



HAL
open science

Mise en place d'une étude clinique évaluant la perfusion cérébrale en tomographie dynamique par émission de positons après hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale

Vivien Szabo

► To cite this version:

Vivien Szabo. Mise en place d'une étude clinique évaluant la perfusion cérébrale en tomographie dynamique par émission de positons après hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03434804

HAL Id: dumas-03434804

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434804>

Submitted on 18 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Vivien SZABO

le 29 septembre 2021

TITRE

Mise en place d'une étude clinique évaluant la perfusion cérébrale
en tomographie dynamique par émission de positons
après hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale.

Directeur de thèse : Docteur Kévin CHALARD

JURY

Président : Professeur Gérald CHANQUES

Assesseurs :

Professeur Xavier CAPDEVILA

Professeur Pierre-François PERRIGAULT

Docteur Kévin CHALARD

Membre invité :

Professeur Vincent DEGOS

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Vivien SZABO

le 29 septembre 2021

TITRE

Mise en place d'une étude clinique évaluant la perfusion cérébrale
en tomographie dynamique par émission de positons
après hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale.

Directeur de thèse : Docteur Kévin CHALARD

JURY

Président : Professeur Gérald CHANQUES

Assesseurs :

Professeur Xavier CAPDEVILA

Professeur Pierre-François PERRIGAULT

Docteur Kévin CHALARD

Membre invité :

Professeur Vincent DEGOS

Professeurs honoraires

ALBAT Bernard
ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASENCIO Gérard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOURGEOIS Jean-Marie
BOUSQUET Jean
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CANAUD Bernard
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
COSTA Pierre
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUJOLS Pierre
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GUILHOU Jean-Jacques
GUITER Pierre
HEDON berbard
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOURDAN Jacques
KLEIN Bernard
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LEROUX Jean-Louis
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARTY ANE Charles

MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
PETIT Pierre
POUGET Régis
PUJOL Henri
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
REBOUL Jean
RIEU Daniel
ROCHFORT Henri
ROUANET DE VIGNE
LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SOLASSOL Claude
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs émérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BONAFE Alain
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DAVY Jean-Marc
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques

GROLLEAU RAOUX Robert
GUERRIER Bernard
GUILLOT Bernard
JONQUET Olivier
LANDAIS Paul
LARREY Dominique
LE QUELLEC Alain
MARES Pierre
MAUDELONDE Thierry
MAURY Michèle
MESSNER Patrick
MILLAT Bertrand

MONNIER Louis
MOURAD Georges
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
RIBSTEIN Jean
SCHVED Jean-François
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
UZIEL Alain
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Docteurs émérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie Biophysique et médecine nucléaire
KOTZKI Pierre Olivier	Neurologie
LABAUGE Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEFRANT Jean-Yves	Biochimie et biologie moléculaire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et Biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Physiologie
MERCIER Jacques	Dermato-vénéréologie
MEUNIER Laurent	Oto-rhino-laryngologie
MONDAIN Michel	Pédiatrie
MORIN Denis	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PAGEAUX Georges-Philippe	Biologie cellulaire
PUJOL Pascal	Chirurgie vasculaire
QUERE Isabelle	Endocrinologie, diabète médicale
RENARD Eric	médecine vasculaire (option et maladies métaboliques) ; médecine gynécologie
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1ère classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2^e classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale

MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

Professeurs des universités

1ère classe

COLINGE Jacques	(Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila	(Biochimie et biologie moléculaire)
VISIER Laurent	(Sociologie, démographie)

Professeurs des universités - Médecine Générale

1ère classe

LAMBERT Philippe
AMOUYAL Michel

Professeurs associés - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel
GARCIA Marc

Professeurs associés - Médecine

BESSIS Didier	(Dermato-vénéréologie)
MEUNIER Isabelle	(Ophtalmologie)
MULLER Laurent	(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)
PERRIGAULT Pierre-François	(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)
QUANTIN Xavier	(Pneumologie)
ROUBERTIE Agathe	(Pédiatrie)
VIEL Eric	(Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Échelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1ère classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire

RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

MCU-PH de 2ème classe

BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY Vanessa	Anatomie et cytologie pathologiques

MCU-MG de 1ère classe

COSTA David
OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2ème classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Maîtres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences Hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALLIC Lionel	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LOZZA Catherine	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MAIMOUN Laurent	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Praticiens Hospitaliers chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRINGUIER	FAIDHERBE Jacques	PERNIN Vincent
AKKARI Mohamed	BRANCHEREAU	FATTON Brigitte	PERRIGAULT
ALRIC Jérôme	Sophie	FAUCHERRE	Pierre François
AMEDRO Pascal	BRISOT Dominique	Vincent	PEYRON Pierre-
AMOUROUX Cyril	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	Antoine
ANTOINE Valéry	CADE Stéphane	FITENI Frédéric	PICARD Eric
ARQUIZAN	CAIMMI Davide	FOURNIER Philippe	PICOT Marie
Caroline	Paolo	GAILLARD Nicolas	Christine
ATTALIN Vincent	CARR Julie	GALMICHE Sophie	PIERONI Laurence
AYRIGNAC Xavier	CARTIER César	GENY Christian	POQUET Hélène
BADR Maliha	CASPER Thierry	GERONIMI Laetitia	PUJOL Sarah-Lise
BAIS Céline	CASSINOTTO	GINIES Patrick	PUPIER Florence
BARBAR Saber	Christophe	GRECO Frédéric	QUANTIN Xavier
Davide	CATHALA Philippe	GUEDJ Anne Marie	RAFFARD Laurence
BASSET Didier	CAZABAN Michel	GUYON Gaël	RAPIDO Francesca
BATIFOL	CHARBIT Jonathan	HENRY Vincent	RIBRAULT Alice
Dominique	CHEVALLIER	JAMMET Patrick	RICHAUD-MOREL
BATTISTELLA	Thierry	JEDRYKA François	Brigitte
Pascal	CHEVALLIER-	JREIGE Riad	RIDOLFO Jérôme
BAUCHET Luc	MICHAUD Josyane	KINNE Mélanie	RIPART Sylvie
BENEZECH Jean-	COLIN Olivier	LABARIAS Coralie	RONGIERES Michel
Pierre	CONSEIL Mathieu	LACAMBRE	ROULET Agnès
BENNYS Karim	CORBEAU	Mathieu	RUBENOVITCH
BERNARD Nathalie	Catherine	LANG Philippe	Josh
BERTCHANSKY	COROIAN Flavia-	LAZERGES Cyril	SANTONI Fannie
Ivan	Oana	LE GUILLOU	SASSO Milène
BIBOULET Philippe	COUDRAY Sarah	Cédric	SCHULDINER
BIRON-ANDREANI	CRANSAC Frédéric	LEGLISE Marie	Sophie
Christine	CUNTZ Danielle	Suzanne	SEGURET Fabienne
BLANC Brigitte	DARDALHON	LOPEZ Régis	SENESSE Pierre
BLANCHARD Sylvie	Brigitte	LUQUIENS	SKALLI El Medhi
BLANCHET	DAVID Aurore	Amandine	SOLA Christelle
Catherine	DE BOUTRAY	MANZANERA Cyril	SOULLIER Camille
BLATIERE	Marie	MARGUERITTE	STOEBNER
Véronique	DE LA	Emmanuel	DELBARRE Anne
BOBBIA Xavier	TRIBONNIÈRE	MARTIN Lucille	TEOT Luc
BOGE Gudrun	Xavier	MATTATIA Laurent	THIRION Marina
BOURRAIN Jean	DEBIEN Blaise	MEROUEH Fadi	VACHIERY-
Luc	DELPONT Marion	MEYER Pierre	LAHAYE Florence
BOUYABRINE	DENIS Hélène	MILESI Christophe	VERNES Eric
Hassan	DEVILLE de	MORAU Estelle	VINCENT Laure
BRINGER-	PERIERE Gilles	MOSER Camille	WAGNER Laurent
DEUTSCH Sophie	DJANIKIAN Flora	MOUSTY Eve	ZERKOWSKI
	DONNADIEU-	MOUTERDE Gaël	Laetitia
	RIGOLE Hélène	PANSARD Nicole	

Remerciements

Je remercie le Professeur Gérard CHANQUES de présider cet éminent jury. Je garde et garderai en tête la bienveillance dont il fait preuve à l'égard des patient.es, de ses collègues, de ses étudiant.es, au cours de ma pratique actuelle et à venir.

Je remercie le Professeur Xavier CAPDEVILA d'évaluer ce travail, mais aussi et surtout de m'avoir guidé au cours de mes études de médecine. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir encouragé et aidé à poursuivre mes travaux de recherche fondamentale au cours de l'internat d'Anesthésie-Réanimation.

Je remercie le Professeur Pierre-François PERRIGAULT de toute la confiance qu'il m'accorde. Je ferai mon possible pour ne pas démeriter.

Je remercie le Professeur Vincent DEGOS d'apporter son éclairage expert sur ce travail. Je le remercie de m'avoir tant apporté à travers le partage de son expérience personnelle et ses mises en perspectives.

Je remercie le Docteur Kévin CHALARD, bien plus que pour l'encadrement de cette thèse. Je continuerai à travailler avec coeur à la construction de notre dynamique actuelle.

Je remercie Océane GARNIER de son implication, dans cette étude, ainsi que dans l'ensemble de notre dynamique d'équipe.

Je remercie l'ensemble de l'équipe du département d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Gui de CHAULIAC. Je remercie toute l'équipe médicale, et particulièrement les Docteurs Frédérique PAVILLARD, Flora DJANIKIAN, Stéphane FOURNIER, Frédéric GRECO, Jennifer HERNANDEZ, Myriam MELLOUK, et Éric BOUNIOL de m'avoir accueilli et de continuer de me former au quotidien. Merci à Christine BERNARD et Jean-Philippe SARTORI de leur aide dans la réalisation de cette étude. Merci aussi à toute l'équipe infirmière et aide-soignante d'être un soutien sans faille.

Je remercie le Professeur Denis MARIANO-GOULART d'avoir reçu avec intérêt ce projet, d'avoir participé activement à sa mise en place, et de m'avoir accueilli dans son département. Merci à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du département de Médecine Nucléaire de sa disponibilité dans la réalisation de cette étude. J'adresse une pensée particulière au Docteur Fayçal BEN-BOUALLEGUE. Son intelligence, sa compétence, et ses qualités humaines ont rendu possible ce travail.

Je remercie le Docteur Florentin KUCHARCZAK d'avoir rejoint ce projet avec enthousiasme et disponibilité. J'espère sincèrement que notre collaboration s'inscrira dans le temps long.

Je remercie le Professeur Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR et le Docteur Emmanuelle LE BARS de l'intérêt qu'ils ont manifesté pour cette étude, et de faciliter sa réalisation au quotidien.

Je remercie tous les médecins que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de mon internat de m'avoir formé, d'avoir pris le temps de m'enseigner une médecine humaniste.

J'adresse une pensée à tous mes co-internes. Nos interactions m'ont construit en m'aidant à formaliser ma pensée médicale. Je souhaite mentionner particulièrement Ludovic RANCÉ et Julie BOROVIK, pour nos échanges répétés des années durant.

Je souhaite répéter ici la gratitude que j'ai pour mes parents, pour m'avoir élevé avec simplicité en m'ouvrant à la complexité de notre monde.

Enfin, je remercie ma compagne Ombeline HOA de traverser ce monde à mes côtés.

Résumé

L'hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale (HSA) est un accident vasculaire cérébral grave du sujet jeune. Le pronostic à long terme est sombre, près de 50% des patient.es évoluant vers le décès ou une situation de handicap sévère. Le saignement initial conditionne les lésions cérébrales précoces, motivant une prise en charge en unité de soins critiques, ainsi que le risque d'apparition de lésions ischémiques cérébrales retardées (ICR) 3 à 21 jours plus tard. Si l'ICR présente une incidence élevée de l'ordre de 30% et double le risque d'évolution défavorable, sa physiopathologie est mal comprise. Longtemps considérée comme conséquence d'un vasospasme, les données d'études cliniques et précliniques orientent désormais vers une origine plurifactorielle gravitant autour d'atteintes microvasculaires.

Ce travail vise à évaluer l'hypothèse d'une dysfonction microcirculatoire précoce aboutissant plus tardivement à la constitution d'ICR. Pour ce faire, nous avons mis en place une étude clinique prospective monocentrique permettant, chez 35 patient.es présentant une HSA à haut risque d'ICR, d'évaluer la perfusion cérébrale précoce après rupture d'anévrysme, en tirant partie de la tomographie dynamique par émission de positons au (F18)2-fluoro-2-désoxy-D-glucose. Les cartographies microparamétriques présentant la perfusion régionale peuvent ensuite être comparées de manière quantitative avec des cartographies lésionnelles précoces et tardives effectuées en imagerie par résonance magnétique nucléaire.

Des résultats préliminaires sont présentés. À ce jour, 144 patient.es ont été évalué.es dans le cadre de l'étude. Parmi les 86 présentant une HSA à haut risque d'ICR, 14 ont été inclus.es. Les exclusions sont liées en proportion égales aux contre-indications médicales à la réalisation des examens et aux contraintes techniques liées aux disponibilités des appareils d'imagerie. L'analyse préliminaire des cartographies microparamétriques confirme la détection d'une altération de la perfusion cérébrale dans les régions corticales précocement lésées. Aucun.e patient.e inclus.e n'a présenté d'ICR.

Ce travail se poursuit actuellement par de nouvelles inclusions. Il est complété par une étude préclinique dans un modèle murin, permettant d'étendre les mesures aux débits capillaires et dysfonctions cellulaires avec une haute résolution spatiale et temporelle. Nous proposons qu'une telle approche transversale permettra de tester et affiner les modèles physiopathologiques de la pathogénèse de l'ICR dans l'HSA.

MOTS-CLÉS : hémorragie sous-arachnoïdienne, ischémie cérébrale retardée, tomographie dynamique par émission de positons, microcirculation cérébrale

Abstract

With a rate of death and poor functional outcome of nearly 50%, aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) represents a significant cause of morbidity and mortality in young adults. Patients are usually hospitalized in intensive care units to manage both early brain injury resulting from the initial bleeding, and delayed cerebral ischemia (DCI) occurring unpredictably in 30% of them 3 to 21 days later. In the last years, the proposed pathophysiological mechanisms of this dramatic complication, an arterial vasospasm, has been questioned by both clinical and preclinical studies pointing towards early microvascular defects.

We hypothesize that early brain injuries inflicted to microvascular components lead to long-lasting microcirculatory defects and eventually to delayed cerebral ischemia. In order to evaluate early brain perfusion in SAH patients, we designed a monocentric prospective trial. 35 subjects at high risk for delayed ischemia will be included and undergo (F18)2-fluoro-2-désoxy-D-glucose positron emission tomography. Resulting microparametric maps will be quantitatively compared to early and late magnetic resonance imaging (MRI) scans to evaluate the relationship between early perfusion and DCI.

To this day, 144 SAH patients were screened, 86 of them showed high risk for DCI, and 14 were included in the trial. Exclusion were equally due to medical contraindications to the examinations and unavailability of the imaging devices. Preliminary analysis of microparametric maps show that early brain injury identified on the MRI scans indeed presented with altered perfusion parameters. None of the patients were affected with DCI.

We currently carry on patients screening to complete inclusions in this clinical trial, which is part of a larger translational research project. Basic research led in an animal model will allow high spatiotemporal resolution measurement of macro and microvascular functions, in order to decipher pathophysiological mechanisms of DCI from molecular and cellular events to clinical manifestations.

KEYWORDS : subarachnoid hemorrhage, delayed cerebral ischemia, dynamic positron emission tomography, cerebral microcirculation

Sommaire

Liste du personnel enseignant	3
Remerciements	19
Résumé	22
I. Introduction	
I.1 Hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale	26
I.2 Ischémie cérébrale retardée	29
I.3 Ischémie cérébrale retardée et atteinte microcirculatoire	30
I.4 Perfusion cérébrale et tomographie dynamique par émission de positons	32
I.5 Utilisation de la TEPd pour mesurer la perfusion cérébrale après HSA	33
II. Protocole de recherche clinique de l'étude PREDISP	34
III. Résultats préliminaires	
III.1 Constat de faisabilité	45
III.2 Cartographies microparamétriques	46
IV. Conclusion et perspectives	49
Bibliographie	53
Serment	58

I. Introduction

I.1 Hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale

L'hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale (HSA) correspond à l'irruption brutale de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens, faisant suite à la rupture d'une malformation anévrismale d'une artère cérébrale (Figure I.1) (Suarez, 2006). La contamination hématique peut intéresser le système ventriculaire et le parenchyme cérébral. Les signes cliniques accompagnant cette rupture comprennent classiquement une céphalée d'apparition brutale d'intensité d'emblée maximale et sans prodrome, un syndrome méningé associant raideur de nuque, photophobie et phonophobie, et des nausées voire vomissements en jet. Des troubles de la vigilance, signes d'une hypertension intracrânienne, et des déficits neurologiques focaux associés soit à l'hypertension intracrânienne (atteinte de la VIème paire crânienne notamment), soit à une hémorragie intraparenchymateuse, peuvent accompagner le reste du tableau clinique.

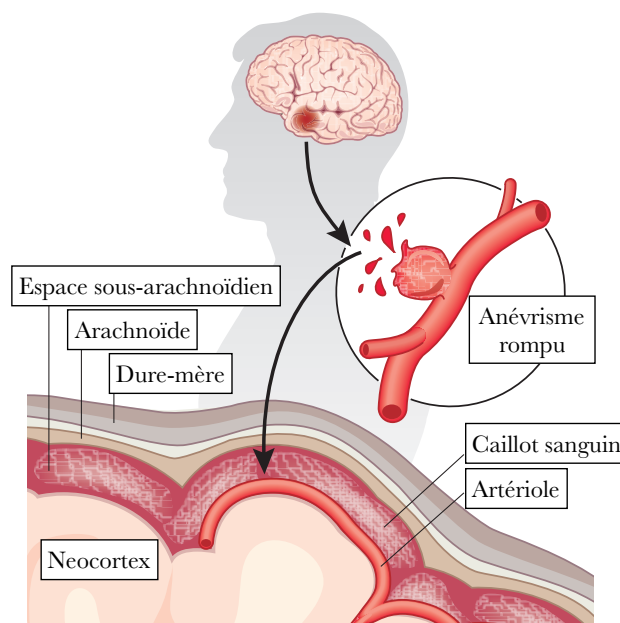


Figure I.1 Schéma présentant l'hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale.

Adapté de Iadecola, Nature Medicine, 2009

L'HSA présente une incidence de l'ordre de 10/100 000/an, l'âge moyen de survenue se situant autour de 55 ans. Les quelques facteurs de risque modifiables identifiés d'évolution anévrismale sont la consommation de tabac, d'alcool, de cocaïne, et l'hypertension artérielle. Les maladies congénitales du tissu conjonctif, comme la polykystose hépatorénale autosomique dominante, la maladie d'Ehlers-Danlos ou la dysplasie fibromusculaire, favorisent la formation d'anévrismes. Le risque de rupture augmente avec la taille de l'anévrisme, et est plus élevé pour les anévrismes de la circulation postérieure. Il est inférieur à 1% sur 5 ans pour un anévrisme millimétrique d'une artère cérébrale moyenne, et peut atteindre 50% pour un anévrisme supracentimétrique de la circulation postérieure (Suarez, 2006 ; Macdonald, 2014).

Les complications initiales de l'HSA impliquent une prise en charge spécialisée des patient.es, suivie d'une hospitalisation en unité de surveillance continue ou en service de réanimation. En effet, l'hypertension intracrânienne fréquemment associée, résultant généralement d'une hydrocéphalie aiguë par obstruction sanguine du système ventriculaire, évolue spontanément vers une ischémie cérébrale globale en raison d'une hypoperfusion parenchymateuse. Le traitement en est chirurgical, et consiste en une dérivation externe du liquide céphalo-rachidien (LCR). Par ailleurs, le risque élevé de re-saignement par nouvelle rupture anévrismale impose un traitement précoce de l'anévrisme, consistant en son exclusion de la circulation cérébrale, soit par voie endovasculaire, soit par voie neurochirurgicale. À cela peuvent s'ajouter des complications systémiques, telle une défaillance cardiaque ou un oedème aigu du poumon d'origine neurogénique (Schmidt, 2007 ; Macdonald, 2014 ; de Oliveira Manoel, 2016 ; Gonçalves, 2018).

L'évolution des patient.es est grevée d'un pronostic sombre. Le taux de mortalité varie en effet de 30 et 50% selon les études, et les survivant.es présentent des séquelles neurologiques et cognitives dans 45 à 65% des cas, un tiers d'entre eux ayant besoin d'aide pour effectuer les tâches de la vie quotidienne (Suarez, 2006 ; Molyneux, 2009 ; Nieuwkamp, 2009 ; Macdonald, 2014 ; Schwartz, 2017 ; Udy, 2017 ; Cinotti, 2019 ; Chalard 2021). Si la sévérité de l'atteinte cérébrale initiale est évidemment en cause,

l'apparition de lésions ischémiques cérébrales retardées est fortement associée à l'évolution clinique défavorable des patient.es.

I.2 Ischémie cérébrale retardée

L'ischémie cérébrale retardée (ICR) est définie par l'apparition d'un déficit neurologique focal, ou une baisse d'au moins 2 points du score de Glasgow, durant au moins 1 heure ; le déficit neurologique n'est retenu que s'il était absent immédiatement après la procédure d'exclusion anévrismale, et s'il n'est pas explicable autrement que par une complication spontanée de l'HSA (Vergouwen, 2010).

En pratique, l'ICR se manifeste 3 à 21 jours après la rupture d'anévrisme. Son incidence est de l'ordre de 30%, et augmente avec la gravité clinique et radiographique initiale de l'HSA. Elle est fortement associée à la morbi-mortalité, multipliant par 2 le risque d'évolution défavorable (Vergouwen, 2010 ; Rowland, 2012 ; Macdonald, 2014 ; de Oliveira Manoel, 2016 ; Galea, 2017)

L'origine physiopathologique de l'ICR est mal comprise. Elle est associée, au moins de manière temporelle, à une dysfonction et un remodelage artériel appelé vasospasme. L'hypothèse explicative de l'ICR longtemps retenue a donc été celle d'un bas débit d'aval compliquant ce type de sténose proximale. Ainsi, les traitements prophylactiques (administration systémique de NIMODIPINE, inhibiteur de canal calcique de type L, visant à prévenir la constriction artérielle) et curatif (administration *in situ* de NIMODIPINE et de MILRINONE, inhibiteur de la phospho-di-esterase 3, à visée vasodilatatrice, ou vasodilatation mécanique de l'artère sténosée) s'inscrivent tous dans ce modèle conceptuel. Aujourd'hui, ce dernier semble insuffisant pour expliquer l'apparition de lésions ischémiques retardées. En effet, l'utilisation d'inhibiteur du récepteur à l'endothéline A (CLAZOSENTAN) a permis, dans le cadre d'essais cliniques randomisés, de diminuer de manière importante le vasospasme artériel (Macdonald, 2008 ; Macdonald, 2012), sans pour autant que puisse être observées une diminution de l'incidence ou du volume d'ICR (Macdonald, 2011), ou une amélioration clinique (Macdonald, 2008 ; Macdonald, 2011 ; Macdonald, 2012). Ainsi, d'autres phénomènes physiopathologiques sont-ils nécessaires pour expliquer la survenue d'ischémie retardée

(Rowland, 2012 ; Macdonald, 2014 ; Foreman, 2016 ; de Oliveira Manoel 2016). Le travail présenté ici s'intéresse aux altérations microcirculatoires secondaires à l'HSA.

I.3 Ischémie cérébrale retardée et atteinte microcirculatoire

Il est possible de modéliser l'oxygénation tissulaire cérébrale fonction de l'état microcirculatoire, et donc de prédire les conséquences parenchymateuses d'une altération du réseau capillaire (Jespersen, 2012 ; Østergaard, 2013). Ainsi, la fraction maximale d'extraction de l'oxygène (FEO_{\max}) depuis un lit capillaire vers le tissu peut être décrite par l'équation :

$$FEO_{\max} = \int_0^{\infty} d\tau h(\tau) Q(\tau)$$

avec

τ le temps de transit capillaire des hématies

$h(\tau)$ l'hétérogénéité des temps de transit dans le lit capillaire

$Q(\tau)$ l'extraction d'oxygène depuis un unique capillaire

Il apparaît alors que l'oxygénation tissulaire se trouve dépendante de l'hétérogénéité du flux des hématies au sein du lit capillaire. Le développement mathématique des conséquences que cela implique dépasse le cadre de ce travail, mais nous nous attarderons sur les conséquences physiopathologiques de manière qualitative (Figure I.2). En situation physiologique, une augmentation du débit sanguin artériolaire entraîne une homogénéisation des temps de transit capillaire, et ainsi une hausse de l'extraction en oxygène. Dans une situation pathologique de dysfonction capillaire rendant impossible l'homogénéisation des temps de transit, l'augmentation du débit sanguin artériolaire majore l'hétérogénéité du flux dans le lit capillaire. L'augmentation de débit n'est alors plus suivie d'une augmentation de l'extraction d'oxygène, limitée par cette hétérogénéité. Depuis cette situation pathologique, plusieurs phénomènes menant à une ischémie parenchymateuse ont été proposés. Tout d'abord, l'hyperdébit capillaire pourrait favoriser ou aggraver une dysfonction des différents composants de la barrière hémato-encéphalique, et par là des phénomènes inflammatoires ou œdémateux à même d'altérer les échanges métaboliques. Ensuite, dans l'hypothèse d'un rétrocontrôle entre le lit capillaire et l'artériole afférente, le caractère inefficace de l'augmentation de débit

amènerait à une régulation à la baisse de ce dernier, par vasoconstriction artériolaire. Bien que ces phénomènes n'aient pour le moment pas été étudiés, de plus en plus de données montrent effectivement une dysfonction microcirculatoire précoce dans l'HSA.

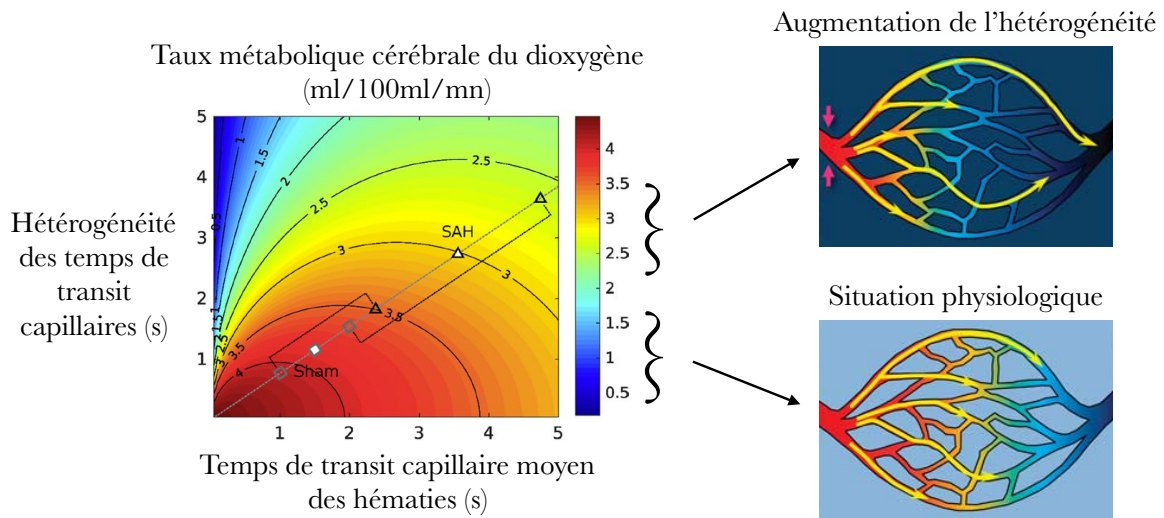


Figure I.2 Conséquences de l'hétérogénéité des temps de transit capillaires des hématies sur le métabolisme cérébral du dioxygène.

Une modélisation mathématique permet de calculer la limite haute du taux métabolique cérébral du dioxygène, fonction du temps de transit des hématies dans un capillaire, et de l'hétérogénéité de ces temps de transit au sein du lit capillaire. Cette limite diminue avec l'augmentation de l'hétérogénéité des temps de transit, observée dans un modèle murin d'HSA. Certains auteurs proposent que l'altération des échanges métaboliques résultante mènerait secondairement à une constriction artériolaire, aggravant l'ischémie parenchymateuse.

Adapté de Østergaard et al., JCBFM, 2013 et Anzabi et al., Microcirculation, 2019

L'étude expérimentale de l'HSA et de l'ICR est de nos jours cantonnée aux modèles murins. L'utilisation de techniques de microscopie *in vivo* et d'histologie a permis de mettre en évidence des phénomènes microthrombotiques (Friedrich, 2012 ; El Amki, 2018 ; Yang, 2018), des microvasospasmes artériolaires (Friedrich, 2012 ; Yang, 2018 ; El Amki, 2018), et encore une dysfonction capillaire (Anzabi, 2019). Tous ces phénomènes sont à même d'entraîner une hétérogénéité durable de temps de transit dans un même lit capillaire. Par ailleurs, nous suggérons que les péricytes, acteurs cellulaires clés dans la régulation du débit sanguin cérébral et impliqués dans le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (Zheng, 2020 ; Hartmann, 2021), puissent être impliqués dans la

dysrégulation précoce du réseau capillaire. En effet, en situation d'ischémie, même transitoire, les péricytes s'engagent rapidement dans une constriction définitive, en *rigor mortis*, fermant durablement les capillaires qu'ils régulent habituellement (Yemisci, 2009 ; Hall, 2014). L'hypertension intracrânienne brutale accompagnant l'HSA est à même d'entraîner de telles lésions ischémiques périvasculaires, menant secondairement à une ischémie parenchymateuse.

L'observation du réseau capillaire chez les patient.es n'a, à notre connaissance, pas été effectuée. Pour autant, une atteinte microcirculatoire intéressant les artérioles est décrite dans la littérature, prenant la forme d'une constriction précoce en « collier de perles » (Pennings Frederiks, 2004). L'objectif du présent travail est d'établir une méthode d'étude de la perfusion cérébrale après HSA, afin d'évaluer la fonction microcirculatoire précédant la constitution d'ICR.

I.4 Perfusion cérébrale et tomographie dynamique par émission de positons

La tomographie dynamique par émission de positons (TEPd) utilisant le (F18)2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (^{18}FDG) comme radiotracteur est basée sur un modèle pharmacocinétique permettant l'étude de la perfusion et du métabolisme cérébral (Phelps, 1979 ; Phelps, 1981 ; Heiss, 1984). Un modèle tricompartimental permet en effet de rendre compte de la distribution du ^{18}FDG (Figure I.3) (Sokoloff, 1977). Après injection intravasculaire, le ^{18}FDG se distribue entre les compartiments plasmatique C_p et tissulaire C_i à travers la barrière hémato-encéphalique *via* le transporteur du glucose GLUT1. Le compartiment tissulaire est composé d'un compartiment précurseur C_E , à partir duquel le ^{18}FDG est phosphorylé par une hexokinase pour s'accumuler dans le compartiment C_M . Les transferts d'un compartiment à son voisin sont associés à des constantes de vitesses k_j (Figure I.3), permettant de décrire l'activité tissulaire au cours du temps (Sokoloff, 1977, Heiss, 1984) :

$$C_i(\tau) = k_1 \exp[-(k_2 + k_3)\tau] \int_0^\tau C_p(t) \exp[(k_2 + k_3)t] dt + k_1 k_3 / (k_2 + k_3) \left\{ \int_0^\tau C_p(t) dt - \exp[-(k_2 + k_3)\tau] \int_0^\tau C_p(t) \exp[(k_2 + k_3)t] dt \right\}$$

La mesure simultanée de l'activité plasmatique C_p et tissulaire C_i (Figure I.4) permet, dans ce modèle, d'estimer les différentes constantes de vitesses, et donc la perfusion cérébrale régionale à travers le microparamètre k_1 . Des cartographies

microparamétriques peuvent ensuite être établies ; des exemples sont présentés dans la section III.2

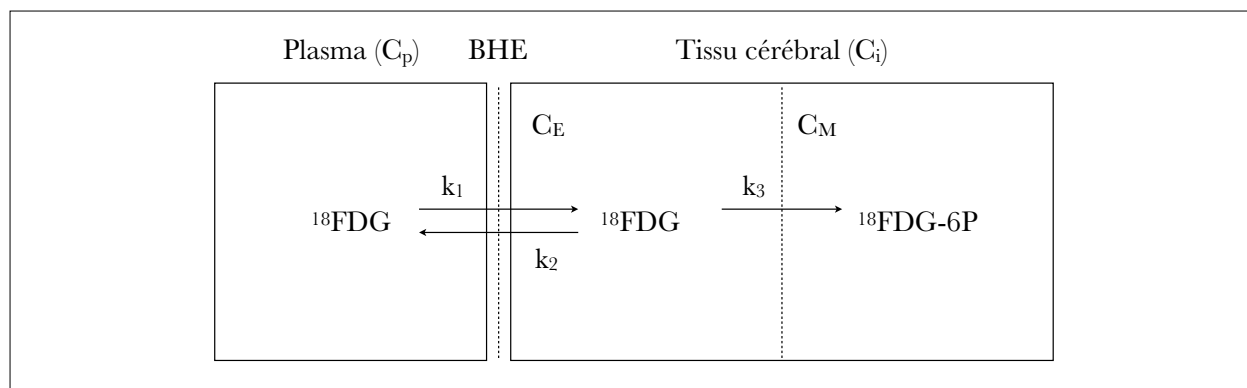


Figure I.3 Schéma du modèle pharmacocinétique tricompartimental.

C_p représente la concentration du radiotracer ^{18}FDG dans le compartiment plasmatique artériel, C_i dans le compartiment tissulaire, lui-même divisé en deux compartiments métaboliques. C_E représente la concentration dans le compartiment précurseur, C_M dans le compartiment tissulaire métabolique. Les constantes de vitesse k_j caractérisent les transports entre les différents compartiments. Aux échelles de temps pertinentes en TEPd, le compartiment tissulaire métabolique représente une impasse pour le radiotracer phosphorylé par une hexokinase, entraînant son accumulation au cours du temps. BHE : barrière hémato-encéphalique.

Adapté de Sokoloff et al., Journal of Neurochemistry, 1977

I.5 Utilisation de la TEPd pour mesurer la perfusion cérébrale après HSA

Ce projet de recherche vise donc à décrire la fonction microcirculatoire après HSA, afin de tester l'hypothèse d'une atteinte précoce évoluant vers une ischémie retardée. La TEPd permet la mesure du microparamètre k_1 , reflétant la perfusion cérébrale, réalisée dans les 3 jours suivant la rupture d'anévrisme. L'évaluation des lésions ischémiques cérébrales, précoces et retardées, se fait en imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), au 3^e et 21^e jour.

Cette étude, réalisée en collaboration avec les départements de médecine nucléaire du professeur Denis MARIANO-GOULART, et de radiologie diagnostique du professeur Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR, bénéficie d'un financement, obtenu par le docteur Kévin CHALARD suite à l'appel d'offre interne Jeunes chercheurs 2019 du CHRU de Montpellier. Sa construction méthodologique et l'établissement du protocole de recherche clinique constituent le corps de ce manuscrit, présenté dans la section suivante sous forme d'article scientifique.

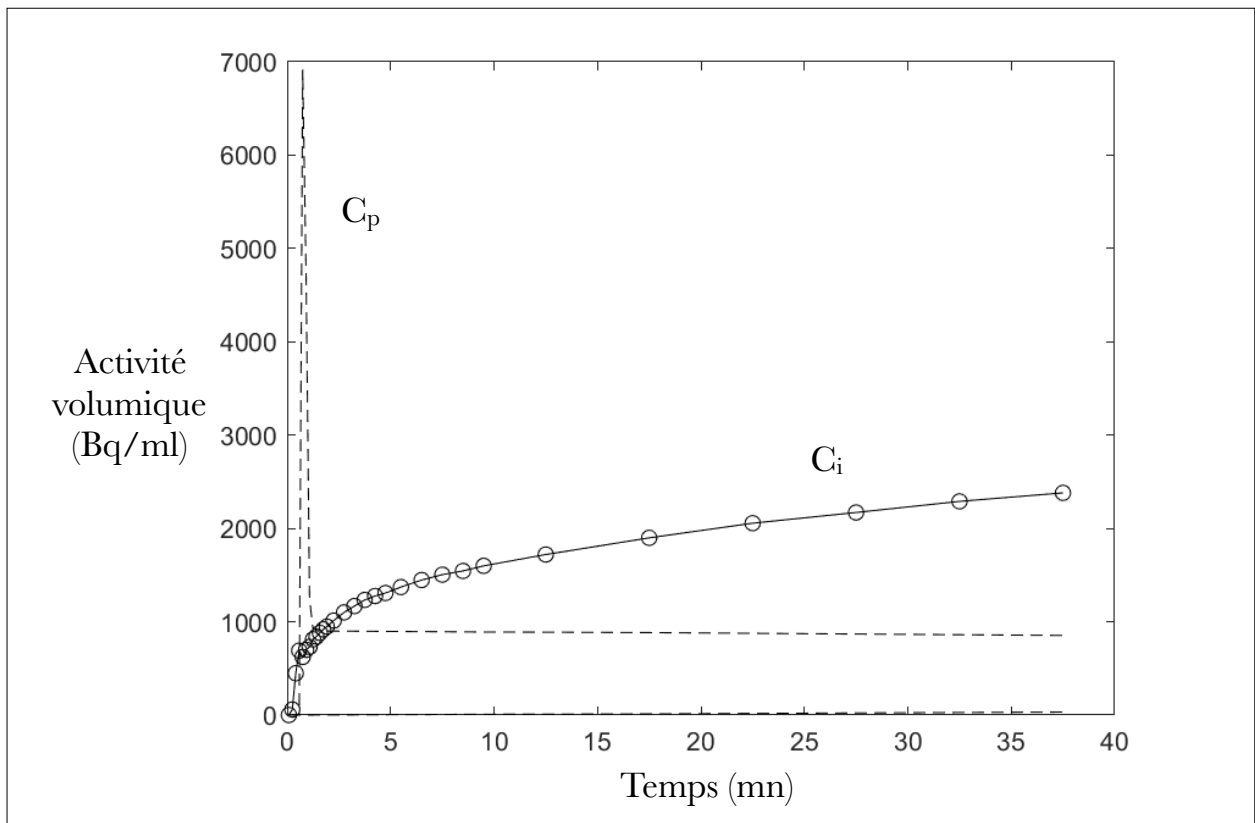


Figure I.4 Courbes d'activités en fonction du temps.

Après injection intraveineuse de ^{18}F FDG, le signal est collecté de manière dynamique pendant 40 minutes. L'activité volumique est ensuite extraite de régions d'intérêt. Les carotides internes fournissent la fonction d'entrée plasmatique du modèle pharmacocinétique (C_p). L'activité tissulaire C_i est extraite de régions au choix de l'utilisateur, variant du voxel à l'intégralité de la substance grise ou un lobe anatomique, chaque point temporel de la courbe correspondant à une série d'acquisitions.

II. Protocole de recherche clinique de l'étude PREDISP

Cette section présente le protocole de recherche clinique de l'étude PREDISP (Prediction and unraveling of delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage using early dynamic ^{18}F -FDG PET/CT assessment of cerebral glucose uptake).

STUDY PROTOCOL

Prediction and unraveling of delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage using early dynamic ^{18}F -FDG PET/CT assessment of cerebral glucose uptake (PREDISP): protocol for an interventional clinical pilot study

Kevin Chalard^{1,2*^}, Vivien Szabo^{1,2^}, Océane Garnier¹, Pierre-Henri Lefèvre³, Nicolas Molinari⁴, Julie Perroy², Yan Chastagnier², Nicolas Menjot de Champfleury³, Vincent Costalat³, Faycal Ben-Bouallegue^{5†}, Denis Mariano-Goulart⁵ and Pierre-Francois Perrigault¹

Abstract

Introduction: Delayed cerebral ischemia is a dramatic and yet poorly understood complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. To these days, most effort has focused on macrovasospasm, a phenomenon occurring together with secondary neurological deterioration. However, emerging evidence from animal models and physiological clinical studies point towards an underestimated but fundamental role for early microvascular defects in the pathogenesis of delayed ischemia.

Hypothesis: We suspect that early brain injuries inflicted to microvascular components lead to long-lasting microcirculatory defects and eventually to delayed cerebral ischemia. We suppose that macrovasospasm acts as a secondary element further hindering microperfusion in precociously affected areas.

Method: We propose a monocentric, prospective, interventional pilot trial for assessing early microvascular alterations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using dynamic ^{18}F -FDG PET/CT. Subjects with high risk for delayed ischemia will be included. The primary endpoint will be the measure of early changes in cerebral glucose uptake reflecting microperfusion, suspected to be correlated with delayed cerebral ischemia.

Discussion: This pilot study represents a central piece of an important translational research project, aiming at identifying risk factors and deciphering the pathophysiology of delayed cerebral ischemia. The clinical component, including this work, will be accompanied by basic research in animal models in order to cover the complete spectrum of pathological manifestations, from fundamental molecular and cellular events to human disease. *Trial registration: ClinicalTrials.gov. NCT04356599*

Keywords: subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral ischemia; dynamic positron emission tomography; cerebral microcirculation; translational research

*Correspondence:

k-chalard@chu-montpellier.fr

¹Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (DAR C), Gui de Chauliac Montpellier University Hospital, Montpellier, France

Full list of author information is available at the end of the article

[†]Deceased author Contributed equally to this work

Introduction

With a rate of 25-35% of death or poor functional outcome, aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a significant cause of morbidity and mortality [1–3]. Both early and delayed cerebral infarction contribute to long-term outcome [4] but nowadays, thanks to major improvements in the clinical management of acute events, delayed cerebral ischemia (DCI) remains the single most challenging complication in those patients who survive the aneurysm rupture.

DCI occurs unpredictably in 30% of SAH patients 5 to 21 days after the initial hemorrhage. This clinical syndrome of focal neurological and/or cognitive deficits, often appears concomitantly with cerebral vasospasm [5]. The visible narrowing of cerebral blood vessels was therefore widely considered as the primary mechanism underlying delayed neurological deterioration and leading to cerebral infarction. However, the recent failure of the drug clazosentan to improve functional outcomes despite reducing vasoconstriction [3] has led to look beyond cerebral arterial macrovasospasm towards a more multifactorial etiology.

The pathological mechanisms underlying DCI are still unclear [6]. Nevertheless, it has been suggested that early damages to the brain occurring in the first 72 hours after SAH could contribute to DCI. Indeed, the sudden blood extravasation at the time of aneurysm rupture is associated with a rapid increase in intracranial pressure (ICP) and an abrupt reduction in cerebral blood flow (CBF) [7, 8]. These initial pathological changes combined with the potential adverse impact of extravasated blood products on the brain may directly influence the retarded ischemic phenomena.

Among all cell types affected by early brain injuries, capillary pericytes represent a striking candidate for SAH pathogenesis. These are isolated contractile cells enwrapping capillaries, thought to regulate cerebral blood flow in addition to maintaining the blood-brain barrier (BBB). After transient ischemic conditions, pericytes die in rigor and may irreversibly constrict capillaries and damage the BBB [9]. This mechanism would explain the early and long-lasting impairment in microcirculation demonstrated in murine models of SAH [10, 11], the persistent and ICP-independent lowering of CBF [8], the alterations of BBB permeability [12] and others misunderstood mechanisms like microthrombi formation after SAH [13]. Although remarkably appealing, this hypothesis has received little to no attention, and most research still focuses on macrovascular targets.

Hypothesis

We hypothesize that an early irreversible microvascular deterioration following initial bleeding could contribute to DCI occurrence. More precisely, we suspect that DCI areas are somehow overlaps of regions in which microperfusion is precociously altered, shortening circulatory reserves, and territories of secondarily spasmed arteries further lowering blood flow, resulting in ischemia. We aim to explore the potential microvasculature alteration through cerebral glucose perfusion and metabolism assessment using early dynamic ^{18}F -fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography/Computer Tomography (dynamic ^{18}F -FDG PET/CT). If our hypothesis turned out to be valid, we would at the same time be able to determine risk factors for this unpredictable complication and gain remarkable insight into DCI pathophysiology. Thus, the purpose of this trial is to demonstrate, in patients affected by SAH, the correlation between early cerebral glucose uptake defects in ^{18}F -FDG PET/CT and delayed cerebral infarction in magnetic resonance imaging (MRI).

Methods

We propose an interventional monocentric pilot study with blinded endpoint assessment conducted in the 16-bed neurointensive care unit and the 16-bed intermediate care unit of Gui de Chauliac Montpellier University Hospital in France.

Inclusion criteria

Patients who fulfill all of the following criteria will be eligible for study enrollment:

- written informed consent to participate in the study must be obtained from the subject or proxy/legal representative prior to enrollment.
- males and females aged 18 years and older.
- SAH proven by computed tomography (CT) and that has occurred within the last 72 hours.
- ruptured saccular aneurysm angiographically confirmed by digital subtraction angiogram or CT angiogram, which has been successfully secured by surgical clipping or endovascular coiling.
- high-risk subjects for DCI: "thick clot" on the hospital admission CT (grade 3 or grade 4 on the modified Fisher Scale).
- a woman of childbearing potential is eligible only if the serum pregnancy test performed during the screening period is negative.

Exclusion criteria

Patients who fulfill any of the following criteria at time of enrollment will be excluded:

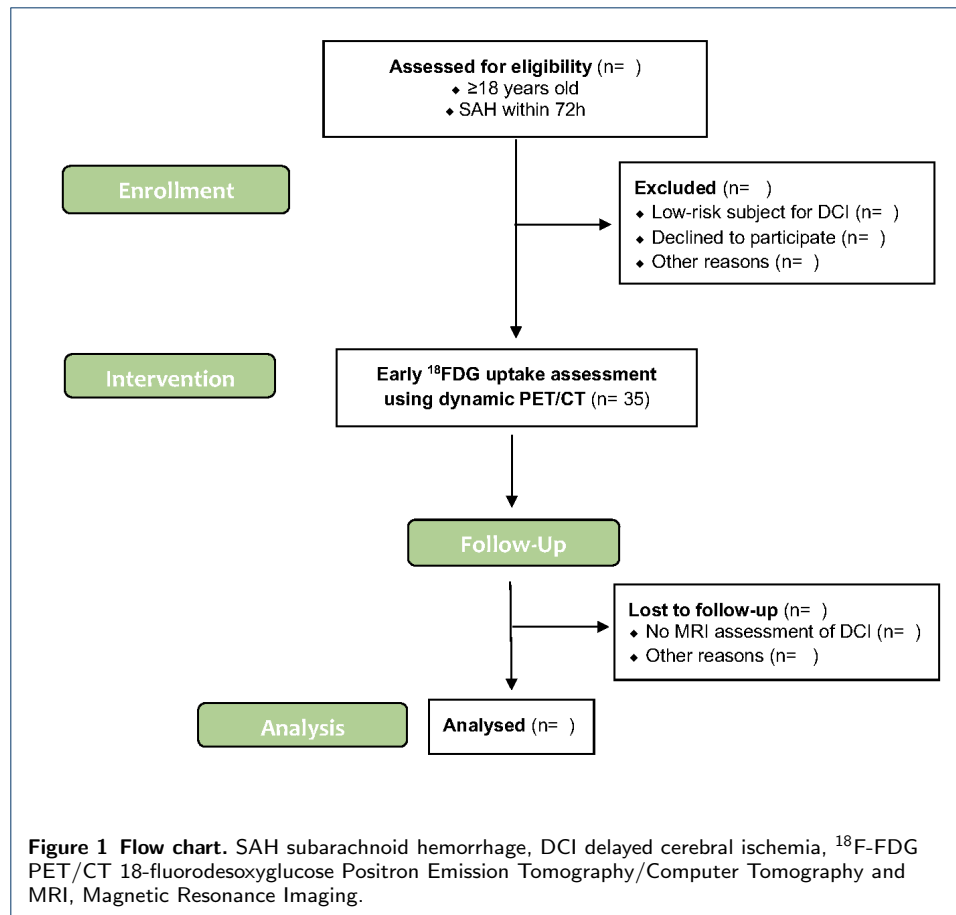
- SAH due to other causes than ruptured saccular aneurysm.
- post-cardiac arrest.
- ^{18}F -FDG PET/CT or MRI contraindication
- gadolinium or meglumine hypersensitivity
- Glomerular filtration rate $\leq 30\text{mL}/\text{min}$
- high sustained ICP ($\geq 20\text{mmHg}$ lasting $\geq 20\text{min}$) despite optimal treatment.
- significant and concomitant organ failure amongst the following: hypotension with systolic blood pressure 90mmHg refractory to treatment; unresolved pulmonary edema or pneumonia with severe hypoxia defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$; severe cardiac failure requiring inotropic support.
- patients with "do-not-resuscitate" orders, withdrawal of care situation, dying patient.
- vulnerable patient populations (minor, legal vulnerability, prisoner) .
- pregnant and nursing mothers.

Study design

The planned Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow diagram is presented in Figure 1. The protocol is reported according the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT, Figure 2 and Additional file 1)

All patients will be treated according to the usual standard of care for SAH management in the site. Nimodipine (oral or i.v.) may be administered for its usual duration. All usual and rescue therapies for DCI will be allowed (including i.v. and intra-arterial milrinone and nimodipine).

The intervention will consist in a dynamic cerebral ^{18}F -FDG PET study performed at $\text{D}2 \pm 1$ [14]. The examinations will be carried out using a time-of-flight Siemens Biograph mCT Flow scanner following IV injection of $2.5\text{ MBq}/\text{Kg}$ of ^{18}F -FDG. Acquisitions will be performed in list-mode for a total duration of 40 minutes.



Dynamic 3D images will be reconstructed from list-mode data using an appropriate temporal sampling, then spatially normalized to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) space using SPM12 (Wellcome Trust Centre, London, UK). Kinetic modeling will finally be performed using in-house software at the global, regional, and voxel level, in order to provide global, regional, and local estimates of the micro-parameters of the kinetic model: K1 reflecting cerebral blood flow, and Ki describing the cerebral metabolic rate of glucose.

Cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability and ischemic lesions will be ascertained by MRI scans. A first exam will be performed at D4±1 and will comprise diffusion-weighted, 3D-FLAIR, Dynamic Susceptibility Contrast (DSC-MRI), Arterial-Spin-Labeling (ASL-MRI) and Dynamic Contrast Enhanced (DCE-MRI) sequences. A second MRI performed at D21±3, will comprise diffusion-weighted and 3D-FLAIR sequences.

Ischemic lesions will be differentiated between early and delayed infarction. Double determination of voxels corresponding to DCI will be performed by two separated trained neuroradiologists blinded from each other and from dynamic ¹⁸F-FDG PET/CT assessment. FIJI image analysis software will be used to yield a 3D map of ischemic lesions. Arteries territories will be determined using 3D registration on brain atlas. Occurrence of macrovasospasm will be determined by a trained neuro-radiologist on routine angiograms.

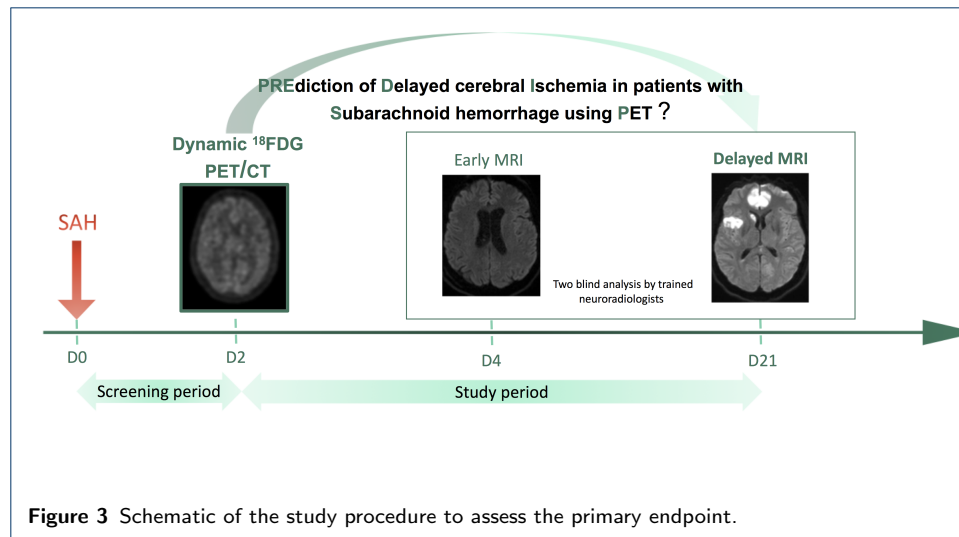
TIME POINT	Enrolment		Post-enrolment		Close-out
	-t ₁	t ₁	t ₂	t _x	
ENROLMENT:					
Eligibility screen	X				
Subject informed consent	X				
Proxy informed consent and delayed subject informed consent	X				X
INTERVENTION:					
¹⁸ F-DG PET/CT		X			
Perfusion MRI			X		
Permeability MRI			X		
ASSESSMENTS:					
Demographic (age, gender, body mass index)	X				
Pregnancy test (if applicable)	X				
Comorbid conditions	X				
SAH characteristics	X				
Standard vital signs		X	X		
Intracranial pressure (if available)		X	X		
Cardiac output (TTE)		X	X		
Medium cerebral arteries flow velocities (TCD)		X	X		
Name/dosages of sedatives agents		X	X		
Biology (ABG, hematocrit, glucose)		X	X*		
Occurrence of vasospasm using usual CTA		X ←			→ X
Occurrence of DCI using usual MRI			X ←		→ X

Figure 2 Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) diagram. t₁: study start (PET/CT assessment), t₂: beginning of the period at risk of DCI, t_x: end of the period at risk for DCI, definitive MRI assessment of all delayed infarctions.¹⁸F-FDG PET/CT 18-fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography/Computer Tomography, MRI Magnetic Resonance Imaging, SAH subarachnoid hemorrhage, TTE Transthoracic Echocardiography, TCD Transcranial Doppler, ABG arterial blood gas, CTA Computer Tomography Angiogram and DCI delayed cerebral ischemia. (*ABG if arterial-line already in place)

During the screening period that begins after SAH diagnosis and ends with patient enrollment (no later than H72), the subject will be evaluated for suitability based on the inclusion and exclusion criteria. The study period will start with PET/CT assessment at D2 and will cover the period of time in which the subject may present DCI (D4±1 to D21±3). The end of the study for each subject will be defined as the last visit performed as part of the study, i.e. at D21±3 or at the date of premature discontinuation. The duration of participation to the study for every subject is expected to be approximately 3 weeks. The expected reasons for premature discontinuation from the study are the following: patient’s death or premature discharge from the hospital before D21 and premature withdrawal from participation to the study.

Study endpoints

The primary endpoint is the kinetic parameters assessment. We suspect that altered K1 will be associated statistically with DCI. Figure 3 illustrates the study procedure in this regard.



The secondary endpoints are the overlap of 1) regions with altered K_1 or K_i , spasmed arteries territories, and regions presenting DCI, 2) regions showing blood-brain-barrier dysfunction or altered perfusion and those presenting DCI.

Other data to be collected include the baseline demographic and disease characteristics, clinical data at dynamic ^{18}F -FDG PET/CT and at perfusion MRI assessment times (Table 1). These data will be documented by a trained research assistant on electronic case report forms (Ennov Clinical Suite, easy-to-use and secure software).

Given the fact that this interventional study presents minimal risks and constraints, we do not plan to implement specific safety endpoints.

Recruitment and feasibility

Both units involved in the proposed study accommodate all patients suffering from acute aneurysmal SAH in the formerly called "Languedoc-Roussillon" region. Therefore, Gui de Chauliac Montpellier University Hospital receives about 120 patients with aneurysmal SAH per year (for 2.700.000 inhabitants in the affected area). Based on our statistics, high risk for DCI population represents 80% of our hospital recruitment. Considering inclusion criteria, refusal, death and other exclusion motives, 35 patients will be enrolled in one year.

A research assistant will screen and enroll patients during office hours. Outside office hours and during weekends, physicians will fulfill this task. Prior to study start, all clinicians will be informed and trained on the study protocol and on data collection.

The PET/CT scanner is located in the nuclear medicine department, a floor above the ICU, and on the same floor as the intermediate care unit. The MRI scanner is located in the neuroradiology department, on the ground floor of the building. Patients transportation to the neuroradiology department for routine CT and MRI are performed daily by nurse anesthetist. Once patients are prepared for transfer, transportation time is less than 10 minutes. We therefore predict a similar transportation time and no further complication for transfer to the PET/CT scanner.

Table 1 Summary of collected data.

(a) Initial SAH characteristics	Glasgow outcome scale WFNS grade Presence of intraparenchymal hemorrhage Presence of intraventricular hemorrhage Modified Fisher score Need of external ventricular drain Type of aneurysm exclusion (coiling/clipping)
(b) Immediately before PET/CT	Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, SpO ₂ , temperature) Cardiac output Intracranial pressure and medium cerebral arteries flow velocities in transcranial Doppler Vasopressor use and dosage (if applicable) Sedation/Analgesia use and dosage (if applicable) Ventilatory parameters (if applicable) Hematocrit Arterial blood gas Glucose
(c) Immediately before Perfusion MRI	Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, SpO ₂ , temperature) Cardiac output Intracranial pressure and medium cerebral arteries flow velocities in transcranial Doppler Vasopressor use and dosage (if applicable) Sedation/Analgesia use and dosage (if applicable) Ventilatory parameters (if applicable) Arterial blood gas, (if arterial-line already in place)
(d) SAH Outcome	Vasospasm occurrence and description Delayed cerebral ischemia occurrence and description
(e) Others	Demographics Comorbids conditions Simplified Acute Physiologic Score II Any adverse events occurring after informed consent form signature

Ethics and consent

Ethic committee approval was obtained according to the French law [15] and the trial is registered on ClinicalTrials. The informed and written consent from every study participant will be obtained before enrollment. For patients in critical situations unable to give consent to participate (e.g. impaired consciousness), consent will be obtained from a relative or a legal representative.

Data analysis and statistics

Since the proposed study is exploratory, detailed and definitive analysis methods are yet to be developed. Below is described the general approach.

Data will be analyzed using JAVA, MATLAB, and C programming languages. Distribution of kinetic parameters will be presented for whole-brains, brain areas defined with SPM software, spasmed and not-spasmed arteries territories and DCI voxels as defined in the study design section. Mixed models taking into account spatial correlation and using the patient as the random factor will be used to analyse the secondary endpoints. Demographic quantitative data will be presented as medians and 25th-75th percentiles.

If there were premature discontinuation from the study as described above, the last MRI performed before discontinuation might be used for analysis.

Data handling

Three-dimensional maps of kinetic parameters, arterial territories, and ischemic lesions will be anonymized and stored separately in password-protected files. Only authorized personnel will gain access to the database. Electronic case report forms for other data collection will contain only trial numbers and no patient identifiers to

maintain confidentiality. Electronic data will be then recorded and systematically checked by build-in edit checks. The final study database will be available to all study investigators immediately after the database is locked. Aggregated trial results will be made available to the public by publication in a peer-reviewed journal.

Quality assurance and monitoring

The project will be monitored by a data monitoring committee delegated by the University Hospital of Montpellier. Monitoring will be performed by regular remote inspections and will conduct to written reports in order to verify the protocol adherence, to record efficacy endpoints or notify every potential side events related to the intervention.

Discussion

DCI is probably a multifactorial but certainly the most formidable complication of SAH. We suppose that it originates at least partly from early brain injury resulting in capillary defects. Early microperfusion alterations tend to be supported by evidences collected from animal models [10, 11] and few reports from patients also point in this direction [12, 16]. Our approach provides a singular systematic assessment of early microvasculature condition in patients. It relies on dynamic ^{18}F -FDG PET/CT, a method beyond compare to estimate brain perfusion and metabolism.

The main limitation of this pilot trial may lay in the relatively small number of included subjects, possibly resulting in low statistical power. However, the significant above-mentioned microperfusion modifications reported in the literature strongly suggest that they could nonetheless be detected in the conditions of this study, so that this latter would help identify risk factors and pathophysiological mechanisms of DCI.

The determination of factors predictive of DCI would have immediate implications regarding patient management, justifying intensive monitoring and proactive therapeutics. It would also permit identifying a subcategory of patients with a specific pathological evolution in future clinical trials, especially when testing therapeutic strategies.

Regarding the pathophysiology of DCI, a correlation between early microperfusion alteration and delayed ischemia would identify the microvasculature as a fundamental and yet underestimated agent in the mechanisms yielding this considerable and unpredictable complication. Moreover, detailed topographic description of secondary lesions in relation to arterial and arteriolar territories would help comprehend the interweaving of macro and microvascular components of DCI. Any finding in this respect would call for further explorations in humans, for example using superresolution echography [17] or optical microscopy to get longitudinal real time access to the meso and microscopic scales of the cerebral circulation.

Paralleling this trial, animal studies will allow to dive into detailed descriptions of DCI mechanisms. As a whole, a translational approach would provide insights into a large range of pathophysiological signatures of DCI, from molecular and cellular mechanisms to whole brain macro and microvascular changes, in animals and patients. Using clinical imaging tools to ensure that the cellular and molecular phenomena described in mice are accompanied by events occurring in human disease

would guarantee their relevance. The animal model could then be used to test new therapeutic targets, evaluated with a wide range of investigation methods, such as microCT scans, small animal MRIs, in vivo microscopy and histology. We expect this to be of particular interest in both the medical and scientific communities, and anticipate results of remarkable significance that should provide elements for transforming our understanding of the most dreadful complication of SAH, giving a glimpse of hope for future improvement in patients outcome.

Trial status

PREDISP study is active and currently recruiting.

Additional Files

Additional file 1 — SPIRIT Check-list

Additional file 2 — Informed consent forms (patient version 2.0)

Acknowledgements

The authors would like to thank all the involved departments from the Montpellier University Hospital and from the French National Center for Scientific Research (CNRS), for their assistance, their friendliness and their support in this clinical trial.

Funding

This study is sponsored by the University Hospital of Montpellier (191 av. du Doyen Giraud. 34295 Montpellier. France)

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Primary ethics approval and trial registration

Ethics approval from Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer 1 (CPP SOOM 1, Toulouse, France) with the registration number RECHMPL19-0408 (Protocol version 3.0 of April 29th, 2020). ClinicalTrials.gov NCT04356599. Any protocol modification will need ethics committee approval.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval for informed and written consent to participate prior to enrollment in the study (direct patient consent or obtained from a relative or a legal representative in case of disability)

Author's contributions

VS and KC designed the project. VS, OG, FBB, and KC designed the study protocol. All authors will be involved in data management. VS, PHL, YC, DMG and KC will perform data analysis. VS and KC wrote this manuscript.

Author details

¹Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (DAR C), Gui de Chauliac Montpellier University Hospital, Montpellier, France. ²IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France, Montpellier, France. ³Department of Neuroradiology, Gui de Chauliac Montpellier University Hospital, Montpellier, France. ⁴IMAG, CNRS, Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France. ⁵Nuclear Medicine Department, Montpellier University Hospital and PhyMedExp, INSERM - CNRS, Montpellier University, Montpellier, France.

References

- Connolly, E.S., Rabinstein, A.A., Carhuapoma, J.R., Derdeyn, C.P., Dion, J., Higashida, R.T., Hoh, B.L., Kirkness, C.J., Naidech, A.M., Ogilvy, C.S., Patel, A.B., Thompson, B.G., Vespa, P., on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (6), 1711–1737. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
- Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., Rischmiller, J., collaborators, I., et al. doi:10.1016/S1474-4422(09)70080-8
- Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., Nowbakht, P., Roux, S., Kassell, N.: Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke* (6), 1463–1469. doi:10.1161/STROKEAHA.111.648980
- Ayling, O.G., Ibrahim, G.M., Alotaibi, N.M., Gooderham, P.A., Macdonald, R.L.: Dissociation of Early and Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* (12), 2945–2951. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014794

5. Vergouwen, M.D.I., Vermeulen, M., Gijn, J.v., Rinkel, G.J.E., Wijdicks, E.F., Muizelaar, J.P., Mendelow, A.D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K.G., Macdonald, R.L., Diringer, M.N., Broderick, J.P., Dreier, J.P., Roos, Y.B.W.E.M.: Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke* (10), 2391–2395. doi:[10.1161/STROKEAHA.110.589275](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275)
6. Rowland, M.J., Hadjipavlou, G., Kelly, M., Westbrook, J., Pattinson, K.T.S.: Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British Journal of Anaesthesia* (3), 315–329. doi:[10.1093/bja/aes264](https://doi.org/10.1093/bja/aes264)
7. D'Abbondanza, J.A., Ai, J., Lass, E., Wan, H., Brathwaite, S., Tso, M.K., Lee, C., Marsden, P.A., Macdonald, R.L.: Robust effects of genetic background on responses to subarachnoid hemorrhage in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (11), 1942–1954. doi:[10.1177/0271678X15612489](https://doi.org/10.1177/0271678X15612489)
8. Kamp, M.A., Dibué, M., Sommer, C., Steiger, H.-J., Schneider, T., Hänggi, D.: Evaluation of a Murine Single-Blood-Injection SAH Model. *PLoS ONE* (12), 114946. doi:[10.1371/journal.pone.0114946](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114946)
9. Hall, C.N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N.B., Mishra, A., Sutherland, B.A., O'Farrell, F.M., Buchan, A.M., Lauritzen, M., Attwell, D.: Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* (7494), 55–60. doi:[10.1038/nature13165](https://doi.org/10.1038/nature13165)
10. Friedrich, B., Müller, F., Feiler, S., Schöller, K., Plesnila, N.: Experimental Subarachnoid Hemorrhage Causes Early and Long-Lasting Microarterial Constriction and Microthrombosis: An *in-vivo* Microscopy Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (3), 447–455. doi:[10.1038/jcbfm.2011.154](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.154)
11. El Amki, M., Dubois, M., Lefevre-Scelles, A., Magne, N., Roussel, M., Clavier, T., Guichet, P.-O., Gérardin, E., Compère, V., Castel, H.: Long-Lasting Cerebral Vasospasm, Microthrombosis, Apoptosis and Paravascular Alterations Associated with Neurological Deficits in a Mouse Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Molecular Neurobiology* (4), 2763–2779. doi:[10.1007/s12035-017-0514-6](https://doi.org/10.1007/s12035-017-0514-6)
12. Russin, J.J., Montagne, A., D'Amore, F., He, S., Shiroishi, M.S., Rennert, R.C., Depetris, J., Zlokovic, B.V., Mack, W.J.: Permeability imaging as a predictor of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (6), 973–979. doi:[10.1177/0271678X18768670](https://doi.org/10.1177/0271678X18768670)
13. Sabri, M., Ai, J., Lakovic, K., D'abbondanza, J., Ildigwe, D., Macdonald, R.L.: Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*, 26–37. doi:[10.1016/j.neuroscience.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.002)
14. Ben Bouallègue, F., Vauchot, F., Mariano-Goulart, D.: Comparative assessment of linear least-squares, nonlinear least-squares, and Patlak graphical method for regional and local quantitative tracer kinetic modeling in cerebral dynamic ¹⁸F-FDG PET. *Medical Physics* (3), 1260–1271. doi:[10.1002/mp.13366](https://doi.org/10.1002/mp.13366)
15. Toulouse, E., Masseguin, C., Lafont, B., McGurk, G., Harbann, A., A Roberts, J., Granier, S., Dupeyron, A., Bazin, J.E.: French legal approach to clinical research. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* (6), 607–614. doi:[10.1016/j.accpm.2018.10.013](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.10.013)
16. Shimoda, M., Hoshikawa, K., Shiramizu, H., Oda, S., Yoshiyama, M., Osada, T., Matsumae, M.: Early infarction detected by diffusion-weighted imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica* (7), 1197–1205. doi:[10.1007/s00701-010-0640-7](https://doi.org/10.1007/s00701-010-0640-7)
17. Couture, O., Hingot, V., Heiles, B., Muleki-Seya, P., Tanter, M.: Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 65(8), 1304–1320 (2018). doi:[10.1109/TUFFC.2018.2850811](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2850811)

III. Résultats préliminaires

III.1 Constat de faisabilité

Le criblage des patient.es admis dans les services de réanimation et de surveillance continue de l'hôpital Gui de Chauliac dans les suites d'une HSA a débuté le 06/07/2020. Au 26/08/2021, 144 patient.es ont été évalués pour inclusion dans PREDISP (Figure III. 1). Parmi les 86 d'entre-eux/elles présentant une HSA à haut risque d'évoluer vers une ICR (score de Fisher modifié 3 ou 4), 1 ne présentait pas un critère d'inclusion (anévrisme non sécurisé). 34 patient.es présentaient au moins un critère d'exclusion (contre-indication médicale chez 33 patient.es, absence des registres de l'Assurance Maladie pour 1 patient.e). Le consentement des personnes de confiance de 5 patient.es a été refusé. La TEPd n'a pu être réalisée chez 32 patient.es en raison de contraintes techniques. Ainsi, 14 patient.es ont jusqu'ici été inclus.es dans l'étude.

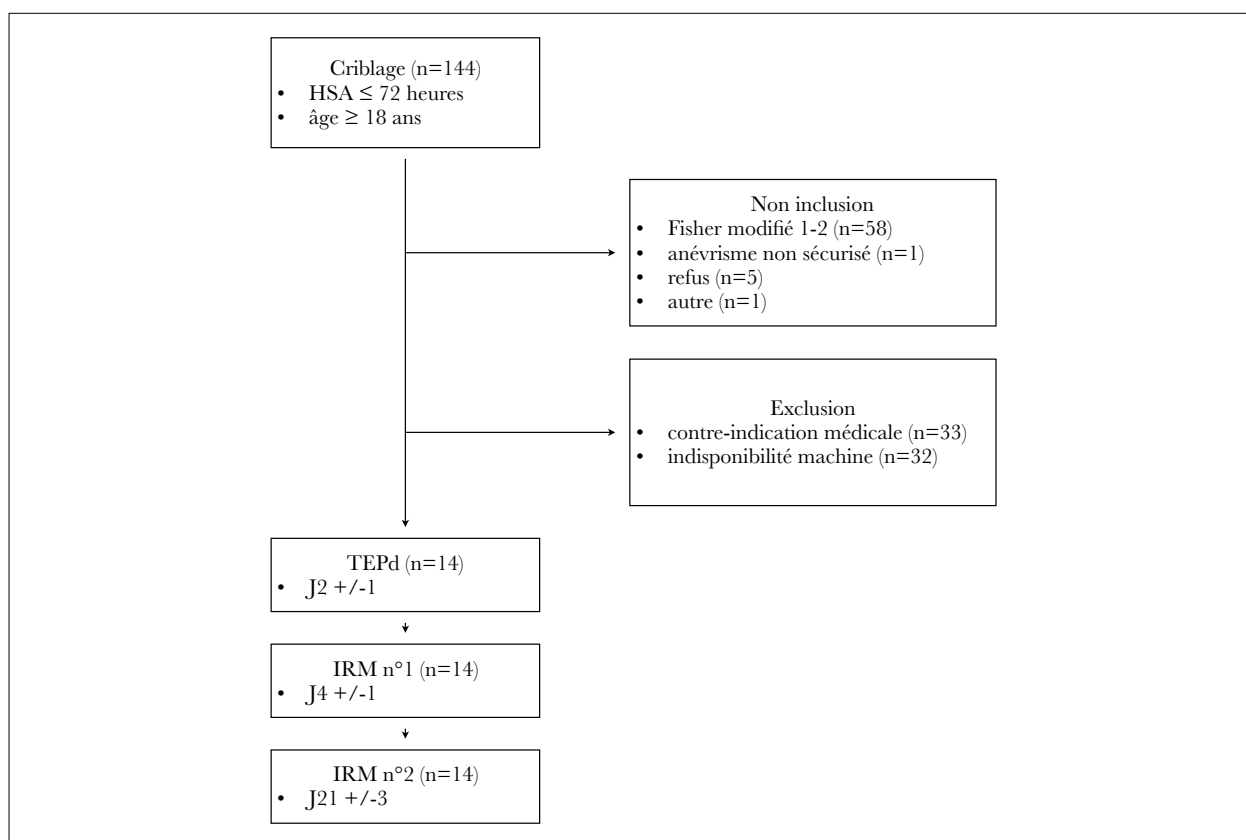


Figure III.1 Diagramme de flux de l'étude PREDISP au 26/08/2021.

Ces données permettent de valider la construction de l'étude. Le taux de non inclusion est faible (7,5%), et les impossibilités techniques d'inclusion (37%) correspondent principalement aux indisponibilités machines, notamment les samedi et dimanche. L'instabilité hémodynamique, respiratoire, ou l'état neurologique très dégradé représentent la plupart des contre-indications médicales à la réalisation des examens à la phase aiguë de l'HSA. Aucun incident n'a été relevé au cours des TEPd ou IRM effectuées dans le cadre de PREDISP. Les résultats préliminaires ainsi obtenus ont permis de mettre en place une procédure d'analyse, désormais utilisable en routine pour visualiser les cartographies microparamétriques et IRM.

III.2 Cartographies microparamétriques

La procédure d'analyse, dont les principales étapes sont brièvement présentées ci-après, fait appel à un programme développé par le docteur Florentin KUCHARCZAK. Afin de faciliter le placement de régions d'intérêt et de naviguer dans le même espace au sein des volumes des différentes modalités, les données de TEPd et d'IRM sont tout d'abord recalées sur l'atlas de référence de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI), largement validé, à l'aide de certaines fonctions développées pour le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping). Pour résoudre le modèle pharmacocinétique multicompartimental, les courbes de l'activité au cours du temps sont extraites, d'une part des deux carotides internes, correspondant à la fonction d'entrée plasmatique, et d'autre part des voxels cérébraux. L'estimation des microparamètres cinétiques k_j se repose sur la minimisation itérative d'une fonction de coût faisant intervenir le modèle pharmacocinétique. Par la résolution de ce modèle non linéaire, k_1 est directement dérivé, et une cartographie peut ensuite être construite (Figure III.2). L'utilisation de masques permet de segmenter substance grise et blanche, mais aussi les différentes régions anatomiques cérébrales.

L'analyse préliminaire des données obtenues permet tout d'abord de valider la procédure d'analyse. En effet, les valeurs calculées pour les constantes de vitesses k_j sont compatibles avec les données de la littérature, notamment $k_1 \approx 10^{-1} \text{ml.g}^{-1}\text{mn}^{-1}$, avec des valeurs supérieures dans la substance grise comparées à la substance blanche (Phelps,

1981). Ensuite, les lésions précoces identifiées en IRM (séquences pondérées en diffusion) semblent présenter une constante k_1 altérée, fournissant un contrôle positif à l'identification de lésions en TEPd (Figure III.2, Tableau III.1). La segmentation de lésions corticales en hypersignal de diffusion met ainsi en évidence une diminution de k_1 , en comparaison de régions corticales contralatérales de volume proche, et *a priori* saines.

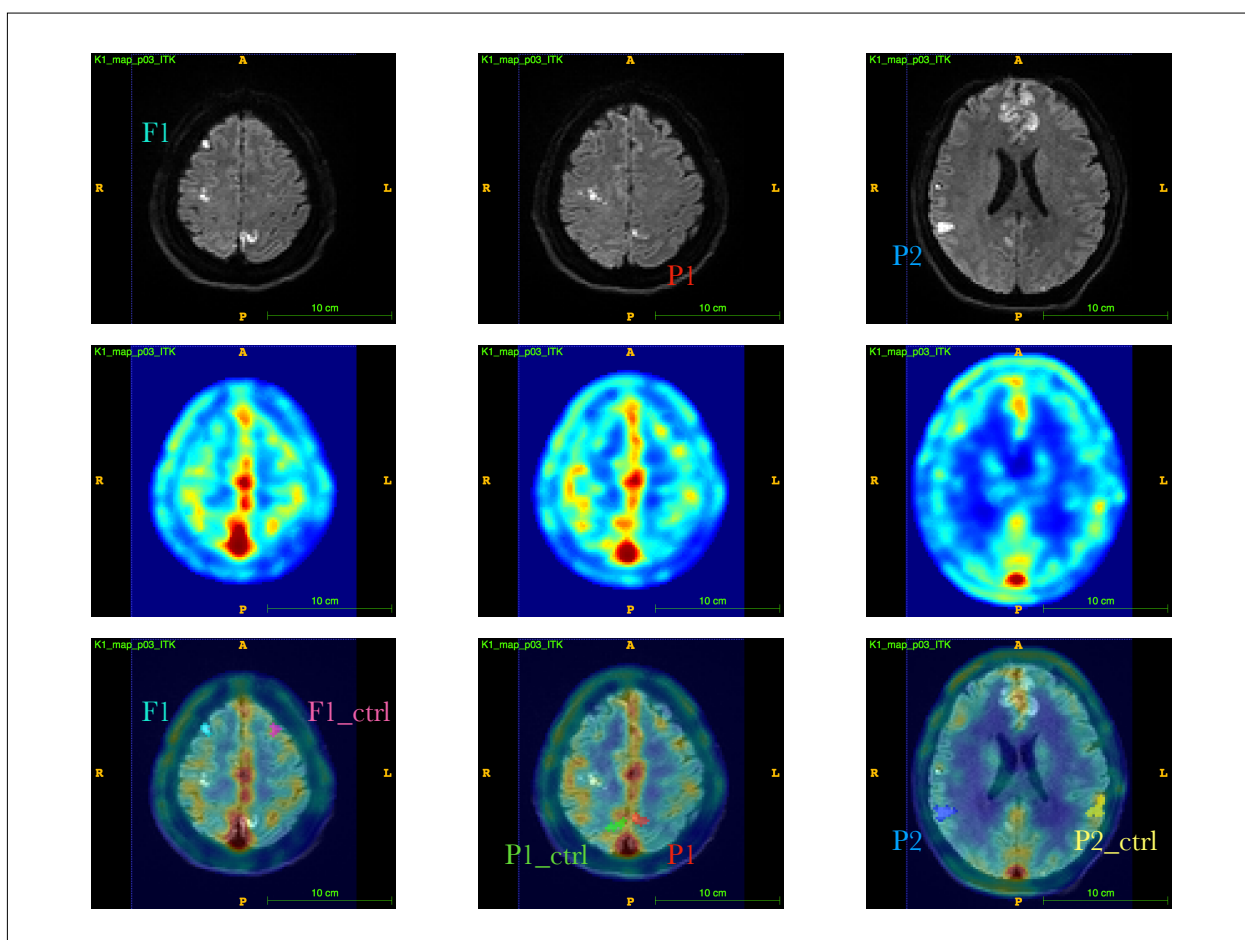


Figure III.2 Cartographies microparamétriques et IRM

Les données sont explorables *via* des cartographies tridimensionnelles du microparamètre k_1 (milieu), recalées dans l'espace MNI, espace partagé par acquisitions IRM (haut). Cette approche permet de segmenter, ici manuellement, des lésions corticales, présentes à J3 dans cet exemple (F1, P1, P2), ainsi que des régions corticales contralatérales saines (F1_ctrl, P1_ctrl, P2_ctrl), afin d'y mesurer les valeurs de k_1 , présentées dans le tableau III.1.

Au stade actuel de l'étude, aucun.e patient.e n'a présenté d'ischémie cérébrale retardée ; le nombre d'inclusions semble trop faible pour discuter de son incidence dans notre population d'étude. Nous supposons que la poursuite de PREDISP permettra d'apporter des éléments de réponse à notre hypothèse physiopathologique, et accompagnons ce travail d'une étude préclinique.

ROI	Nombre de voxels	Volume (mm ³)	k ₁ (moyenne) (ml/g/mn)	k ₁ (déviati on standard)	Signal de diffusion (moyenne)	Signal de diffusion (déviati on standard)
F1	16	128	0.26485	0.0185876	402.188	231.166
F1_ctrl	16	128	0.39429	0.0329536	262.312	69.6388
P1	23	184	0.35709	0.0684239	371,000	117.012
P1_ctrl	24	192	0.40711	0.0594949	310.917	42.1436
P2	37	296	0.26097	0.0304179	558.216	198.288
P2_ctrl	37	296	0.37691	0.0490694	271.486	40.1446

Tableau III.1 Constante de vitesse k₁ et lésions corticales.

Les valeurs du microparamètre k₁ peuvent être extraites de régions d'intérêt, ici correspondant à celles présentées dans la Figure III.2. Il apparaît que la valeur de k₁ dans les zones identifiées en hypersignal de diffusion comme lésées est plus faible que celle des régions corticales contralatérales saines.

IV. Conclusion et perspectives

La construction théorique de l'étude PREDISP a permis de formaliser une hypothèse physiopathologique précise, selon laquelle une atteinte microcirculatoire précoce mènerait à la constitution de lésions ischémiques secondaires. Sa mise en place a créé une dynamique entre les départements d'anesthésie-réanimation, médecine nucléaire, et radiologie diagnostique. Les résultats préliminaires valident l'approche en IRM et TEPd pour détecter des lésions tissulaires et les anomalies perfusionnelles associées. L'étude se poursuit actuellement, et le financement obtenu permettra l'inclusion de 35 patient.es.

Dans le but de tester plus avant notre hypothèse physiopathologique, nous avons mis en place un modèle préclinique d'HSA chez la souris. Les détails expérimentaux dépassent le cadre de ce manuscrit, mais il nous semble tout de même pertinent de présenter quelques résultats préliminaires illustrant notre recherche transversale. La Figure IV.1 présente le réseau vasculaire au sein d'un cerveau entier rendu transparent par technique histologique. Cette approche permettra de caractériser l'intégralité du réseau vasculaire, des artères aux capillaires sans biais de sélection anatomique, après HSA. La Figure IV.2 présente la mesure du flux microvasculaire avant, pendant, et après induction expérimentale d'une HSA. L'atteinte microcirculatoire est ici clairement visible, avec une chute de la vitesse des hématies au moment de l'induction, puis une répartition hétérogène des vitesses dans les différentes populations capillaires. Cette méthode permettra l'étude longitudinale de l'évolution du flux microvasculaire et de ses répercussions parenchymateuses *in vivo*. Enfin, la Figure IV.3 présente des acquisitions en IRM après HSA expérimentale, et permet de visualiser les complications fréquentes de l'HSA. Cela permettra un suivi non invasif à l'échelle du cerveau entier des répercussions de l'HSA. L'étude multimodale dans un modèle animal permettra ainsi une caractérisation extensive multi-échelle, fonctionnelle et anatomo-histologique, des répercussions microvasculaires, microcirculatoires et parenchymateuses d'une HSA expérimentale. La mise en perspective des résultats attendus avec ceux de l'étude PREDISP permettra d'affiner les concepts utilisés pour modéliser l'ICR.

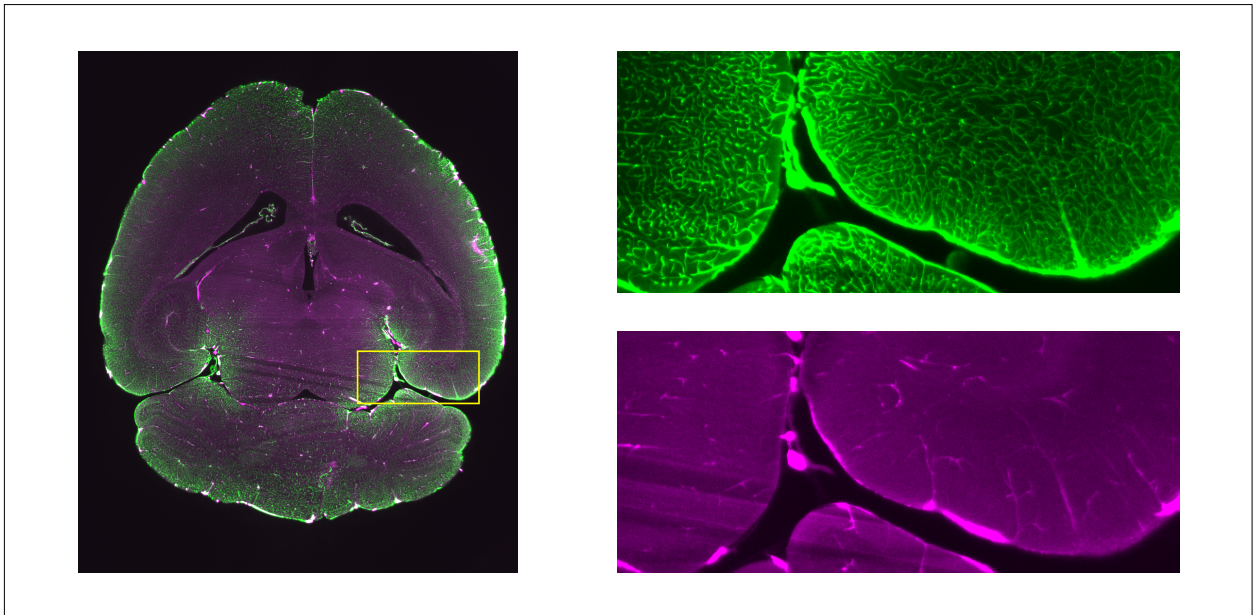


Figure IV.1 Histologie du réseau vasculaire dans un modèle murin.

L'utilisation de techniques d'histologie permet d'étudier l'ensemble du réseau vasculaire, à toutes ses échelles, sans biais anatomique. Ici, un exemple de cerveau de souris rendu transparent, après immunomarquage de l'endothélium (vert, anti-podocalyxine et anti-CD31), et des cellules musculaires lisses (magenta, aSMA).

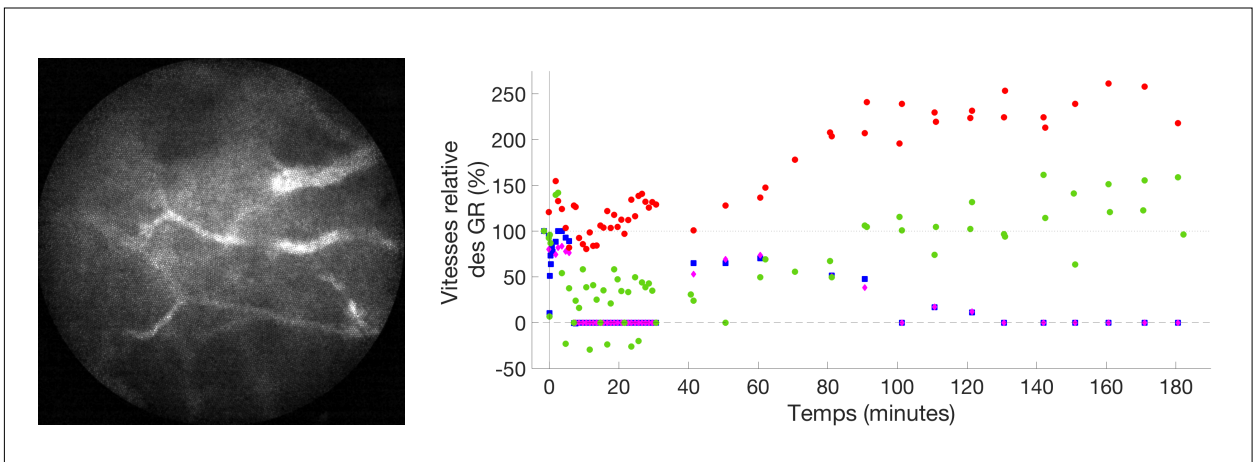


Figure IV.2 Mesure du flux microvasculaire dans un modèle murin.

L'utilisation de techniques de microscopie optique *in vivo* permet de mesurer la vitesse des hématies dans le réseau microvasculaire. À gauche, un exemple d'acquisition en microscopie de fluorescence confocale obtenue chez une souris anesthésiée, après injection intraveineuse de fluorophore. À droite, la vitesse relative des globules rouges (GR) avant, pendant ($t=0$), et après induction expérimentale d'une HSA. L'évolution des vitesses met en évidence une importante hétérogénéité de flux, certains vaisseaux voyant les hématies à l'arrêt, et d'autres en hyperdépôt.

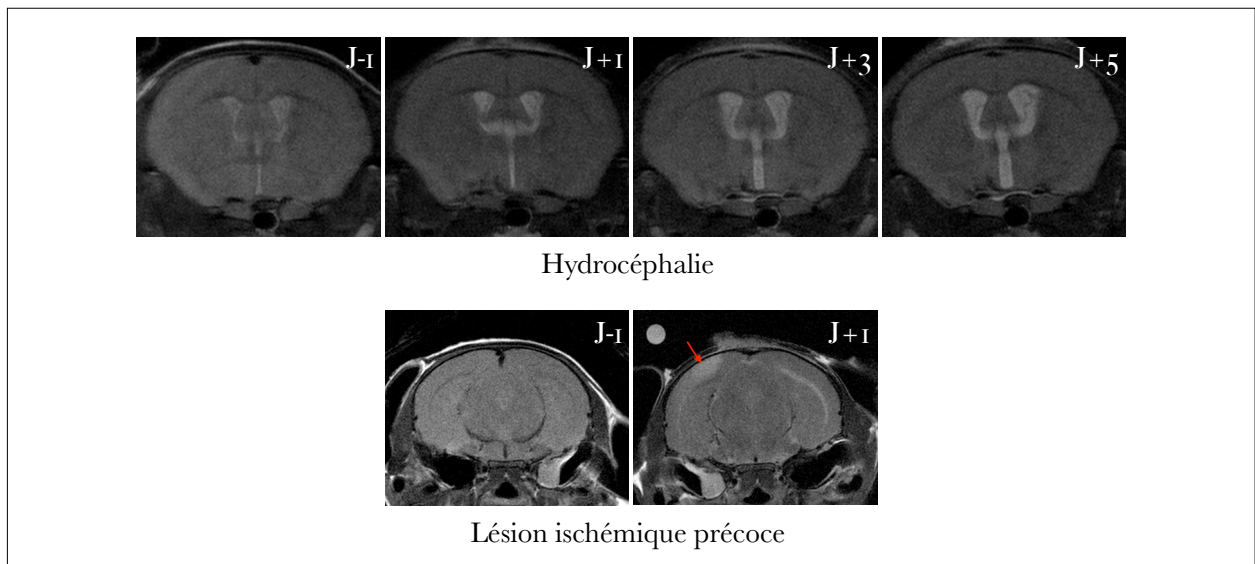


Figure IV.3 Étude longitudinale en IRM dans un modèle murin

L'utilisation de l'IRM dans le modèle animal permet un suivi longitudinal non invasif après HSA expérimentale (J0). Ici, les complications classiques de l'HSA, à savoir la constitution d'une hydrocéphalie et de lésions ischémiques précoces, sont détectées avec cette approche.

L'articulation de la pratique médicale et de l'ensemble de ces travaux de recherche clinique et préclinique se fera au cours des prochaines années dans le cadre d'un CCA-Inserm-Bettencourt, optimisant le partage du temps entre ces activités et apportant un financement substantiel. Au delà de la thématique spécifique de l'ICR dans l'HSA, nous espérons que cette approche permettra de mener une recherche scientifique de qualité, guidée par des problématiques médicales.

Bibliographie

- Anzabi, M., Angleys, H., Aamand, R., Ardalan, M., Mouridsen, K., Rasmussen, P.M., Sørensen, J.C.H., Plesnila, N., Østergaard, L., and Iversen, N.K. (2019). Capillary flow disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage: A contributor to delayed cerebral ischemia? *Microcirculation* 26, e12516.
- Ayling, O.G.S., Ibrahim, G.M., Alotaibi, N.M., Gooderham, P.A., and Macdonald, R.L. (2016). Dissociation of Early and Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 47, 2945–2951.
- Ben Bouallègue, F., Vauchot, F., and Mariano-Goulart, D. (2019). Comparative assessment of linear least-squares, nonlinear least-squares, and Patlak graphical method for regional and local quantitative tracer kinetic modeling in cerebral dynamic ¹⁸F-FDG PET. *Medical Physics* 46, 1260–1271.
- Chalard, K., Szabo, V., Pavillard, F., Djanikian, F., Dargazanli, C., Molinari, N., Manna, F., Costalat, V., Chanques, G., and Perrigault, P.-F. (2021). Long-term outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage requiring mechanical ventilation. *PLOS ONE* 16, e0247942.
- Cinotti, R., Putegnat, J.-B., Lakhal, K., Desal, H., Chenet, A., Buffenoir, K., Frasca, D., Allaouchiche, B., Asehnoune, K., and Rozec, B. (2019). Evolution of neurological recovery during the first year after subarachnoid haemorrhage in a French university centre. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 38, 251–257.
- El Amki, M., Dubois, M., Lefevre-Scelles, A., Magne, N., Roussel, M., Clavier, T., Guichet, P.-O., Gérardin, E., Compère, V., and Castel, H. (2018). Long-Lasting Cerebral Vasospasm, Microthrombosis, Apoptosis and Paravascular Alterations Associated with Neurological Deficits in a Mouse Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Mol Neurobiol* 55, 2763–2779.
- Foreman, B. (2016). The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *Journal of Clinical Neurophysiology* 33, 174–182.
- Friedrich, B., Müller, F., Feiler, S., Schöller, K., and Plesnila, N. (2012). Experimental Subarachnoid Hemorrhage Causes Early and Long-Lasting Microarterial Constriction and Microthrombosis: An in-vivo Microscopy Study. *J Cereb Blood Flow Metab* 32, 447–455.
- Galea, J.P., Dulhanty, L., and Patel, H.C. (2017). Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke* 48, 2958–2963.
- Hall, C.N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N.B., Mishra, A., Sutherland, B.A., O’Farrell, F.M., Buchan, A.M., Lauritzen, M., and Attwell, D. (2014). Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 508, 55–60.

Hartmann, D.A., Berthiaume, A.-A., Grant, R.I., Harrill, S.A., Koski, T., Tieu, T., McDowell, K.P., Faino, A.V., Kelly, A.L., and Shih, A.Y. (2021). Brain capillary pericytes exert a substantial but slow influence on blood flow. *Nat Neurosci*.

Heiss, W.-D., Pawlik, G., Herholz, K., Wagner, R., Göldner, H., and Wienhard, K. (1984). Regional Kinetic Constants and Cerebral Metabolic Rate for Glucose in Normal Human Volunteers Determined by Dynamic Positron Emission Tomography of [¹⁸F]-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 4, 212–223.

Jespersen, S.N., and Østergaard, L. (2012). The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity, and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 32, 264–277.

Kouzmina, E., Marotta, T.R., Abrahamson, S., Schweizer, T.A., Spears, J., et al. (2016). Functional Outcome After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Study and Systematic Literature Review. *Neurocritical Care* 25, 338–350.

Macdonald, R.L. (2014). Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology* 10, 44–58.

Macdonald, R.L., Kassell, N.F., Mayer, S., Ruefenacht, D., Schmiedek, P., Weidauer, S., Frey, A., Roux, S., and Pasqualin, A. (2008). Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1). *Stroke* 39, 3015–3021.

Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., et al. (2011). Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *The Lancet Neurology* 10, 618–625.

Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., Vajkoczy, P., Wanke, I., Bach, D., Frey, A., et al. (2012). Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke* 43, 1463–1469.

Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., and Rischmiller, J. (2009). Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology* 8, 427–433.

Nieuwkamp, D.J., Setz, L.E., Algra, A., Linn, F.H., de Rooij, N.K., and Rinkel, G.J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 8, 635–642.

de Oliveira Manoel, A.L., Mansur, A., Silva, G.S., Germans, M.R., Jaja, B.N.R.,

Østergaard, L., Aamand, R., Karabegovic, S., Tietze, A., Blicher, J.U., Mikkelsen, I.K., Iversen, N.K., Secher, N., Engedal, T.S., Anzabi, M., et al. (2013). The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* *33*, 1825–1837.

Pennings Frederik A., Bouma Gerrit J., and Ince Can (2004). Direct Observation of the Human Cerebral Microcirculation During Aneurysm Surgery Reveals Increased Arteriolar Contractility. *Stroke* *35*, 1284–1288.

Phelps, M.E. (1981). Positron computed tomography studies of cerebral glucose metabolism in man: Theory and application in nuclear medicine. *Seminars in Nuclear Medicine* *11*, 32–49.

Phelps, M.E., Huang, S.C., Hoffman, E.J., Selin, C., Sokoloff, L., and Kuhl, D.E. (1979). Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Annals of Neurology* *6*, 371–388.

Rowland, M.J., Hadjipavlou, G., Kelly, M., Westbrook, J., and Pattinson, K.T.S. (2012). Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British Journal of Anaesthesia* *109*, 315–329.

Schwartz, C., Pfefferkorn, T., Ebrahimi, C., Ottomeyer, C., Fesl, G., Bender, A., Straube, A., Pfister, H.-W., Heck, S., Tonn, J.-C., et al. (2017). Long-term Neurological Outcome and Quality of Life after World Federation of Neurosurgical Societies Grades IV and V Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in an Interdisciplinary Treatment Concept. *Neurosurgery* *80*, 967–974.

Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Rosiers, M.H.D., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., and Shinohara, M. (1977). The [14c]deoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization: Theory, Procedure, and Normal Values in the Conscious and Anesthetized Albino Rat. *Journal of Neurochemistry* *28*, 897–916.

Suarez, J.I. (2006). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine* *10*.

Udy, A.A., Vlastic, C., Saxby, E.R., Cohen, J., Delaney, A., Flower, O., Anstey, M., Bellomo, R., Cooper, D.J., and Pilcher, D.V. (2017). Subarachnoid Hemorrhage Patients Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand: A Multicenter Cohort Analysis of In-Hospital Mortality Over 15 Years. *Critical Care Medicine* *45*, e138–e145.

Vergouwen, M.D.I., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G.J.E., Wijdicks, E.F., Muizelaar, J.P., Mendelow, A.D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K.G., et al. (2010). Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies: Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke* *41*, 2391–2395.

Yang, X., Chen, X., Lu, J., Zhou, C., Han, J., and Chen, C. (2018). In vivo observation of cerebral microcirculation after experimental subarachnoid hemorrhage in mice. *Neural Regen Res* *13*, 456–462.

Yemisci, M., GURSOY-OZDEMIR, Y., VURAL, A., CAN, A., TOPALKARA, K., and DALKARA, T. (2009). Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nature Medicine* *15*, 1031–1037.

Zheng, Z., Chopp, M., and Chen, J. (2020). Multifaceted roles of pericytes in central nervous system homeostasis and disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* *40*, 1381–1401.

(2014). *Nuclear medicine physics: a handbook for teachers and students* (Vienna: International Atomic Energy Agency).

Serment

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

RÉSUMÉ

L'hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale (HSA) est un accident vasculaire cérébral grave du sujet jeune. Le pronostic à long terme est sombre, près de 50% des patient.es évoluant vers le décès ou une situation de handicap sévère. Le saignement initial conditionne les lésions cérébrales précoces, motivant une prise en charge en unité de soins critiques, ainsi que le risque d'apparition de lésions ischémiques cérébrales retardées (ICR) 3 à 21 jours plus tard. Si l'ICR présente une incidence élevée de l'ordre de 30% et double le risque d'évolution défavorable, sa physiopathologie est mal comprise. Longtemps considérée comme conséquence d'un vasospasme, les données d'études cliniques et précliniques orientent désormais vers une origine plurifactorielle gravitant autour d'atteintes microvasculaires.

Ce travail vise à évaluer l'hypothèse d'une dysfonction microcirculatoire précoce aboutissant plus tardivement à la constitution d'ICR. Pour ce faire, nous avons mis en place une étude clinique prospective monocentrique permettant, chez 35 patient.es présentant une HSA à haut risque d'ICR, d'évaluer la perfusion cérébrale précoce après rupture d'anévrisme, en tirant partie de la tomographie dynamique par émission de positons au (F18)2-fluoro-2-désoxy-D-glucose. Les cartographies microparamétriques présentant la perfusion régionale peuvent ensuite être comparées de manière quantitative avec des cartographies lésionnelles précoces et tardives effectuées en imagerie par résonance magnétique nucléaire.

Des résultats préliminaires sont présentés. À ce jour, 144 patient.es ont été évalué.es dans le cadre de l'étude. Parmi les 86 présentant une HSA à haut risque d'ICR, 14 ont été inclus.es. Les exclusions sont liées en proportions égales aux contre-indications médicales à la réalisation des examens et aux contraintes techniques liées aux disponibilités des appareils d'imagerie. L'analyse préliminaire des cartographies microparamétriques confirme la détection d'une altération de la perfusion cérébrale dans les régions corticales précocement lésées. Aucun.e patient.e inclus.e n'a présenté d'ICR.

Ce travail se poursuit actuellement par de nouvelles inclusions. Il est complété par une étude préclinique dans un modèle murin, permettant d'étendre les mesures aux débits capillaires et dysfonctions cellulaires avec une haute résolution spatiale et temporelle. Nous proposons qu'une telle approche transversale permettra de tester et affiner les modèles physiopathologiques de la pathogénèse de l'ICR dans l'HSA.

MOTS-CLÉS : hémorragie sous-arachnoïdienne, ischémie cérébrale retardée, tomographie dynamique par émission de positons, microcirculation cérébrale