien du cytosquelette, métabolisme énergétique, transduction de signaux et communication intercellulaire¹¹. Le dosage de la PS100 est actuellement disponible dans le sang, le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou éventuellement les urines. Les deux principales techniques de dosage disponibles en France sont proposées par les Laboratoires Roche et Diasorin, avec pour seuils de détection respectifs 0,10 $\mu\text{g/L}$ et 0,15 $\mu\text{g/L}$, avec une excellente sensibilité¹². En l'absence de pathologie intra-crânienne, la PS100 n'est pas dosable dans les milieux biologiques car infra-seuil. En cas de souffrance cérébrale avec lésions des cellules

cérébrales, il y aura un relargage de PS100 qui devient alors détectable dans le sang et le LCR.

L'élévation de la PS100 est déjà reconnue dans la littérature comme étant un élément péjoratif dans le traumatisme crânien¹³ et l'hémorragie méningée anévrysmale¹⁴. Elle est associée à la sévérité des lésions cérébrales initiales, à une dégradation neurologique et à une plus forte incidence des complications en réanimation¹⁵.

L'objectif de ce travail est de déterminer si l'élévation de la PS100 à l'admission est associée à un mauvais pronostic neurologique et notamment à la mortalité intra-hospitalière en cas de rupture de MAVc. Cette étude a été soumise à la revue *Stroke* et est actuellement en cours de révision.

MATERIEL ET METHODES

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Une revue rétrospective des dossiers médicaux des patients admis pour rupture spontanée de MAVc a été réalisée. Une liste de patients a été établie à partir de la base de données du service de neuroradiologie interventionnelle ainsi que les archives des services de neurochirurgie, neurologie et de neuroréanimation. Les patients inclus étaient des adultes de plus de 15 ans, admis entre le 1^{er} janvier 2003 et le 1^{er} février 2018 pour une rupture de MAVc. Les patients admis plus de 48 heures après l'épisode hémorragique ou n'ayant aucun dosage de PS100 dans les 48 premières heures ont été exclus. Les ruptures de MAVc suivant ou compliquant un geste d'embolisation (rupture de MAVc dans les 7 jours suivant la procédure) ont également été exclus. Tous les patients inclus ont été pris en charge dans les 24 heures suivant l'évènement hémorragique. Le diagnostic de MAVc a été confirmé par angiographie cérébrale numérisée soustraite (ACN), angioscanner cérébral, IRM ou anatomopathologie.

Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective, le comité a écarté la nécessité d'un consentement éclairé des patients pour l'analyse rétrospective de données cliniques, biologiques et radiologiques.

Caractéristiques des patients et MAVc à l'admission

Les données suivantes ont été recueillies à l'admission :

- Terrain du patient : mRS de base avant hémorragie (extrapolé à partir du dossier médical), sexe, âge à l'admission, score ASA, antécédents médicaux (HTA, diabète, tabagisme), traitements médicamenteux (antihypertenseurs, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires), connaissance préalable ou non de la MAVc, antécédent de rupture antérieure, antécédents de traitement de la MAVc (chirurgie, RS et/ou embolisation) ;

- Présentation clinique : état de conscience évalué par le score de GSC avant sédation ou traitement de l'hydrocéphalie, données hémodynamiques (fréquence cardiaque (FC) et pression artérielle (PA)), saturation en oxygène (SpO2%), température corporelle ;
- Données radiologiques : présence d'un HIP, localisation infra- ou supra-tentorielle de l'HIP, volume de l'HIP (calculé avec la méthode ABC/2¹⁶), déviation de la ligne médiane (>5mm), présence d'une HIV, hydrocéphalie, présence d'une HSA ou d'un HSD, diamètre maximal du nidus de la MAVc, drainage veineux profond, localisation infratentorielle de la MAVc, éloquence de sa localisation, score de Spetzler-Martin¹⁷ ;
- Prise en charge réalisée : chirurgie, dérivation ventriculaire, embolisation et oblitération confirmée par angiographie.

Dosage de la PS100 et autres marqueurs biologiques

Le dosage sérique de la PS100 à l'admission ainsi qu'un dosage quotidien pendant la semaine suivante ont été enregistrés rétrospectivement. Lorsque deux valeurs étaient disponibles, la plus haute était retenue.

En cours d'analyse, nous avons été confrontés à une modification des méthodes de mesure par le laboratoire de biochimie de la Pitié-Salpêtrière, suite à un changement d'automate le 2 décembre 2010. Avant cette date, la concentration sérique de PS100 était mesurée sur un automate Liaison® (Diasorin, Antony, France) puis, à partir de cette date, c'est l'automate Modular E170® (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) qui a été utilisé. Afin de comparer les valeurs mesurées par les deux techniques, la correction suivante a été appliquée aux valeurs de concentration sérique de PS100 mesurées avant le 2 décembre 2010 : $([\text{concentration}] - 0.01) / 2.28$, sur la base des résultats publiés par Feriel et al.¹⁸ à la Pitié-Salpêtrière. Une valeur supérieure à 0.5µg/L (correspondant à 5 fois le cut off habituel) était considérée comme haute, conformément à la littérature^{14,19}. La PS100 la plus élevée des 48 premières heures (PS100max48) a été utilisée pour établir l'association avec la mortalité intra-hospitalière, plutôt que la PS100 à l'admission car c'est souvent l'élévation retardée de la PS100 qui est plus fortement associée à un mauvais pronostic neurologique. C'est par exemple le cas dans le traumatisme crânien (TC), où l'élévation de la PS100 12 à 24h après

l'admission reflète mieux l'impact de lésions neurologiques secondaires telles que l'hypoxie, l'hypotension et l'élévation de la pression intra-crânienne (PIC)¹³.

Les autres dosages sériques enregistrés à l'admission sont les suivants : glycémie, créatinine, taux d'hémoglobine, de leucocytes, de lymphocytes, pH, lactate, bicarbonates et troponine.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité intra-hospitalière. Il a été recueilli à partir des données du dossier médical.

Analyse statistique

Nous avons tracé les valeurs médianes de PS100 en fonction du temps en utilisant des diagrammes de quartiles (*box-and-whisker plots*). Une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*) a été construite à partir des valeurs de PS100max48 et de la mortalité intra-hospitalière. Une courbe de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour comparer les patients avec des taux de PS100max48 supérieurs ou inférieurs à 0.5µg/L.

Afin d'identifier les facteurs indépendamment associés à la mortalité intra-hospitalière, des modèles uni- et multivariés ont été utilisés par régression logistique par pallier. Chaque variable a été intégrée dans la régression logistique multivariée si elle était cliniquement pertinente et associée à la mortalité intra-hospitalière dans l'analyse univariée ($P < 0,05$). A chaque étape de l'analyse, les variables avec une valeur de $P > 0,1$ ont été abandonnées jusqu'à ce que toutes les variables restantes soient associées à la mortalité intra-hospitalière de façon statistiquement significative ($P < 0,05$).

Les données étaient exprimées sous forme de pourcentage (avec intervalle de confiance (IC) à 95%) pour les variables binaires et sous la forme de moyennes avec écart type pour les variables continues. Tous les tests sont bilatéraux et toutes les valeurs de probabilité sont rendues sans correction. Une valeur de probabilité $P < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité statistique. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel MedCalc version 11.3.0.0 (MedCalc Softwarebvba, Ostende, Belgique).

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} janvier 2003 et le 1^{er} février 2018, 234 événements hémorragiques liés à des ruptures de MAVc ont été identifiés (**Figure 1**). Quarante-deux événements ont été exclus : 13 ruptures de MAVc compliquaient un geste d'embolisation et 29 sans dosage de PS100 dans les 48 premières heures. Cent quatre-vingt-sept patients ont été inclus pour 192 ruptures de MAVc indépendantes. Cinq patients ont été inclus à deux reprises pour deux événements hémorragiques indépendants.

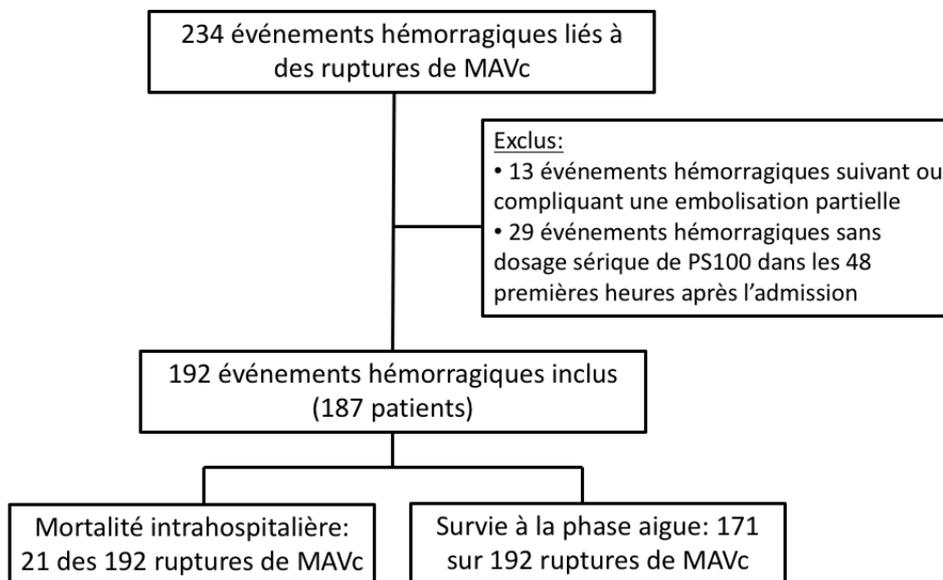


Figure 1 Diagramme de recrutement

L'âge moyen à l'admission était de 44 ± 16 ans. Le **Tableau 1** montre les caractéristiques des patients à l'admission. Vingt et un événements hémorragiques ont conduit au décès intrahospitalier (11%).

Tableau 1 *Caractéristiques de la population*

	Valeurs
Caractéristique démographiques et antécédents	
Age à l'admission en années (n=192)	44 ± 16
Sexe masculin (n=187 patients)	104 (56%)
Antécédent de rupture de MAVc (n=191)	22 (12%)
Antécédent d'embolisation partielle (n=192)	22 (11%)
Antécédent de chirurgie (n=192)	2 (1%)
Antécédent de radiochirurgie (n=192)	6 (3%)
mRS avant l'hémorragie (n=190)	
0	166 (87%)
1 et 2	21 (11%)
3 à 5	3 (2%)
GCS à l'admission (n=188)	
GCS initial entre 13 et 15	120 (64%)
GCS initial entre 9 et 12	23 (12%)
GCS initial entre 3 et 8	45 (24%)
Score de Spetzler-Martin (n=176 patients)	
Grade I et II	109 (62%)
Grade III	47 (27%)
Grade IV et V	20 (11%)
Scanner cérébral (n=190)	
HIP	152 (80%)
HIV	130 (68%)
HSD	12 (6%)
HSA	48 (25%)
Prise en charge	
Chirurgie (n=192)	81 (42%)
Dérivation ventriculaire (n=192)	110 (57%)
Embolisation (n=192)	51 (27%)
Oblitération de la MAVc à la phase aiguë confirmée à l'angiographie (n=192)	47 (24%)
Evolution	
Mortalité intra-hospitalière (n=192)	21 (11%)

n est le nombre de données disponibles pour chaque variable

Moyennes ± écart type pour les variables quantitatives et pourcentages pour les variables qualitatives

Elévation de la PS100 et risque de mortalité intra-hospitalière

Une concentration sérique de PS100 le jour de l'admission était disponible pour 170 des 192 ruptures de MAVc, avec une valeur moyenne de 0.46 ± 0.54 µg/L. La PS100 la plus élevée des 24 premières heures après l'admission (PS100max24) était en moyenne de 0.47 ± 0.58 µg/L. Une concentration sérique de PS100 dans les 48 premières heures de l'admission était disponible pour les 192 ruptures de MAVc. La PS100 la plus élevée des 48 premières heures (PS100max48) était en moyenne de 0.5 ± 0.63 µg/L. La concentration de PS100 une semaine après l'admission (disponible pour 113 cas) était en moyenne de 0.11 ± 0.13 µg/L.

La **Figure 2** illustre la décroissance progressive de la concentration de PS100 après admission. L'aire sous la courbe ROC (AROC) évaluant la PS100max48 comme facteur prédictif de mortalité intra-hospitalière est de 0.89 (**Figure 3**). La PS100max48 était significativement plus élevée chez les patients qui sont décédés pendant l'hospitalisation que dans le groupe contrôle (**Figure 4**). Une valeur de PS100max48 > 0.5 µg/L était prédictive de mortalité intra-hospitalière avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 79%. L'analyse de survie a montré un taux significativement plus élevé de mortalité intra-hospitalière chez les patients avec une valeur de PS100max48 > 0.5µg/L (Hazard Ratio 13, IC 95% [5-35], P < 0.0001) (**Figure 5**).

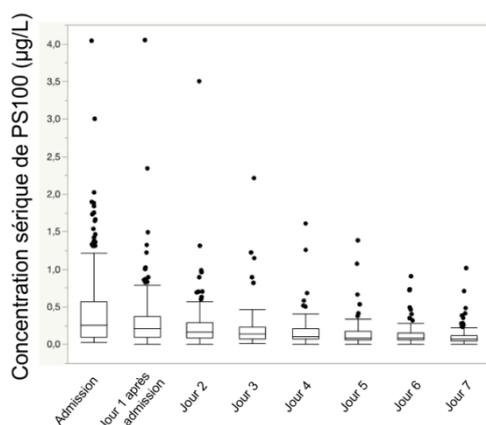


Figure 2 Evolution de la concentration sérique de PS100 après admission : diagramme de quartiles « box-and-whiskers plot with outliers »

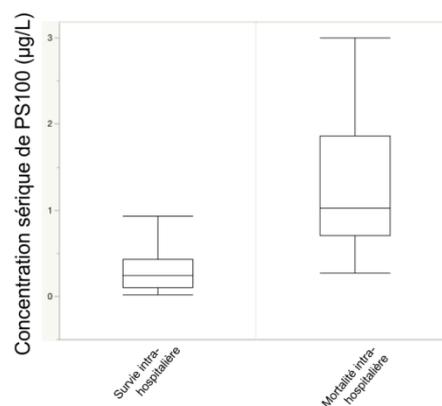


Figure 4 Diagramme des quartiles comprenant les valeurs de PS100max48 entre les patients survivants et les patients décédés à l'hôpital

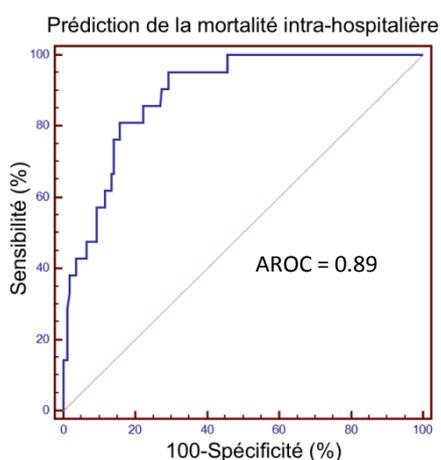


Figure 3 Courbe ROC de la PS100max48 comme facteur prédictif de la mortalité intra-hospitalière. AROC : Aire sous la courbe ROC

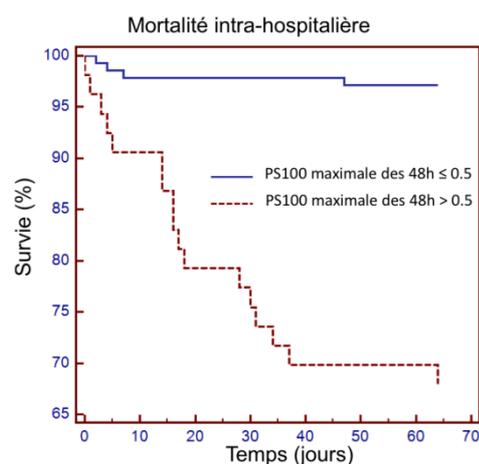


Figure 5 Courbes de Kaplan-Meier comparant les patients ayant une PS100max48 > 0.5 µg/L à ceux ayant une PS100max48 ≤ 0.5 µg/L

Les facteurs à l'admission associés à la mortalité intra-hospitalière après rupture de MAVc

L'analyse univariée (**Tableau 2**) a montré que les variables suivantes étaient associées à la mortalité intra-hospitalière : le coma (défini par un GSC ≤ 8), le volume de l'HIP, un volume de l'HIP ≥ 30 mL, l'HIV, la déviation de la ligne médiane (> 5 mm), l'élévation de la troponine, la PS100max48 et la PS100max48 $> 0.5\mu\text{g/L}$. Inversement, l'âge, la présence d'un HIP sans tenir compte du volume, la localisation infratentorielle de l'HIP, l'HSA et les HSD n'étaient pas associés dans le modèle univarié à la mortalité intra-hospitalière.

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle multivarié (**Tableau 2***) sur la base des analyses univariées : un GSC ≤ 8 ($P < 0,0001$), un volume de l'hématome ≥ 30 mL ($P = 0,03$), une HIV ($P = 0,02$), la déviation de la ligne médiane > 5 mm ($P = 0.003$), l'élévation de la troponine ($P = 0.004$) et une PS100max48 $> 0.5\mu\text{g/L}$ ($P < 0,0001$). La régression logistique multivariée par paliers a déterminé que seuls deux facteurs étaient associés de manière significative et indépendante à la mortalité intra-hospitalière après rupture de MAVc : le coma (GCS ≤ 8 , OR 10, IC 95% [3-42], $P = 0.011$) et l'élévation de la PS100 au-delà de $0,5\mu\text{g/L}$ dans les 48 premières heures après l'admission (PS100max48 $\geq 0,5\mu\text{g/L}$, OR 7, IC 95% [2-28], $P = 0.008$).

Tableau 2 Analyse uni- et multivariée des critères à l'admission prédictifs de la mortalité intra-hospitalière

	Mortalité intra-hospitalière (21 sur 192 ruptures de MAVc)	Survie intra-hospitalière (171 sur 192 ruptures de MAVc)	Facteurs prédictifs de mortalité intra-hospitalière		
			Analyse univariée		Analyse multivariée par paliers
			P	OR [IC 95%]	P
Facteurs démographiques et antécédents					
Age à l'admission en années	46 ± 17	43 ± 16	0,46		
Sexe masculin	12/21 (57)	96/171 (56)	0,93		
HTA	4/20 (20)	27/169 (16)	0,65		
Antécédents de rupture de MAVc	4/21 (19)	18/170 (11)	0,28		
Antécédents d'embolisation	4/21 (19)	18/171 (11)	0,27		
Caractéristiques de la MAVc					
MAVc infratentorielle	4/21 (19)	36/171 (21)	0,83		
Eloquence	6/19 (32)	79/169 (47)	0,21		
Diamètre maximal du nidus en mm	27 ± 21	23 ± 16	0,32		
Drainage veineux profond	5/11 (45)	84/160 (53)	0,65		
Caractéristiques cliniques à l'admission					
GCS initial ≤ 8	15/19 (79)	29/169 (17)	<0.0001*	10 [3-42]	0,011
FC	74 ± 20	75 ± 15	0,71		
PAM (mmHg)	108 ± 25	98 ± 19	0,055		
Caractéristiques de l'hémorragie					
HIP	20/21 (95)	132/169 (78)	0,09		
HIP infratentorielle	5/20 (25)	22/132 (17)	0,38		
Volume de l'HIP (mL)	72 ± 61	32 ± 32	0,0002		
Volume de l'HIP ≥ 30 mL	15/21 (71)	76/167 (46)	0,03*		
Déviations de la ligne médiane > 5 mm	13/21 (62)	47/168(28)	0,003*		
HIV	20/21 (95)	110/169 (65)	0,02*		
HSD	0/21 (0)	12/169 (7)	0,09		
HSA	8/21 (38)	40/169 (24)	0,16		
Paramètres biologiques à l'admission					
PS100max48 (µg/L)	1.4 ± 1.1	0.4 ± 0.4	<0.0001		
PS100max 48> 0.5 µg/L	17/21 (81)	36/171 (21)	<0.0001*	7 [2-28]	0,008
Elévation de la troponine	8/20 (40)	16/133 (12)	0,004*		
Taux de créatinine sérique (µmol/L)	67 ± 37	63 ± 17	0,4		
Taux de leucocytes (x 1000/mm ³)	14 ± 7	12 ± 4	0,22		
Ratio leucocytes/lymphocytes	11 ± 4	11 ± 8	0,99		
Taux d'Hb (g/100mL)	13 ± 2	13 ± 2	0,14		

DISCUSSION

Plusieurs études ont déjà évalué des facteurs cliniques et radiologiques prédictifs de l'évolution après rupture de MAVc^{8,9,20,21,22}. A notre connaissance cependant, aucune n'a encore analysé des facteurs biologiques. Le but de ce travail rétrospectif monocentrique était de déterminer si l'élévation de la PS100 est associée à la mortalité intra-hospitalière en cas de rupture de MAVc. Dans la population de l'étude, l'élévation de la PS100 au-delà de 0.5µg/L dans les 48 premières heures après l'admission est associée de manière indépendante et significative à la mortalité intra-hospitalière après rupture de MAVc.

Le taux de mortalité intra-hospitalière après rupture de MAVc était de 11% dans notre cohorte. Les données de la littérature varient à ce sujet. Les cohortes historiques retrouvent des taux de mortalité élevés après rupture de MAVc. C'est l'étude de Fulst et al. publiée en 1984, qui retrouve le taux de mortalité le plus élevé (40,5%)²³. Dans la série longitudinale d'Ondra et al. (1990), 23% de la population est décédée des suites directes d'une hémorragie². Dans la cohorte rétrospective et prospective d'ApSimon et al. (2002), 24,6% des patients suivis sans intervention sont décédés des suites d'une hémorragie²⁴. La cohorte rétrospective de Brown et al. (1988) retrouve, quant à elle, un taux de mortalité de 29% dans les suites immédiates d'une rupture de MAVc²⁵. Plus récemment, la cohorte rétrospective multicentrique de Fukuda et al. (2017) retrouvait un taux de mortalité de 8%⁸, ce qui est comparable à nos résultats. L'équipe de Murthy et al. (2017) a rétrospectivement étudié le pronostic des ruptures de MAVc chez 4485 patients en utilisant les données du *Nationwide Inpatient Sample* (NIS)²⁶. Le taux de mortalité intra-hospitalière relatif à une rupture de MAVc était de 12.9%, ce qui se rapproche de nos résultats. Il semble donc que les études les plus récentes rapportent des taux de mortalité plus faibles, comparables aux données de cette population. Cette observation pourrait découler d'une amélioration de la prise en charge à la phase aiguë de l'hémorragie intracrânienne ces dernières décennies, à des biais de sélection dans les études historiques ou plus probablement aux deux facteurs combinés.

Plusieurs facteurs pronostiques après rupture de MAVc ont déjà été identifiés dans la littérature^{20,21,22,27} dont le score de GSC, la présence d'un HIP, le volume de l'HIP et la présence d'une HIV. Ces facteurs permettent d'orienter la prise de décision et sont une aide

précieuse lors de la prise en charge, permettant notamment de définir un niveau de soin pour les patients en réanimation.

Certains auteurs ont développé des outils plus transversaux, à l'instar du score oICH (*original Intracerebral Hemorrhage*)²⁸ de Hemphill et al. qui permet d'évaluer le pronostic neurologique après HIP toute cause confondue, à partir des facteurs démographiques, cliniques et radiologiques : l'âge, le score de GSC, le volume de l'HIP, sa topographie infratentorielle et la présence ou non d'une HIV (**Annexe 3**). Plus récemment, des scores dédiés de stratification du risque après rupture de MAVc spécifiquement ont été publiés : le AVM-ICH (*Arteriovenous Malformation-associated Intracerebral Hemorrhage*)²⁹, reprenant les composants du oICH et y ajoute des éléments relatifs à la MAVc elle-même (taille de la MAVc, drainage veineux profond, score de Spetzler-Martin...). Le RAP score (*Ruptured Arteriovenous malformation Prognostic*)⁹ de l'équipe de Shotar et al. (**Annexe 4**) prédit également le pronostic après rupture de MAVc, en utilisant les éléments suivants dérivés d'une analyse multivariée des facteurs associés à l'évolution défavorable : score de GSC, volume de l'HIP et présence ou non d'une HIV. La force inhérente de ces scores est largement dépendante du score de GSC. Le score GCS est un facteur indépendant prédictif de décès ou handicap sévère après rupture de MAVc³. Nos résultats confirment cette observation pour les ruptures de MAVc, le score de GSC étant indépendamment et fortement associé à la mortalité dans l'analyse multivariée.

La présence d'un HIP est retrouvée chez 80% des patients de notre cohorte, ce qui coïncide avec les données de la littérature³⁰, l'HIP étant la présentation clinique la plus fréquente lors d'une rupture de MAVc. Pourtant, que ce soit dans notre étude ou dans la littérature, ce n'est pas la présence d'un HIP mais son volume qui sera déterminant pour le pronostic neurologique. En effet, le volume de l'HIP est un élément commun à tous les scores cités ci-dessus^{9,28,29}. Contrairement à des publications précédentes, la localisation infratentorielle des HIP n'était pas associée à une évolution défavorable dans la population de l'étude³¹. Ceci pourrait refléter la faible incidence des HIP infratentoriels dans notre série (17,7% des HIP). L'HIV est aussi un facteur fortement prédictif de l'évolution neurologique dans la population de notre étude, mais pas de façon indépendante. Nous avons considéré toutes les formes d'HIV après rupture de MAVc, qu'elles soient liées à un HIP ou non. Ceci conduit à un taux

d'HIV après rupture de MAVc de 68% dans la population de l'étude. Ces chiffres sont comparables aux taux rapportés par l'équipe de Gross et al³². Nous n'avons pas non plus constaté d'effet de l'âge sur l'évolution. Ceci pourrait s'expliquer par le faible nombre de patients aux âges extrêmes de la vie dans la population. On note néanmoins que l'effet de l'âge sur le pronostic neurologique après rupture de MAVc est controversé^{27,33}.

Dans notre cohorte rétrospective, l'élévation de la PS100 au-delà de 0.5 µg/L dans les 48 premières heures apparaît comme un puissant marqueur pronostique dans l'analyse multivariée. C'est -avec le score de GSC- le seul marqueur qui reste significatif après régression logistique multivariée, effaçant de ce fait les données d'imagerie. Ce seuil de 0.5 µg/L (correspondant à 5 fois le seuil habituel selon la technique Roche Diagnostics) correspond à celui utilisé dans la littérature^{14,19}. L'utilisation de la PS100 en tant que marqueur pronostic dans l'évaluation des ruptures de MAVc n'a, à notre connaissance, jamais été proposée. Elle est classiquement reconnue comme marqueur de souffrance cérébrale dans plusieurs pathologies neurochirurgicales^{34,35,36}. Dans l'HSA anévrysmale, elle fait partie intégrante du score ABC (*Admission Bioclinical*) de Degos et al. (**Annexe 5**), qui évalue la mortalité à un an des anévrysmes rompus coilés¹⁴. Dans le TC elle est un important marqueur pronostic, que ce soit dans le TC léger^{37,38,39,12} ou grave^{40,13,41}. Contrairement à l'interprétation d'une imagerie qui est subjective, le dosage de la PS100 est moins subjectif grâce à des seuils bien définis. Il est également simple, rapide, adapté à l'urgence et peu coûteux. C'est pourquoi l'intégrer parmi des données clinico-radiologiques est pertinent pour l'évaluation globale du pronostic.

Les limites principales de ce travail sont le caractère rétrospectif du recueil de données et de l'analyse, avec un risque inhérent de biais ainsi que l'absence de cohorte externe de validation. C'est par ailleurs une étude monocentrique, réalisée dans un centre tertiaire spécialisé qui influence certainement les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et représente un biais de recrutement, ce qui limite sa validité externe. Malgré tout, on note que le taux de mortalité intra-hospitalière retrouvé dans notre étude (11%) est proche de celui de l'étude multicentrique de Murthy et al. (12.9%) quia recueilli des données nationales sur plus de 4000 patients²⁶.

Une autre limite concerne le dosage de la PS100 elle-même. L'augmentation de la concentration sérique de PS100 a deux principales origines : ponctuellement au cours d'une lyse cellulaire cérébrale (pathologies cérébrales aiguës) ou bien plus régulièrement s'il s'agit d'une surexpression génique liée à certaines pathologies (mélanome malin, maladie d'Alzheimer...) provoquant une libération de PS100 à partir de tissus périphériques. Nous pensons que ce phénomène potentiellement confondant est probablement marginal dans cette population de patients victimes de ruptures de MAVc qui sont pour la plupart jeunes et présentent peu de comorbidités.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La rupture de MAVc apparaît comme un évènement grave dans l'histoire naturelle des MAVc, grevé d'une mortalité intra-hospitalière de plus de 10% dans la population de l'étude. Dans notre cohorte, une élévation précoce de la PS100 après rupture de MAVc est associée de manière indépendante et significative à la mortalité intra-hospitalière. Une cohorte externe de validation mono- ou multicentrique serait nécessaire pour son utilisation en pratique courante.

C'est par ailleurs la première fois qu'un marqueur biologique est proposé comme facteur pronostique des ruptures de MAVc, ce qui pourrait venir renforcer la panoplie des éléments diagnostiques et/ou pronostiques (cliniques, radiologiques, fonctionnels...) des MAVc rompues.

D'autres pistes de recherche restent à explorer à partir de la base de données construite pour cette étude. La mortalité intra-hospitalière est un critère « dur » mais il ne faut pas négliger les séquelles hémorragiques, à l'origine d'une importante morbidité. Dans cette optique, plusieurs autres critères de jugement pourraient être testés parmi lesquels la prédiction de l'état neurologique à la sortie avec le score NIHSS par exemple et le handicap à long terme évalué par d'autres marqueurs tels que l'indice de Karnofsky, le mRS (**Annexe 1**) ou le Glasgow Outcome Scale (GOS) (**Annexe 2**), ainsi que les répercussions neuropsychologiques.

Enfin, il pourrait également être intéressant de créer un score pronostique clinico-radio-biologique pour les ruptures de MAVc, en parallèle avec le RAP score⁹ (**Annexe 4**), développé à partir d'une version préliminaire de la même base de données. Il serait envisageable d'y intégrer le dosage de la PS100 et ainsi créer un nouveau score pronostique pour les ruptures de MAVc.

ANNEXES

Annexe 1 Score de Rankin modifié (mRS), d'après JC. van Swieten⁴²

Score	Description
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent
6	Décès

Annexe 2 Glasgow Outcome Scale (GOS), d'après B. Jennett⁴³

Score	Description
1	Décès
2	Etat végétatif persistant : absence d'activité corticale
3	Handicap sévère : conscient mais dépendant (atteinte mentale ou motrice ou les deux)
4	Handicap modéré : patient dépendant autonome dans la vie quotidienne (dysphasie, hémiparésie, ataxie, troubles intellectuels ou de mémoire, troubles de la personnalité)
5	Bonne récupération : activités normales (déficits neurologiques ou psychologiques mineurs)

Annexe 3 Score oICH (original Intracerebral Hemorrhage), d'après JC. Hemphill²⁸

Critères	Points
GSC	
3 et 4	2
4 à 12	1
13 à 15	0
Volume de l'hématome (cm ³)	
≥ 30	1
< 30	0
Hémorragie intraventriculaire	
Oui	1
Non	0
Hématome infratentorial	
Oui	1
Non	0
Age (années)	
≥ 80	1
< 80	0

Annexe 4 RAP score (Ruptured Arteriovenous malformation Prognostic), d'après E. Shotar⁹

Critères	Points
Hémorragie intraventriculaire	
Oui	4
Non	0
Score de GSC	
3-4	4
5-12	2
13-15	0
Volume de l'hématome (mL)	
≥ 90	3
≥ 60 et < 90	2
≥ 30 et < 60	1
< 30	0

Annexe 5 Eléments du score ABC et pondération, d'après V. Degos¹⁴

Calcul du score ABC	Points
Score de Glasgow à l'admission	
GSC = 15	0
GSC = 14	1
GSC = 13	2
GSC < 13	3
Troponine à l'admission	
Basse	0
Elevée	1
PS100 à l'admission	
Basse	0
Elevée	2

BIBLIOGRAPHIE

1. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al. The New York Islands AVM Study: Design, Study Progress, and Initial Results. *Stroke*. 2003;34:e29–e33.
2. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *Journal of Neurosurgery*. 1990;73:387–391.
3. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS): Evaluation of Methods, ICD-10 Coding, and Potential Sources of Bias in a Prospective, Population-Based Cohort. *Stroke*. 2003;34:1156–1162.
4. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *Journal of Neurosurgery*. 1983;58:331–337.
5. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, et al. Longitudinal Risk of Intracranial Hemorrhage in Patients With Arteriovenous Malformation of the Brain Within a Defined Population. *Stroke*. 2004;35:1697–1702.
6. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2013;118:437–443.
7. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet*. 2014;383:614–621.
8. Fukuda K, Majumdar M, Masoud H, Nguyen T, Honarmand A, Shaibani A, et al. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2017;9:664–668.
9. Shotar E, Debarre M, Sourour N-A, Di Maria F, Gabrieli J, Nouet A, et al. Retrospective study of long-term outcome after brain arteriovenous malformation rupture: the RAP score. *Journal of Neurosurgery*. 2018;128:78–85.
10. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1965;19:739–744.
11. Beaudoux J, Dequen L, Foglietti M. [Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 1999;57:261–272.
12. Laribi S, Kansao J, Borderie D, Collet C, Deschamps P, Ababsa R, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Internet]*. 2014 [cited 2018 Jul 24];52. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2014.52.issue-4/cclm-2013-0621/cclm-2013-0621.xml>

13. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard J-F, Zarychanski R, et al. Predictive value of S-100 protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1757–f1757.
14. Degos V, Apfel CC, Sanchez P, Colonne C, Renuit I, Clarencon F, et al. An Admission Bioclinical Score to Predict 1-Year Outcomes in Patients Undergoing Aneurysm Coiling. *Stroke*. 2012;43:1253–1259.
15. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurological Research*. 2004;26:440–445.
16. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304–1305.
17. SPETZLER RF. A proposed grading system for arteriovenous malformations. :8.
18. Ferial J, Adamo F, Monneret D, Trehel-Tursis V, Favard S, Tsé C, et al. S100B protein concentration measurement according to two different immunoassays. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 24];53. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2015.53.issue-7/cclm-2014-1090/cclm-2014-1090.xml>
19. Stranjalis G, Korfiatis S, Psachoulia C, Kouyialis A, Sakas DE, Mendelow AD. The prognostic value of serum S-100B protein in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*. 2007;149:231–238.
20. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, et al. Clinical Outcome After First and Recurrent Hemorrhage in Patients With Untreated Brain Arteriovenous Malformation. *Stroke*. 2006;37:1243–1247.
21. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke H-C, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Morbidity of Intracranial Hemorrhage in Patients With Cerebral Arteriovenous Malformation. *Stroke*. 1998;29:931–934.
22. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R, et al. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain*. 2008;132:537–543.
23. Fulst D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery*. 1984;15:658–662.
24. ApSimon HT, Reef H, Phadke RV, Popovic EA. A Population-Based Study of Brain Arteriovenous Malformation: Long-Term Treatment Outcomes. *Stroke*. 2002;33:2794–2800.
25. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, O’Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery*. 1988;68:352–357.
26. Murthy SB, Merkler AE, Omran SS, Gialdini G, Gusdon A, Hartley B, et al. Outcomes

- after intracerebral hemorrhage from arteriovenous malformations. *Neurology*. 2017;88:1882–1888.
27. Lv X, Liu J, Hu X, Li Y. Patient Age, Hemorrhage Patterns, and Outcomes of Arteriovenous Malformation. *World Neurosurgery*. 2015;84:1039–1044.
 28. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. :7.
 29. Appelboom G, Hwang BY, Bruce SS, Piazza MA, Kellner CP, Meyers PM, et al. Predicting Outcome After Arteriovenous Malformation–Associated Intracerebral Hemorrhage with the Original ICH Score. *World Neurosurgery*. 2012;78:646–650.
 30. Cordonnier C, Salman RA-S, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Differences between intracranial vascular malformation types in the characteristics of their presenting haemorrhages: prospective, population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79:47–51.
 31. Abla AA, Nelson J, Rutledge WC, Young WL, Kim H, Lawton MT. The natural history of AVM hemorrhage in the posterior fossa: comparison of hematoma volumes and neurological outcomes in patients with ruptured infra- and supratentorial AVMs. *Neurosurgical Focus*. 2014;37:E6.
 32. Gross BA, Rosalind Lai PM, Du R. Hydrocephalus after arteriovenous malformation rupture. *Neurosurgical Focus*. 2013;34:E11.
 33. Taylor B, Appelboom G, Yang A, Bruce E, LoPresti M, Bruce S, et al. Underlying effect of age on outcome differences in arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22:526–529.
 34. Kochanek PM, Berger RP, Bayr H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RS. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making: Current Opinion in Critical Care. 2008;14:135–141.
 35. Petzold A, Keir G, Lim D, Smith M, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern. *Brain Research Bulletin*. 2003;61:281–285.
 36. Gonçalves C-A, Concli Leite M, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clinical Biochemistry*. 2008;41:755–763.
 37. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer K-J, Kroetz M, Mussack T, Kanz K-G, et al. SERUM S-100B CONCENTRATION PROVIDES ADDITIONAL INFORMATION FOR THE INDICATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS AFTER MINOR HEAD INJURY: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY. *SHOCK*. 2006;25:446–453.
 38. Uden J, Romner B. Can Low Serum Levels of S100B Predict Normal CT Findings After Minor Head Injury in Adults?: An Evidence-Based Review and Meta-Analysis. *JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION*. 2010;13.

39. Muller K, Townend W, Biasca N, Und??n J, Waterloo K, Romner B, et al. S100B Serum Level Predicts Computed Tomography Findings After Minor Head Injury: The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2007;62:1452–1456.
40. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, et al. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. Intensive Care Medicine. 2007;33:255–260.
41. Nylén K, Öst M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. Acta Neurochirurgica. 2008;150:221–227.
42. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. :5.
43. Jennett B. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE A Practical Scale. The Lancet. 1975;305:480–484.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs 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 dignité.

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

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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.

AMOUYAL Caroline

THÈSE : MÉDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNÉE : 2018

NUMÉRO D'IDENTIFICATION : 2018ANTI0333

**LE DOSAGE SÉRIQUE DE LA PROTÉINE S100 β COMME MARQUEUR PRONOSTIQUE APRÈS
RUPTURE DE MALFORMATION ARTÉRIOVEINEUSE CÉRÉBRALE**

RÉSUMÉ

Introduction : Les ruptures de malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc) sont une cause classique d'hématomes intracérébraux du sujet jeune. Des éléments cliniques et radiologiques sont déjà reconnus comme facteurs pronostiques défavorables de ces derniers mais à ce jour, aucun paramètre biologique n'a été validé comme marqueur pronostique des ruptures de MAVc. L'élévation de la protéine S100 β (PS100) est un élément péjoratif dans le traumatisme crânien et l'hémorragie méningée anévrysmale. Notre objectif était de déterminer si l'élévation de la PS100 est associée à la mortalité intra-hospitalière en cas de rupture de MAVc.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective observationnelle monocentrique des patients admis pour une rupture spontanée de MAVc de 2003 à 2018. S'agissant d'une étude observationnelle, le consentement des patients n'était pas nécessaire. Le critère de jugement principal était la mortalité intra-hospitalière. Des analyses univariées puis régression logistique multivariée par paliers ont été réalisées.

Résultats : Au total, 192 hémorragies sur rupture de MAVc ont été incluses dans l'analyse. L'âge moyen à l'admission était de 44 \pm 16 ans et on note 21 décès intra-hospitaliers (11%). La PS100 la plus élevée des 48 premières heures (PS100max48) était en moyenne de 0,5 \pm 0,63 μ g/L. Les variables incluses dans le modèle multivarié sur la base des analyses univariées étaient : GCS \leq 8 (P<0,0001), PS100max48 (P<0,0001), volume de l'hématome \geq 30 ml (p=0,03), hémorragie intra-ventriculaire (P=0,02), élévation de la troponine (P=0.004)et PS100max48>0.5 μ g/L (P<0,0001). L'analyse multivariée a identifié le coma (GCS \leq 8, OR=10, IC95% [3-42], P=0.011) et l'élévation de la PS100 (PS100max48 \geq 0,5 μ g/L, P=0.015, OR=7, IC95% [2-28], P=0.008) comme étant associés de manière significative et indépendante à la mortalité intra-hospitalière après rupture de MAVc.

Conclusion : Dans notre cohorte, une élévation précoce de la PS100 après rupture de MAVc est associée de manière indépendante à la mortalité intra-hospitalière. Une cohorte de validation est nécessaire pour son utilisation en pratique courante.

JURY : Président : Mr le Professeur Vincent DEGOS

Juges : Mr le Docteur Eimad SHOTAR

Mr le Professeur Michel CARLES

Mr le Professeur Frédéric CLARENCON

Mr le Professeur Etienne GAYAT

Mr le Docteur Bertrand MATHON