



**HAL**  
open science

## Revue de la littérature : intérêts des marqueurs biologiques dans le pronostic des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques

Robin Philippe

► **To cite this version:**

Robin Philippe. Revue de la littérature : intérêts des marqueurs biologiques dans le pronostic des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03130017

**HAL Id: dumas-03130017**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03130017>**

Submitted on 3 Feb 2021

**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.

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE  
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 SEPTEMBRE 2020

PAR

M. PHILIPPE ROBIN  
Né(e) le 13 juillet 1994 à Orléans

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### TITRE :

**« Revue de la littérature : intérêts des marqueurs biologiques dans le pronostic des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques »**

### JURY :

**Président :**           **Professeur Catherine BADENS,**  
Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Marseille

**Membres :**           **Docteur Julien FROMONOT (Directeur de Thèse)**  
Laboratoire de Biochimie, Hôpital de la Timone, Marseille

**Professeur Régis GUIEU,**  
Laboratoire de Biochimie, Hôpital de la Timone, Marseille

**Docteur Giovanna MOTTOLA-GHIGO,**  
Laboratoire de Biochimie, Hôpital de la Timone, Marseille

## ADMINISTRATION

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédé- rique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Da- nielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDO- NADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	
Mme Florence GAUREL	
<i>Chef de Cabinet :</i>	
Mme Aurélie BELENGUER	
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	
Mme Nathalie BESNARD	

## DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

## PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES

M. Jérémy MAGALON

PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

Mme Carole SIANI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRAIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-

Praticien hospitalier Mme Martine BUES-CHARBIT,

Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Phar-

macien titulaire Mme Flo-

rence LEANDRO, Pharmacien

adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-

Praticien attaché Mme TONNEAU-

PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

# Remerciements

## **Au Professeur Catherine Badens**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir, l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

## **Au Professeur Régis Guieu**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, je suis très honoré de votre présence dans ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse, soyez assuré de ma profonde gratitude.

## **Au Docteur Giovanna Mottola-Ghigo**

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur de constituer ce jury.

## **Au Docteur Julien Fromonot**

Merci de m'avoir proposé ce projet et de m'avoir guidé dans la réalisation de celui-ci. Merci pour ta disponibilité, ta confiance et tes conseils qui m'ont beaucoup aidé tout au long de l'élaboration de ce manuscrit. Ce fut un réel plaisir de t'avoir comme directeur de thèse.

## **A toute l'équipe du laboratoire de biochimie de la Timone**

Merci à toute l'équipe du laboratoire pour leur accueil chaleureux et les bons moments passés ensemble durant ces 2 semestres.

### **A ma mère et mon père**

Je vous remercie pour votre soutien sans faille et votre confiance depuis toujours. Merci de m'avoir permis de grandir dans une famille aussi heureuse et unie. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, je vous en serai à jamais reconnaissant.

### **A mon frère**

Merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années, j'espère que tu n'en gardes pas trop de séquelles. Maintenant c'est à ton tour de te lancer dans la magnifique aventure du doctorat, courage frerot.

La coudasssseeeeeeeee !

### **A Emma**

Mon amour, merci de partager ta vie avec moi et de m'aimer tel que je suis. Merci pour le bonheur et la joie que tu m'apportes au quotidien, tu fais de moi quelqu'un de meilleur. Je suis fier du chemin qu'on a parcouru jusqu'ici et j'attends avec impatience le restant de ma vie à tes côtés, plein de choses merveilleuses nous attendent. Je t'aime mon cœur.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## Abréviations

<b>AP-HM</b>	Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVP</b>	Arginine vasopressine
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>cTnI</b>	Troponine I cardiaque
<b>DI</b>	Diabète insipide
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Scale
<b>HSA</b>	Hémorragie sous-arachnoïdienne
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>ICD</b>	Ischémie cérébrale différée
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>mRS</b>	Modified Rankin Scale
<b>PL</b>	Ponction Lominaire
<b>Pré-pro-AVP</b>	Pré-pro-vasopressine
<b>Se</b>	Sensibilité
<b>Sp</b>	Spécificité
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>TC</b>	Traumatisme crânien
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>WFNS</b>	World Federation of Neurological Surgeons

## Figures

- Figure 1** Anatomie de l'espace arachnoïdien
- Figure 2** Scanner cérébral sans injection (coupe axiale) montrant une HSA
- Figure 3** Angiographie cérébrale montrant un anévrisme (flèche blanche) de l'artère communicante antérieure
- Figure 4** Représentation schématique des 2 options thérapeutiques pour le traitement d'un anévrisme cérébral
- Figure 5** Comparaison schématique des concentrations sériques de CRP entre les patients qui ont développé un vasospasme et les patients qui n'en ont pas développé
- Figure 6** Structure de la pré-pro-vasopressine
- Figure 7** Synthèse et sécrétion d'AVP et de copeptine au niveau hypothalamo-hypophysaire

## Tableaux

- Tableau 1** Score World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)
- Tableau 2** Échelle de Rankin modifiée ou modified Rankin Scale (mRS)
- Tableau 3** Score Glasgow Outcome Scale (GOS)
- Tableau 4** Corrélation entre classification WFNS et le devenir à 6 mois
- Tableau 5** Échelle scanographique de Fisher
- Tableau 6** Échelle scanographique de Fisher modifiée
- Tableau 7** Résumé de l'intérêt pronostic des scores cliniques et radiologiques dans l'HSA
- Tableau 8** Synthèse des principales publications associant la protéine S100B et l'HSA
- Tableau 9** Synthèse des principales publications associant la copeptine et l'HSA

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 Hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique</b> .....	<b>2</b>
<b>A) Définition</b> .....	<b>3</b>
<b>B) Épidémiologie</b> .....	<b>4</b>
<b>C) Clinique</b> .....	<b>5</b>
<b>D) Scores cliniques</b> .....	<b>6</b>
<b>E) Diagnostic</b> .....	<b>8</b>
<b>F) Prise en charge</b> .....	<b>9</b>
<b>G) Complications</b> .....	<b>11</b>
1) Vasospasme .....	11
2) Re-saignement.....	12
3) Hydrocéphalie aiguë obstructive.....	12
4) Épilepsie .....	12
5) Complications cardiovasculaires et pulmonaires .....	12
6) Complications à long terme .....	12
<b>PARTIE 2 Les marqueurs biologiques d'intérêts pronostiques dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes</b> .....	<b>16</b>
<b>A) Revue de la littérature</b> .....	<b>17</b>
1) Marqueurs neuronaux.....	17
2) Marqueurs inflammatoires.....	18
3) Marqueurs cardiaques.....	20
4) Protéines d'adhésions .....	21
<b>B) Focus sur la Protéine S100B</b> .....	<b>22</b>
1) Structure.....	22
2) Expression.....	22
3) Fonctions.....	23
4) Méthodes de dosage .....	23
5) Valeurs usuelles .....	24
6) Interprétations biologiques .....	24
7) Protéine S100B et HSA .....	24
<b>D) Focus sur la Copeptine</b> .....	<b>29</b>
1) Structure et synthèse.....	29
2) Fonctions de l'AVP.....	31
3) Fonctions et mesure de la copeptine.....	32
4) Valeurs usuelles.....	33
5) Interprétations biologiques .....	33
6) Copeptine et HSA.....	33

**PARTIE 3 Approche multimarqueur du pronostic des hémorragies sous-arachnoïdiennes**

defined.....35

**A) Matériel et méthodes ..... 37**

- 1) Type d'étude ..... 37
- 2) Objectif principal..... 37
- 3) Objectifs secondaires..... 38
- 4) Critères diagnostiques de l'HSA ..... 398
- 5) Critères inclusion et de non inclusion ..... 398
- 6) Modalités de dosage ..... 39
- 7) Analyses statistiques ..... 399
- 8) Résultats attendus et perspective..... 409

**Conclusion.....40**

**Bibliographie.....41**

# Introduction

L'hémorragie sous-arachnoïdienne, appelée plus communément hémorragie méningée est une pathologie grave avec une mortalité importante (45% à 30 jours) (1). Cette pathologie est associée à de nombreuses complications telles que des accidents ischémiques cérébraux ou des troubles cognitifs qui peuvent émailler son évolution et entraîner de lourdes séquelles neurologiques affectant la qualité de vie des patients. C'est pourquoi, la prise en charge optimale de l'hémorragie sous-arachnoïdienne représente un véritable enjeu de santé publique. Pour répondre à cet enjeu, il est nécessaire d'utiliser des facteurs pronostiques d'évolution et de mortalité, tout en optimisant les stratégies thérapeutiques afin d'améliorer la survie des patients.

En pratique, des scores basés sur l'évaluation clinique sont actuellement recommandés pour évaluer l'état de gravité des patients. Cependant une mesure précoce de marqueurs biologiques pourrait permettre une estimation plus précise de la gravité de la maladie, ainsi qu'une identification rapide des patients à haut risque de complications (vasospasme, ischémie cérébrale...) avant toute détérioration neurologique.

La première partie de ce manuscrit détaillera la physiopathologie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique, ainsi que les éléments de sa prise en charge et ses complications. Dans un second chapitre, une revue de la littérature scientifique fera le point sur la place des marqueurs biologiques et leurs intérêts pronostiques dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes. Sur la base de ces éléments, la dernière partie détaillera l'étude proposée par les services de Biochimie et de Réanimation du centre hospitalo-universitaire (CHU) de la Timone dont l'objectif est d'évaluer les performances de deux biomarqueurs (protéine S100B et copeptine) dans le pronostic de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique.

# **PARTIE 1**

## **Hémorragie**

### **sous-arachnoïdienne**

### **non traumatique**

## A) Définition :

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est définie comme la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens cérébraux situés entre l'arachnoïde et la pie-mère (Figure 1).

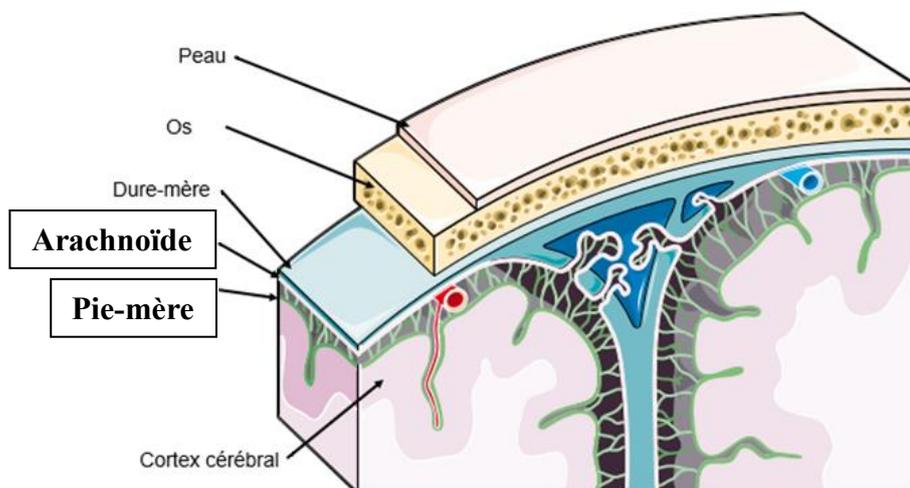


Figure 1: Anatomie de l'espace arachnoïdien

(source smart.servier.com)

L'HSA peut survenir dans deux situations cliniques différentes :

- **L'HSA post-traumatique** : Cette hémorragie méningée est le témoin de la sévérité d'un traumatisme crânien. Cette hémorragie est le plus souvent associée à d'autres lésions traumatiques (hématome intra crânien, hématome extradural, hématome sous-dural...). Elle ne requiert pas de traitement en urgence.
- **L'HSA non traumatique** : Cette hémorragie méningée spontanée survient dans un contexte de céphalée brutale en dehors de tout traumatisme crânien. C'est une urgence vitale diagnostique et thérapeutique. Toute HSA non traumatique doit être considérée comme une hémorragie méningée par rupture d'un anévrisme artériel intracrânien jusqu'à preuve du contraire.

Les principales étiologies de l'HSA non traumatique (2) :

- **85% sont dues à une rupture d'anévrisme.**
- 10% sont dues à une hémorragie périmésencéphalique non anévrismale.
- 5% ont des causes diverses : maladies hémorragiques, maladies infectieuses, tumeurs cérébrales ou maladies générales (lupus érythémateux disséminé, maladie de Behçet, cirrhose...).

## **B) Épidémiologie :**

L'hémorragie sous-arachnoïdienne est une pathologie peu fréquente mais sévère, dont l'incidence varie de 2 à 7 cas pour 100 000 habitants par an en France et qui ne représente que 5% des accidents vasculaires cérébraux. Cependant, elle atteint le plus souvent une population jeune et en bonne santé avec un âge moyen de 50 ans et une nette prédominance féminine (60% de femmes) (3,4).

La sévérité de cette pathologie est également liée à son pronostic incertain associé à une mortalité élevée. Ainsi, 10% des patients souffrant d'HSA meurent avant toute prise en charge médicale et 25% décèdent dans les 24 heures suivant les premiers symptômes (5). Bien que la mortalité associée à l'HSA ait diminué de 17% en 30 ans, la morbidité reste cependant très importante avec des séquelles neurologiques de gravité variable : coma végétatif, troubles cognitifs, troubles du langage et déficits moteurs (6). Ainsi, ce sont près de la moitié des patients qui présenteront des troubles cognitifs à long terme entraînant une détérioration de leur qualité de vie (7).

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés. Ainsi l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, la prise d'alcool et le sexe féminin constituent un terrain favorisant la survenue d'HSA non traumatique. De plus, l'association synergique de l'HTA et du tabagisme multiplie par 15 le risque d'HSA (8,9). Dans la majorité des cas, il s'agit de forme sporadique isolée. Mais il existe également une prédisposition familiale avec l'existence d'antécédents familiaux chez 5 à 20 % des patients. Ainsi, les parents au premier degré d'un patient atteint d'HSA ont un risque de développer cette pathologie multiplié par 3 à 5. Enfin, 4 % des parents au premier degré d'un patient victime d'HSA sont eux-mêmes porteurs d'un anévrisme (10,11).

Enjeu majeur de santé publique de par sa morbi-mortalité élevée, l'HSA est une pathologie dont l'urgence diagnostique et thérapeutique oblige une prise en charge rapide et coordonnée du patient grâce à une implication multidisciplinaire des équipes médicales (5).

### C) Clinique :

Les signes cliniques d'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique peuvent associer: une céphalée brutale, un syndrome méningé et des troubles de la conscience voire un coma.

Le signe cardinal du diagnostic de l'HSA est la **céphalée brutale, intense et inhabituelle** apparaissant dans les minutes suivant l'hémorragie. Cette céphalée d'intensité d'emblée maximale aiguë et persistante est souvent décrite comme «*un coup de poignard*». Elle peut être précédée d'un syndrome fissuraire avec une céphalée sentinelle quelques jours auparavant. Cependant, seulement la moitié des patients décrivent la céphalée comme brutale, les autres la décrivent comme s'installant en plusieurs minutes voire plusieurs heures mais d'une extrême intensité. Lorsque le caractère brutal de la céphalée est établi, la cause en est l'HSA chez 25 % des patients au maximum (12,13). Malgré cela, toute céphalée brutale doit être considérée comme une HSA jusqu'à preuve du contraire. De plus, l'association de convulsions à la céphalée est retrouvée chez 6 à 8 % des patients (14,15).

Le syndrome méningé associe une raideur de nuque, un signe de Kernig (impossibilité de s'asseoir sans fléchir les jambes) et un signe de Brudzinski (flexion involontaire des jambes lors de la flexion de la nuque). Il est le plus souvent apyrétique et reste un signe important à rechercher. Cependant il peut apparaître seulement plusieurs heures après l'HSA et donc être absent lors de l'admission aux urgences.

Sur le plan neurologique, des troubles de la conscience voire un coma sont également possibles. La perte de conscience est fréquente mais une durée supérieure à 1 heure est un facteur de mauvais pronostic (15).

Les autres manifestations cliniques associées à l'HSA sont peu discriminantes pour le diagnostic. Des nausées ou des vomissements témoignant d'une hypertension intracrânienne sont présents chez 70 % des patients, des troubles de la vigilance chez 20 à 30% des patients ainsi que des épisodes antérieurs de céphalée brutale chez 20% des patients (16). On peut également retrouver des signes végétatifs (tachycardie, HTA, troubles du rythme cardiaque), un déficit moteur et/ou sensitif en cas d'hématome intracrânien intra parenchymateux. Enfin lors de la phase aiguë de l'HSA, des signes non neurologiques peuvent être présents telle qu'une cardiopathie aiguë de stress due à une libération excessive de catécholamines lors du saignement.

## D) Scores cliniques :

Afin d'évaluer la gravité clinique d'un patient après une HSA, plusieurs échelles sont disponibles pour le clinicien. Les trois principales sont celles de Hunt et Hess (17), du Glasgow Coma Scale (GCS) (18) et de la World Federation of Neurological Surgeons (19). En pratique, le score clinique le plus utilisé est celui recommandé par la conférence française d'experts d'anesthésie et de réanimation (20) : le **score World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)** (Tableau 1).

<b>Grade WFNS</b>	<b>Score de Glasgow</b>	<b>Déficit moteur</b>
<b>I</b>	15	Absent
<b>II</b>	14-13	Absent
<b>III</b>	<b>14-13</b>	<b>Présent</b>
<b>IV</b>	<b>12-7</b>	<b>Présent ou absent</b>
<b>V</b>	<b>6-3</b>	<b>Présent ou absent</b>

Tableau 1: Score de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)

Le score WFNS est ainsi utilisé en première intention lors de l'admission pour évaluer l'état clinique initial du patient. Basé sur le score de Glasgow et la présence ou non d'un déficit moteur, cette échelle d'évaluation permet de stratifier la gravité clinique en 5 grades. Les grades I et II correspondent à des HSA non graves alors que les **grades III à V** (environ 1/3 des patients) sont associés aux **HSA graves**. Cette évaluation clinique rapide renseigne sur le pronostic immédiat et guide le choix du traitement.

En complément, d'autres scores cliniques ont été développés pour évaluer la gravité neurologique et le handicap sur le long terme. Il s'agit principalement de deux échelles d'évaluation : l'échelle de Rankin modifiée ou modified Rankin Scale (mRS) et le score Glasgow Outcome Scale (GOS). **L'échelle de Rankin modifiée** (Tableau 2) a l'avantage d'évaluer l'autonomie sur des critères d'activité réalisés par le patient après l'HSA, plutôt qu'une évaluation de l'exécution d'une tâche spécifique (21). Cette échelle d'invalidité comprend 6 niveaux allant du niveau 0 pour les patients n'ayant aucun symptôme, au **niveau 5** pour les patients présentant un **handicap sévère**. Cependant cette échelle possède des limites comme des catégories larges et mal définies et une interprétation subjective évaluateur dépendant.

Score mRS	Degré de handicap
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 conservée
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère: Incapable de marcher sans assistance. Dépendant pour les besoins vitaux
5	Handicap sévère: Totement dépendant, alité, incontinent. Requérant une surveillance et des soins constants

Tableau 2: Échelle de Rankin modifiée ou modified Rankin Scale (mRS)

Le **score Glasgow Outcome Scale (GOS)** est une échelle de gravité séquellaire, de handicap et de devenir fonctionnel (Tableau 3). Il permet de classer les patients en 5 catégories: décès, état végétatif persistant, handicap sévère, handicap modéré et bonne récupération (22). Elle est très sommaire, rapide et simple d'utilisation. Une **évolution défavorable** est associée au score de **1 à 3** et une bonne évolution au score 4 et 5. Les critères pris en compte concernent la capacité de communication verbale et non verbale avec autrui, le degré de dépendance dans les activités de la vie quotidienne, dans l'utilisation des moyens de déplacement, dans l'exercice d'un travail, et les répercussions sur les activités de loisirs et les relations familiales. Cependant, cette échelle clinique possède également des limites comme un manque de reproductibilité du fait de l'absence de critères précis sur lesquels fonder son jugement, et un manque de sensibilité et de spécificité en raison du faible nombre de catégories.

Score	Statut fonctionnel	Description
1	Décès	Décès
2	Etat végétatif persistant	Coma ou déficit grave rendant le patient totalement dépendant
3	Handicap sévère	Déficit neurologique important interférant avec les activités quotidiennes ou empêchant un retour à l'emploi
4	Handicap modéré	Déficit neurologique mineur n'interférant pas avec le fonctionnement quotidien ou le travail
5	Bonne récupération	Retour au niveau fonctionnel d'origine

Tableau 3: Score Glasgow Outcome Scale (GOS)

## E) Diagnostic:

- **Scanner cérébral sans injection**

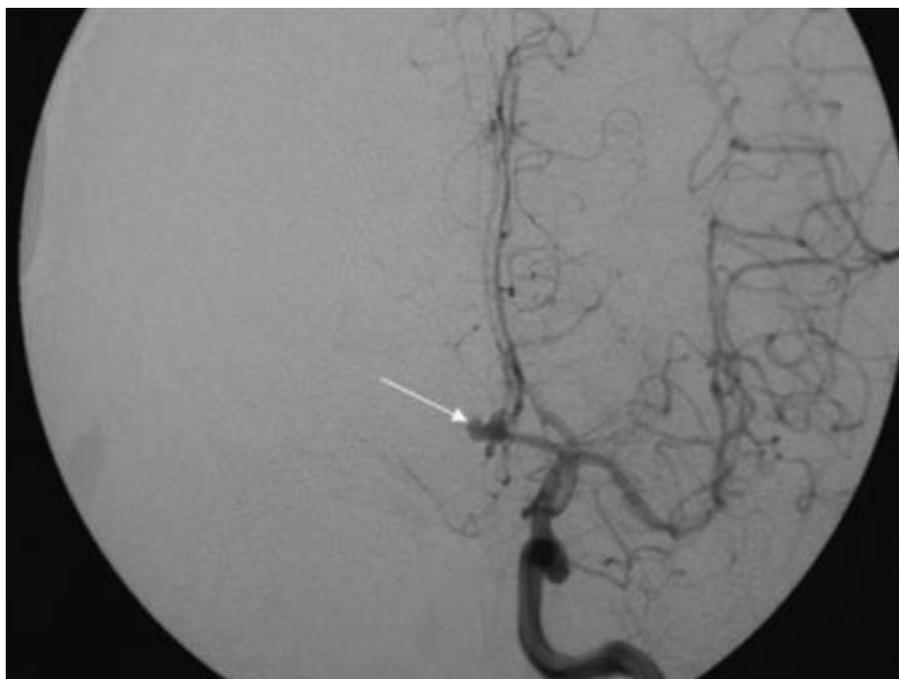
En cas de suspicion d'HSA, l'examen de première intention est le scanner cérébral sans injection (Figure 2). L'interprétation des images obtenues nécessite l'expertise du radiologue car une petite quantité de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens peut facilement passer inaperçue. Ainsi, même lorsque le scanner est réalisé dans les 12 heures suivant l'hémorragie, l'examen peut être faussement négatif dans environ 2 % des cas (23). Un scanner normal n'élimine donc pas le diagnostic d'HSA.



Figure 2: Scanner cérébral sans injection (coupe axiale) montrant une HSA  
(source radiopedia.org)

- **Angiographie cérébrale**

Le diagnostic étiologique de l'HSA est actuellement réalisé par angioscanner multibarrette car cette technique d'imagerie permet de localiser l'anévrisme et d'en mesurer la taille. Elle permet une analyse précise de l'angio-architecture du ou des anévrismes découverts (Figure 3). De plus, les performances de cet examen sont devenues suffisantes pour décider du choix thérapeutique. Néanmoins, la sensibilité de l'angioscanner peut être insuffisante pour les anévrismes de petites tailles notamment ceux dont le diamètre est inférieur à 3 mm (24). Cet examen dont l'interprétation reste délicate doit être réalisé dans un service de radiologie expérimenté.



**Figure 3:** Angiographie cérébrale montrant un anévrisme (flèche blanche) de l'artère communicante antérieure. *(source M.R. Losser et al. Management of subarachnoid hemorrhage)*

- **Ponction lombaire**

Bien que l'aspect macroscopique du liquide céphalo-rachidien (LCR) puisse être contributif, il n'existe aucune indication à la ponction lombaire (PL) lorsque l'HSA est visualisée sur le scanner cérébral. La PL n'est pas à réaliser en urgence car il est préférable d'attendre un délai de 12 heures après l'hémorragie pour la réaliser. En effet, il est nécessaire d'attendre un temps suffisant après l'hémorragie pour obtenir une lyse des globules rouges et la formation de bilirubine et d'oxyhémoglobine qui donneront un aspect xanthochromique (jaune citrin) au LCR (2).

Cependant, la xanthochromie du LCR peut aussi être retrouvée lorsque le taux de globules rouges est supérieur à  $10\,000/\text{mm}^3$ , ce qui est le cas lors d'une PL traumatique (25). Plus sensible que l'analyse visuelle, la méthode de référence pour évaluer la présence de pigments dérivés de l'hémoglobine est la spectrophotométrie, mais en pratique peu de laboratoires peuvent réaliser cet examen.

## **F) Prise en charge :**

La prise en charge d'une HSA est dominée par la nécessité de traiter la lésion anévrismale pour éviter des complications telle que la récurrence hémorragique. Le patient doit donc être orienté le plus précocement possible vers un centre neurochirurgical. Ce centre doit pouvoir réaliser un bilan neuroradiologique et mettre en œuvre un traitement par radiologie interventionnelle ou une intervention neurochirurgicale adaptée.

Une fois l'anévrisme localisé, deux techniques sont disponibles (Figure 4). La technique de première intention est le traitement endovasculaire par coils. Le cathétérisme est réalisé à partir d'une artère périphérique puis un microcathéter est monté au contact de l'anévrisme. L'anévrisme est ensuite occlus par remplissage progressif à l'aide de petites spires en platine de taille dégressive (coils). La deuxième technique est le traitement microchirurgical par un clip. Il s'agit de l'application d'un clip sur le sac anévrisimal, sans occlure l'artère porteuse après craniotomie. (26).

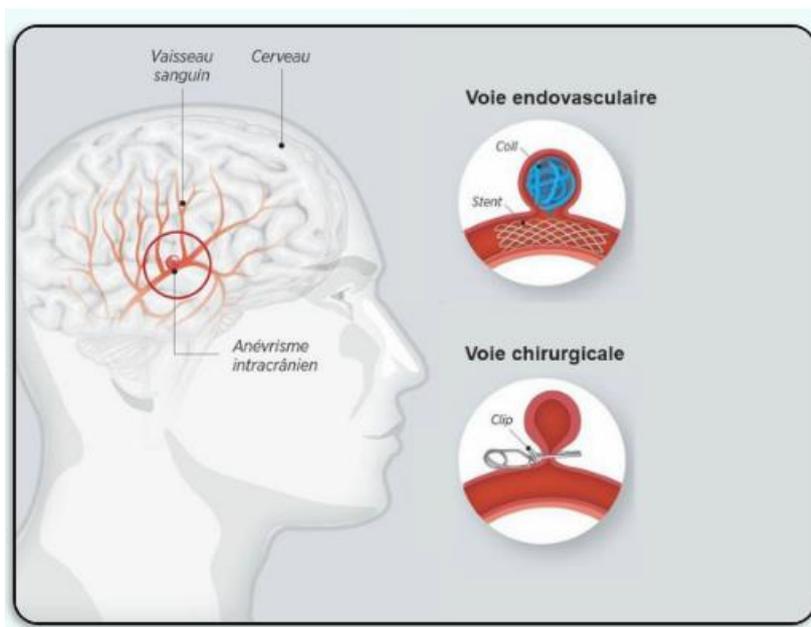


Figure 4 : Représentation schématique des 2 options thérapeutiques pour le traitement d'un anévrisme cérébral. *(source anevrisme.info)*

Une étude prospective et multicentrique nommée ISAT (27) a comparé sur 2143 patients l'efficacité des traitements chirurgicaux (clip) et endovasculaires (coils) des anévrismes artériels intracrâniens. Le traitement endovasculaire entraîne une réduction significative du risque absolu de 7 % concernant la mortalité à un an et le nombre de patients présentant un handicap neurologique entraînant une dépendance (mRS 3-5).

Ensuite, le patient sera transféré dans une unité de réanimation pour une surveillance spécifique post-embolisation ou post-opératoire. La durée d'hospitalisation est de l'ordre de deux semaines dans les bas grades sans complication (WFNS I-II), mais peut atteindre six semaines ou plus dans les grades les plus élevés (WFNS III-V), dont le tableau clinique est dominé par le coma.

## **G) Complications**

Les complications des hémorragies sous-arachnoïdiennes constituent toute la gravité de cette pathologie.

### **1) Vasospasme**

Le vasospasme est la complication la plus fréquente de l'HSA. Il correspond à un rétrécissement du diamètre des artères cérébrales dû à la stimulation des cellules musculaires lisses vasculaires par la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens. Deux entités sont distinguées : le vasospasme précoce et le vasospasme tardif.

Le vasospasme précoce apparaît rapidement (jusqu'à quatre heures) après l'HSA. Celui-ci peut évoluer vers une rémission clinique complète ou une ischémie précoce. Le vasospasme précoce n'est pas un facteur de risque de vasospasme tardif, ce qui suggère que leur physiopathologie est différente.

Le vasospasme tardif débute le plus souvent 4 jours après l'HSA (avec un pic au 7<sup>ème</sup> jour) et peut apparaître jusqu'au 21<sup>ème</sup> jour suivant l'HSA. Ce type de vasospasme peut être sévère, étendu ou de longue durée, et provoquer une ischémie cérébrale différée (ICD) et un infarctus cérébral. Cette complication se manifeste par une altération de la conscience, des céphalées croissantes et/ou un déficit neurologique focal. Il s'accompagne souvent d'une fièvre supérieure à 38 °C, d'une HTA, d'une leucocytose élevée et/ou d'une hyponatrémie. Avec une mortalité de 30% en cas de vasospasme tardif (28), c'est la sévérité de cette complication qui fixe le devenir final des patients ayant une HSA. C'est pourquoi l'infarctus cérébral est recherché systématiquement par imagerie avant la sortie du patient ainsi que sur l'IRM de contrôle à 3 mois de l'événement.

Le diagnostic du vasospasme consiste tout d'abord à éliminer les autres causes d'aggravation neurologique : hydrocéphalie, resaignement, convulsions infracliniques, troubles hydro-électrolytiques et ischémie postopératoire.

Un scanner cérébral est réalisé de façon systématique et un doppler transcrânien est pratiqué quotidiennement pour adapter la pression de perfusion cérébrale et rechercher le vasospasme. L'angiographie permet le diagnostic du vasospasme et la réalisation d'un traitement *in situ*.

La prise en charge du vasospasme nécessite un traitement endovasculaire par angioplastie mécanique et/ou chimique réalisé au cours de l'angiographie. L'angioplastie mécanique correspond à une dilatation endovasculaire du spasme à l'aide d'un ballonnet. L'angioplastie chimique est une injection intra-artérielle d'un inhibiteur des phosphodiésterases (milrinone, Corotrope<sup>®</sup>) induisant une vasodilatation (29).

## **2) Re-saignement**

Le re-saignement de l'anévrisme artériel est la complication aiguë la plus grave avec une hémorragie toujours plus importante que l'hémorragie initiale et une mortalité très élevée (supérieure à 70%). Cette récurrence hémorragique survient généralement dans les trois premiers jours après le saignement initial, avec un risque estimé de 9 à 17 % dans les premières heures (30). Afin de limiter le risque de re-saignement, l'occlusion de l'anévrisme intracrânien rompu est considérée comme une urgence thérapeutique.

## **3) Hydrocéphalie aiguë obstructive**

Retrouvée chez 20 % des patients, l'hydrocéphalie aiguë obstructive est une dilatation brutale du système ventriculaire liée à un obstacle empêchant le bon écoulement du LCR (31). Les symptômes de l'hydrocéphalie sont la confusion, l'ataxie, les nausées, les vomissements et la somnolence. L'hydrocéphalie aiguë impose la mise en place en urgence d'une dérivation ventriculaire externe afin de drainer le LCR.

## **4) Épilepsie**

Les crises convulsives apparaissant après l'HSA sont dues à une hypoperfusion cérébrale.

Elles peuvent être classées en précoces ou tardives :

-L'épilepsie précoce survient dans les 24 premières heures suivant l'HSA. Elle est plus fréquente et plus grave que l'épilepsie tardive (32).

-L'épilepsie tardive apparaît à partir de la 24<sup>ième</sup> heure suivant l'hémorragie.

## **5) Complications cardiovasculaires et pulmonaires**

L'HSA peuvent avoir des répercussions cardiovasculaires et pulmonaires par une stimulation hypothalamique induisant une hyperactivation sympathique et une décharge noradrénergique. On retrouve ainsi des troubles du rythme cardiaque et l'œdème aigu du poumon.

## 6) Complications à long terme

Les séquelles neurologiques de l'HSA peuvent être associées à l'altération des fonctions sensitivomotrices, sensorielles, cognitives ou mixtes. Les dysfonctions cognitives (troubles de la mémoire, troubles praxiques et troubles du langage) sont une cause majeure d'invalidité post HSA (7). Ces complications à long terme sont un réel problème de santé publique car elles impactent la qualité de vie du patient. De plus, la reprise de leur activité professionnelle et leurs relations sociales sont parfois remises en cause par des troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à des états dépressifs majeurs. On estime ainsi qu'après une HSA, 50% des patients ressentent des symptômes d'anxiété ou de dépression (6).

Pour évaluer la survenue de ces complications et le devenir des patients après une HSA, de précédentes études (33-36) se sont intéressées à l'utilisation des scores cliniques et radiologiques.

En 2019, Mishra *et al.* (33) ont démontré que le **score WFNS** permettait de prédire l'**évolution du patient à 28 jours** avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 92,5%. 87,5% des patients avec un score WFNS  $\geq$  III à l'admission ont présenté une évolution défavorable à 28 jours (GOS 1-3) contre 12,5% pour les patients ayant un score WFNS  $\leq$  II.

Le **score WFNS** est également utile pour prédire la **mortalité à 28 jours** avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 86% (33). 70,8% des patients avec un score WFNS  $\geq$  III à l'admission sont décédés dans les 28 premiers jours suivant l'HSA contre 29.2% pour les patients ayant un score WFNS  $\leq$  II.

Sur une cohorte de 3 567 patients, Rosen *et al.* (34) ont également étudié la valeur pronostique de cette classification. Ils ont démontré une relation entre le **grade WFNS** à l'admission et le **devenir du patient à 6 mois**. Chaque grade WFNS est ainsi associé à un risque croissant de décès ou d'handicap sévère à 6 mois suivant l'HSA (Tableau 4).

Grade WFNS		Décès + handicap sévère à 6 mois (%)
Bas grade	I	13
	II	20
Haut grade	III	42
	IV	51
	V	68

Tableau 4: Corrélation entre classification WFNS et le devenir à 6 mois (Rosen *et al.* 2004)

Au-delà des scores cliniques, des scores radiologiques ont également été développés pour le diagnostic et le pronostic de l'HSA. Ainsi, le scanner cérébral possède un intérêt diagnostique mais également pronostique car il permet d'évaluer l'**importance de l'hémorragie** et le **risque de vasospasme artériel** grâce à l'**échelle de Fisher** (Tableau 5) (35).

<b>Grade</b>	<b>Aspect du scanner</b>
1	Absence de sang
2	Dépôts de moins de 1 mm d'épaisseur
3	Dépôts de plus de 1 mm d'épaisseur
4	Hématome parenchymateux ou hémorragie intraventriculaire

Tableau 5: Échelle scanographique de Fisher

L'échelle de Fisher est un score de gravité radiologique des hémorragies sous-arachnoïdiennes. Cependant, elle ne tient pas compte de la localisation de l'hémorragie, c'est pourquoi une modification de l'échelle de Fisher a été proposée en 2001 dans le but d'améliorer la prédiction du risque de vasospasme artériel et d'ICD (36). Cette **échelle de Fisher modifiée** permet ainsi de catégoriser 5 aspects scanographiques associés à un **risque croissant d'infarctus cérébral à 3 mois** (Tableau 6). Elle est aujourd'hui largement utilisée pour déterminer l'intensité et la durée de la surveillance intra-hospitalière à accorder aux patients.

<b>Grade</b>	<b>Aspect du scanner</b>	<b>Infarctus cérébral</b>
0	Pas d'HSA, ni d'hémorragie dans les ventricules latéraux	0%
1	HSA minime sans hémorragie dans les ventricules latéraux	6%
2	HSA minime avec hémorragie dans les ventricules latéraux	14%
3	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure sans hémorragie dans les ventricules latéraux	12%
4	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure avec hémorragie dans les ventricules latéraux	28%

Tableau 6: Échelle scanographique de Fisher modifiée

Tableau 7: Résumé de l'intérêt pronostique des scores cliniques et radiologiques dans l'HSA

Score	Intérêt pronostique	Données issues des études	Réf .
WFNS	Évolution à 30 jours	WFNS $\geq$ III à l'admission <b>→ évolution défavorable à 30 jours (GOS 1-3): 87,5%</b> avec Se=60% ; Sp=92,5%	33
	Mortalité à 30 jours	WFNS $\geq$ III à l'admission <b>→ mortalité à 30 jours : 70,8%</b> avec Se=71% ; Sp=86%	33
	Évolution à 6 mois	WFNS = III à l'admission <b>→ évolution défavorable à 6 mois (GOS 1-3): 42%</b>  WFNS = IV à l'admission <b>→ évolution défavorable à 6 mois (GOS 1-3): 51%</b>  WFNS = V à l'admission <b>→ évolution défavorable à 6 mois (GOS 1-3): 68%</b>	34
Fisher modifié	Infarctus cérébral à 3 mois	Fisher modifié = 3 <b>→ risque d'infarctus cérébral à 3 mois : 12%</b>  Fisher modifié = 4 <b>→ risque d'infarctus cérébral à 3 mois : 28%</b>	36

## **PARTIE 2**

# **Les marqueurs biologiques d'intérêts pronostiques dans les hémorragies sous- arachnoïdiennes**

Comme vu précédemment, il existe différentes échelles cliniques et scanographiques permettant de déterminer la gravité du patient et de prédire son évolution (Tableau 7). Ces scores cliniques sont simples et rapides d'utilisation, cependant ils connaissent certaines limites dont le manque de reproductibilité, une évaluation opérateur dépendant ou encore des catégories larges et mal définies.

C'est pourquoi, en complément de la stratification du risque par ces échelles, l'utilisation de marqueurs biologiques pourrait permettre une approche plus standardisée pour identifier et traiter précocement les patients à haut risque avant détérioration clinique. Pour étayer l'intérêt des marqueurs biologiques dans la prise en charge des HSA, cette seconde partie analysera tout d'abord la littérature scientifique pour évaluer l'état actuel des connaissances puis nous aborderons plus en détail deux marqueurs d'intérêt dans le pronostic de cette pathologie : la protéine S-100B et la copeptine.

## **A) Revue de la littérature**

En 2014, Hong *et al.* ont effectué une revue systématique des études précédemment réalisées sur l'évaluation de marqueurs biologiques dans le pronostic des HSA (37). Après avoir interrogé les grandes bases de données scientifiques comme MEDLINE ou PubMed, les auteurs ont travaillé sur 55 articles pertinents par rapport au sujet d'étude. Les principaux biomarqueurs d'intérêt répertoriés sont les suivants :

### **1) Les marqueurs neuronaux**

Les marqueurs biologiques du système nerveux central (SNC) ont été les plus étudiés avec 25 publications dont 10 sur la protéine S-100B (37). La protéine S100B est une protéine fixant le calcium que l'on trouve principalement dans les SNC et qui est libérée à la suite de lésions cérébrales (38).

Parmi ces études, Sanchez-Pena *et al.* (39) ont évalué sur 109 patients la concentration moyenne de S-100B des 15 premiers jours suivant l'HSA pour prédire l'évolution des patients à un an (mauvaise évolution GOS 1-3 ; bonne évolution GOS 4-5). Ils ont démontré que la valeur moyenne des concentrations de S-100B quotidiennes des 15 premiers jours suivant l'HSA était corrélée à l'évolution des patients. Les patients ayant une évolution défavorable avaient une concentration en S-100B sérique significativement plus élevée que les patients ayant une bonne évolution après l'HSA (0,80 contre 0,12 µg/L ;  $p < 0.0001$ ). Ils ont également déterminé une concentration seuil de protéine S-100B à **0,23 µg/L** pour la prédiction du risque d'**évolution défavorable à 12 mois** (Se. 0,91 ; Sp. 0,90 ; AUC 0,98).

Toujours dans un objectif de prédiction de l'évolution, Stranjalis *et al.* (40) ont évalué sur 52 patients la concentration initiale de S-100B sérique pour la prédiction d'évolution défavorable à un an. Ils ont ainsi montré que la concentration de S100B à l'admission était statistiquement associée d'une part à la gravité initiale (score WFNS) ( $p=0.0002$ ) et d'autre part à l'évolution à un an (GOS) ( $p=0.017$ ). De plus, ils ont déterminé qu'une concentration à l'admission supérieure à **0,28 µg/L** est prédictive d'**évolution défavorable à un an** (GOS 1-3) (Se. 0.78 ; Sp. 0.76 ; AUC 0.72 ;  $p<0,0001$ ).

Enfin, Oertel *et al.* (41) ont également évalué la concentration initiale de protéine S-100B sérique pour prédire le risque d'évolution défavorable à un an (GOS) de 51 patients après une HSA. Ils ont montré que la concentration sérique de S-100B à l'admission était significativement plus élevée chez les patients ayant une évolution défavorable (GOS 1-3) par rapport aux patients ayant une bonne évolution (GOS 4-5) à un an (0,70 *contre* 0,15 µg/L ;  $p<0,0001$ ). De plus, l'ajout de la valeur de S-100B initiale à la combinaison score WFNS et Fisher améliore la spécificité de 20%, la valeur prédictive positive de 10%, la valeur prédictive négative de 10% et la sensibilité de 4% pour la prédiction du risque d'évolution défavorable à un an.

D'autres biomarqueurs neuronaux (énolase, protéine acide fibrillaire gliale, apoE, ...) ont été évalués mais uniquement dans le LCR. De plus, du fait de la technique de dosage ou des équipements disponibles dans notre service, il est actuellement difficile de les utiliser pour un dosage en routine.

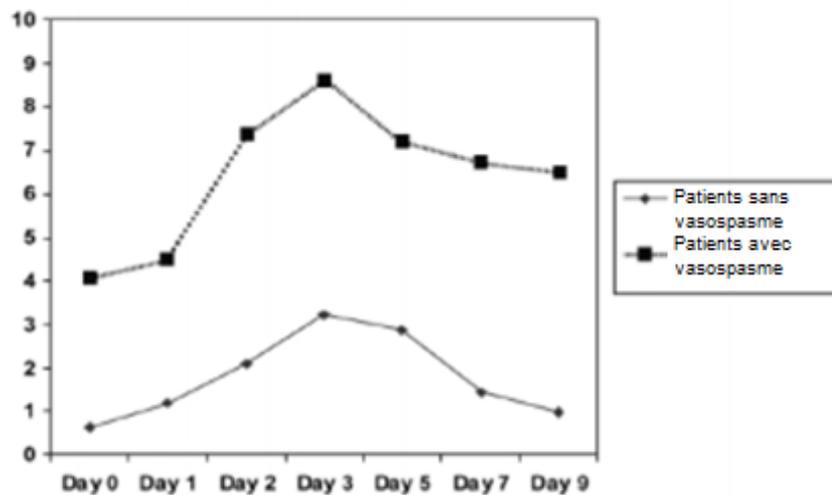
Parmi ces marqueurs, on retrouve :

- L'énolase spécifique des neurones: située dans le cytoplasme des neurones, elle joue un rôle dans le métabolisme du glucose.
- La protéine acide fibrillaire gliale: située dans les cellules gliales et les astrocytes du SNC, elle participe au maintien du cytosquelette.
- L'apolipoprotéine E: elle participe à l'entretien et au remodelage des membranes neuronales.
- Les neurofilaments : ils composent le cytosquelette des neurones.

## 2) Les marqueurs de l'inflammation

Lors de l'hémorragie, la présence de sang dans l'espace sous-arachnoïdien déclenche l'activation de cascades inflammatoires comprenant des composants vasculaires et cellulaires. 18 études portant sur les marqueurs inflammatoires ont été rapporté par Hong *et al.* La majorité d'entre elles se sont intéressées à l'apport de la protéine C réactive (CRP). Produite par les hépatocytes suite à une stimulation par les cytokines inflammatoires, la CRP est un marqueur d'intérêt qui manque cependant de spécificité pour l'inflammation neurologique. Malgré cela, la CRP pourrait permettre d'identifier les patients à risque de vasospasme.

En effet, en 2009, Fountas *et al.* (42) ont évalué sur 41 patients, la relation entre la concentration de CRP sérique à l'admission et la survenue de vasospasme tardif. Ils ont montré que la concentration en CRP augmente jusqu'au 3<sup>ième</sup> jour puis diminue progressivement jusqu'au 9<sup>ième</sup> jour suivant l'HSA. Les patients présentant un vasospasme avaient des valeurs de CRP significativement plus élevées que les patients sans vasospasme ( $p < 0,0001$ ) (Figure 5). De plus, les valeurs de CRP étaient corrélées avec le score de Fisher à l'admission ( $r = 0,82$  ;  $p < 0,0001$ ) et le grade Hunt and Hess ( $r = 0,77$  ;  $p < 0,0001$ ).



**Figure 5:** Comparaison schématique des concentrations sériques de CRP entre les patients qui ont développé un vasospasme et les patients qui n'en ont pas développé (source Fountas *et al.*)

Plus récemment, Romero *et al.* (43) ont évalué sur 82 patients la relation entre la concentration sérique de CRP à l'admission et évolution des patients après une HSA lors de l'hospitalisation. Ils ont également observé une augmentation de la concentration en CRP jusqu'au 3<sup>ième</sup> jour, suivie d'une décroissance lente jusqu'au 10<sup>ième</sup> jour.

Ils ont montré que la concentration en CRP à l'admission était corrélée au grade Hunt and Hess ( $r = 0,82$  ;  $p < 0,0001$ ) et au score de Fisher ( $r = 0,86$  ;  $p < 0,0001$ ). Enfin, la concentration de CRP à l'admission était corrélée à l'évolution du patient (inversement corrélée au score GOS) à la fin de l'hospitalisation ( $r = -0,81$  ;  $p < 0,0001$ ).

D'autres marqueurs inflammatoires ont été étudiés dans le LCR pour objectiver l'inflammation neurologique. L'équipe de Nakahara *et al.* (44) a montré qu'au 14<sup>ème</sup> jour suivant l'HSA, les concentrations d'IL-6, d'IL-8 et de TNF $\alpha$  dans le LCR étaient significativement plus élevées chez les patients ayant une évolution défavorable (GOS 1-3) par rapport aux patients ayant une évolution favorable (GOS 4-5) (IL-6: 2003 vs 805 pg/mL, p=0,003 ; IL-8: 1282 vs 668 pg/mL, p=0,006 ; TNF $\alpha$ : 134 vs 38 pg/mL, p=0,003).

Depuis 2014, de nouvelles études se sont intéressées à un nouveau marqueur de l'inflammation, la galectine 3 (Gal-3) (45). Il s'agit d'une glycoprotéine qui module divers processus cellulaires, dont l'organisation de domaines membranaires, l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire. De plus, elle intervient dans la migration cellulaire et la phagocytose (46).

En 2016, Liu *et al.* ont ainsi démontré que les valeurs de Gal-3 étaient significativement plus élevées chez les patients ayant une évolution défavorable à 6 mois (GOS 1-3) par rapport aux patients avec une bonne évolution (29,6 vs 18,2 ng/mL; p<0,001). Ils ont aussi observé une corrélation significative entre la concentration en Gal-3 et le score WFNS (r=0,614 ; p<0,001) et le Fisher modifié (r=0,555 ; p<0,001). Pour prédire la mortalité à 6 mois, ils ont pu déterminer une valeur seuil de Gal-3 à 24,6 ng/mL avec une sensibilité de 78% et une spécificité à 71%. Pour prédire le risque d'évolution défavorable à 6 mois, la valeur seuil identifiée est de 23,4 ng/mL avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 77%.

En 2020, une étude rétrospective s'est intéressée de nouveau à l'intérêt de la CRP dans le pronostic des HSA (47). Ils ont montré que les patients avec une évolution défavorable à 6 mois (GOS 1-3) avaient une concentration sérique en CRP à l'admission significativement plus élevée que les patients ayant une bonne évolution (GOS 4-5) (0.9 vs 0.3 mg/dL ; p=0,022).

Comme pour tout marqueur d'inflammation, l'interprétation biologique devra tenir compte des événements concomitants à l'HSA (infection, cancer...) pouvant induire un processus inflammatoire et donc limiter la spécificité.

### **3) Marqueurs cardiaques**

Comme vu précédemment, certaines anomalies cardiaques peuvent compliquer l'HSA avec notamment des troubles du rythme et des anomalies du ventricule gauche. Dans la revue présentée par Hong *et al.* en 2014, 6 études ont démontré une association significative entre la concentration en troponine I cardiaque (cTnI) et la morbi-mortalité chez les patients atteints d'HSA.

En effet, Miketic *et al.* (48) ont évalué sur 239 patients la relation entre l'élévation de la concentration sérique de cTnI à l'admission et l'évolution des patients à 3 mois de l'HSA. Ils ont montré qu'une valeur de cTnI supérieure à **0,3 ng/mL** était un marqueur prédictif significatif d'**évolution défavorable à 3 mois** (GOS 1-3) (Odds=2.7 ; p=0,01).

En 2008, Sandhu *et al.* (49) ont également évalué 96 patients pour étudier le lien entre la concentration sérique en cTnI à l'admission et la mortalité hospitalière. Ils ont démontré que la **mortalité hospitalière** était significativement plus élevée chez les patients ayant une cTnI supérieure à **0,4 ng/mL** (40% vs 11% ; p<0,005). Leur conclusion est cohérente avec l'étude précédemment réalisée par Yarlagadda *et al.* (50) qui retrouvait une mortalité significativement plus élevée chez les patients ayant une cTnI à l'admission supérieure à **0,3 ng/mL** (Odds= 2.6 ; p=0,002).

L'utilisation de la troponine I cardiaque pourrait donc aider à identifier les patients à risque de dysfonction cardiopulmonaire ainsi que les patients à haut risque de mortalité hospitalière.

#### **4) Protéines d'adhésions**

Le vasospasme tardif entraîne la libération de facteurs vasoactifs lésant l'endothélium et induisant une prolifération de la matrice extracellulaire et l'expression de protéines d'adhésion. Parmi les protéines impactées, on retrouve la métalloprotéinase-9 (MMP-9) de la matrice extracellulaire, et les protéines d'adhésion ICAM-1 (molécule d'adhésion intracellulaire 1), VCAM-1 (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1) et la L-sélectine. Ces protéines étant liées à la vascularisation et à la pathogénèse de l'HSA, elles pourraient être des marqueurs d'intérêt dans l'HSA.

Les études ont essentiellement portées sur ICAM-1 et VCAM-1 avec notamment l'équipe de Mack *et al.* (51) qui ont évalué sur 101 patients la relation entre la concentration sérique en ICAM-1 à l'admission et évolution des patients après une HSA. L'évolution a été évaluée par le score de Rankin modifié (mRS) au 14<sup>ème</sup> jour suivant l'HSA ou lors de la sortie d'hospitalisation. Ils ont démontré que les patients avec une évolution défavorable (mRS $\geq$ 4) avaient une concentration en ICAM-1 à l'admission significativement plus élevée que les patients ayant une bonne évolution (mRS $\leq$ 3) (304 vs 274 ng/mL ; p<0,01).

Ainsi, les marqueurs biologiques les plus prometteurs dans le cadre de l'HSA semblent être la protéine S100B, la CRP, les marqueurs d'adhésion et les marqueurs cardiaques (cTnI). En effet, il existe pour chacun de ces marqueurs des corrélations avec l'évolution des patients après une HSA. Cependant, d'autres études restent nécessaires pour confirmer la pertinence de ces biomarqueurs sur de plus grande cohorte avant la mise en application dans un laboratoire de routine.

## **B) Focus sur la Protéine S-100B**

Pour comprendre l'intérêt et les limites de la protéine S-100B dans l'HSA, nous allons détailler successivement sa structure, son expression, ses fonctions, la méthode de dosage et les principales interprétations biologiques existantes.

### **1) Structure**

La protéine S-100B est une holoprotéine dimérique appartenant à la grande famille des protéines S-100 (38), caractérisée par une faible masse moléculaire et, au niveau structural, par la capacité de fixer des atomes de calcium par l'intermédiaire de domaines polypeptidiques de type « main EF », motifs classiquement retrouvés dans d'autres protéines fixant le calcium.

La protéine S-100B doit sa dénomination au fait qu'elle est soluble dans une solution saturée à 100 % de sulfate d'ammonium (S-100) et qu'elle est spécifique du tissu cérébral (B pour Brain). Découverte il y a environ 50 ans, cette protéine apparaît très conservée entre les espèces. Elle est largement distribuée au sein du tissu cérébral, présente à la fois dans la substance blanche et la substance grise, le cervelet mais aussi les cellules de la gaine de Schwann tout au long de la moelle épinière. La neurosélectivité de la protéine S-100B est liée à la sous-unité  $\beta$  qui est essentiellement synthétisée par les cellules astrocytaires. Le gène de la sous-unité  $\beta$  est codé par le chromosome 21, au niveau de la région q22.2–22.3, alors que les gènes de la majorité des protéines de la famille S-100 sont localisés sur le chromosome 1 (région 1q21).

### **2) Expression**

Bien que l'expression de la protéine S-100B soit principalement cérébrale, l'expression du gène et la synthèse de la protéine ont également lieu dans les histiocytes, les adipocytes, les cellules dendritiques de la peau et les mélanocytes mais à des niveaux très faibles en comparaison à ceux présents au niveau des cellules astrocytes. Il faut cependant noter que la synthèse de protéine S-100B est aussi augmentée dans les mélanomes par la sécrétion des mélanocytes malins (52).

La protéine S-100B est retrouvée essentiellement dans le compartiment cytosolique des cellules astrocytaires de l'ensemble du système nerveux central. Par ailleurs, environ 5 % sont présents au niveau extracellulaire permettant à la protéine d'exercer des actions biologiques.

### 3) Fonctions

Les études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence des actions à la fois intracellulaires et extracellulaires de la protéine S-100B:

- Elle régule l'organisation structurale de la cellule en interagissant avec trois protéines du cytosquelette : la tubuline, la protéine tau et la protéine gliale fibrillaire acide (53).
- Elle inhibe la protéine suppressive de tumeur p53 et stimule donc la prolifération cellulaire (54).
- Au niveau extracellulaire, la protéine S-100B exerce des actions physiologiques paracrines avec un effet positif sur la survie des neurones *in vitro* et l'extension neuronale (55).

Toutes ces observations confirment le rôle essentiel de la protéine S-100B dans le développement physiologique et le maintien du tissu nerveux central, qu'il s'agisse des neurones eux-mêmes ou des cellules gliales astrocytaires. La protéine S-100B agit ainsi sur la croissance, la différenciation, et la prolifération cellulaire (56).

### 4) Méthodes de dosage

La mesure des concentrations de la protéine S-100B dans les milieux biologiques nécessite un dosage immunologique utilisant un mélange d'anticorps monoclonaux anti-sous-unité  $\beta$ .

Les méthodes actuellement disponibles sont :

- Techniques manuelles avec support solide ELISA/radio-immunologie.
- Techniques automatisées par immuno-chimiluminescence (Cobas<sup>®</sup>, Roche Diagnostics ; Liaison<sup>®</sup>, Diasorin).

La technique automatisée sur automate Cobas<sup>®</sup> est actuellement la plus utilisée. Il s'agit d'une méthode dite « sandwich » avec une paire d'anticorps monoclonaux améliorant la sensibilité et la spécificité. La limite inférieure de détection est de 0,005  $\mu\text{g/L}$  et le domaine de mesure s'étend de 0,005 à 39  $\mu\text{g/L}$ .

Le dosage est réalisable sur le LCR, le sérum ou éventuellement le plasma et sur les urines. Il est également rapide (moins de 30 minutes) et adaptées à l'urgence (biologie de proximité et de garde).

Après centrifugation et décantation, l'échantillon biologique peut être conservé à +4 °C pendant 48 heures et plusieurs mois à -80°C sans influence sur le dosage analytique. De plus, le dosage de la protéine S-100B peut être réalisé sans interférence sur des échantillons hémolysés ou ictériques (57).

## 5) Valeurs usuelles

La présence physiologique de la protéine dans le LCR à des concentrations de 1 à 2 µg/L résulte d'un processus d'élimination de la protéine.

Les concentrations sériques sont environ dix fois plus faibles (de l'ordre de 0,1 µg/L) que dans le LCR mais restent quantifiables. Le seuil de normalité au niveau sanguin diffère entre les techniques en raison de la différence de panels d'anticorps anti-β utilisés. En dépit de cette différence, les techniques restent utilisables puisque les cinétiques d'évolution des concentrations sanguines de la protéine S-100B chez un même sujet sont parallèles et les informations transmises au clinicien par cet examen restent identiques.

Il est à noter que la concentration sérique de protéine S-100B peut être influencée par l'origine ethnique. En effet sa concentration est plus élevée chez les sujets sains noirs que chez les sujets sains caucasiens (58) en raison d'une expression génique accrue dans les mélanocytes.

Les valeurs de référence dans le sérum d'adulte sain sont < 0,15 µg/L (Diasorin<sup>®</sup>) ou < 0,10 µg/L (Roche Diagnostics<sup>®</sup>) alors que les valeurs de référence dans le LCR sont de 1 à 2 µg/L. Des valeurs de référence de S-100B sérique en fonction de l'âge ont été également établies chez le jeune enfant de moins de 3 ans (59). Elles sont élevées puis décroissent jusqu'à 3 ans pour tendre vers les valeurs chez l'adulte : De 0 à 3 mois : 0,10 - 0,83 µg/L ; de 4 à 9 mois : 0,07 – 0,52 µg/L ; de 10 à 24 mois : 0,08 – 0,29 µg/L ; de 25 à 36 mois : 0,07 – 0,19 µg/L.

## 6) Interprétations biologiques

L'augmentation de la concentration de protéine S-100B dans le sang ou le LCR est associée à deux mécanismes :

- 1- Libération de la protéine S-100B intracellulaire par lyse cellulaire cérébrale (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral).
- 2- Surexpression du gène avec libération par les cellules du tissu cérébral (trisomie 21, maladie d'Alzheimer) ou tumorales (mélanome).

Chez les patients atteints de mélanome malin, et surtout dans les stades II, III et IV, une augmentation des taux sériques de S-100B peut indiquer une progression de la maladie. Des séries de dosages peuvent être utiles pour le suivi des patients et l'évaluation de la réponse au traitement (60).

La présence physiologique de la protéine S-100B dans l'ensemble du tissu cérébral en fait un bon marqueur de lésion intracérébrale diffuse (61). Après un traumatisme crânien (TC) sévère (score de Glasgow < 9), la concentration plasmatique de la protéine S100B à l'admission augmente de manière significative (62). Par ailleurs, elle possède également un intérêt pronostique puisqu'une concentration sérique supérieure à 1,13 µg/L à l'admission est prédictive du risque de décès ou de séquelles majeures irréversibles (63).

La prise en charge des patients adultes se présentant aux urgences avec un grade plus ou moins sévère de TC se résume généralement à l'analyse des données anamnestiques et cliniques ainsi qu'à la réalisation de l'examen de référence : le scanner cérébral. Cependant, cet examen a l'inconvénient d'être coûteux, irradiant, et de participer à l'engorgement des services d'urgence, sachant qu'il ne montre pas de lésions dans plus de 90% des cas de TC légers (64).

La protéine S-100B représente une alternative à cet examen dans le cas de patients adultes présentant un TC léger. En effet, si le dosage sérique de la protéine S-100B est réalisé dans les 3 heures suivant le TC et que sa concentration est inférieure à 0,10 µg/L, la présence de lésions intracrâniennes peut être écartée avec une quasi-certitude (valeur prédictive négative de 99-100% et sensibilité de 97-100%) (65). Aux urgences, la concentration sérique de S-100B permet donc un tri rapide des patients indemnes de lésions cérébrales (pouvant donc être redirigés vers leur domicile) et des patients à maintenir en observation. En résumé, l'ensemble des études internationales démontre l'importance de la détermination précoce de la concentration sanguine de la protéine S-100B et son intégration parmi les autres éléments diagnostiques pour apprécier la gravité du TC et son évolution à court et long terme.

L'augmentation de la concentration de la protéine S-100B dans le LCR secondairement aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) (66) résulte d'une libération de la protéine par les cellules gliales nécrosées et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée. Cette augmentation est retardée (2 à 4 jours après l'événement initial), suggérant qu'une partie importante des zones ischémiées ne se nécrosent pas immédiatement mais secondairement à des mécanismes toxiques. L'étude réalisée par Büttner *et al* en 1997 pour évaluer la protéine S-100B comme marqueur de l'AVC a confirmé cette latence de l'augmentation des concentrations. Le pic de concentration était retrouvé en moyenne 3 jours après l'AVC ( $1,80 \pm 3,30$  µg/L pour un seuil de positivité à 0,2 µg/l) suivi d'une décroissance sans normalisation après 10 jours, confirmant un processus secondaire à l'ischémie initiale (67).

La détermination du taux de protéine S-100B plasmatique peut donc contribuer, associée aux données cliniques et neuroradiologiques, à évaluer l'étendue des dommages cérébraux de l'AVC, ainsi que la récupération fonctionnelle du patient à court, moyen et long termes

L'expression de la protéine S-100B par les cellules gliales et de la gaine de Schwann peut être mise à profit pour la détection de lésions du tissu nerveux au cours de pathologies neurologiques ou d'accidents lésionnels d'origine traumatique ou vasculaire. Sa libération dans le LCR ou la circulation systémique peut faire de cette molécule un marqueur biologique pertinent de souffrance cérébrale.

## 7) Protéine S-100B et HSA

Précédemment, nous avons vu que Sanchez-Pena *et al.* (39) ont déterminé une concentration seuil de protéine S-100B à 0,23 µg/L pour la prédiction d'évolution défavorable à 12 mois. Stranjalis *et al.* (40) ont montré que la concentration de S-100B à l'admission était associée à la gravité initiale et d'autre part à l'évolution à un an. De plus, ils ont également déterminé qu'une concentration à l'admission supérieure à 0,28 µg/L est prédictive d'évolution défavorable à un an. Enfin, Oertel *et al.* (41) ont montré que l'ajout de la valeur de S-100B initiale à la combinaison score WFNS et Fisher améliore les performances prédictives d'évolution à un an.

En 2016, Lai *et al.* ont effectué une nouvelle revue de la littérature s'intéressant à l'intérêt du dosage de la protéine S100B dans le pronostic à long terme après une HSA (68). Cette étude bibliographique a plus particulièrement évalué l'association entre la valeur de la protéine S-100B et les complications de l'HSA : vasospasme, ischémie cérébrale différée (ICD), infarctus cérébral retardé et le score GOS. Ils ont démontré qu'il y avait une forte association entre concentration élevée en protéine S-100B et infarctus cérébral ( $p < 0.001$ ) ainsi qu'avec une évolution défavorable à long terme (GOS 1-3 ;  $p < 0.001$ ). Cependant aucune association n'a été trouvée avec le vasospasme ou l'ICD.

Junttila *et al.* ont évalué les performances de la protéine S-100B dans les HSA sur 108 patients (69). D'après leur étude, une concentration seuil de protéine S-100B à **1,40 µg/L** permettrait de prédire le risque d'**évolution défavorable à un an** (GOS 1-3) avec une spécificité de 100%.

Dans une étude réalisée en 2006, le Groupement Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière a mis en place une étude de la protéine S-100B sérique chez 74 patients ayant subi une HSA (70). Ils ont évalué les patients à l'admission et à 6 mois (score WFNS, Fisher, GOS) et ont dosé la protéine S-100B sérique quotidiennement pendant 8 jours. À l'admission, les patients avec un haut grade de sévérité (WFNS>II) avaient une valeur de protéine S100B sérique significativement plus élevée que les patients de bas grade (WFNS≤II) ( $p<0.001$ ). Ils ont également déterminé **un seuil à 0.4 µg/L** pour la prédiction d'**évolution défavorable à 6 mois** (GOS 1-3) (Se. 0,50 ; Sp. 0,67). Grâce à ce travail, les cliniciens du service de réanimation neurochirurgicale utilisent le résultat du laboratoire au même titre que le suivi clinique de l'évolution du patient. Ils vérifient la décroissance de la concentration initialement élevée de la protéine S-100B dans les premiers jours, puis le maintien à des concentrations faibles après résolution de l'HSA.

**Trois types de cinétiques des concentrations sanguines de la protéine S-100B sont possibles après l'élévation initiale dans les deux premiers jours suivant l'HSA :**

- une décroissance régulière associée à un retour de la concentration sous la valeur-seuil de pathologie est un signe d'évolution favorable du patient ;
- une réaugmentation secondaire est en faveur d'un vasospasme cérébral secondaire à l'HSA ;
- une augmentation persistante est fréquemment associée à une évolution défavorable (GOS 1-3).

Sur la base de ce modèle, l'étude de la protéine S-100B et la mise en place d'un suivi cinétique de la protéine S100B pourrait être intégré dans la prise en charge des patients admis à l'APH-HM (Assistance Publique Hôpitaux de Marseille) pour hémorragie sous-arachnoïdienne.

Tableau 8: Synthèse des principales publications associant la protéine S100B et l'HSA

<b>Année</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Critères pronostiques</b>	<b>Résultats</b>	<b>Réf.</b>
2006	Oertel <i>et al.</i>	Evolution défavorable à 12 mois (GOS 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fisher + WFNS (Se= 92%, Sp=61%)</li> <li>▪ Fisher + WFNS + S100B (Se= 96%, Sp= 85%)</li> </ul>	(41)
<b>2006</b>	<b>Weiss <i>et al.</i></b>	<b>Evolution défavorable à 6 mois (GOS 1-3)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>[S100B] ≥ 0.4 µg/L</b> <b>Se. 50% ; Sp. 67%</b></li> </ul>	<b>(70)</b>
2007	Stranjalis <i>et al.</i>	Evolution défavorable à 12 mois (GOS 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ [S100B] ≥ <b>0,28 µg/L</b> Se. 78% ; Sp. 76%</li> </ul>	(40)
2008	Sanchez-Pena <i>et al.</i>	Evolution défavorable à 12 mois (GOS 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ [S100B] ≥ <b>0,23 µg/L</b> Se. 91% ; Sp. 90%</li> </ul>	(39)
2016	Junttila <i>et al.</i>	Evolution défavorable à 12 mois (GOS 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ [S100B] ≥ <b>1,40 µg/L</b> Sp. 100%</li> </ul>	(69)

## D) Focus sur la Copeptine

La copeptine ou CT-ProAVP est un biomarqueur prometteur dans la prise en charge de nombreuses pathologies dont fait partie l'HSA. Avant de détailler les études associant la copeptine au pronostic de l'HSA, nous allons définir la copeptine et voir quelles sont les utilisations actuelles de ce biomarqueur.

### 1) Structure et synthèse

L'arginine vasopressine (AVP), aussi appelée hormone antidiurétique (ADH) est une des hormones clé du corps humain possédant d'importantes fonctions telle que l'homéostasie de la balance hydrique et le maintien du tonus vasculaire.

La copeptine correspond à la partie C-terminale du précurseur de l'AVP. Tout comme l'insuline et le peptide C, la copeptine et l'AVP sont **sécrétées de manière stœchiométrique**, la copeptine est ainsi un reflet de la sécrétion d'AVP. Découverte en 1965, le rôle de la copeptine est encore mal connu mais elle est de plus en plus étudiée au vu de des nombreuses applications possibles.

La copeptine et l'AVP proviennent toutes les deux du même précurseur, une protéine de 164 acides aminés : la pré-pro-vasopressine (pré-pro-AVP). C'est pour cette raison que l'AVP et la copeptine sont retrouvés en quantité stœchiométrique dans la circulation générale (71).

La structure de la pré-pro-AVP (Figure 6) est constituée d'un peptide signal (20 acides-aminés), de l'AVP (9 acides aminés), la neurophysine II (92 acides aminés) et la copeptine (69 acides aminés) (72).



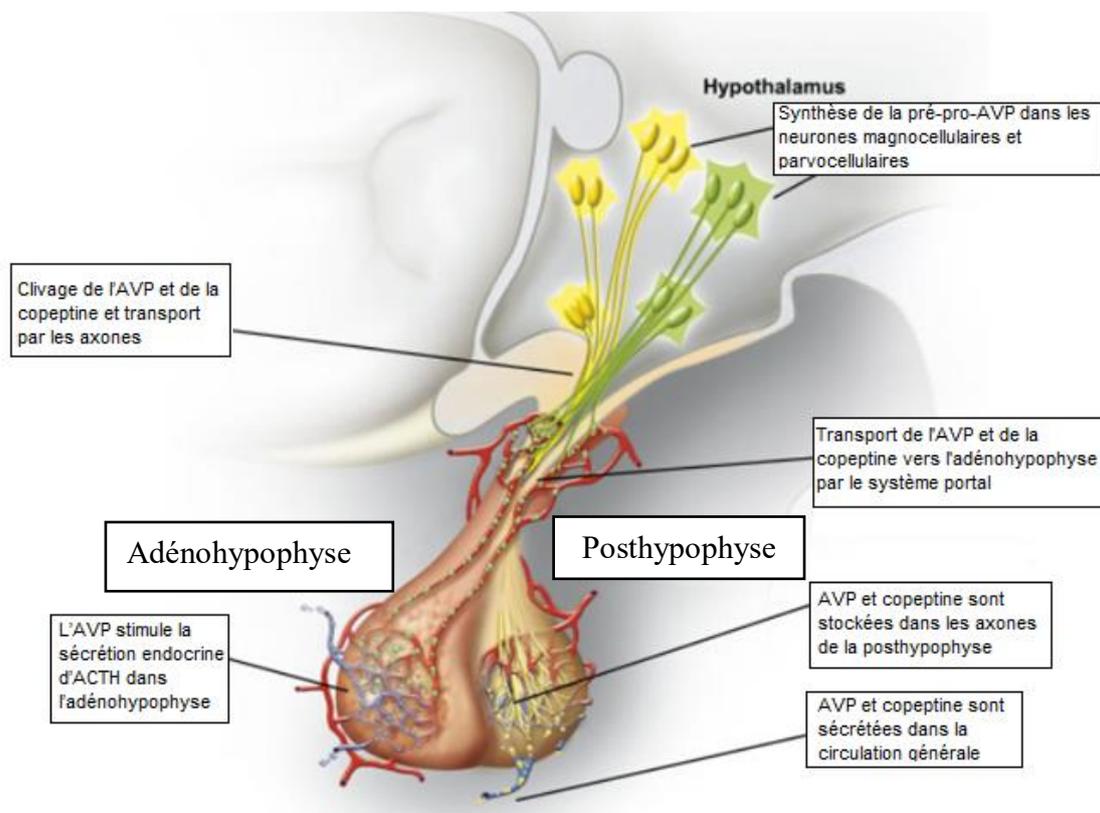
Figure 6: Structure de la pré-proAVP

(source cell.com)

Deux mécanismes neuroendocriniens distincts permettent la synthèse de ces protéines (Figure 7) :

-Dans le premier mécanisme, la pré-pro-AVP est produite au niveau des neurones magnocellulaires des noyaux hypothalamiques supra-optiques et para ventriculaires. Pendant le transport axonal vers la posthypophyse, la neurophysine II et la copeptine jouent un rôle de protéines chaperonnes participant à la formation de l'AVP mature. Le processus se termine au niveau de la posthypophyse où les 3 protéines: AVP, neurophysine II et copeptine sont stockées avant leur sécrétion dans la circulation générale (73).

-Dans le deuxième mécanisme, le précurseur de l'AVP est synthétisé dans les neurones parvocellulaires de l'hypothalamus. L'AVP produite par ce mécanisme est sécrétée dans le système portal pituitaire et agit directement sur les cellules endocrines de l'adénohypophyse (74).



**Figure 7:** Synthèse et sécrétion d'AVP et de copeptine au niveau hypothalamo-hypophysaire. (source Nickel and al. BMC Medicine 2011)

## 2) Fonctions de l'AVP

Le principal stimulus de la libération d'AVP est l'hyperosmolarité plasmatique mais l'hypotension, l'hypoxie, l'acidose, les infections, l'insuline, des douleurs, des nausées, des vomissements, certains médicaments et d'autres causes non spécifiques de stress endogène peuvent également augmenter la concentration plasmatique d'AVP (75).

Une fois sécrétée dans la circulation générale, l'AVP agit sur 2 récepteurs majoritaires, le récepteur de type V1 (V1-R) qui induit une vasoconstriction artérielle et le récepteur V2 (V2-R) responsable de l'effet antidiurétique au niveau rénal (76).

- Les V1-R qui représentent la forme majoritaire des récepteurs à l'AVP sont présents dans de nombreux tissus de l'organisme. Les fonctions les plus connues sont celles régulant la pression artérielle et la circulation sanguine avec une vasoconstriction et une activation plaquettaire. En effet, l'AVP entraîne une vasoconstriction par augmentation du calcium intracellulaire et il stimule la libération de facteur VIII et de facteur de Von Willebrand (77).
- Les V2-R sont localisés essentiellement au niveau des cellules du tube collecteur rénal où la fixation de l'AVP induit une réabsorption d'eau permettant à l'organisme de contrôler son volume extracellulaire et son osmolarité plasmatique. Les effets de l'AVP sur ce sous-type de récepteur sont donc essentiels au maintien de la balance hydrique. Contrairement aux autres hormones qui agissent sur les transporteurs d'ions, l'AVP est la seule hormone qui influence directement l'absorption d'eau.

Les effets de l'AVP sont nombreux, variés et bien connus, c'est pour cela que la mesure de l'AVP intéresse les cliniciens dans de nombreuses pathologies. Cependant, une **détermination fiable de la concentration en AVP est difficile et sujette à des variations importantes**, pour cette raison ce dosage n'est effectué que dans quelques laboratoires spécialisés.

Les principales difficultés liées à ce dosage proviennent de la petite taille et de la forme de l'AVP qui rendent difficile le développement de kits de dosage immunologique avec une bonne sensibilité et spécificité analytiques (78). Cet examen nécessite une grande quantité de plasma, un procédé d'extraction complexe et un temps d'incubation long (>24h) (79). De plus la demi-vie de l'AVP est relativement courte (30 minutes) (80) rendant difficile l'obtention d'une stabilité robuste *in vitro*. D'autres difficultés pré-analytiques telle que la forte liaison de l'AVP aux plaquettes peuvent entraîner une sous-estimation de la quantité réelle d'AVP (77). Enfin une élimination incomplète des plaquettes lors de la centrifugation ou un stockage prolongé entraînent une variation non maîtrisée de la quantité d'AVP (80).

### 3) Fonctions et mesure de la copeptine

Au niveau hypothalamo-hypophysaire, son rôle de protéine chaperonne est essentielle à la maturation protéolytique de la pré-pro-AVP (81) mais les fonctions physiologiques dans la circulation générale restent à découvrir.

Cependant la copeptine possède un intérêt majeur puisqu'elle est le **reflet stœchiométrique de la sécrétion d'AVP**. Ainsi les difficultés de dosage de l'AVP ont pu être levées par le développement de techniques de dosage de la copeptine. Parmi les techniques développées, seuls le dosage sandwich immunoluminescent (LAI) et les techniques automatisées avec immunofluorescence ont été validés (82).

Contrairement à l'AVP, **le dosage de la copeptine possède de nombreux avantages**. Il nécessite seulement 50 µL de sérum ou plasma ce qui le rend compatible avec des analyses sur des volumes de sang réduit comme c'est le cas en pédiatrie. Aucune étape d'extraction pré-analytique n'est nécessaire ce qui permet une analyse immédiate. De plus, la technique de dosage est rapide (de 30 minutes à 2h30 selon les kits) et plus sensible grâce à l'utilisation d'une méthode immunologique de type sandwich.

Enfin, la copeptine possède une très bonne stabilité *in vitro* puisqu'elle est stable dans le plasma à température ambiante (14 jours pour du plasma EDTA, et 7 jours pour un plasma hépariné) (74,82).

Actuellement, la technique la plus utilisée est la méthode ultrasensible sur automate B.R.A.H.M.S Kryptor® (Thermo Scientific®). Les dosages peuvent être réalisés sur sérum ou plasma. Il s'agit d'une technique automatisée utilisant la technologie TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Cette technologie utilise deux anticorps monoclonaux; l'un est couplé à un donneur de fluorescence, l'autre à un accepteur. Lorsque la distance entre les deux anticorps est optimale, le signal émis est proportionnel au nombre de complexes anticorps/antigène formés.

Pour cette technique, le volume d'échantillon nécessaire est de 50 µL et le temps d'incubation est de 14 minutes. La plage de mesure directe se situe entre 0,7 et 500 pmol/L (entre 0,7 et 2000 pmol/L avec les dilutions automatiques).

#### 4) Valeurs usuelles

La copeptine est co-synthétisée avec l'AVP et ils se retrouvent en **quantité équimolaire** dans la circulation sanguine des sujets sains ou malades (83,84). C'est pourquoi la copeptine reflète la concentration d'AVP et peut donc être utilisée comme marqueur de remplacement.

Les valeurs usuelles de la copeptine chez un sujet sain se situent entre 1,70 et 11,25 pmol/L avec des variations intra-individuelles minimales.

#### 5) Interprétations biologiques

Pour certaines pathologies, le diagnostic et le pronostic peuvent être exigeants et demander beaucoup de temps, il est alors nécessaire de trouver de nouveaux marqueurs pour aider les cliniciens à prendre des décisions de traitement plus rapides et une évaluation pronostique plus précise. Par conséquent, la copeptine a été proposée comme marqueur dans différentes maladies et désordres afin d'aider à la détection précoce et à la précision du diagnostic en alternative à l'AVP. La copeptine a notamment été étudiée dans l'infarctus aigu du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'exacerbation aiguë d'une maladie pulmonaire obstructive, les infections des voies respiratoires, les septicémies, le diabète sucré, le syndrome métabolique, le diabète insipide, les accidents ischémiques cérébraux et les traumatismes crâniens (74,84).

Dans les insuffisances cardiaques, l'augmentation de la concentration en copeptine se situe entre 20 et 45 pmol/L. Dans certaines pathologies graves comme les septicémies sévères, les chocs hémorragiques, et les accidents ischémiques cérébraux, la copeptine augmente à des concentrations supérieures à 100 pmol/L. La copeptine diminue chez les patients atteints de diabète insipide central, d'hyponatrémie et dans d'autres situations associées à une diminution d'AVP (85,86).

Dans le cadre du diabète insipide (DI), la copeptine est un atout intéressant pour son diagnostic. Cette maladie est caractérisée par l'association d'une polyurie hypotonique et d'une polydipsie résultant d'une insuffisance de sécrétion d'AVP ou d'un défaut de son action sur les récepteurs rénaux.

Pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique adéquate, il est nécessaire de différencier le DI central, du DI néphrogénique et de la polydipsie primaire, mais les tests de dépistage utilisés comme les restrictions hydriques nécessitent une surveillance médicale accrue et peuvent être difficiles à interpréter.

D'après une étude de Timper *et al.* (87), un taux de copeptine basal supérieur à 21.4 pmol/L permet d'identifier les DI néphrogéniques avec une sensibilité et une spécificité de 100% sans nécessité de tests de restriction hydrique. De plus, une concentration de copeptine supérieure à 4,9 pmol/L associée à une natrémie de 147 mmol/L après restriction hydrique permettrait d'identifier les polydipsies primaires avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 96%. Enfin, après chirurgie hypophysaire, une valeur de la copeptine inférieure à 2,5 pmol/L au premier jour post opératoire est prédictive de la survenue d'un DI central avec une spécificité de 97% (88).

La copeptine a aussi fait ses preuves en cardiologie où elle peut intervenir dans l'exclusion de l'infarctus du myocarde (IDM). En effet, pour des patients à risque ischémique faible ou intermédiaire (score GRACE < 140), l'association des dosages de la copeptine et de la troponine améliore la sensibilité et la valeur prédictive négative (>99%) pour l'exclusion de l'IDM contrairement au dosage de la troponine seule (89).

L'intérêt de l'association de la troponine et de la copeptine est l'exclusion rapide du diagnostic de syndrome coronarien aigu ST-. Ceci permet un triage rapide dès l'admission et donc bénéficie au désengorgement des services d'urgences. Les douleurs thoraciques représentant 5 à 10% des consultations aux urgences, ce triage basé sur une approche multi-marqueurs dès l'admission a un impact non négligeable dans l'organisation des urgences (90).

## **6) Copeptine et HSA**

Actuellement, le grade neurologique et le scanner à l'admission permettent d'évaluer la sévérité de l'état du patient après une HSA mais l'utilisation de marqueurs sériques pourrait améliorer la morbidité et la mortalité. En effet, pour certains marqueurs biologiques, une élévation peut être détectée avant la présentation clinique d'une détérioration neurologique. Par conséquent, des patients à risques pourraient être identifiés plus tôt et permettre une surveillance plus rapprochée ou une prise en charge plus adaptée. Au vue des nombreuses applications de la copeptine, la question de son intérêt dans l'HSA a été abordée par quelques études.

En 2011, une étude chinoise (91) a évalué sur 303 patients la relation entre concentration sérique en copeptine à l'admission et l'évolution à un an suivant l'HSA. Grâce à ce travail, ils ont déterminé 4 valeurs seuils de copeptine à l'admission :

- Copeptine > 20,5 pmol/L : facteur de risque de mortalité à un an (Se. 93% ; Sp. 70%)
- Copeptine > 23,4 pmol/L : facteur de risque de vasospasme (Se. 70% ; Sp. 85%)
- Copeptine > 23,8 pmol/L : facteur de risque d'évolution défavorable à un an (GOS 1-3)  
(Se. 82% ; Sp. 80%)
- Copeptine > 28,7 pmol/L : facteur de risque de mortalité intra-hospitalière (Se. 78% ; Sp. 90%)

En 2019, Zuo *et al* (92) ont évalué la relation entre concentration sérique en copeptine à l'admission et l'évolution des patients à 3 mois suivant l'HSA. Ils ont démontré que pour chaque augmentation de 1 pmol/L de la valeur de copeptine, le risque d'évolution défavorable (GOS 1-3) et la mortalité à 3 mois augmentent respectivement de 6% et 9%. De plus, la sensibilité pronostique de la copeptine quant au risque d'évolution défavorable et de mortalité à 3 mois est similaire à celle du score WFNS.

Tableau 9 : Synthèse des principales publications associant la copeptine et l'HSA

Année	Auteurs	Critères pronostiques	Résultats	Réf.
2011	Zhu <i>et al.</i>	Evolution défavorable à 12 mois (GOS 1-3)	▪ [Copeptine] $\geq$ <b>23,8 pmol/L</b> (Se= 82%, Sp= 80%)	(91)
2019	Zuo <i>et al.</i>	Evolution défavorable à 3 mois (GOS 1-3)	▪ [Copeptine] $\geq$ <b>24 pmol/L</b> (Se= 71%, Sp= 70%)	(92)

# **PARTIE 3**

## **Approche multi- marqueurs du pronostic des hémorragies sous- arachnoïdiennes**

L'objectif de la recherche en biologie clinique est de permettre le développement de biomarqueurs d'intérêt capables de donner des informations quantitatives fiables et reproductibles tout en ayant une technique de dosage facile, rapide et peu coûteuse. C'est pourquoi, au sein du CHU de la Timone, le service de Biochimie du Professeur Guieu a entamé une collaboration avec le service d'anesthésie et de réanimation du Professeur Bruder.

Suite aux diverses réunions, nos services ont ainsi décidé de mettre en place une étude prospective dans le cadre des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques dont l'objectif est d'évaluer les performances pronostiques d'une approche multimarqueur incluant la copeptine et la protéine S100B.

## **A) Matériel et méthodes**

### **1) Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique menée sur une population de patients admis en service d'anesthésie et de réanimation du Pr. Bruder pour HSA non traumatique. Nous évaluerons en systématique pour toute prise en charge d'HSA, les concentrations sanguines de copeptine, de protéine S100B et de la protéine bêta-trace à l'admission et au 2<sup>ième</sup> jour post-opératoire. Ce deuxième jour correspond à la période critique où l'inflammation est la plus importante, et correspond également au temps précédemment utilisé par le Groupement Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (70) pour évaluer le risque de vasospasme et l'évolution à 6 mois par une cinétique de la protéine S100B.

Dans cette étude pilote, nous inclurons 20 patients provenant du service du Pr. Bruder, ce qui correspond au recrutement d'une année au CHU de la Timone.

### **2) Objectif principal**

L'objectif principal sera d'évaluer et de déterminer à l'admission la concentration de marqueurs sériques (copeptine, protéine S100B) permettant d'obtenir les meilleures performances pronostiques de morbidité (GOS et Rankin modifié) et de mortalité à 6 mois, comparativement aux scores cliniques et radiologiques existants (WFNS et Fisher modifié) évalués à l'admission.

### 3) Objectifs secondaires

La protéine bêta-trace est un biomarqueur actuellement non évalué dans le pronostic des HSA non traumatiques mais qui pourrait être un reflet de l'importance de l'hémorragie et par conséquent avoir un intérêt pronostique. La protéine bêta-trace (ou lipocaline prostaglandine D2 synthase) est une glycoprotéine constituante du LCR qui, tout comme la protéine S100B, est retrouvée en faible quantité dans le sang. L'indication actuelle de cet examen est d'identifier l'origine d'une otorrhée ou rhinorrhée suspecte. Si la présence de la protéine bêta-trace dans ce type de liquide est significative, cela confirme la présence de LCR. Aucune n'étude a encore été publiée concernant l'évaluation de cette protéine dans le pronostic de l'HSA. Cependant, on retrouve dans cette pathologie une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ce qui pourrait faciliter le passage de la protéine bêta-trace vers la circulation sanguine.

Le premier objectif secondaire sera de déterminer à l'admission la concentration de protéine beta trace (utilisée seul ou en combinaison avec la copeptine et la protéine S100B) permettant d'obtenir les meilleures performances pronostiques de morbidité (GOS et Rankin modifié) et de mortalité à 6 mois, comparativement aux scores cliniques et radiologiques existants (WFNS et Fisher modifié) évalués à l'admission.

Le second objectif sera d'évaluer si la variation cinétique (entre J0 et J2) de la protéine S100B ou de la copeptine permet d'obtenir de meilleures performances pronostiques (morbi-mortalité à 6 mois) en comparaison aux résultats obtenus par la protéine S100B ou la copeptine à l'admission.

Enfin, le dernier objectif sera de déterminer si, à l'admission, l'ajout de la combinaison de biomarqueurs (copeptine + protéine S100) au score WFNS améliore les performances pronostiques (morbi-mortalité à 6 mois).

#### **4) Critères diagnostiques de l'HSA**

Le diagnostic de HSA est défini selon les dernières recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2005 par la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne objectivée par un scanner cérébral (20).

#### **5) Critères d'inclusion et de non inclusion**

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- HSA confirmée par scanner cérébral
- Admission dans les 24 heures suivant les symptômes
- Prise en charge thérapeutique dans les 48 heures suivant les symptômes.

Les critères d'exclusion sont :

- Age < 18 ans
- Mort précoce (<48h suivant l'admission)
- Traumatisme crânien
- Pathologie neurologique (AVC hémorragique ou ischémique)
- Pathologie systémique majeure (cirrhose, cancer, pathologie cardiaque et pulmonaire chronique)

#### **6) Méthodes de dosage**

Le dosage de la copeptine est réalisé par immunofluorescence avec la méthode ultrasensible sur automate BRAHMS Kryptor<sup>®</sup> Thermo Scientific. Il est réalisé sur sérum et le domaine de mesure se situe entre 0,7 et 2000 pmol/L (93).

Le dosage de la protéine S100B est réalisé par immuno-chimiluminescence sur automate Cobas<sup>®</sup> (Roche Diagnostics<sup>®</sup>). Il est réalisé sur sérum et le domaine de mesure se situe entre 0,005 et 39 µg/L.

Le dosage de la bêta-trace est réalisé par immuno-néphélométrie sur automate BN ProSpec<sup>®</sup> (Siemens<sup>®</sup>). Il est réalisé sur sérum et le domaine de mesure se situe entre 0,22 et 14 mg/L.

## **7) Analyses statistiques**

Pour la comparaison de variables quantitatives, nous utiliserons le test statistique de Mann-Whitney et les résultats seront rendus en médiane et interquartiles (Q1, Q3).

Pour la détermination des valeurs seuils de chaque paramètre, nous utiliserons des courbes ROC (receiver operating characteristic) avec la détermination de l'index de Youden.

## **8) Résultats attendus et perspectives**

Sur la base de la revue de la littérature précédemment effectuée, nous nous attendons aux résultats suivants :

- Une corrélation entre les concentrations sanguines de protéine S100B et de copeptine à l'admission et les scores WFNS/Fisher à l'admission.
- La détermination de valeurs seuils pour la protéine S100B (probablement  $> 0,4 \mu\text{g/L}$ ) et la copeptine (probablement  $> 24 \text{ pmol/L}$ ) à l'admission associées au risque d'évolution défavorable des patients à 6 mois (GOS 1-3 ; mRS 3-5) avec des performances au moins égales au score WFNS (stade III-V).
- Une corrélation entre les concentrations sanguines de protéine bêta trace à l'admission et les scores WFNS/Fisher à l'admission.
- La détermination d'une valeur seuil pour la protéine bêta trace à l'admission associée au risque d'évolution défavorable des patients à 6 mois (GOS 1-3 ; mRS 3-5) avec des performances au moins égales au score WFNS (stade III-V).
- De meilleures performances pronostiques (morbi-mortalité à 6 mois) pour la variation cinétique (entre J0 et J2) de la protéine S100B ou de la copeptine en comparaison aux résultats obtenus par ces marqueurs à l'admission.
- Augmentation des performances pronostiques (morbi-mortalité à 6 mois) par l'ajout de la combinaison de biomarqueurs (copeptine + protéine S100) au score WFNS.

Concernant les perspectives, l'utilisation combinée de la copeptine et de la protéine S100B à l'admission avec le score WFNS pourrait améliorer la prise en charge et le pronostic des patients ayant une HSA.

## Conclusion

L'hémorragie sous-arachnoïdienne est une pathologie grave avec une morbi-mortalité très élevée. De nombreuses complications peuvent survenir au cours de son évolution et entraîner d'importants déficits neurologiques affectant la qualité de vie des patients. C'est pourquoi, sa prise en charge optimale représente un véritable enjeu de santé publique nécessitant l'utilisation de facteurs pronostiques d'évolution et de mortalité. En complément de la stratification du risque grâce à des éléments cliniques et radiologiques, l'utilisation de marqueurs biologiques pourrait permettre un suivi standardisé, une identification plus précise des patients à haut risque et une prise en charge précoce des complications avant détérioration clinique.

Ainsi, après analyse de la littérature scientifique, les marqueurs biologiques les plus prometteurs dans le cadre de l'HSA semblent être la protéine S100B, la CRP, les marqueurs d'adhésion, les marqueurs cardiaques (cTnl) et la copeptine. En effet, il existe pour chacun de ces marqueurs des corrélations avec l'évolution défavorables des patients. Cependant, d'autres études restent nécessaires pour confirmer la pertinence de ces biomarqueurs sur de plus grande cohorte avant la mise en application dans un laboratoire de routine. C'est pourquoi, au sein du CHU de la Timone, le service de Biochimie, en collaboration avec le service d'anesthésie et de réanimation a décidé de mettre en place une étude prospective dans le cadre des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques. L'objectif principal sera d'évaluer et de déterminer à l'admission la concentration de biomarqueurs (copeptine, protéine S100B) permettant d'obtenir les meilleures performances pronostiques de morbidité (GOS et Rankin modifié) et de mortalité à 6 mois, comparativement aux scores cliniques et radiologiques existants (WFNS et Fisher modifié) évalués à l'admission.

# Bibliographie

1. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. juill 1994;25(7):1342-7.
2. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain J Neurol*. févr 2001;124(Pt 2):249-78.
3. Wong GKC, Lam SW, Ngai K, Wong A, Siu D, Poon WS, et al. Cognitive domain deficits in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage at 1 year. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2013;84(9):1054-8.
4. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 27 janv 2007;369(9558):306-18.
5. Connolly ESJ, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juin 2012;43(6):1711-37.
6. Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. avr 2011;10(4):349-56.
7. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. août 2010;41(8):e519-536.
8. Adams HPJ, Kassell NF, Torner JC, Haley ECJ. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology*. oct 1987;37(10):1586-91.
9. Haley ECJ, Kassell NF, Torner JC, Truskowski LL, Germanson TP. A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. mai 1994;80(5):788-96.
10. McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, Alexander MJ, Friedman AH, Laskowitz DT, et al. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. juin 2003;98(6):1222-6.
11. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery*. févr 2001;48(2):249-61; discussion 261-262.
12. Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Risk factors for cerebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a prospective study. *J Neurosurg*. janv 1991;74(1):14-20.
13. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JTJ, Zager EL, Raps EC, et al. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. sept 1997;87(3):381-4.

14. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, Lane K, Straw RN, Ulatowski JA. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* avr 2000;28(4):984-90.
15. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* nov 1999;30(11):2268-71.
16. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteijn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl.* 27 août 1994;344(8922):590-3.
17. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* janv 1968;28(1):14-20.
18. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl.* 13 juill 1974;2(7872):81-4.
19. Ogungbo B. The World Federation of Neurological Surgeons scale for subarachnoid haemorrhage. *Surg Neurol.* mars 2003;59(3):236-7; discussion 237-238.
20. SFAR conference d'experts hémorragie méningée 2004 [Internet]. SFAR; 2004. Disponible sur : [http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2a\\_SFAR\\_textecourt\\_Hemorragies-sous-arachnoïdienne.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2a_SFAR_textecourt_Hemorragies-sous-arachnoïdienne.pdf).
21. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* mai 1988;19(5):604-7.
22. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond Engl.* 1 mars 1975;1(7905):480-4.
23. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 1995;58(3):357-9.
24. Romijn M, Gratama van Andel HAF, van Walderveen MA, Sprengers ME, van Rijn JC, van Rooij WJ, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2008;29(1):134-9.
25. Graves P, Sidman R. Xanthochromia is not pathognomonic for subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* févr 2004;11(2):131-5.
26. Suarez JJ. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Contin Minneap Minn.* oct 2015;21(5 Neurocritical Care):1263-87.
27. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl.* 3 sept 2005;366(9488):809-17.
28. Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* janv

1994;1(1):19-26.

29. Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, Goto Y, Ishii A, Yamagata S. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery*. avr 2001;48(4):723-8; discussion 728-730.
30. Proust F, Hannequin D, Langlois O, Freger P, Creissard P. Causes of morbidity and mortality after ruptured aneurysm surgery in a series of 230 patients. The importance of control angiography. *Stroke*. sept 1995;26(9):1553-7.
31. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int*. 2017;2017:8584753.
32. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. août 1986;13(3):229-31.
33. Mishra RK, Mahajan C, Kapoor I, Prabhakar H, Bithal PK. Comparison of Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score and the conventional scores in predicting outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients. *Indian J Anaesth*. avr 2019;63(4):295-9.
34. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. mars 2004;54(3):566-75; discussion 575-576.
35. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. janv 1980;6(1):1-9.
36. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. sept 2001;32(9):2012-20.
37. Hong CM, Tosun C, Kurland DB, Gerzanich V, Schreiber D, Simard JM. Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage--a systematic review. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. mars 2014;19(2):95-108.
38. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J*. 1 juin 2006;396(2):201-14.
39. Sanchez-Peña P, Pereira A-R, Sourour N-A, Biondi A, Lejean L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med*. août 2008;36(8):2267-73.
40. 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 Neurochir (Wien)*. mars 2007;149(3):231-7; discussion 237-238.
41. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, 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*. oct 2006;13(8):834-40.
42. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian AA, Lee GP, et al. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. Neurosurg Focus*. mai 2009;26(5):E22.

43. Romero FR, Bertolini E de F, Figueiredo EG, Teixeira MJ. Serum C-reactive protein levels predict neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr.* mars 2012;70(3):202-5.
44. Nakahara T, Tsuruta R, Kaneko T, Yamashita S, Fujita M, Kasaoka S, et al. High-mobility group box 1 protein in CSF of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* déc 2009;11(3):362-8.
45. Liu H, Liu Y, Zhao J, Liu H, He S. Prognostic value of plasma galectin-3 levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Brain Behav.* oct 2016;6(10):e00543.
46. Papaspyridonos M, McNeill E, de Bono JP, Smith A, Burnand KG, Channon KM, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2008;28(3):433-40.
47. Lee S, Kim YO, Ryu J-A. Clinical usefulness of early serial measurements of C-reactive protein as outcome predictors in patients with subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol.* 27 mars 2020;20(1):112.
48. Miketic JK, Hravnak M, Sereika SM, Crago EA. Elevated cardiac troponin I and functional recovery and disability in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* nov 2010;19(6):522-8; quiz 529.
49. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, Sukhija R, Amin H, D'aquila K, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol.* 1 sept 2008;102(5):632-4.
50. Yarlagadda S, Rajendran P, Miss JC, Banki NM, Kopelnik A, Wu AHB, et al. Cardiovascular predictors of in-patient mortality after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;5(2):102-7.
51. Mack WJ, Mocco J, Hoh DJ, Huang J, Choudhri TF, Kreiter KT, et al. Outcome prediction with serum intercellular adhesion molecule-1 levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* janv 2002;96(1):71-5.
52. Brouard M, Quillien V, Ollivier I, Lesimple T, Adamski H, Chevrant-Breton J. [Serum S100B protein and stage of cutaneous melanoma: a prospective study]. *Ann Dermatol Venereol.* janv 2000;127(1):56-9.
53. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 15 avr 2003;60(6):540-51.
54. Lin J, Yang Q, Yan Z, Markowitz J, Wilder PT, Carrier F, et al. Inhibiting S100B restores p53 levels in primary malignant melanoma cancer cells. *J Biol Chem.* 6 août 2004;279(32):34071-7.
55. Iwasaki Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci.* 3 oct 1997;151(1):7-12.
56. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(3-4):97-108.
57. Beaudeau JL, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of S-100beta protein and neuron-specific enolase plasma concentrations

during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem.* juill 2000;46(7):989-90.

58. Ben Abdesselam O, Vally J, Adem C, Foglietti M-J, Beaudoux J-L. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. *Clin Chem.* mai 2003;49(5):836-7.
59. Bouvier D, Castellani C, Fournier M, Dauphin J-B, Ughetto S, Breton M, et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clin Biochem.* juill 2011;44(10-11):927-9.
60. Xiong T-F, Pan F-Q, Li D. Expression and clinical significance of S100 family genes in patients with melanoma. *Melanoma Res.* févr 2019;29(1):23-9.
61. 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 Augusta Ga.* mai 2006;25(5):446-53.
62. Ingebrigtsen T, Romner B, Trumpy JH. Management of minor head injury: the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* janv 1997;4(1):29-33.
63. Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 27 avr 2004;62(8):1303-10.
64. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2018;37(2):171-86.
65. 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. *Clin Chem Lab Med.* avr 2014;52(4):527-36.
66. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke.* oct 1991;22(10):1254-8.
67. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* oct 1997;28(10):1961-5.
68. Lai PMR, Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. *PloS One.* 2016;11(3):e0151853.
69. Junttila EK, Koskenkari J, Ohtonen PP, Karttunen A, Ala-Kokko TI. Serum S100 $\beta$  as a prognostic marker in patients with non-traumatic intracranial hemorrhage. *Minerva Anesthesiol.* nov 2016;82(11):1189-98.
70. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudoux JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology.* avr 2006;104(4):658-66.
71. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab TEM.* mars 2008;19(2):43-9.

72. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*. 28 janv 1982;295(5847):299-303.
73. Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol Neurosci MN*. juin 2002;18(3):223-8.
74. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med*. 20 janv 2012;10:7.
75. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2007;92(10):3973-8.
76. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care Lond Engl*. déc 2003;7(6):427-34.
77. Wun T. Vasopressin and platelets: a concise review. *Platelets*. janv 1997;8(1):15-22.
78. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M, et al. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med*. 6 janv 2012;50(2):243-53.
79. Kluge M, Riedl S, Erhart-Hofmann B, Hartmann J, Waldhauser F. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine<sup>8</sup>-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clin Chem*. janv 1999;45(1):98-103.
80. Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. avr 1983;5(2 Pt 2):1129-138.
81. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 29 juin 2004;43(25):8191-203.
82. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. janv 2006;52(1):112-9.
83. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2011;96(4):1046-52.
84. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(2):117.
85. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. mai 2009;30(10):1187-94.
86. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci Lond Engl* 1979. févr

2009;116(3):257-63.

87. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2015;100(6):2268-74.
88. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* mars 2016;30(2):305-15.
89. Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhães MA, Baker NC, Torguson R, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1 mai 2014;113(9):1581-91.
90. Mokrani Z. Epidémiologie des douleurs thoraciques hospitalisées en UHCD. 2009; Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.jeur.2009.03.224>
91. Zhu X-D, Chen J-S, Zhou F, Liu Q-C, Chen G, Zhang J-M. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(6):R288.
92. Zuo Z, Ji X. Prognostic value of copeptin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimmunol.* 15 mai 2019;330:116-22.
93. Thermo Scientific B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP Exclusion précoce de l'infarctus du myocarde (IDM) et test direct pour le diabète insipide. Disponible sur: <https://www.copeptin.com/images/downloads/pdf/data-sheet-Copeptin-proAVP-fr.pdf>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*