



HAL
open science

Description de la cinétique des endothélines, des angiopoïétines et du 5-méthoxytryptophane dans une cohorte de patients hospitalisés pour une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme

Gwénaëlle Genetier

► **To cite this version:**

Gwénaëlle Genetier. Description de la cinétique des endothélines, des angiopoïétines et du 5-méthoxytryptophane dans une cohorte de patients hospitalisés pour une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04782054

HAL Id: dumas-04782054

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04782054v1>

Submitted on 14 Nov 2024

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 - NoDerivatives 4.0 International License

Description de la cinétique des endothélines, des angiopoïétines et du 5-méthoxytryptophane dans une cohorte de patients hospitalisés pour une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme.

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le **4 Octobre 2024** à 15h30

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Gwénaëlle GENETIER

Née le 03/12/1995 à BOURGOIN-JALLIEU (38)

La composition du jury est la suivante :

Président : . Professeur Emmanuel SAMAIN

Directeur de la thèse : . Docteur Laurent CARTERON

Juges : . Professeur Guillaume BESCH

. Professeur Sébastien PILI-FLOURY

. Professeur Laurent THINES

Description de la cinétique des endothélines, des angiopoïétines et du 5-méthoxytryptophane dans une cohorte de patients hospitalisés pour une hémorragie sous-arachnoïdiennes par rupture d'anévrisme.

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le **4 Octobre 2024** à 15h30

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Gwénaëlle GENETIER

Née le 03/12/1995 à BOURGOIN-JALLIEU (38)

La composition du jury est la suivante :

Président : . Professeur Emmanuel SAMAIN

Directeur de la thèse : . Docteur Laurent CARTERON

Juges : . Professeur Guillaume BESCH

. Professeur Sébastien PILI-FLOURY

. Professeur Laurent THINES

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	P PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI	DIRECTEUR DES ETUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	
DEPARTEMENT MEDECINE		
	PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
	PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MEDECINE
	PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
	PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE
DEPARTEMENT PHARMACIE		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE		
	BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
DEPARTEMENT ODONTOLOGIE		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
	PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE		
	ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE		
	CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE - MONTBELAIRD) (MCF)	
	YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE		
	GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
	JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE

COORDINATEURS

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT
DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MEDECINE

PROFESSEUR LAURENT TATU

COORDINATEURS

DOCTEUR PHILIPPE MERCET

RELATIONS INTERNATIONALES

PROFESSEUR KATY JEANNOT

COORDINATEURS

DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)

ALUMNI-USB

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER

COORDINATEUR

PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)

PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

– PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE (DISPONIBILITE)
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLoux	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE

M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Julie	GIUSTINIANI	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	MARX	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE (DISPONIBILITE)
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	WINISZEWSKI	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Hélène	BIGEARD- JOUFFROY	MCF associé PARODONTOLOGIE
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoît	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
Mme	Catherine	GAY	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Christine	ROMAGNA	PR associé CHIRURGIE ORAL
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE (DISPONIBILITE)
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélie	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	PHARMACIE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MEDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTE
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIEE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaelle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Mise à jour 17/06/2024

Dédicaces aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Emmanuel SAMAIN, président de ce jury, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'avoir toujours été à l'écoute lors de nos entretiens annuels. Merci pour toutes vos explications au cours de cet internat et pour votre bienveillance toutes ces années. Votre sagesse, votre calme et votre bienveillance seront pour moi des modèles dans ma pratique future. Veuillez trouver ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Sébastien PILI-FLOURY, membre de ce jury, votre présence au sein de ce jury constitue pour moi un grand honneur. Merci pour tous vos enseignements lors des cours et des gardes de réanimation. Veuillez trouver ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Guillaume BESCH, membre de ce jury, merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour ton accueil, pour ta bienveillance, pour ta confiance et pour toutes tes enseignements lors des cours ou de mes passages en stage de CTCV. Trouve ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Laurent THINES, membre de ce jury, votre présence au sein de ce jury constitue pour moi un honneur. Merci d'avoir accepté d'apporter votre expertise sur ce sujet. Veuillez trouver ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Laurent CARTERON, directeur de cette thèse, merci de nous avoir fait l'honneur de nous accompagner dans l'élaboration de ces thèses avec Matthieu. Merci de nous avoir proposé un sujet très intéressant et vaste à découvrir qui a su aiguïser notre curiosité. Merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils et d'avoir en plus réalisé les statistiques de ces résultats. J'espère que tu trouveras ici tout mon respect et toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Nicolas VODOVAR et à ses équipes de l'INSERM de l'hôpital Lariboisière, merci d'avoir réalisé l'ensemble de ces dosages. Cette thèse n'aurait tout simplement pas pu exister sans vous. J'espère que vous trouverez ici des résultats vous permettant de poursuivre vos recherches.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, 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 sont 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 !

Table des matières

1.	<i>Introduction</i>	29
1.1	Hémorragie sous arachnoïdienne	29
1.2	Vasospasme et Ischémie cérébrale retardée	29
1.3	Physiopathologie du vasospasme	30
1.4	Rationnel	31
2.	<i>Marqueurs Biochimiques</i>	32
2.1	Endothélines 1 et 3	32
2.1.1	<i>Physiologie des endothélines</i>	33
2.1.1.1	Biosynthèse des endothélines	33
2.1.1.2	Les récepteurs de l'endothéline	34
2.1.2	<i>Endothélines dans l'AVC ischémique</i>	35
2.1.3	<i>Rôle de ET-1 et de ses récepteurs dans le vasospasme cérébral après HSA</i>	36
2.1.4	<i>Micro vasospasmes après HSA expérimentale</i>	37
2.2	Angiopoïétines 1 et 2	37
2.2.1	<i>Physiologie et physiopathologie vasculaire</i>	38
2.2.1.1	Physiologie de Ang-2	38
2.2.1.2	Rôle de Ang-2 en pathologie	40
2.2.1.2.1	Dans l'inflammation	40
2.2.1.2.2	Dans les pathologies cardiovasculaires	40
2.2.1.3	Les mécanismes moléculaires d'action de Ang-2	41
2.2.1.3.1	Voie Tie2 dépendante	41
2.2.1.3.2	Voie Tie2 indépendante	42
2.2.2	<i>Angiopoïétines et hémorragies sous arachnoïdiennes</i>	42
2.2.3	<i>Interactions entre les angiopoïétines et les endothélines</i>	43
2.3	5-Methoxytryptophane	46
3	<i>Hypothèses</i>	48
4	<i>Matériel et Méthodes</i>	48
4.1	Design de l'étude	48
4.2	Population étudiée	49

4.3	Objectif principal et objectifs secondaires.....	49
4.4	Critères d'évaluation et données recueillies	50
4.5	Principes de prise en charge thérapeutique.....	50
4.6	Collecte des échantillons et constitution de la plasmathèque	51
4.7	Les dosages des biomarqueurs	52
4.8	Analyses statistiques.....	53
5	<i>Résultats</i>	54
5.1	Description de la population.....	54
5.2	Critère de jugement principal	58
5.3	Critères de jugement secondaires	65
6	<i>Discussion</i>	66
7	<i>Conclusion</i>	68
8	<i>Références Bibliographiques</i>	69
Annexes		

Table des illustrations

<i>Figure 1: Mounier et al, l'ischémie cérébrale retardée, un nouveau paradigme. Anesth reanim (2016)</i>	30
<i>Figure 2 : Ernesto L. Schiffrin, L'endothéline est-elle impliquée dans l'hypertension ? 1996</i>	33
<i>Figure 3: Composants du système d'endothéline, Matthias Barton, Endothelin : 30 Years from Discovery to Therapy, 2019</i>	34
<i>Figure 4 : Pedro D'Orléans-Juste, L'endothéline : pharmacologie cardiovasculaire et considérations physiopathologiques, 1996</i>	35
<i>Figure 5: Angiopoietins as promising biomarkers and potential therapeutic targets in brain injury. Prashant Chittiboina et al, 2013</i>	38
<i>Figure 6: Racheal G. Akwii, role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology, Cells, 2019</i>	39
<i>Figure 7 : Illustration des différentes voies d'activation d'Ang-2 au niveau des cellules endothéliales. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology, Racheal G. Akwii et al, 2019</i>	41
<i>Figure 8 : Interactions ET-1 et Ang-1, Shotaro Michinaga, et al. 2020</i>	44
<i>Figure 9: Angiopoietin-1/Tie-2 signal after focal traumatic brain injury is potentiated by BQ788, an ETB receptor antagonist, in the mouse cerebrum: Involvement in recovery of blood-brain barrier function. Journal of Neurochemistry, 2020</i>	45
<i>Figure 10: Schéma montrant l'interaction entre différents biomarqueurs lors d'une hémorragie méningée</i>	46
<i>Figure 11 : Illustration des propriétés vasoprotectrices du 5-MTP, Kenneth K. Wu, 2020</i>	47
<i>Figure 12 : Identification des cellules mononucléées et extraction du plasma, L. Carteron, 2014</i>	51
<i>Figure 13 : Taux des endothélines 1 et 3 en fonction de la gravité de l'HSA et de la présence de vasospasme (box plot)</i>	60
<i>Figure 14 : Taux des Angiopoïétines 1 et 2 en fonction de la gravité de l'HSA et de la présence de vasospasme (box plot)</i>	61
<i>Figure 15 : Taux de 5-Methoxytryptophane en fonction de la gravité de l'HSA et de la présence de vasospasme (box plot)</i>	62
<i>Figure 16 : Taux de 5-Méthoxytryptophane en fonction du score de Rankin modifié à 3 et 12 mois (box plot)</i>	62
<i>Figure 17 : Taux des endothélines 1 et 3 en fonction du score de Rankin modifié à 3 et 12 mois (box plot)</i>	63
<i>Figure 18 : Taux des Angiopoïétines 1 et 2 en fonction du score de Rankin modifié à 3 et 12 mois (box plot)</i>	64
<i>Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude en fonction de la gravité de l'HSA initiale et en fonction de la présence de vasospasme</i>	55
<i>Tableau 2 : Caractéristiques de la population de l'étude en fonction de l'évolution neurologique ultérieure</i>	56
<i>Tableau 3 : Caractéristiques de la population</i>	57
<i>Tableau 4: Taux des biomarqueurs en fonction de la gravité de l'HSA, de la présence de vasospasme et l'évolution neurologique ultérieure</i>	59

Table des annexes

<i>Annexe 1: Classification de la World Federation of Neurosurgeons (WFNS)</i>	<i>79</i>
<i>Annexe 2 : Echelle Scannographique de Fischer Modifiée.....</i>	<i>79</i>
<i>Annexe 3: Echelle de Rankin modifiée (Modified Rankin Scale - mRS).....</i>	<i>79</i>
<i>Annexe 4 : Questionnaire standardisé pour déterminer le mRS.....</i>	<i>80</i>

Listes des abréviations

Ang-1 : Angiopoïétine 1

Ang-2 : Angiopoïétine 2

AVC : Accident vasculaire cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

ET-1 : Endothéline 1

ET-3 : Endothéline 3

ETA : Récepteur A de l'endothéline

ETB : Récepteur B de l'endothéline

FDA : Food and Drug Administration

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne

HTA : Hypertension artérielle

ICR : Ischémie cérébrale retardée

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IL-6 : Interleukine-6

GSC : Score de Glasgow

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NO : Monoxyde d'azote

PBS : Phosphate Buffer Saline

TDM : Tomodensitométrie

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

USCRC : Unité de Surveillance Continue de la Réanimation Chirurgicale

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WFNS : World Federation of Neurosurgeon

5-MTP : 5-Méthoxytryptophane

1. Introduction

1.1 Hémorragie sous arachnoïdienne

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) correspond à l'irruption de sang dans les espaces sous arachnoïdiens, situés entre l'arachnoïde et la pie mère. Elle est secondaire, dans 80% des cas environ, à la rupture d'un anévrisme situé sur une artère cérébrale [1]. Les autres causes sont principalement d'origines traumatiques ou de localisations péri mésencéphaliques (idiopathique, cocaïne, drépanocytose, etc.) mais ne seront pas abordées ici.

L'HSA anévrismale a une incidence de 7.8/100 000 habitants et représente environ 9% des accidents vasculaires cérébraux [2] L'incidence atteint un pic autour de 55 ans. On relève un taux plus important chez la femme (1,6 fois plus que l'homme), les sujets de peau noire (2 fois plus que les caucasiens) [3], les patients tabagiques (risque relatif multiplié par 3) et hypertendus (risque relatif multiplié par 2,5).

L'HSA est associée à une forte morbi-mortalité avec jusqu'à 12% de décès en préhospitalier et jusqu'à 40% au cours du premier mois. Seuls un tiers des survivants reprendra son activité professionnelle antérieure. [4,5]

Trois complications principales peuvent survenir dans les suites d'une HSA et influencent le pronostic des patients : la récurrence hémorragique, l'hydrocéphalie aiguë et l'ischémie cérébrale retardée (ICR) [6]. La prévention de la récurrence hémorragique consiste en une sécurisation de l'anévrisme précoce via des techniques endovasculaires, principalement, ou chirurgicales. L'hydrocéphalie aiguë obstructive est prise en charge de manière symptomatique par la mise en place d'une dérivation ventriculaire, le plus souvent externe.

Cependant, l'ischémie cérébrale retardée reste la principale cause de morbi-mortalité chez les survivants. Elle peut être réversible, ou évoluer vers une ischémie cérébrale constituée. La compréhension, la prévention et le traitement de cette complication sont depuis plusieurs années au centre de la recherche dans ce domaine [7].

1.2 Vasospasme et Ischémie cérébrale retardée

L'ischémie cérébrale retardée est définie par l'apparition d'un déficit neurologique focal (hémiparésie, hémianopsie, aphasia, apraxie, négligence) ou une diminution d'au moins 2 points du

score de Glasgow plus de 48h après la rupture d'anévrisme. Il doit durer au moins 1 heure, ne pas être présent immédiatement après l'occlusion anévrysmale et ne pas pouvoir être attribué à une autre cause (diagnostic d'élimination au moyen d'un examen clinique, d'une TDM ou IRM cérébrale et par des examens de laboratoire appropriés) [8].

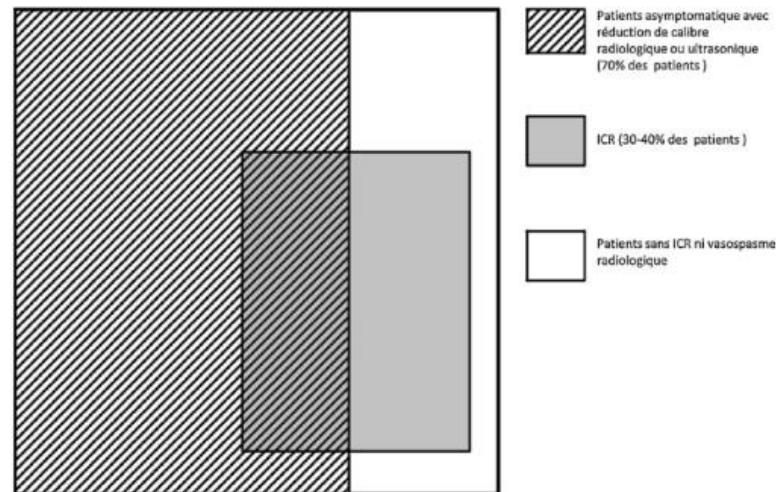


Figure 1: Mounier et al, l'ischémie cérébrale retardée, un nouveau paradigme. Anesth reanim (2016)

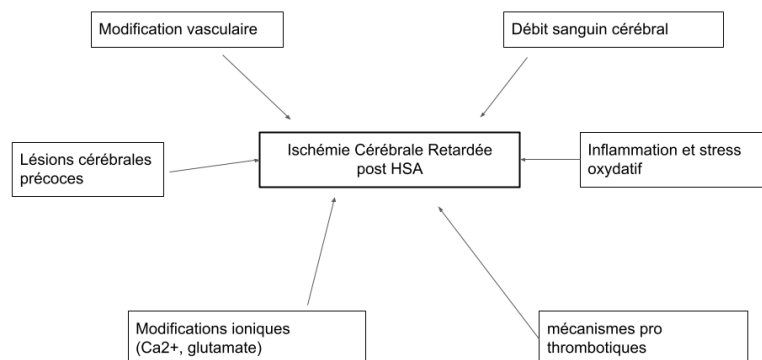
1.3 Physiopathologie du vasospasme

Plusieurs mécanismes semblent intriqués dans la physiopathologie du vasospasme [9] :

- **Les lésions cérébrales précoces** sont des lésions qui débutent au moment du saignement et jusqu'à 72h après. Elles font suite à l'ischémie initiale, à l'augmentation de pression intra crânienne et à la baisse de perfusion locale. [10] L'installation de ces lésions précoces va être à l'origine d'un terrain favorable au développement de lésions secondaires.
- **La pression intracrânienne et le débit sanguin cérébral** : l'augmentation de pression intra crânienne est corrélée à des modifications du métabolisme cérébral, à l'inflammation et à l'ischémie cérébrale [11], via l'altération du débit sanguin cérébral, qui sera présente de manière plus ou moins prolongée, au moins au niveau local, chez tous les patients. Ce débit sanguin cérébral sera lui aussi perturbé dans toutes les situations d'hypovolémie, d'atteinte cardiaque (cardiopathie adrénergique), de micro thrombi ou d'altérations de l'autorégulation cérébrale.
- **L'inflammation et stress oxydatif** : l'extravasation de sang au niveau sous-arachnoïdien est responsable de l'activation de nombreuses molécules pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) et ce jusqu'à 72h après le saignement initial. La présence d'un milieu inflammatoire favorise

l'agrégation plaquettaire ainsi que l'accumulation leucocytaire pouvant générer des micro-zones vasculaires thrombotiques [6]. De même, la présence de radicaux libres de l'oxygène (via en particulier la suractivation des enzymes NO-synthase nécessaire au maintien d'une autorégulation cérébrale) est à l'origine de multiples lésions cellulaires, en particulier des cellules musculaires lisses et endothéliales.

- **Les mécanismes pro-thrombotiques** : l'altération vasculaire est suivie d'une activation des cascades pro-coagulantes ainsi qu'une altération de la fibrinolyse [12]. Il est à noter que sur les clichés d'imagerie par résonance magnétique des infarctus constitués, les caractéristiques sont plutôt en faveur de mécanismes micro-emboliques que de spasmes macro-circulatoires. [13].
- **La dysfonction microcirculatoire** : cette dysfonction semble prédominer sur les vaisseaux parenchymateux, plutôt que sur les vaisseaux de large calibre et paraît être un mécanisme clef dans la perte de l'autorégulation cérébrale et la vasoconstriction dite précoce (dans les premières heures) [10]. Un des mécanismes avancés pouvant expliquer en partie cette dysfonction est un remodelage de la structure vasculaire au travers d'une néoangiogenèse intense, en particulier en lien avec des taux de progéniteurs endothéliaux circulants significatifs [14].



1.4 Rationnel

Les mécanismes conduisant au vasospasme semblent être une cible diagnostique et thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients dans les suites d'une hémorragie sous arachnoïdienne.

Les différentes hypothèses physiopathologiques soulignent toutes une pathogenèse débutant de manière précoce, dès l'ictus hémorragique [15].

Un des paramètres central semble être l'atteinte de l'unité neuro-vasculaire (neurone - astrocyte - vaisseau sanguin) direct (ischémie) et indirect (régulation) conduisant à une altération du débit sanguin cérébral local et ses conséquences dramatiques.

Ainsi, l'authentification de marqueurs biologiques facilement mesurables au lit du malade (techniquement et quantitativement) de cette atteinte neuro vasculaire et leur impact sur la survenue d'une ischémie cérébrale retardée et le pronostic neurologique à court et long terme, semble être une nécessité pour le clinicien. De même, une meilleure compréhension de ces mécanismes peut ouvrir des perspectives thérapeutiques.

2. Marqueurs Biochimiques

2.1 Endothélines 1 et 3

L'endothéline (ET) est un peptide sécrété en majorité par l'endothélium vasculaire. D'autres cellules telles que les cellules musculaires lisses, les cellules mésangiales rénales, certaines cellules ciliées de l'épithélium pulmonaire peuvent aussi sécréter cette substance, mais en quantité moindre.

L'endothéline (ET-1) est un puissant vasoconstricteur avec une activité « cytokine-like » présentant un rôle important dans les maladies cardiovasculaires (HTA, athérosclérose coronaire, infarctus du myocarde avec dissection des artères coronaires, Tako-Tsubo, défaillance cardiaque) mais aussi dans les maladies rénales (néphropathie diabétique, glomérulopathie segmentaire et focale), pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire), les cancers, les désordres immunitaires, les rejets d'allogreffe et les pathologies neurologiques [16]. Des applications thérapeutiques ont été étudiées avec le développement de spécifiques des récepteurs de l'endothéline [17] mais avec des effets indésirables non négligeables.

A la fin des années 1970, Robert F. Furchgott (Prix Nobel de Médecine 1998) découvre accidentellement que les cellules endothéliales modulent le tonus vasculaire en sécrétant un facteur vasodilatateur de courte durée, un gaz labile, qui sera identifié plus tard comme le NO [18-19]. En conséquence, de multiples recherches sur les facteurs vasoconstricteurs sont réalisées dans les années 1980.

Découverte en 1987 au travers son effet vasoconstricteur puissant, l'endothéline possède aussi de nombreuses propriétés remarquables à travers des effets prolifératifs, de synthèse de

matrices extra cellulaire, d'inflammation ou encore de transport rénal d'eau et de sodium [20]. Il en existe trois types, mais seule l'ET-1 possède une action biologique connue.

2.1.1 Physiologie des endothélines

2.1.1.1 Biosynthèse des endothélines

En 1987, un peptide de 21 acides aminés, l'endothéline, est isolé [20]. Cette endothéline « mature » est obtenue par un processus protéolytique avec des régions homologues aux neurotoxines et avec un effet modulateur sur les canaux ioniques dépendant. L'expression du gène de l'endothéline est régulée par certains agents vasoactifs indiquant l'existence probable d'un nouveau système de régulation cardiovasculaire [20].

L'ET-1, le peptide principal de la famille des endothélines est composé de 21 acides aminés avec une chaîne hydrophobe C-terminale et 2 ponts cystéines en N-terminal. Les endothélines partageant des homologies structurales avec les toxines des venins de serpents [21, 22], des antagonistes des récepteurs des endothélines actifs par voie orale ont été proposés comme anti-venin. [23]

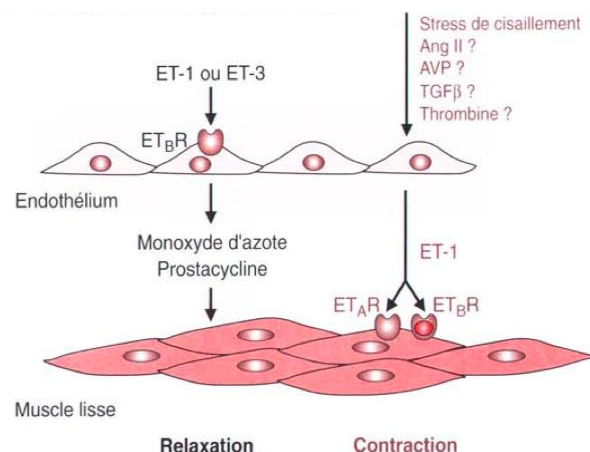


Figure 2 : Ernesto L. Schiffrin, L'endothéline est-elle impliquée dans l'hypertension ? 1996

Les différentes endothélines sont :

- L'ET-1 est sécrétée par tous les types de cellules mais présente une grande expression au niveau des cellules de l'endothélium vasculaire et des cellules musculaires lisses, mais aussi au niveau de l'épithélium des voies aériennes, des macrophages, des fibroblastes, des myocytes cardiaques, des cellules mésangiales, des podocytes et des neurones cérébraux. [16,23]
- L'ET-2 est exprimée au niveau de l'épithélium de l'ovaire et de l'intestin. Elle contribue à l'alvéolisation pulmonaire, la contraction intestinale, la thermorégulation et l'ovulation. La délétion de ET-2 aboutit à une hypothermie, de l'emphysème, des retards de croissance, des anomalies métaboliques (incluant hypoglycémie et kétoanémie). Les animaux déficients en ET-

2 décèdent à un âge précoce, signe que le rôle d'ET-2 reste sous-estimé dans la physiologie [24, 25].

- L'**ET-3** est exprimée au niveau du placenta, des cellules neuronales, des mélanocytes, des cellules de l'épithélium des tubules rénaux ainsi que des cellules épithéliales de l'intestin. Son rôle principal est la libération de molécules vasodilatatrices et anti-inflammatoires comme le NO et la prostacycline. Il peut favoriser la croissance de certains types de cellules comme les mélanocytes [16, 25].

Les pro-peptides inactifs de l'endothéline sont transformés par 2 protéases pour créer les formes matures [26]. Les pro-peptides intermédiaires sont majoritairement inertes biologiquement.

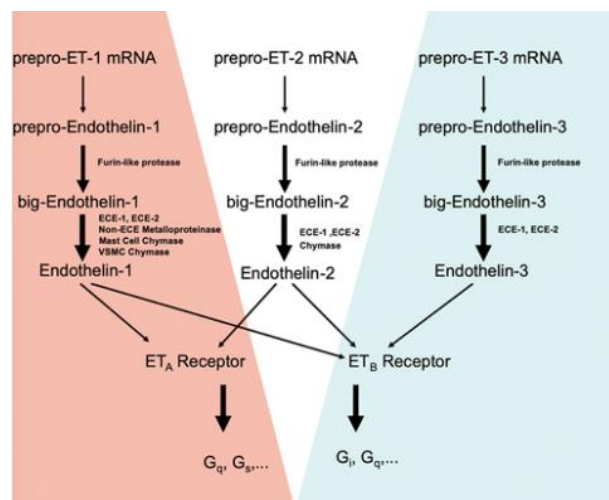


Figure 3: Composants du système d'endothéline, Matthias Barton, Endothelin : 30 Years from Discovery to Therapy, 2019

La synthèse d'endothéline est activée en réponse à un risque cardiovasculaire majeur comme l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, la déficience d'œstrogène ainsi que des stimuli biochimiques et mécaniques [27].

2.1.1.2 Les récepteurs de l'endothéline

Le **récepteur ETA** est une protéine constituée de 7 domaines transmembranaires de type G. Ce récepteur présente des affinités sub-nanomolaires pour ET-1 et ET-2, mais 100 fois moins d'affinité pour l'ET-3 [26, 28]. Il contribue à la vasoconstriction, à l'inflammation et à la prolifération cellulaire.

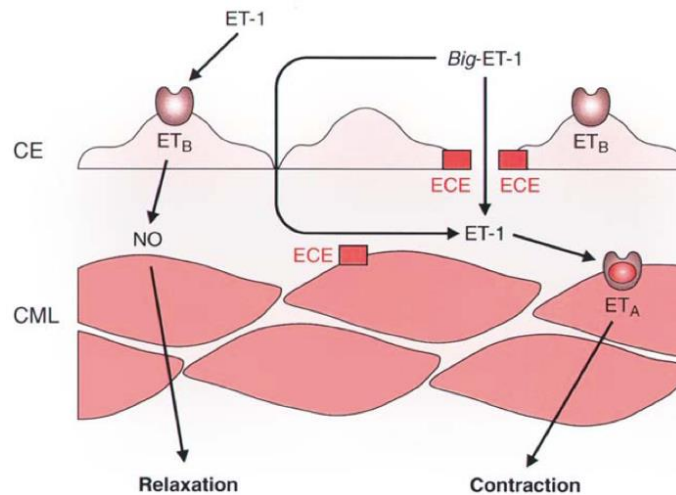


Figure 4 : Pedro D'Orléans-Juste, L'endothéline : pharmacologie cardiovasculaire et considérations physiopathologiques, 1996

Le **récepteur ET_B** peut être considéré comme son antagoniste endogène physiologique par son activation par ET-3 et l'inhibition des effets médiés par ET-1 [16]. Il possède également une fonction de clairance. Dans les études animales, 80% des ET-1 circulants ont une clairance pulmonaire [29, 30].

Des agonistes et antagonistes de ces récepteurs ont été développés pour cibler le système des endothélines dans certaines pathologies. Le bosentan a reçu l'approbation de la FDA comme traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primaire en 2001 [31,32]. De nouvelles thérapeutiques (sparsentan dans l'HTA et le traitement de la glomérulosclérose segmentaire et focale [33,34], ambrisentan et macitentan dans l'hypertension artérielle pulmonaire) sont en cours d'essais thérapeutiques.

2.1.2 Endothélines dans l'AVC ischémique

En ce qui concerne les AVC ischémiques, la stimulation de la voie du récepteur ET_B est en cours d'étude. Des modèles précliniques évoquaient une régulation à la hausse des récepteurs ET_B des cellules musculaires lisses en cas d'ischémie cérébrale [35, 36]. D'autres études utilisant des agonistes du récepteur ET_B suggéreraient des effets bénéfiques lors d'une stimulation chronique du récepteur ET_B, par l'augmentation de la neurogénèse et l'angiogénèse [37, 38]. Des thérapeutiques comme les agonistes ET_B (sovateptide) et les antagonistes sélectifs d'ETA laissant le récepteur ET_B libre (l'atrasentan) font l'objet d'essais cliniques. [37, 38]

2.1.3 Rôle de ET-1 et de ses récepteurs dans le vasospasme cérébral après HSA

Les modèles expérimentaux animaux ont montrés que les artères cérébrales étaient plus sensibles à ET-1. Une augmentation des niveaux de ETA et ETB ARNm ont été également rapportés.

L'étude menée par Ya-Wen et Cheng en 2018 [41] consistait à rechercher les taux d'expression de ET-1 dans le LCR des patients avec une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale. En complément, la contractilité artérielle et l'expression des récepteurs d'ET-1 (ETA et ETB ARNm) étaient étudiés in vitro. Une culture des artères cérébrales basilaires de rats était réalisée in vitro. Ces segments d'artères étaient, dans les suites, placés en culture dans le LCR des patients de l'étude ayant eu une hémorragie sous arachnoïdienne (LCR hémorragique et LCR clair).

Les résultats retrouvaient une augmentation du taux d'ET-1 dans le LCR dans les 5 premiers jours avec un pic entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour après l'HSA. Les artères basilaires de rats étant incubées avec une concentration différente de LCR, il était alors observé statistiquement une association entre la concentration et le degré de contraction.

Après 12 à 24h d'incubation, la contraction des artères basilaires était augmentée dans les LCR hémorragiques par rapport aux LCR clairs. L'expression des récepteurs ETA et ETB ARNm étaient par ailleurs significativement plus importante dans les LCR hémorragiques.

Cette expression plus importante pourrait être associée à une hypercontractilité des artères cérébrales, faisant des récepteurs d'ET-1 de nouvelles cibles thérapeutiques possibles dans le vasospasme. Le taux de ET-1 dans le LCR pourrait être un biomarqueur potentiel pour prédire l'apparition d'un vasospasme à la suite d'une HSA.

Dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrysme, des antagonistes du récepteur ETA sont en cours d'études. Le Clazosentan, un antagoniste actif sélectivement au niveau du récepteur ETA, a été investigué dans un objectif de prévention du vasospasme chez les patients ayant eu une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale traitée par embolisation chez des patients européens et nord-américains. L'essai clinique CONCIIOUS-2 n'a pas permis d'obtenir le critère de jugement principal [42, 43] et l'essai CONCIIOUS-3 a été stoppé prématurément [44]. Cet essai retrouvait que le clazosentan avait une action dans la réduction du vasospasme, cependant aucun effet sur la mortalité n'a été démontré. Au contraire, un essai conduit en Corée et au Japon, sur des patients asiatiques, retrouvait que le clazosentan réduisait toutes les causes de morbi-mortalité ainsi que la mortalité liée au vasospasme [45]. Il reste, par ailleurs, une incertitude sur la dose de clazosentan à

utiliser et sur l'origine ethnique de chaque groupe de patients pouvant permettre une protection contre le vasospasme [46].

2.1.4 *Micro vasospasmes après HSA expérimentale*

Les complications post-HSA sont intimement liées à l'ischémie cérébrale retardée causant des déficits neurologiques [47]. Pendant des décennies, les vasospasmes retardés des grandes artères, localisées principalement au niveau du polygone de Willis, étaient les principaux incriminés pour expliquer l'ischémie cérébrale retardée. De nombreuses recherches ont révélé que le sous type de récepteur de l'endothéline ETA était un des premiers pourvoyeurs de spasmes post hémorragies sous arachnoïdiennes au niveau des grandes artères cérébrales.

En recherchant d'autres mécanismes responsables d'ischémie et de complications après une hémorragie sous-arachnoïdienne, les chercheurs ont observé que des patients développaient des hypoperfusions cérébrales malgré une perfusion cérébrale normale et ce en l'absence de vasospasme des grandes artères. Ce mécanisme de micro-vasospasme est retrouvé sur des modèles animaux après hémorragies sous arachnoïdiennes expérimentales. Il résulte d'une hypovolémie et d'une peroxydation lipidique conduisant à des microthromboses avec une perte complète de la perfusion microvasculaire. Cependant, les mécanismes de développement des micro-vasospasmes demeurent encore aujourd'hui largement inconnus.

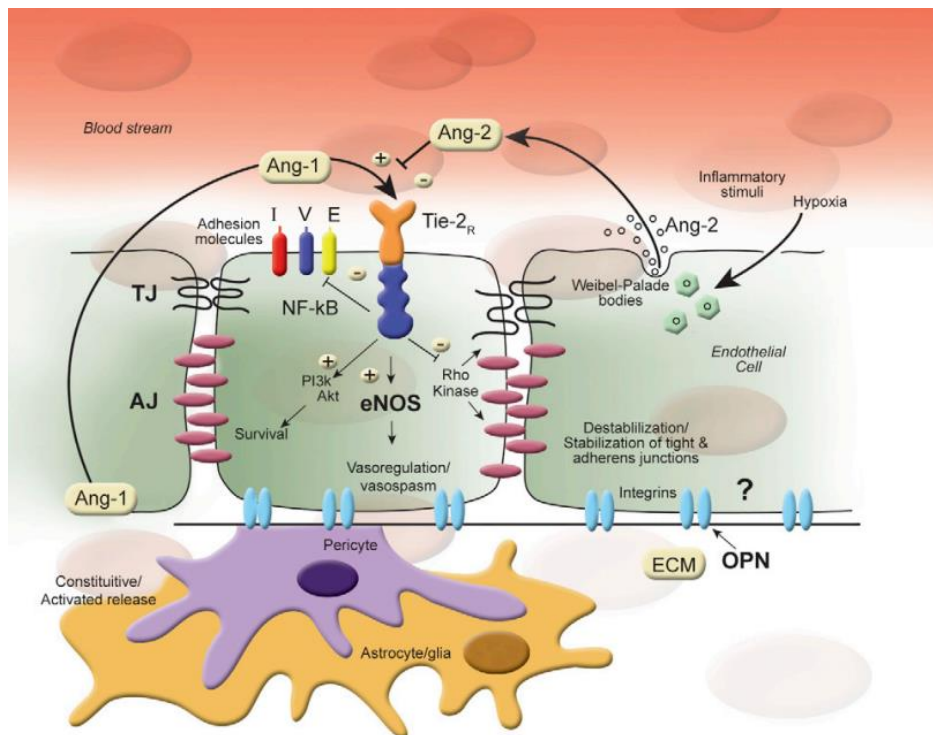
2.2 Angiopoïétines 1 et 2

Les angiopoïétines sont une famille de 4 protéines d'environ 55 kDa, composées d'une chaîne de plus de 490 acides aminés, sécrétées par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et mésenchymateuses. Les angiopoïétines de types 1 et 2 (Ang-1 et Ang-2) sont retrouvées de manière physiologique principalement au niveau du myocarde, du foie, des poumons et des vaisseaux sanguins [48].

Ang-1 exerce principalement son action au travers sa liaison avec le récepteur Tie2 [49], réduisant la perméabilité vasculaire après l'activation d'un tyrosine kinase ainsi que la perméabilité de la barrière hémato encéphalique via la synthèse d'occludine, un composant majeur de la zona occludens. Ang-1 est un médiateur anti-inflammatoire, avec des propriétés antiadhésives sur l'endothélium vasculaire permettant la stabilité des liaisons intercellulaires de l'endothélium en antagonisant directement le VEGF [50, 51]. Ang-1 régule, entre autres, le NO par régulation de l'oxyde

nitrique synthétase. L'apoptose des cellules endothéliales, provoquant une mise à nue des cellules musculaires lisses des vaisseaux, induirait la sécrétion de substances vasoconstrictives. Ang-1 est produit par les péricytes, les cellules musculaires et les fibroblastes alors que Ang-2 est plutôt produit par les cellules endothéliales [52]. Ang-1 régule à la baisse le taux d'endothéline 1 (ET-1) in vitro [49].

Ang-2 quant à elle est sécrétée à la suite d'une exposition cellulaire à des facteurs inflammatoires (histamine, prostaglandine etc) et vient antagoniser l'action d'Ang-1, déstabilisant ainsi son effet sur l'architecture vasculaire [53]. Ang-2 a des propriétés pro-inflammatoire et pro-apoptotique sur les cellules endothéliales [54,55].



Mécanismes d'action Ang1 et Ang2

Figure 5: Angiopoietins as promising biomarkers and potential therapeutic targets in brain injury. Prashant Chittiboina et al, 2013

2.2.1 Physiologie et physiopathologie vasculaire

2.2.1.1 Physiologie de Ang-2

Ang-2 est un facteur de croissance sur la voie de signalisation majeure Ang/Tie aboutissant à l'angiogenèse. Ang-1 est un puissant facteur angiogénique avec des fonctions distinctes du VEGF [56, 57]. Ang-2 est une protéine dont 60% de sa chaîne longue est commune à Ang-1, expliquant ainsi leur même affinité pour leur récepteur commun Tie2 (d'où le rôle antagoniste de Ang-2) [58,59]. A la

différence de Ang-1, Ang-2 ne se lie pas à Tie1. L'expression de Ang2 est régulée par les médiateurs inflammatoires comme la thrombine, et dans certaines conditions, l'hypoxie et le cancer [60,61,62].

Dans les conditions physiologiques, Ang-2 agit comme un antagoniste au niveau des cellules de l'endothélium du sang [58]. Ang-1 auto-phosphoryle rapidement le récepteur Tie2 sur les cellules endothéliales mais n'induit pas directement la prolifération des cellules endothéliales [63,52]. Ang-2 exerce un rôle antagoniste en inhibant la phosphorylation induite par la fixation de Ang-1 sur Tie2 [58].

Plus récemment, les études montrent qu'Ang-2 pouvait elle-même phosphoryler Tie2 dans certaines conditions et induire des fonctions endothéliales [64,50]. Ce rôle agoniste-antagoniste de Ang-2 semble déterminé par la présence de Tie1. L'endothélium en situation inflammatoire, aboutit à un clivage de Tie1 permettant une commutation de Ang-2 d'agoniste, en situation physiologique, à antagoniste [65]. Une étude sur des souris déficitaires de Tie1 relevait une absence d'activité agoniste de la part de Ang-2 [51].

L'effet déstabilisant sur l'endothélium de Ang-2 a été démontré dans un modèle de coculture tridimensionnelle de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses où les cultures étaient stimulées par Ang-1, Ang-2 et VEGF. Ang-2 perturbe l'intégrité de la monocouche de cellules endothéliales en agissant par un mécanisme autocrine. Cette déstabilisation peut être récupérée via Ang-1, VEGF et par un traitement par Tie2 soluble [54].

Au cours du remodelage des cellules endothéliales par angiogénèse, le récepteur Tie2 est régulé à la baisse alors que Ang-2 n'est pas affecté. In vitro, la surexpression de Ang-2 induit une migration de cellules endothéliales et une formation de vaisseaux [66].

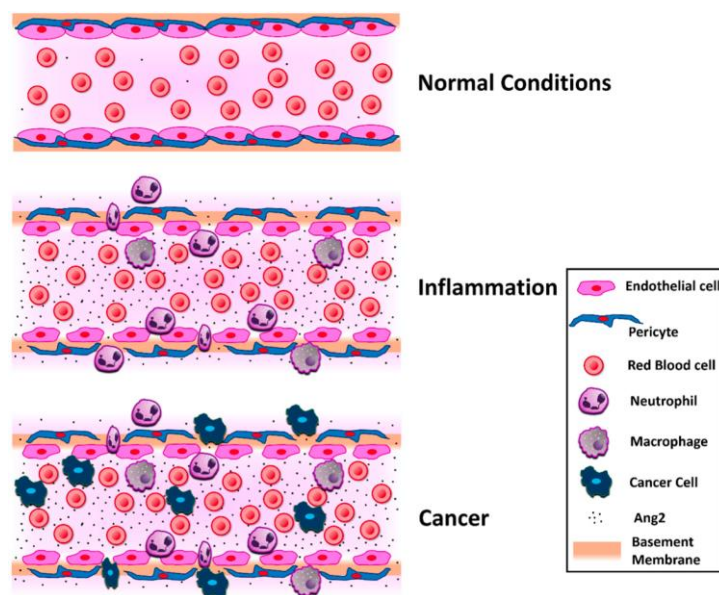


Figure 6: Racheal G. Akwii, role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology, Cells, 2019

Représentation schématique des effets de Ang2. Dans les conditions physiologiques, les taux de Ang2 sont bas mais deviennent augmentés durant l'inflammation ou le cancer induisant une perméabilité augmentée de l'endothélium et un détachement des péricytes depuis la membrane basale.

Les péricytes sont des cellules murales entourant les cellules endothéliales des structures vasculaires incluant capillaires, post capillaires, veinules et artérioles terminales. Ils communiquent avec les cellules endothéliales via une signalisation paracrine et facilitent des fonctions de physiologie vasculaire telles que la formation de vaisseaux sanguins, la vasoconstriction et la vasodilatation des capillaires, le maintien de la barrière hémato-encéphalique et la régulation de l'entrée des cellules immunitaires [67,68].

Lors d'une situation d'hyperglycémie ou d'hypoxie, l'augmentation du taux de Ang-2 active le récepteur Tie2 aboutissant à un détachement des péricytes de la membrane basale et leur migration. Une couverture péricytaire absolue détermine l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique par inhibition des protéines qui induisent la perméabilité vasculaire.

Dans les études animales, chez les souris dépourvues de péricytes, le taux d'Ang-2 était plus élevé suggérant que les péricytes sont impliqués dans la régulation du taux d'Ang-2 afin de limiter la perméabilité vasculaire [68,69].

2.2.1.2 Rôle de Ang-2 en pathologie

2.2.1.2.1 Dans l'inflammation

L'angiogénèse et l'inflammation sont 2 situations corrélées [70]. Un des paramètres qui définit l'activité de Ang-2 est l'expression des autres facteurs de croissance angiogéniques comme le VEGF. Il a été reporté que l'Ang-2 induit une perméabilité et une angiogénèse sur la membrane pupillaire en présence de VEGF comme en témoigne l'absence de VE-Cadhérine et les niveaux élevés de prolifération et de migration des cellules endothéliales. En l'absence de VEGF, Ang-2 conduit à une régression des vaisseaux et une mort des cellules endothéliales [71].

2.2.1.2.2 Dans les pathologies cardiovasculaires

La dysfonction endothéliale est associée à des facteurs de risque cardiovasculaires, à des remodelages vasculaires ou à l'altération de la structure vasculaire, précurseur de la pathologie cardiovasculaire [72,73]. Des taux élevés d'Ang-2 ont été observés dans les pathologies

cardiovasculaires communes comme la maladie coronaire ou l'insuffisance cardiaque [74,75,76], l'artérite périphérique et associés dans certaines conditions à l'insuffisance rénale chronique [77]. Ang-2 semble par ailleurs jouer un rôle dans le rétablissement post-AVC. Dans les 3 premiers jours après l'AVC, les taux d'angiopoïétines sont élevés, associés à une perméabilité vasculaire délétère alors que les taux après 7 jours sont corrélés avec une maturation et stabilisation des microvaisseaux [78]. La régulation augmentée de Ang-2 après un AVC a été documenté dans la zone subventriculaire où Ang-2 favorise la différenciation de progéniteurs de cellules neuronales et permet leur migration par la voie Tie2 indépendante [79].

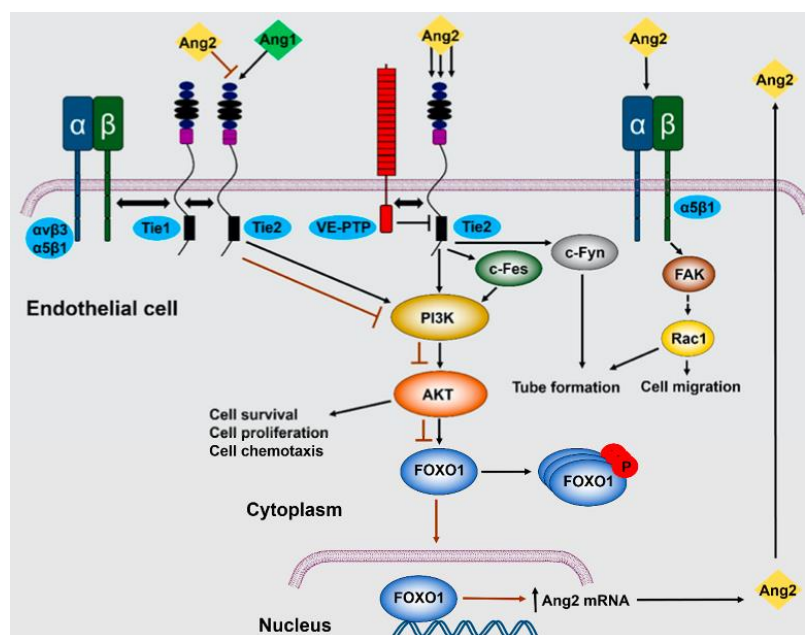
2.2.1.3 Les mécanismes moléculaires d'action de Ang-2

Le récepteur majeur de la voie de signalisation angiopoïétine/Tie est Tie2.

2.2.1.3.1 Voie Tie2 dépendante

Le récepteur Tie2 est une tyrosine kinase exprimée au niveau des cellules endothéliales et des cellules souches hématopoïétiques qui se lie à toutes les angiopoïétines [80]. Initialement, il était décrit que Ang-2 se fixait à Tie2 sans l'activer et exerçait à ce moment-là un rôle antagoniste sur Ang-1 au niveau des cellules endothéliales [58]. De récentes études ont démontré qu'une grande concentration d'Ang-2 (800 ng/mL) pouvait induire une phosphorylation du récepteur Tie2 et finalement promouvoir la survie et la prolifération cellulaire. Ces effets n'étant pas retrouvés pour des concentrations plus faibles [81].

Figure 7 : Illustration des différentes voies d'activation d'Ang-2 au niveau des cellules endothéliales. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology, Racheal G. Akwii et al, 2019.



Les FOXO sont des facteurs de transcription régulateurs de la croissance cellulaire, du développement et du métabolisme. FOXO 1 est exprimé de manière prédominante dans les cellules endothéliales et un régulateur négatif sur l'angiogénèse [82]. Ang-1, un puissant agent angiogénique, inhibe FOXO1 par l'activation de la voie AKT.

Tie1 quant à lui participe à la régulation de l'angiogénèse par Ang-1 et Ang-2. Ang-1 et Ang-2 en se liant à Tie2 conduit à une interaction Tie1-Tie2 par une intégrine β -1. Le clivage de Tie1 conduit à une diminution et une perte de l'activité agoniste de Ang-1 et Ang-2 par l'inhibition de Tie2, la phosphorylation AKT et l'augmentation accrue de FOXO-1 [83].

Les VE-Cadhérines sont des médiateurs importants de la barrière endothéliale [84]. Ang-2 affecte la phosphorylation des VE-Cadhérines, qui induit une perméabilité au niveau des jonctions cellules-cellules. La phosphorylation du résidu tyrosine 685 des VE-Cadhérine induit cette perméabilité grâce à la déstabilisation des VE-Cadhérines et aux jonctions cellules-cellules dysfonctionnelles.

2.2.1.3.2 Voie Tie2 indépendante

Les intégrines sont les récepteurs alternatifs de Ang-2. Dans une étude, il était rapporté que Ang-2 pouvait induire une migration et une angiogénèse à travers la phosphorylation FAK et l'activation de RAC 1 au niveau de cellules endothéliales qui étaient dépourvues de Tie2 [55]. L'intégrine identifiée est un puissant récepteur de Ang-2, la B1-intégrine. L'association de Ang-2 et de la β 1 intégrine permet une déstabilisation de l'endothélium d'une manière indépendante au récepteur Tie-2 [85].

Ang-2 est un élément central dans la physiologie de l'endothélium en permettant la régulation de la perméabilité et des fonctions angiogéniques. Due à son rôle dans de multiples pathologies, les thérapeutiques agissant sur Ang-2 pourraient être une piste de recherche.

2.2.2 *Angiopoïétines et hémorragies sous arachnoïdiennes*

En pathologie neurovasculaire, le cerveau semble s'adapter à un traumatisme en augmentant l'expression de Tie-2 et Ang-1 [86]. Inversement, l'augmentation d'Ang-2 à la suite d'un traumatisme semble augmenter proportionnellement avec le niveau de sévérité, l'hypoperfusion systémique, ainsi que la présence de coagulopathie [87].

Le modèle animal en situation normale montre une expression forte de Ang-1 et une expression minimale de Ang-2. Dans l'hémorragie sous arachnoïdienne, un rapport Ang-1/Ang-2 en faveur de Ang-1 semble corrélé à une moindre occurrence de vasospasme et d'évènement neurologique retardé [87], ainsi qu'un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois [88]. Leur évaluation dans le plasma, dans le sérum et dans le LCR pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Dans l'étude de Fischer et al [87], l'hypothèse principale de l'étude était que le système angiopoïétine se retrouvait altéré chez les patients développant un vasospasme sévère et des images radiologiques d'infarctus cérébraux. Les résultats démontraient une baisse significative du taux d'Ang1 à J2-J3 par rapport à la valeur de base. Ang-1 était également significativement diminué à J1 chez les patients développant un vasospasme. Ainsi, Ang-1 reflèterait de manière précoce la dysfonction endothéliale chez les patients développant un vasospasme ultérieur.

Les dosages de Ang-2 n'étaient pas significativement modifiés, et n'étaient pas significativement différents chez les patients ayant eu un vasospasme ultérieur. Toutefois, ils apparaissaient significativement augmentés dans les HSA Fisher 4 par rapport aux HSA Fisher 2 et 3.

Dans une étude animale de Hua Gu et al [90] sur les rats, les taux de Ang-1 chutaient rapidement après l'HSA dans les 6 heures tandis que les taux d'Ang-2 augmentaient dans le cortex cérébral des rats. Il apparaissait que pour refléter la stabilité de la barrière hémato-encéphalique, le ratio Ang-1/Ang-2 serait plus sensible. Sur la base de ces données, il apparaît que l'équilibre entre Ang-1 et Ang-2 jouerait un rôle primordial dans la phase très précoce de l'hémorragie sous arachnoïdienne.

2.2.3 Interactions entre les angiopoïétines et les endothélines

Les interactions entre les angiopoïétines et les endothélines ont été étudiés par Shotaro Michinaga [91]. Après un traumatisme crânien, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est un facteur aggravant conduisant à de l'œdème cérébral et une neuro-inflammation avec l'infiltration par des cellules pro-inflammatoires dans le parenchyme cérébral. [92]

Dans les tissus nerveux endommagés, plusieurs facteurs permettant la perméabilité vasculaire sont excessivement produits par les différentes cellules cérébrales (comprenant les neurones, la glie et les cellules endothéliales). Ces facteurs accélèrent la fragilisation de la BHE par l'apoptose des cellules endothéliales et la destruction des jonctions tight [93, 94, 95].

Ang-1 active le récepteur Tie-2 sur l'endothélium vasculaire permettant une stabilisation entre les cellules endothéliales, en augmentant les jonctions tight incluant la claudine-5, l'occludine et la zonula occludens-1. L'administration exogène d'Ang1 et de d'agonistes de Tie-2 permet de réduire la

perméabilité des micro-vaisseaux cérébraux et les dommages neuronaux après une ischémie cérébrale expérimentale chez les animaux [96, 97, 98, 99].

L'ET-1 est un puissant vasoconstricteur produit dans les tissus centraux et périphériques. Sur un cerveau endommagé, l'augmentation de ET-1 entraîne diverses réponses physiopathologiques comme le vasospasme, l'inflammation, la dégénérescence neuronale et l'activation gliale [100-101].

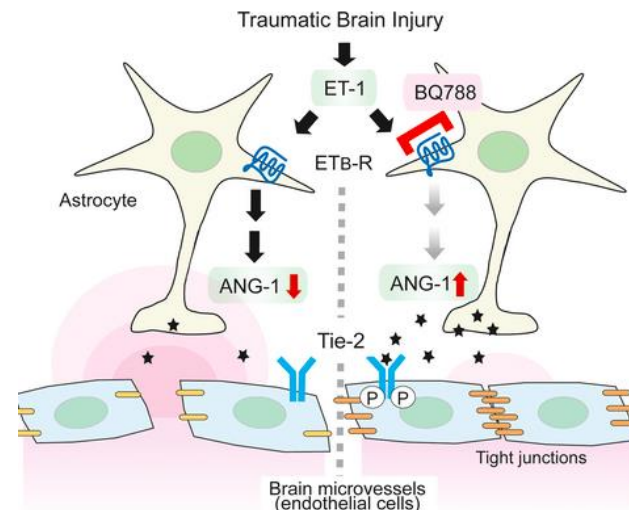


Figure 8 : Interactions ET-1 et Ang-1, Shotaro Michinaga, et al. 2020

L'étude de Shotaro Michinaga s'intéresse à la molécule BQ788, un antagoniste ETB, qui permettrait la réparation de la fonction de la BHE après un traumatisme crânien chez la souris. L'essai consistait en une injection d'un antagoniste ETB, d'un antagoniste ETA et d'un recombinant de l'angiopoïétine-1. Cette injection était réalisée du 2^{ème} au 5^{ème} jour après le traumatisme crânien via une canule implantée directement dans les ventricules cérébraux de la souris.

Les résultats démontraient qu'un traumatisme crânien par percussion latérale chez les souris augmente le taux de Ang-1 et de phosphorylation de Tie-2 après 5 ou 7 jours, suggérant une activation retardée du signal Ang-1-Tie-2. De plus, l'administration de BQ788 à partir du 2^{ème} jour après le traumatisme crânien de la souris augmente la production de Ang-1 et la phosphorylation de Tie-2. Ces résultats semblent indiquer que l'antagonisation des récepteurs ETB après un traumatisme crânien potentialise la voie du signal Ang1-Tie2 dans les tissus nerveux endommagés.

Dans les cultures d'astrocytes, l'endothéline 1 est un régulateur négatif de la production d'Ang-1 [101]. Comme pour les astrocytes, l'expression de l'angiopoïétine-1 dans les cellules endothéliales des micro-vaisseaux cérébraux en culture a été réduite par le traitement à l'endothéline-1.

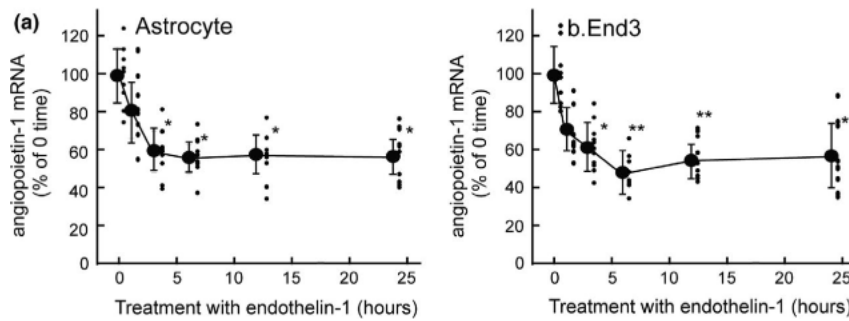


Figure 9: Angiotensin-1/Tie-2 signal after focal traumatic brain injury is potentiated by BQ788, an ETB receptor antagonist, in the mouse cerebrum: Involvement in recovery of blood–brain barrier function. *Journal of Neurochemistry*, 2020

Ces résultats indiquent que la régulation négative de l'angiotensine-1 est induite par l'activation directe des récepteurs de l'endothéline dans les deux types de cellules. Cependant, les sous-types de récepteurs de l'endothéline impliqués dans la régulation de l'expression de l'angiotensine-1 sont différents entre ces cellules.

Alors que le bosentan inhibe les effets de l'endothéline dans les 2 types de cellules, BQ788 inhibe l'effet dans la culture d'astrocyte mais pas dans la culture de cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux.

Les récepteurs ETB des endothélines sont exprimés de manière prédominante dans les astrocytes [102]. L'expression des récepteurs ETB des astrocytes est régulée à l'augmentation dans les désordres neurologiques incluant le traumatisme crânien [103, 94, 104]. La production de Ang-1 par la mise en place de traitement par BQ788 après un traumatisme crânien reflète principalement l'Ang-1 dérivée des astrocytes.

L'augmentation de l'Ang-1 exogène permet une reconstruction de la fonction de la BHE. Cependant, la modulation via un seul facteur paraît moins efficace à cause des multiples facteurs qui régulent la perméabilité vasculaire après un traumatisme crânien. La capacité des antagonistes du récepteur ETB à contrôler de multiples facteurs qui régulent la perméabilité vasculaire pourrait être prometteur dans les traitements du traumatisme crânien.

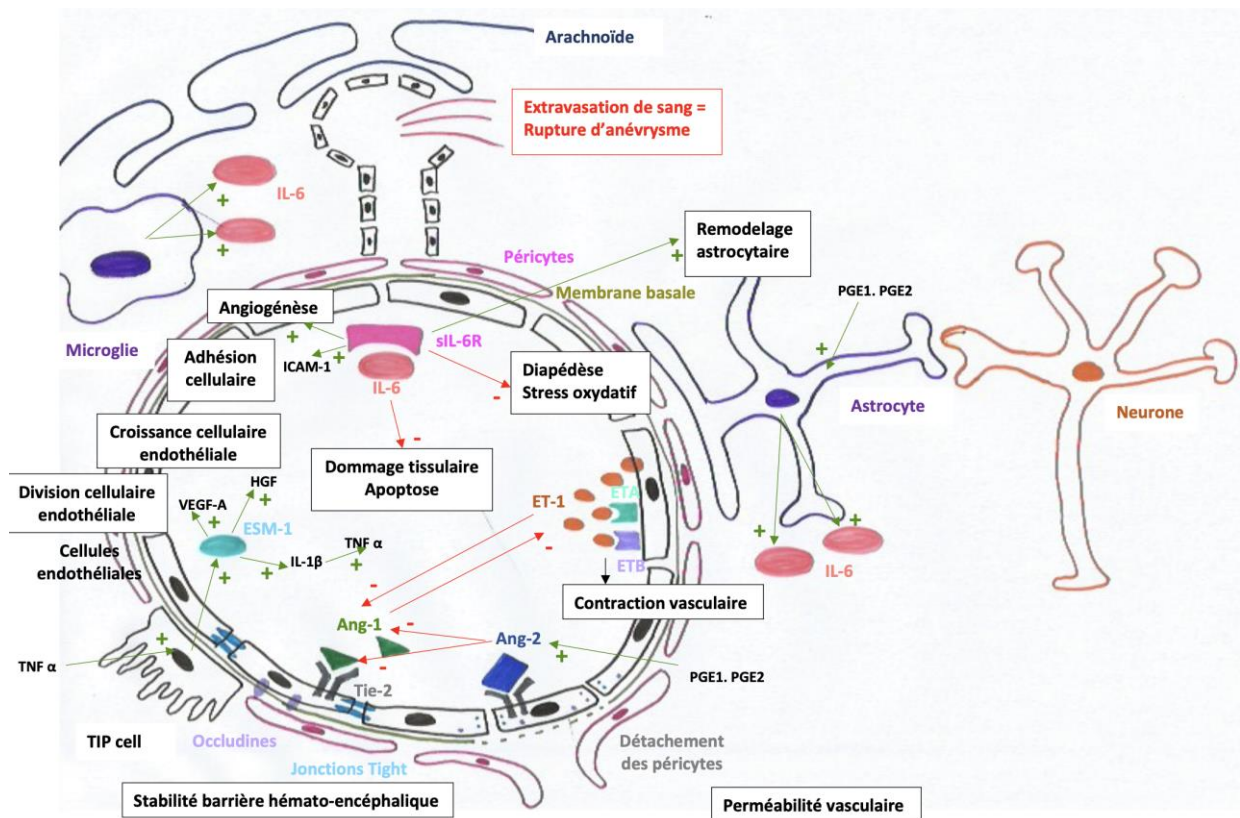


Figure 10: Schéma montrant l'interaction entre différents biomarqueurs lors d'une hémorragie méningée

2.3 5-Methoxytryptophane

Plusieurs études récentes animales suggèrent que le 5-méthoxytryptophane jouerait un rôle dans l'atténuation de la prolifération de la fibrose au niveau cardiaque, rénal, hépatique et pulmonaire [105]. Le 5-MTP a été découvert par le laboratoire Wu comme un antagoniste de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) [106]. Initialement nommé « cytoguardin » du fait de ses effets protecteurs au niveau des tissus endommagés, une analyse métabolique a permis de révéler que ce métabolite était issu du tryptophane par une voie d'hydroxylation [107].

Il est produit dans les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et au niveau des cellules épithéliales rénales et bronchiques [108]. Le 5-MTP est créé depuis le tryptophane via 2 étapes enzymatiques par les catalyseurs TPH (tryptophane hydroxylase) et HIOMT [107]. L'HIOMT est connue pour catalyser la dernière étape de la formation de mélatonine dans la glande pinéale et des cellules rétiniennes [109]. Les cellules endothéliales vasculaires relâchent alors le 5-MTP dans le milieu extracellulaire via l'appareil de Golgi.

Le 5-MTP est un protecteur de la fonction de la barrière endothéliale en contrôlant l'expression de l'adhésion de molécules et en inhibant la transmigration des monocytes et macrophages [108, 110]. Il permet la réparation de la barrière endothéliale en bloquant la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses en inhibant la voie P38-MAPK. Les lipo-saccharides et les cytokines pro-inflammatoire bloque l'expression du 5-MTP par l'inhibition du TPH-1 [110]. Les modèles animaux révèlent que l'administration de 5-MTP à des souris ayant eu une plaie vasculaire diminue la dénudation de la membrane et l'hyperplasie intimale. [111, 112].

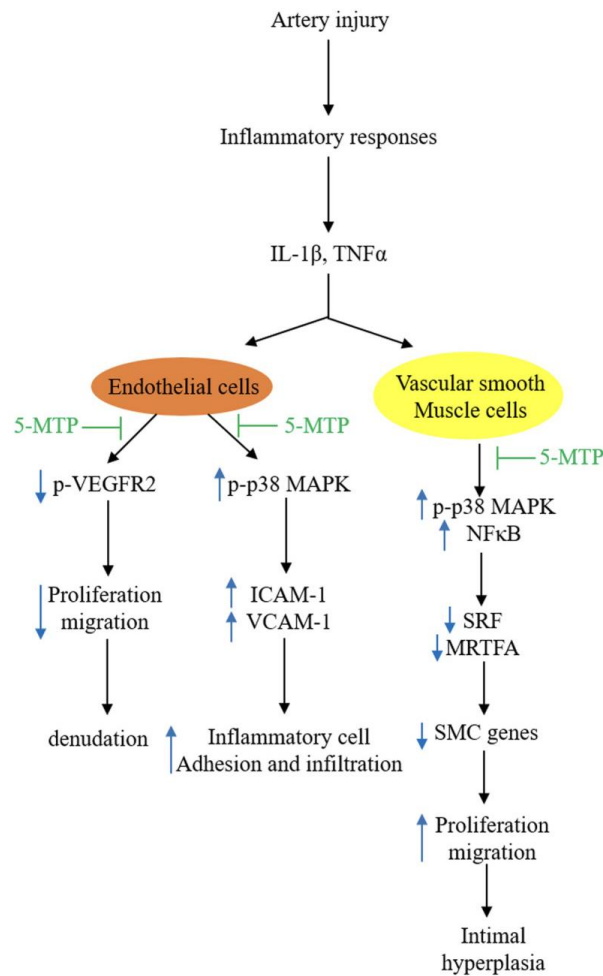


Figure 11 : Illustration des propriétés vasoprotectrices du 5-MTP, Kenneth K. Wu, 2020

De plus, le 5-MTP inhibe l'activation des macrophages et bloque l'expression de cytokines pro-inflammatoires ainsi que l'expression de la COX-2 [108]. Ces études suggèrent que le 5-MTP est une molécule anti-inflammatoire innée [113]. Plusieurs études suggèrent que le taux sérique de 5-MTP pourraient être un biomarqueur pour dépister la sévérité de l'inflammation.

Dans l'insuffisance rénale chronique, le taux sérique de 5-MTP a été identifié comme un marqueur clé associée à sa sévérité [114]. Plus récemment, son rôle pour prédire l'insuffisance cardiaque post infarctus du myocarde a été suggéré par certaines études [115].

Les cellules endothéliales vasculaires étant la source majeure de 5-MTP, le 5-MTP pourrait être une nouvelle thérapeutique dans l'arsenal de lutte contre l'inflammation [116].

Il n'y a pas d'études à ce jour sur le rôle du 5-MTP au niveau cérébral. Cependant au vu de son rôle qui semble majeur au niveau de l'endothélium vasculaire, il nous paraît légitime de s'intéresser à ce biomarqueur dans l'hémorragie méningée post-anévrysmale.

3 Hypothèses

Après analyse de cette revue de la littérature, nous émettons l'hypothèse d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'endothéline 1 et d'angiopoïétine de type 2, ainsi qu'une diminution des taux de 5-MTP, traduisant une lésion majeure de la barrière hémato encéphalique, ainsi qu'une neuro-inflammation significative, chez les patients présentant un vasospasme clinique et/ou radiologique après hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrysme. Inversement, une augmentation non significative, voire une diminution, de l'endothéline-1 et de l'angiopoïétine-2, une augmentation significative de l'endothéline-3, de l'angiopoïétine-1 et du 5-méthoxytryptophane peut être attendue chez les patients indemnes de vasospasme, marqueurs d'un maintien de l'homéostasie.

Nous nous attendons à une cinétique similaire de ces différents biomarqueurs en relation avec la gravité de l'HSA et le pronostic neurologique à 3 et 12 mois établi par le score de Rankin modifié.

	Endothélines		Angiopoïétines		5-MTP
	ET-1	ET-3	Ang-1	Ang-2	
Vasospasme <u>présent</u>	↗	= ou ↘	= ou ↘	↗	↘
Vasospasme <u>absent</u>	= ou ↘	↗	↗	= ou ↘	= ou ↗

4 Matériel et Méthodes

4.1 Design de l'étude

L'étude EVAPROPEC (EVALuation de l'intérêt PROnostic des Progénéteurs Endothéliaux Circulants dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrysme cérébral) est une étude

observationnelle prospective et monocentrique menée au CHU de Besançon. Les premières inclusions ont été réalisées en janvier 2013 à la suite de l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Est-II le 17 décembre 2012 et de l'ANSM le 8 janvier 2013. La base de données a été déclarée à la CNIL. Le protocole a été amendé en Avril 2013 pour ajouter la constitution d'une plasmathèque en collaboration avec l'UMR-S 942 (Hôpital Lariboisière, Paris). La modification du protocole a été acceptée par le CPP Est-II et l'ANSM. L'étude est déclarée sur *ClinicalTrials.gov* sous le numéro NCT01773200.

4.2 Population étudiée

Cette cohorte a inclus au total 105 patients victimes d'une hémorragie sous arachnoïdienne par rupture d'anévrisme. Les prélèvements sanguins à J0, J3, J6, J10, J14, J21 de 85 patients ont été conservés dans la biothèque de l'hôpital de Lariboisière à Paris.

Les patients analysés dans cette cohorte répondent aux critères d'inclusion suivant : un âge supérieur à 18 ans, avec un diagnostic d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à une rupture d'anévrisme cérébral par un examen d'imagerie, une date supposée inférieure à 72h et une signature du consentement par le patient ou la personne de confiance. Lorsque que les patients n'étaient pas capables de donner leur consentement en raison de leur état clinique, celui-ci était obtenu auprès de la personne de confiance. En cas d'absence de personne de confiance, le patient était inclus selon une procédure d'urgence. Dans tous les cas, le consentement du patient était recherché dès que son état clinique lui permettait.

Les critères d'exclusion sont : une hémorragie sous-arachnoïdienne non anévrysmale, une hémorragie anévrysmale datant de plus de 72h, une abstention thérapeutique, une insuffisance cardiaque chronique, une femme enceinte, l'incapacité légale et le refus de consentement.

4.3 Objectif principal et objectifs secondaires

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si la cinétique des dosages *d'endothéline 1 et 3, d'angiopoïétine 1 et 2, de 5-méthoxytryptophane* est associée de façon statistiquement significative avec la survenue d'un vasospasme dans les suites d'une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme.

Les objectifs secondaires sont d'étudier la relation statistique d'une élévation ou d'une diminution des biomarqueurs chez ces patients en fonction de la gravité de l'HSA initiale, de leur pronostic neurologique, à 3 et 12 mois évalué sur le score de Rankin modifié.

4.4 Critères d'évaluation et données recueillies

La gravité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne est définie respectivement comme grave lorsque le stade de la WFNS est de 3 à 5 et comme non grave lorsque le grade WFNS est de 1 ou 2.

La survenue d'un épisode de vasospasme durant les 21 premiers jours était dépistée de manière clinique ou par la réalisation de doppler transcrâniens quotidiens puis confirmée par un examen d'imagerie (artériographie, angioscanner ou angio-IRM).

L'évolution neurologique est définie respectivement comme bonne lorsque le score de Rankin modifié (modified Rankin Scale-mRS) à 3 ou 12 mois de la survenue de l'HSA est de 0 à 3 et comme mauvaise lorsque le mRS est de 4 à 6 (Annexe 3). L'évaluation neurologique à 3 et 12 mois a été réalisée à l'aide d'un questionnaire standardisé (Annexe 4) lors d'un entretien téléphonique avec le patient, un de ses proches ou son médecin traitant.

Les données recueillies à l'inclusion du patient sont les suivantes : données socio-démographiques (date de naissance, sexe) ; facteurs de risque d'HSA (hypertension artérielle, tabagisme, maladie anévrysmale connue, antécédent personnel ou familial d'HSA) ; caractéristiques cliniques et radiologiques de l'HSA (Glasgow Coma Scale, grade de la WFNS (Annexe 1), échelle scanographique de Fischer modifiée (Annexe 2)) ; traitement initial de l'hémorragie sous-arachnoïdienne (exclusion endovasculaire, clippage chirurgical, pose d'une dérivation ventriculaire externe, évacuation d'un hématome, instauration d'un traitement par nimodipine et mode d'administration) ; service d'hospitalisation et durée d'hospitalisation dans chacun des services.

4.5 Principes de prise en charge thérapeutique

Tous les patients ont été pris en charge selon les principes de la dernière Conférence d'expert de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation publiée en 2004 et selon les données actuelles de la littérature médicale disponibles au moment de la création de la cohorte. De manière succincte, la sécurisation de l'anévrysme était réalisée soit par embolisation par voie endovasculaire soit par clippage neurochirurgical. Lorsqu'il existait une hydrocéphalie, une dérivation ventriculaire externe était posée au bloc opératoire.

La prévention du vasospasme reposait sur l'administration de 360 mg par jour de nimodipine par voie orale. Si la voie orale était impossible, la nimodipine était administrée par voie intraveineuse à la posologie de 2 mg/h, qui pouvait être diminuée à 1 mg/h en cas d'hypotension. Selon leur état clinique, les patients étaient ensuite hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs. Les

complications éventuelles étaient ensuite dépistées et traitées le cas échéant selon les pratiques standards.

4.6 Collecte des échantillons et constitution de la plasmathèque

Vingt millilitres de sang étaient collectés sur tube EDTA le plus rapidement possible après l'admission du patient, puis le matin du 3^{ème}, 6^{ème}, 10^{ème}, 14^{ème} et 21^{ème} jour après la survenue de l'HSA. Le prélèvement pouvait être effectué par une ponction veineuse ou par un prélèvement sur cathéter artériel le cas échéant. Les tubes étaient ensuite transportés au laboratoire de l'EA 3920 (UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques, Université de Franche-Comté). Les étapes décrites dans les paragraphes suivants sont réalisées dans les 4 heures suivant le prélèvement.

La fraction circulante des cellules mononuclées était isolée par un gradient de densité de Ficoll. Quinze millilitres de Ficoll (PAA Laboratories, Pasching, Autriche) étaient déposés dans un tube Falcon, puis les 20 ml de sang total anticoagulé étaient déposés très délicatement à la surface du Ficoll à l'aide d'une pipette plastique de 10 ml montée sur un Pipetman, en évitant tout remous ou goutte à goutte (figure 12A). Le tube était ensuite centrifugé à 800 g pendant 30 minutes à 20°C.

Une modification du mode opératoire étant survenue le 23 mai 2013 avec l'utilisation de tubes Unisep (Eurobio, Les Ulis, France), et la modification du temps de centrifugation : 20 minutes à 1000 g à 20°C. Les deux techniques ont été vérifiées simultanément chez les mêmes sujets montrant que le nombre de cellules mononuclées obtenues était identique.

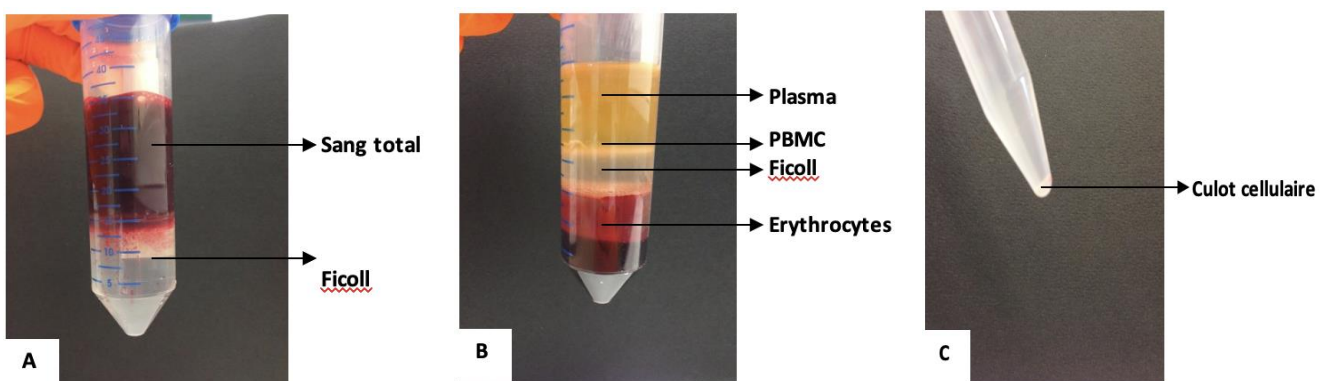


Figure 12 : Identification des cellules mononuclées et extraction du plasma, L. Carteron, 2014

Après centrifugation, les différentes phases étaient séparées et les cellules mononuclées apparaissaient sous la forme d'un anneau blanchâtre situé entre le Ficoll et le plasma (figure 12B). Les

cellules mononucléées du sang périphérique ont été ensuite prélevés à l'aide d'une aiguille et d'une seringue et déposés dans un tube Falcon 15 ml.

Après la première centrifugation sur gradient de Ficoll, le plasma était récupéré à l'aide d'une aiguille et d'une seringue. Le plasma était ensuite déposé dans un tube Falcon de 15 ml avant d'être fractionné en aliquotes de 1 ml afin d'être congelé à -80°C. Pour chaque prélèvement, 5 à 8 aliquotes ont été conservés.

Les aliquotes ont ensuite été conservés à -80°C dans les locaux de l'EA 3920 avant d'être transportés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) de l'Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75475 PARIS Cedex 10.

4.7 Les dosages des biomarqueurs

Les différents dosages ont été réalisés à l'hôpital Lariboisière par les équipes de recherche INSERM UMR-S 942.

Les dosages d'angiopoïétine 1 et 2 ont été réalisés par méthode ELISA (SANG10 ; R&D Systems) avec une précision intra et inter-essais de 2,7 et 4,5 % pour Ang-1 (ainsi qu'une plage d'essai de 63 à 4000pg/mL et une réactivité croisée pour Ang-2 < 0,5%) et de 4,2 et 7,4 % pour Ang-2 (avec une plage d'essai de 47 à 3000pg/mL et aucune réactivité croisée pour 50ng/mL d'Ang-1).

Les dosages plasmatiques d'endothéline 1 ont été déterminés par utilisation d'un dosage immunologique chimioluminescent sans extraction (QuantiGlo QE00 ; R&D Systems ; Minneapolis, MN) qui emploie une technique quantitative de sandwich immuno-enzymatique. Les rangs mesurés vont de 0,32 à 1,000 pg/mL. Les anticorps qui ont été utilisés dans le kit de réaction croisée avec l'ET-1 humain (100%), grande-ET-2 humaine (0,01%), grande ET-1-38 humaine (0,019%), ET-3 humaine (7,8%) et ET-2 humaine (27,4%). Pour la mesure plasmatique d'ET-1, SD était de 0,06.

Les dosages des taux plasmatiques d'endothéline 3 ont été déterminés à l'aide d'un test immuno-enzymatique humain sans extraction d'ET-6-3 (JP 27169 ; IBL Hamburg, Germany). Les rangs mesurés dans ce test vont de 0,78 à 100pg/mL. Les anticorps utilisés dans le kit de réaction croisée avec l'ET-3 humain (100%), l'ET-2 humain (19,7%) et ET-1 humain (1,9%). Pour la mesure plasmatique de ET-3, SD était de 0,10.

Tous les échantillons ont été mesurés en triple. Les dosages d'angiopoïétine 1 et 2 et d'endothéline 1 et 3 sont présentés en pg/mL.

Les dosages de 5-méthoxytryptophane ont été réalisés par spectrométrie de masse. L'unité de mesure est le pmol/L.

4.8 Analyses statistiques

4.8.1 Évaluation du taux d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 et de 5-méthoxytryptophane comme marqueur de la survenue de vasospasme

Les patients inclus dans l'étude ont été répartis en 2 groupes pour les besoins de l'analyse statistique :

- Le groupe « vasospasme », regroupant les patients présentant un vasospasme clinique et/ou radiologique
- Le groupe « pas de vasospasme » regroupant les patients ne présentant pas de vasospasme

La comparaison des taux d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 et de 5-méthoxytryptophane à J0, J3, J6, J10, J14, J21 entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney.

4.8.2 Évaluation du taux d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 et de 5-méthoxytryptophane comme marqueur de la gravité initiale de l'HSA

Les patients inclus dans l'étude ont été répartis en 2 groupes pour les besoins de l'analyse statistique :

- Le groupe « HSA grave », regroupant les patients présentant un grade de la WFNS 3 à 5
- Le groupe « HSA non grave » regroupant les patients présentant un grade de la WFNS 1 ou 2

La comparaison des taux d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 et de 5-méthoxytryptophane à J0, J3, J6, J10, J14, J21 entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney.

4.8.3 Évaluation du taux d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 et de 5-méthoxytryptophane comme marqueur pronostic d'évolution neurologique à 3 mois et 12 mois

Les patients inclus dans l'étude ont été répartis en 2 groupes pour l'analyse statistique :

- Le groupe « bonne évolution neurologique », regroupant les patients présentant à 3 et 12 mois de la survenue de l'HSA un mRS 0 à 3
- Le groupe « mauvaise évolution neurologique » regroupant les patients présentant à 3 et 12 mois de la survenue de l'HSA un mRS 4 à 6

La comparaison des taux d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 et de 5-méthoxytryptophane à J0, J3, J6, J10, J14, J21 entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Pour toutes les analyses, le degré de significativité attendu est $p < 0,05$. Les résultats seront présentés comme : médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile]. Toutes les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Jamovi. Les diagrammes en boîte à moustaches ont été réalisé à l'aide d'Excel.

5 Résultats

5.1 Description de la population

Dans la population de l'étude EVAPROPEC, on retrouve majoritairement des femmes (68,2%), des patients non hypertendus (63,5%), sans antécédent d'anévrisme ou d'hémorragie sous arachnoïdienne (95,3%). Les patients de l'étude ont majoritairement aucune d'épilepsie (68,2%), et aucun antécédent familial d'hémorragie sous arachnoïdienne (92,9%). 54,1% présentent une hémorragie sous arachnoïdienne grave. 25,3% développent un vasospasme dans les suites de la rupture d'anévrisme. L'exclusion anévrysmale se fait presque exclusivement par technique endovasculaire (81%). A noter que 41,2% des patients ont une hémorragie WFNS 1. La localisation préférentielle anévrysmale au niveau de cette cohorte semble être au niveau de l'artère communicante antérieure (29,4%) et de l'artère cérébrale moyenne (21,2%).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude en fonction de la gravité de l'HSA initiale et en fonction de la présence de vasospasme

		Gravité de l'HSA			Vasospasme	
		Total	Non Grave (WFNS 1 à 2)	Grave (WFNS 3 à 5)	Absence	Présence
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexe	Féminin	58 (68,2)	32 (37,6)	26 (30,6)	43 (51,8)	15 (18,1)
Service Hospitalisation	Neurochirurgie	28 (32,9)	27 (31,8)	1 (1,2)	24 (28,9)	3 (3,6)
	Neurologie	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,4)	0 (0)
	Réanimation chirurgicale	40 (47,1)	10 (11,8)	30 (35,3)	26 (31,3)	14 (16,9)
	Réanimation médicale	8 (9,4)	1 (1,2)	7 (8,2)	5 (6,0)	3 (3,6)
	USCRC	7 (8,2)	7 (8,2)	1 (1,2)	5 (6,0)	1 (1,2)
Hypertension artérielle		31 (36,5)	16 (18,8)	15 (17,6)	23 (27,7)	7 (8,4)
Tabagisme		38 (45,8)	23 (27,7)	15 (17,6)	29 (35,8)	8 (9,9)
Antécédent Anévrisme		4 (4,7)	1 (1,2)	3 (3,5)	1 (1,2)	3 (3,6)
Antécédent HSA		4 (4,7)	1 (1,2)	3 (3,5)	1 (1,2)	3 (3,6)
Antécédent familial		6 (7,1)	3 (3,5)	3 (3,5)	5 (6,0)	0 (0)
Epilepsie	Doute	6 (7,1)	4 (4,7)	2 (2,4)	5 (6,0)	0 (0)
	Non	56 (68,2)	32 (37,6)	26 (30,6)	44 (53,0)	13 (15,7)
	Oui	11 (12,9)	4 (4,7)	7 (8,2)	6 (7,2)	5 (6,0)
	Possible	10 (11,8)	6 (7,1)	4 (4,7)	7 (8,4)	3 (3,6)
WFNS	1	25 (41,2)	35 (41,2)	0 (0)	28 (33,7)	5 (6,0)
	2	11 (12,9)	11 (12,9)	0 (0)	8 (9,6)	3 (3,6)
	3	5 (5,9)	0 (0)	5 (5,9)	4 (4,8)	1 (1,2)
	4	13 (15,3)	0 (0)	13 (15,3)	9 (10,8)	4 (4,8)
	5	21 (24,7)	0 (0)	21 (24,7)	13 (15,7)	8 (9,6)
HSA Grave		39 (45,9)			26 (31,3)	13 (15,7)
Exclusion anévrisme	Radiologique	68 (81)	41 (48,8)	27 (32,1)	52 (31,3)	14 (17,1)
Localisation anévrisme	A. Carotide	11 (12,9)	6 (7,1)	5 (5,9)	8 (9,6)	3 (3,6)
	A. Communicante antérieure	25 (29,4)	15 (17,6)	10 (11,8)	18 (21,7)	5 (6,0)
	A. Communicante postérieure	10 (11,8)	5 (5,9)	5 (5,9)	7 (8,4)	3 (3,6)
	A. Cérébrale antérieure	10 (11,8)	7 (8,2)	3 (3,5)	10 (12,0)	0 (0)
	A. Cérébrale moyenne	18 (21,2)	10 (11,8)	8 (9,4)	14 (16,9)	4 (4,8)
	A. Vertébrale	3 (3,5)	1 (1,2)	2 (2,4)	2 (2,4)	1 (1,2)
	PICA	3 (3,5)	0 (0)	3 (3,5)	1 (1,2)	2 (2,4)
	Tronc basilaire	5 (5,9)	2 (2,4)	3 (3,5)	2 (2,4)	3 (3,6)
Présence d'un vasospasme		21 (25,3)	8 (9,6)	13 (15,7)		

Les résultats en pourcentage sont sur le nombre total des patients

Tableau 2 : Caractéristiques de la population de l'étude en fonction de l'évolution neurologique ultérieure

		Total	Evolution neurologique			
			à 3 mois		à 12 mois	
			Bon (mRS 0 à 3)	Mauvais (mRS 4 à 6)	Bon (mRS 0 à 3)	Mauvais (mRS 4 à 6)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexe	Féminin	58 (68,2)	32 (39,0)	23 (28,0)	30 (40,0)	20 (26,7)
Service Hospitalisation	Neurochirurgie	28 (32,9)	22 (26,8)	5 (6,1)	22 (29,3)	3 (4,0)
	Neurologie	2 (2,4)	2 (2,4)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
	Réanimation chirurgicale	40 (47,1)	17 (20,7)	23 (28,0)	17 (22,7)	21 (28,0)
	Réanimation médicale	8 (9,4)	2 (2,4)	6 (7,3)	2 (2,7)	5 (6,7)
	USCRC	7 (8,2)	5 (6,1)	0 (0)	4 (5,3)	0 (0)
Hypertension artérielle		31 (36,5)	12 (14,6)	18 (22,0)	11 (14,7)	16 (21,3)
Tabagisme		38 (45,8)	24 (30,0)	11 (13,8)	23 (31,5)	9 (12,3)
Antécédent Anévrisme		4 (4,7)	2 (2,4)	1 (1,2)	3 (4,0)	0 (0)
Antécédent HSA		4 (4,7)	2 (2,4)	1 (1,2)	3 (4,0)	0 (0)
Antécédent familial		6 (7,1)	4 (4,9)	2 (2,4)	3 (4,0)	2 (2,7)
Epilepsie	Doute	6 (7,1)	5 (6,1)	1 (1,2)	5 (6,7)	1 (1,3)
	Non	56 (68,2)	32 (39,0)	23 (28,0)	29 (38,7)	21 (28,0)
	Oui	11 (12,9)	7 (8,5)	4 (4,9)	8 (10,7)	2 (2,7)
	Possible	10 (11,8)	4 (4,9)	6 (7,3)	4 (5,3)	5 (6,7)
WFNS	1	25 (41,2)	26 (31,7)	6 (7,3)	25 (33,3)	4 (5,3)
	2	11 (12,9)	8 (9,8)	3 (3,7)	7 (9,3)	3 (4,0)
	3	5 (5,9)	4 (4,9)	1 (1,2)	5 (6,7)	0 (0)
	4	13 (15,3)	6 (7,3)	7 (8,5)	5 (6,7)	7 (9,3)
	5	21 (24,7)	4 (4,9)	17 (20,7)	4 (5,3)	15 (20,0)
HSA Grave		39 (45,9)	14 (17,1)	25 (30,5)	14 (18,7)	22 (29,3)
Exclusion anévrisme	Radiologique	68 (81)	39 (48,1)	26 (32,1)	36 (48,6)	22 (29,7)
Localisation anévrisme	A. Carotide	11 (12,9)	8 (9,8)	2 (2,4)	7 (9,3)	2 (2,7)
	A. Communicante antérieure	25 (29,4)	15 (18,3)	10 (12,2)	14 (18,7)	10 (13,3)
	A. Communicante postérieure	10 (11,8)	5 (6,1)	4 (4,9)	4 (5,3)	4 (5,3)
	A. Cérébrale antérieure	10 (11,8)	7 (8,5)	3 (3,7)	6 (8,0)	2 (2,7)
	A. Cérébrale moyenne	18 (21,2)	10 (12,2)	7 (8,5)	10 (13,3)	5 (6,7)
	A. Vertébrale	3 (3,5)	1 (1,2)	2 (2,4)	2 (2,7)	1 (1,3)
	PICA	3 (3,5)	0 (0)	3 (3,7)	0 (0)	3 (4,0)
	Tronc basilaire	5 (5,9)	2 (2,4)	3 (3,7)	3 (4,0)	2 (2,7)
Présence d'un vasospasme		21 (25,3)	6 (7,5)	14 (17,5)	8 (11,0)	12 (16,4)

Les résultats en pourcentage sont sur le nombre total des patients

L'âge médian est de 54 ans [46 ; 63]. La durée de séjour en réanimation est de 9 jours [4 ; 20,5]. La durée de séjour hospitalier total est de 20 jours [12 ; 35]. Le score de Glasgow à l'admission est de 14 [7 ; 15]. Le grade de Fischer de l'hémorragie sous-arachnoïdienne est de 4 [3 ; 4]. Le score de Rankin est de 2 [2 ; 4] à 3 mois et de 2 [2 ; 5] à 12 mois.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population

	Total		Gravité de l'HSA				Vasospasme			
	N	Med (Q1;Q3)	N	Non Grave (WFNS 1 à 2)	N	Grave (WFNS 3 à 5)	N	Absence	N	Présence
Age	85	54 [46 ; 63]	46	52 [44,3 ; 64]	39	54 [49 ; 63]	62	54,5 [44,3 ; 64,8]	21	54 [49 ; 63]
Durée de séjour en Réanimation	47	9 [4 ; 20,5]	16	4 [3 ; 9,75]	31	13 [6 ; 24]	30	7 [4 ; 13,8]	16	21,5 [5,5 ; 25,3]
Durée de séjour d'hospitalisation	85	20 [12 ; 35]	46	16,5 [12,3 ; 30]	39	26 [13 ; 43]	62	17 [10,3 ; 29,5]	21	37 [23 ; 54]
GCS	85	14 [7 ; 15]	46	15 [15 ; 15]	39	6 [3,5 ; 9]	62	14 [7,25 ; 15]	21	9 [4 ; 15]
Fischer	85	4 [3 ; 4]	46	3 [2 ; 4]	39	4 [4 ; 4]	62	4 [3 ; 4]	21	4 [4 ; 4]
3 mois Rankin	82	2 [2 ; 5]	43	2 [1 ; 2,5]	39	5 [2,5 ; 6]	60	2 [1 ; 4]	20	5 [3 ; 6]
12 mois Rankin	75	2 [1 ; 6]	39	1 [1 ; 2]	36	6 [2 ; 6]	53	4,5 [1 ; 5]	20	4,5 [2 ; 6]

Les résultats sont présentés sous la forme médiane (quartile 25 ; quartile 75)

Dans la population étudiée, 30,6% sont des femmes développant une hémorragie sous-arachnoïdienne grave contre 15,3% d'hommes. Ces hémorragies sous-arachnoïdiennes graves sont majoritairement prises en charge en réanimation chirurgicale (35,3% des patients). Seul 17,6% de la population étudiée présente un antécédent d'hypertension artérielle et ont une HSA grave. A noter que seul 3,5 % des patients présentent une HSA grave en ayant un antécédent personnel ou familial d'anévrisme ou d'HSA. De même, 30,6% des patients n'ont pas d'épilepsie connue et présentent une HSA grave. Si 41,2% des patients de l'étude présentent une HSA avec un grade WFNS 1, 24,7% présentent une HSA de grade WFNS 5. Seulement 15,7% des patients présentent un vasospasme dans les suites d'une HSA grave.

Pour ce qui concerne les hémorragies sous-arachnoïdiennes graves, l'âge médian est de 54 ans [49 ; 63], la localisation préférentielle de l'anévrisme est au niveau de l'artère communicante antérieure (11,8% des patients de l'étude) et de l'artère cérébrale moyenne (9,4% des patients de l'étude). Le score de Glasgow est de 6 [3,5 ; 9], marqueur d'une gravité clinique initiale. Le score de Rankin est de 5 [2,5 ; 6] à 3 mois et de 6 [2 ; 6] à 12 mois, marqueur d'une morbi-mortalité très importante.

Pour ce qui concerne la survenue de vasospasme, l'âge médian est de 54 ans [49 ; 63], la localisation préférentielle de l'anévrisme est au niveau de l'artère communicante antérieure (6% du total des patients) et de l'artère cérébrale moyenne (4,8% du total des patients).

Chez les patients ayant eu un vasospasme, le score de Rankin est de 5 [3 ; 6] à 3 mois, et de 4,5 [2 ; 6] à 12 mois, marqueurs d'un handicap sévère. La durée de séjour totale est de 37 jours [23 ; 54] pour les patients ayant eu un vasospasme alors qu'elle n'est que de 17 jours [10,3 ; 29,5] chez les

patients indemnes de vasospasme. De même, la durée d'hospitalisation en réanimation est de 21,5 jours [5,5 ; 25,3] chez les patients ayant eu un vasospasme alors qu'elle n'est que de 7 jours [4 ; 13,8] pour ceux qui en sont indemnes.

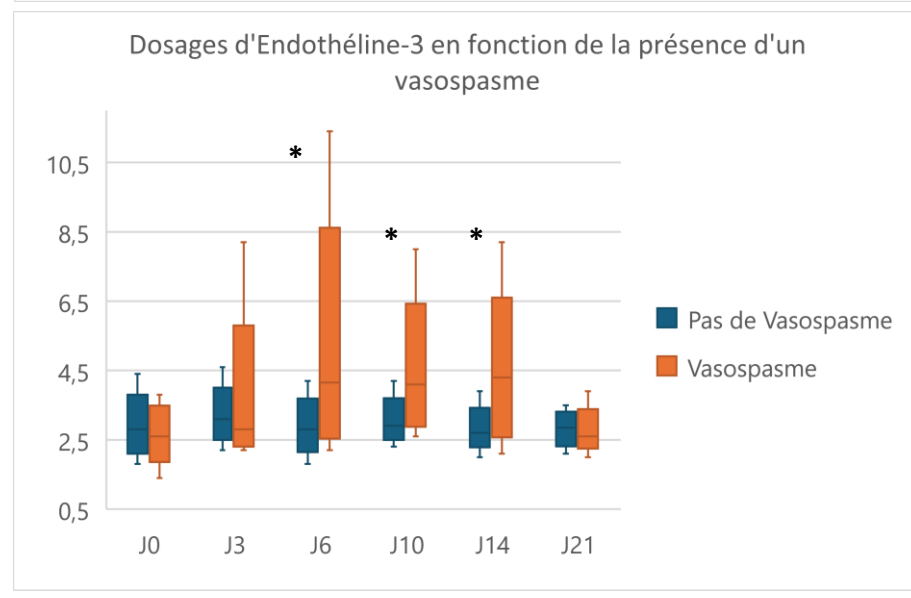
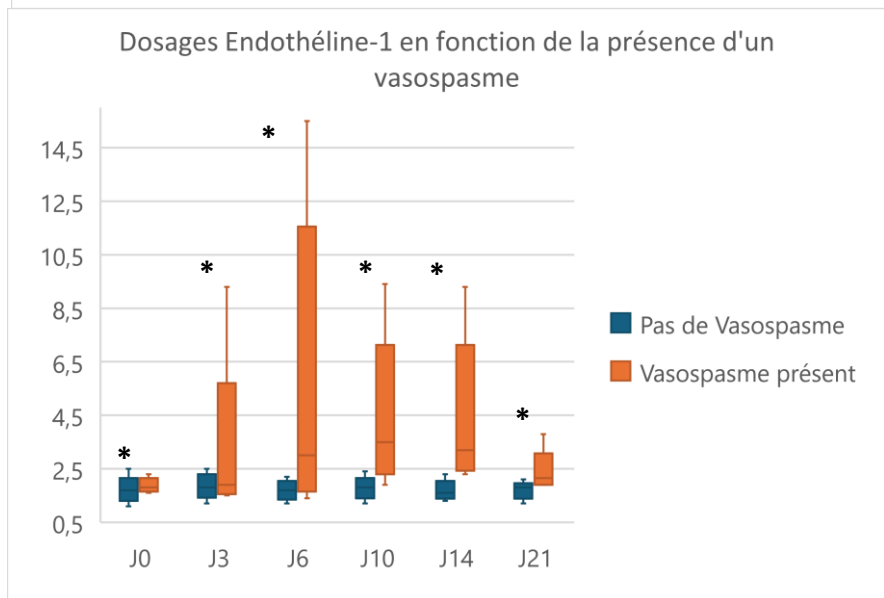
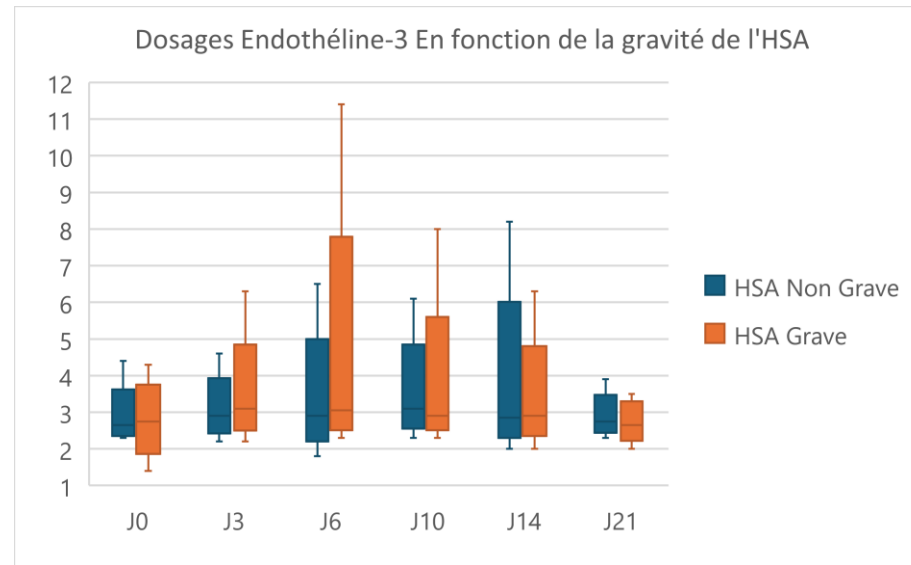
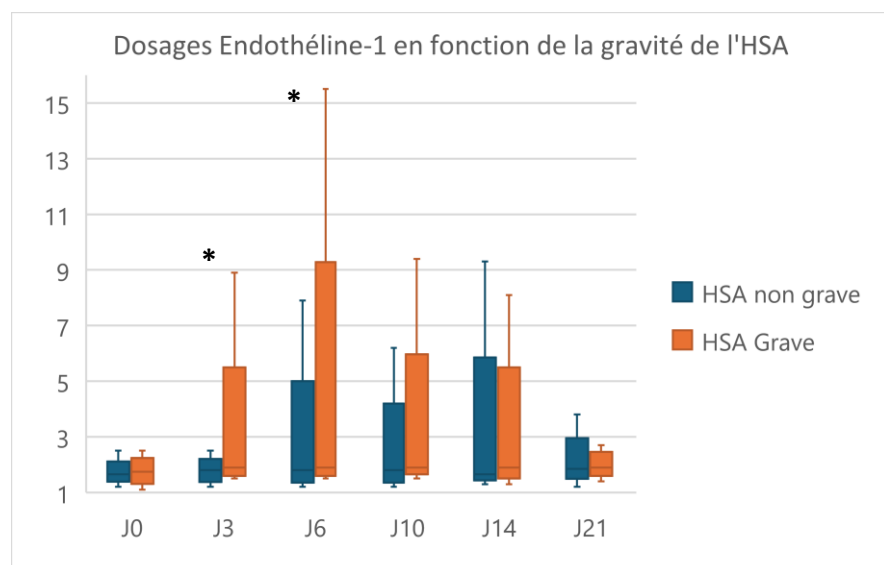
Sur le plan du pronostic neurologique à long terme, 28% des patients sont des femmes présentant un mauvais score de Rankin à 3 mois mais elles ne représentent plus que 26,7% à 12 mois. 28% des patients de l'étude présentant un mauvais score de Rankin à 3 mois et à 12 mois ont été hospitalisés en réanimation. 40,2% des patients présentant un mauvais score de Rankin à 3 mois n'ont pas d'antécédents d'anévrisme ou d'HSA. Environ 20% des patients ont un mauvais score de Rankin à 3 et 12 mois après avoir eu une hémorragie méningée WFNS 5. 30,5% des patients présentant une hémorragie méningée grave initiale ont un mauvais score de Rankin à 3 mois et 29,3% ont un mauvais score à 12 mois.

5.2 Critère de jugement principal.

Pour le critère de jugement principal, sur la base de données EVAPROPEC, nous avons pu effectuer des dosages de biomarqueurs diverses.

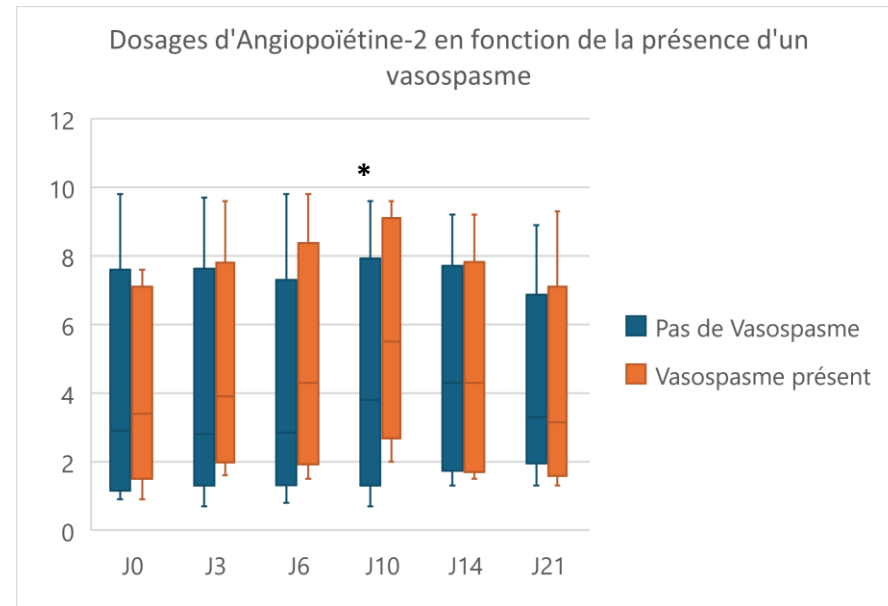
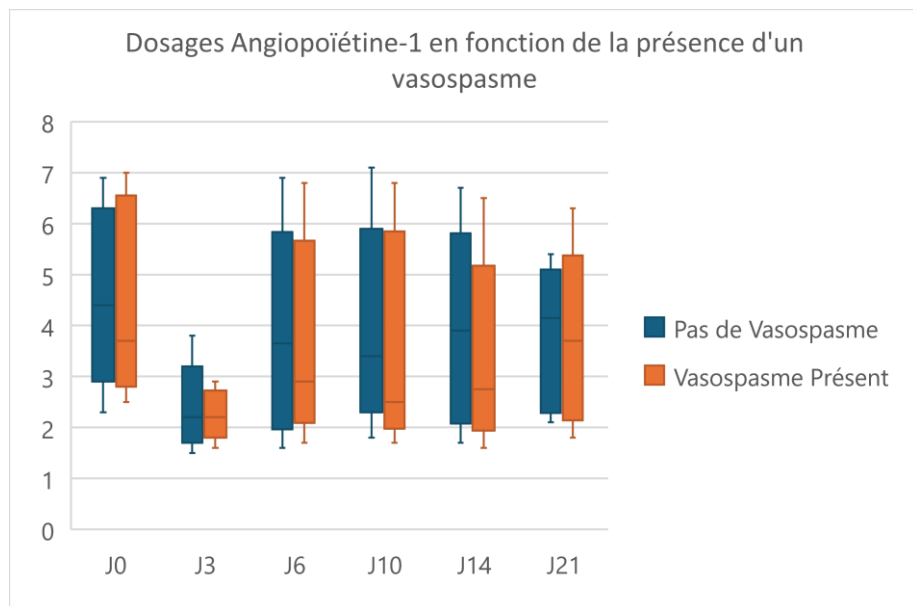
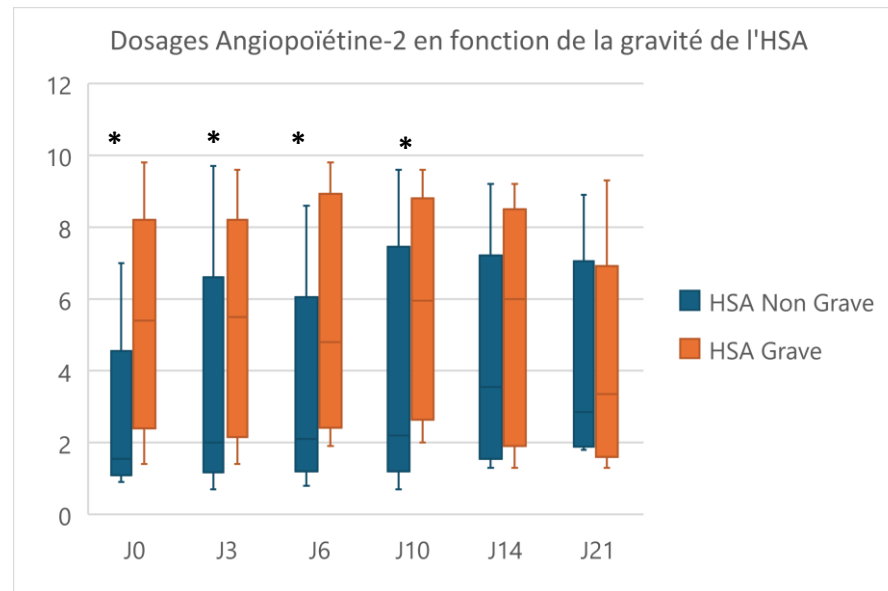
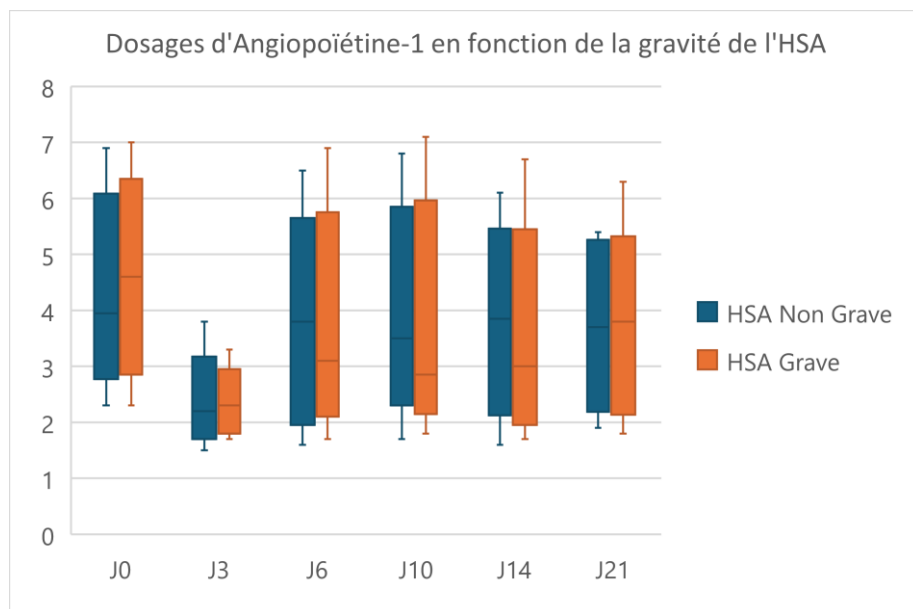
Dans le groupe des patients présentant un vasospasme, le taux plasmatique d'ET-1 est significativement augmenté à J0 (1,8 [1,7 ; 2,0] vs 1,7 [1,5 ; 1,8], $p = 0,044$), à J6 (3 [1,9 ; 7,6] vs 1,7 [1,5 ; 1,9], $p < 0,001$), à J10 (3,5 [2,7 ; 4,85] vs 1,8 [1,6 ; 1,9], $p < 0,001$), à J14 (3,4 [2,63 ; 4,98] vs 1,6 [1,48 ; 1,8], $p < 0,001$) et à J21 (2,15 [1,9 ; 2,35] vs 1,8 [1,58 ; 1,83], $p < 0,001$). Le taux plasmatique d'ET-3 est significativement augmenté à J6 (4,15 [2,88 ; 5,82] vs 2,8 [2,5 ; 3,18], $p < 0,001$), à J10 (4,3 [3,15 ; 4,9] vs 2,9 [2,7 ; 3,2], $p < 0,001$) et à J14 (4,2 [3,13 ; 4,95] vs 2,7 [2,58 ; 2,95], $p < 0,001$) chez les patients ayant un vasospasme clinique et/ou radiologique. Le taux plasmatique d'Ang-1 aux différents jours de prélèvements n'est pas significativement lié à la présence d'un vasospasme. Seule une élévation du taux plasmatique d'Ang-2 à J10 (5,5 [3,35 ; 8,6] vs 3,8 [1,9 ; 6,25], $p < 0,001$) semble significativement liée à la présence d'un vasospasme. On observe une diminution significative des taux plasmatiques de 5-MTP à J0 (3,4 [2,5 ; 4,1] vs 4,4 [3,75 ; 5,65], $p = 0,009$), à J3 (3,1 [2,65 ; 3,95] vs 4,7 [3,7 ; 5,3], $p = 0,001$), à J6 (2,2 [1,4 ; 2,42] vs 4,3 [3,6 ; 5,35], $p < 0,001$), à J10 (2,1 [1,4 ; 2,6] vs 5,2 [3,9 ; 5,9], $p < 0,001$), à J14 (2,3 [1,87 ; 2,55] vs 4,45 [3,77 ; 5,6], $p < 0,001$) et à J21 (2,65 [2,45 ; 3,13] vs 4,25 [2,72 ; 4,95], $p = 0,040$).

Figure 13 : Taux des endothélines 1 et 3 en fonction de la gravité de l'HSA et de la présence de vasospasme (box plot)



* Résultats significatifs : $p < 0,05$

Figure 14 : Taux des Angiopoïétines 1 et 2 en fonction de la gravité de l'HSA et de la présence de vasospasme (box plot)



* Résultats significatifs : p < 0,05

Figure 15 : Taux de 5-Methoxytryptophane en fonction de la gravité de l'HSA et de la présence de vasospasme (box plot)

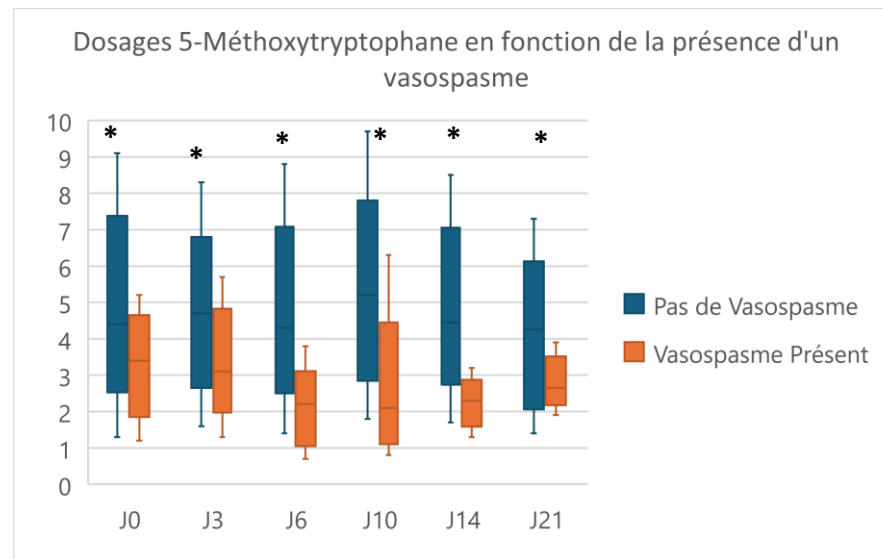
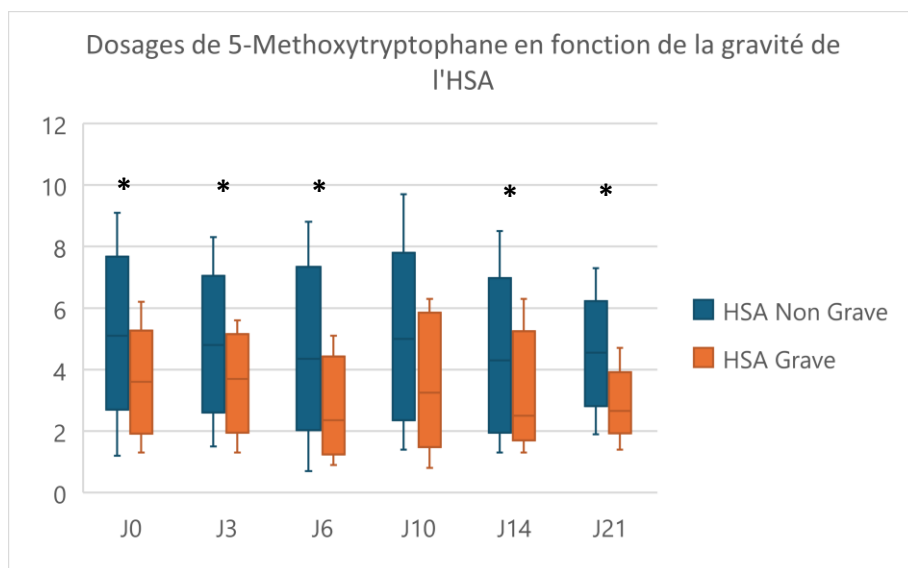
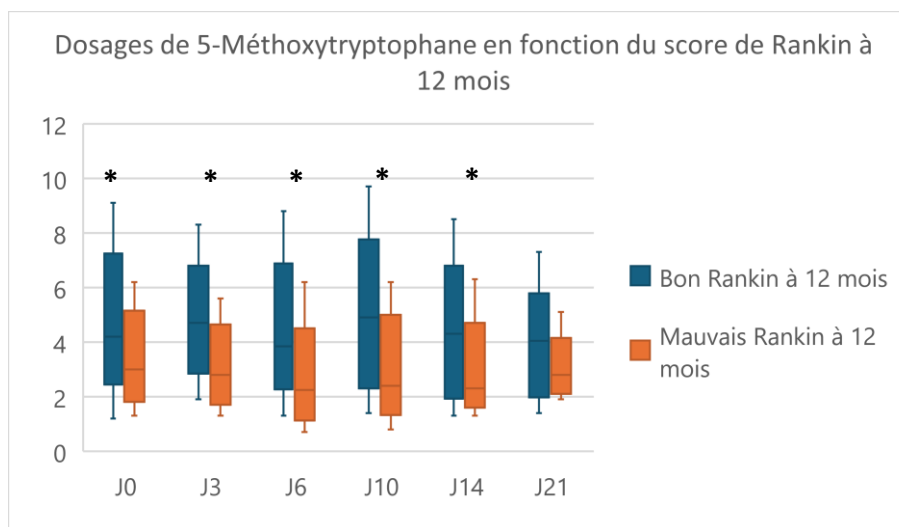
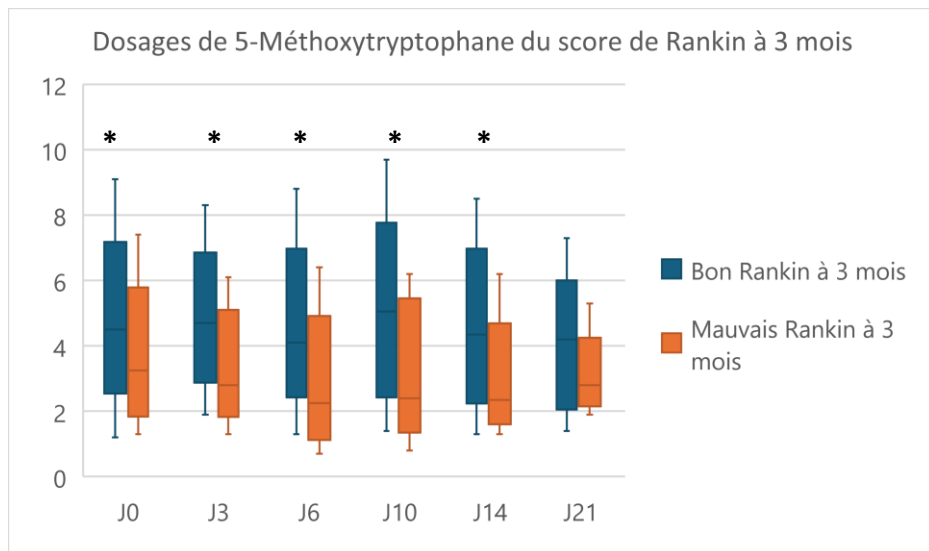
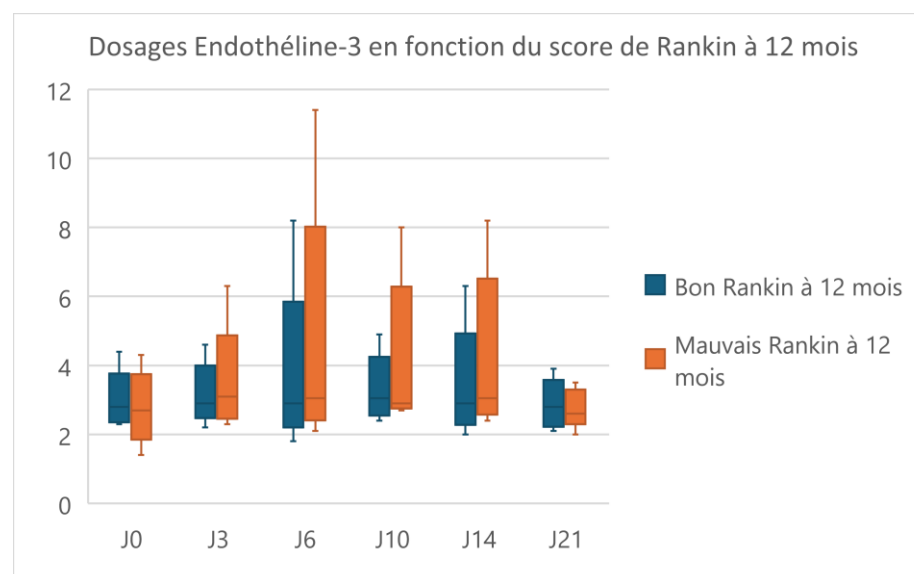
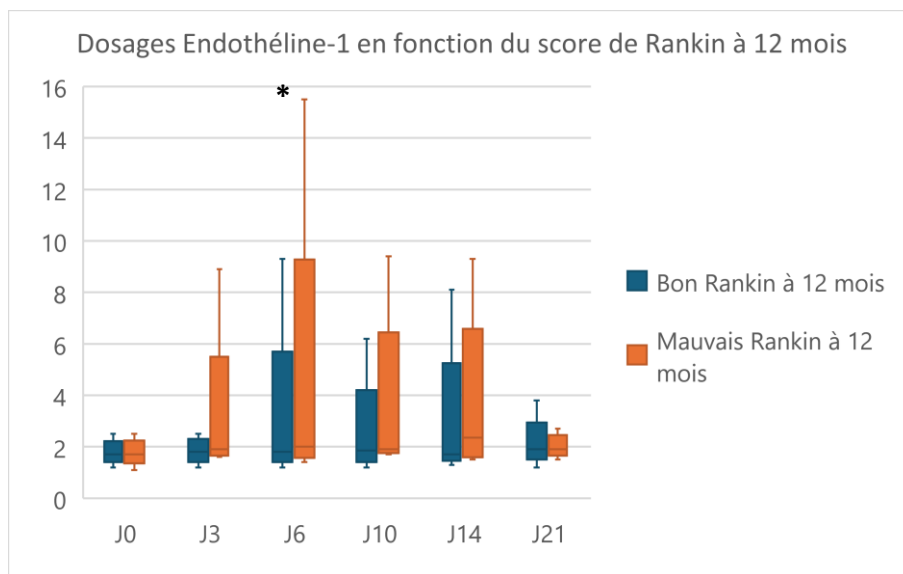
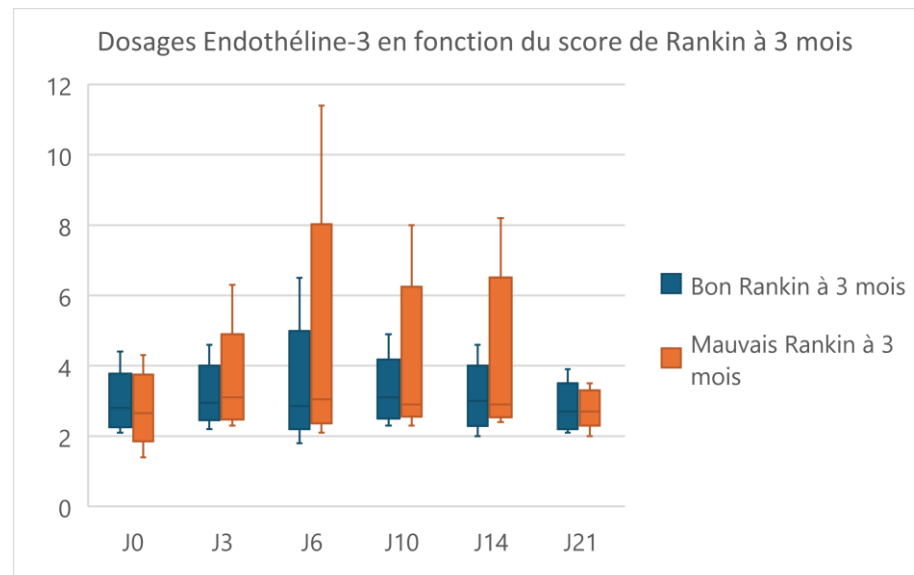
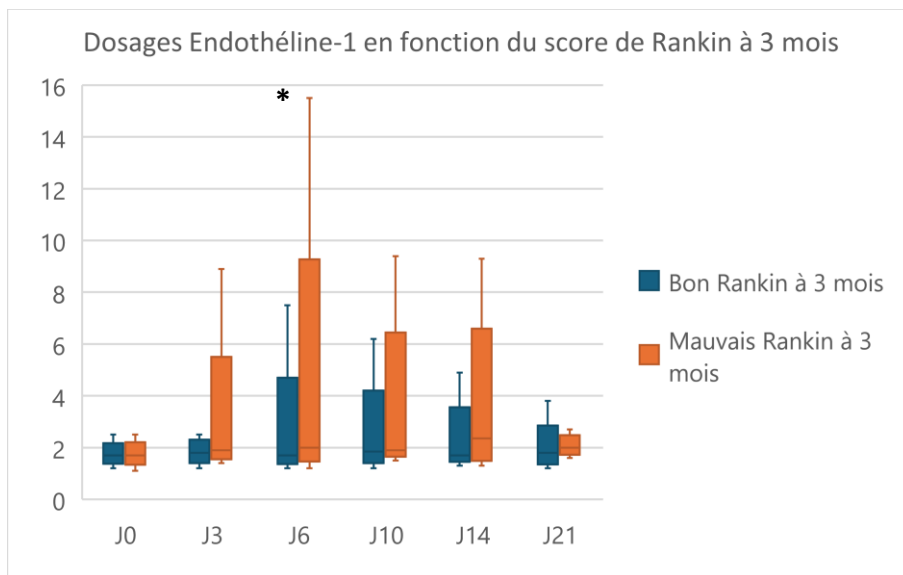


Figure 16 : Taux de 5-Méthoxytryptophane en fonction du score de Rankin modifié à 3 et 12 mois (box plot)



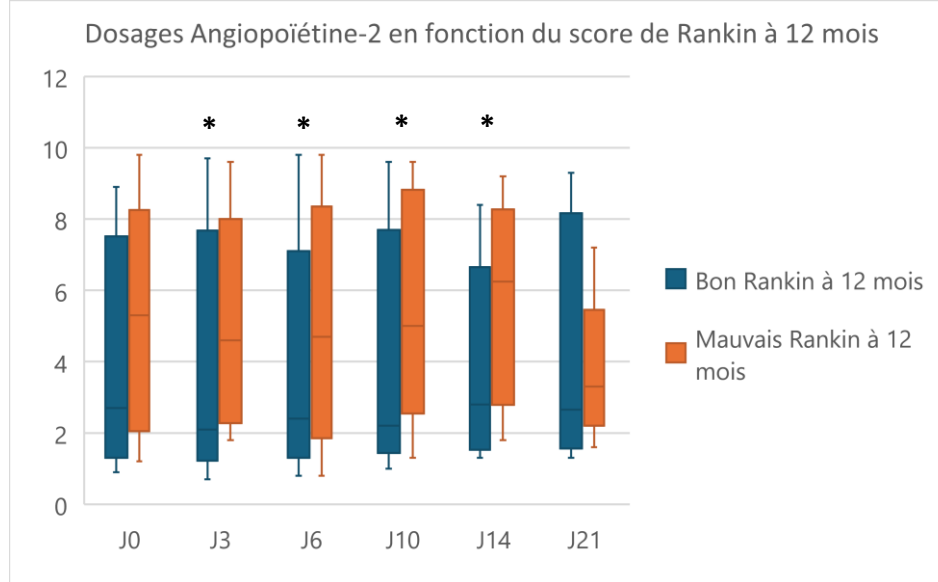
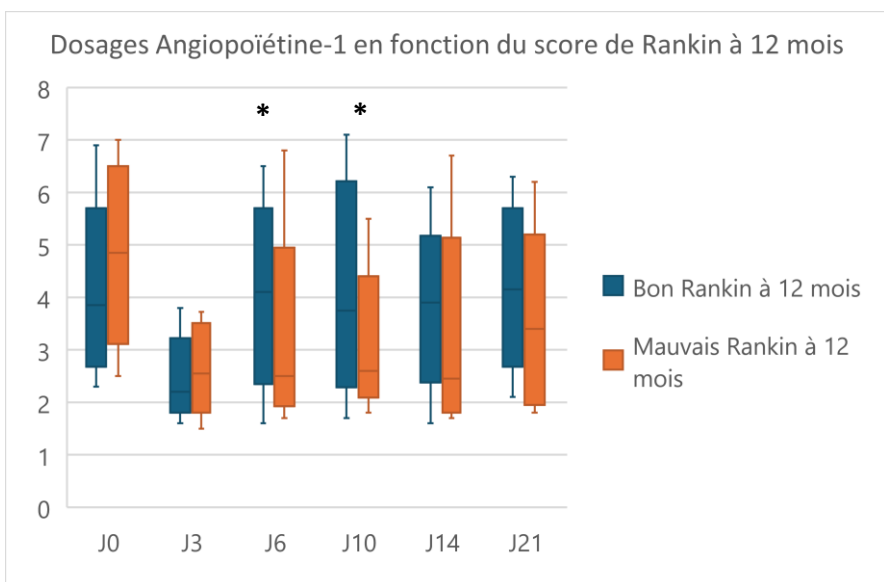
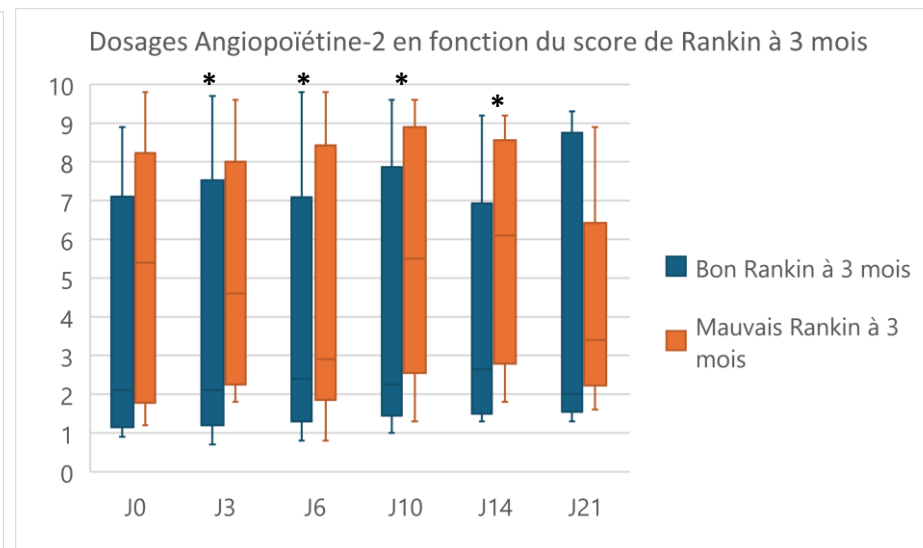
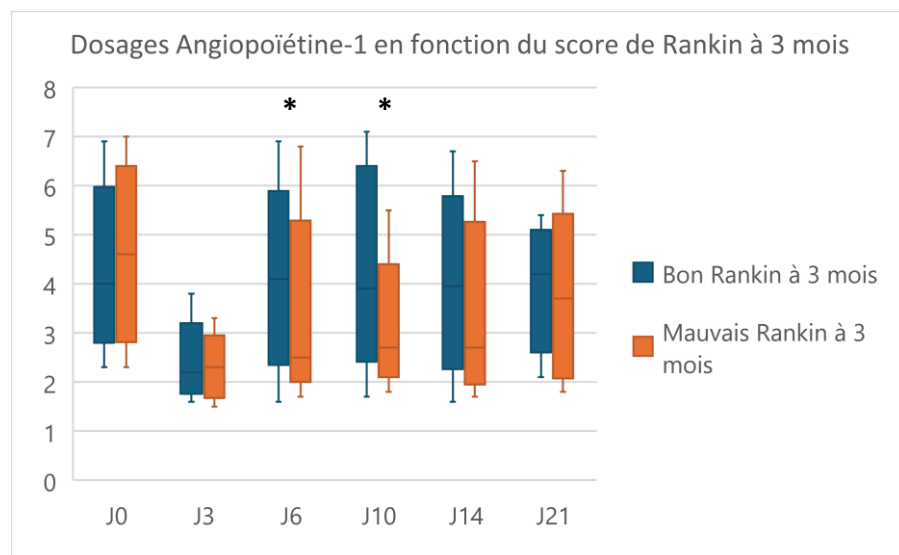
* Résultats significatifs : p < 0,05

Figure 17 : Taux des endothélines 1 et 3 en fonction du score de Rankin modifié à 3 et 12 mois (box plot)



* Résultats significatifs : $p < 0,05$

Figure 18 : Taux des Angiopoïétines 1 et 2 en fonction du score de Rankin modifié à 3 et 12 mois (box plot)



* Résultats significatifs : $p < 0,05$

5.3 Critères de jugement secondaires

Au niveau des critères de jugement secondaires, en ce qui concerne la gravité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, on retrouve que le taux plasmatique d'ET-1 est significativement augmenté à J3 (1,9 [1,7 ; 2,1] vs 1,8 [1,55 ; 1,9], $p=0,031$) et à J6 (1,9 [1,7 ; 3,05] vs 1,8 [1,5 ; 2,1], $p = 0,009$) dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes graves. Les taux plasmatiques d'ET-3 ne présentent pas de différence significative sur l'ensemble des jours de prélèvement. Les taux d'Ang-1 sont de même non significativement liés à la gravité de l'HSA.

Cependant, les dosages d'Ang-2 présentent une élévation significative dès J0 (5,4 [3,4 ; 6,6] vs 1,55 [1,28 ; 2,1], $p<0,001$), et à J3 (5,5 [2,9 ; 6,8] vs 2,0 [1,65 ; 3,5], $p<0,001$), à J6 (4,8 [2,92 ; 8,05] vs 2,1 [1,6 ; 3,5], $p<0,001$) et à J10 (5,92 [3,28 ; 8,0] vs 2,2 [1,7 ; 5,3], $p<0,001$) chez les patients présentant une hémorragie méningée grave.

Les dosages de 5-MTP révèlent une diminution significative à J0 (3,6 [2,52 ; 4,33] vs 5 [4,2 ; 6,36], $p=0,001$), à J3 (3,7 [2,6 ; 4,7] vs 4,8 [3,7 ; 5,8], $p = 0,002$), à J6 (2,35 [1,57 ; 3,75] vs 4,35 [3,35 ; 5,88], $p<0,001$), à J14 (2,5 [2,1 ; 4,2] vs 4,3 [2,6 ; 5,45], $p = 0,044$) et à J21 (2,65 [2,45 ; 3,13] vs 4,55 [3,72 ; 5,15], $p = 0,015$) chez les patients présentant une hémorragie méningée grave.

Pour ce qui est du pronostic neurologique à long terme, les dosages d'ET-1 révèlent qu'un dosage élevé à J6 (2,0 [1,72 ; 3,05] vs 1,7 [1,52 ; 1,9], $p=0,010$) est significativement lié à un mauvais score de Rankin à 3 mois et à 12 mois (2,0 [1,72 ; 3,05] vs 1,8 [1,6 ; 2,1], $p=0,041$). Les dosages d'ET-3 sont quant à eux non statistiquement relié au score de Rankin modifié à 3 et à 12 mois.

Pour l'Ang-1, qui ne présente pas de majoration ou diminution significative dans les HSA graves et en présence de vasospasme, on peut noter une association statistique significative entre des taux abaissés à J6 (2,5 [2,3 ; 3,77] vs 4,1 [3,1 ; 4,88], $p=0,013$) et à J10 (2,7 [2,4 ; 3,3] vs 3,9 [3,13 ; 5,7], $p<0,001$) et l'apparition d'un mauvais score de Rankin à 3 mois. On retrouve la même association statistique pour un mauvais score de Rankin à 12 mois avec une diminution significative à J6 (2,5 [2,15 ; 3,10] vs 4,1 [3,1 ; 4,9], $p = 0,009$) et à J10 (2,6 [2,38 ; 3,30] vs 3,75 [2,88 ; 5,33], $p = 0,002$).

Pour ce qui concerne l'Ang-2, il apparaît qu'une élévation des taux à J3 (4,6 [2,70 ; 6,40] vs 2,1 [1,7 ; 5,35], $p = 0,013$), à J6 (4,7 [2,9 ; 7,05] vs 2,4 [1,8 ; 4,38], $p = 0,007$), à J10 (5,5 [3,8 ; 8,2] vs 2,25 [1,9 ; 6,12], $p = 0,003$) et à J14 (6,10 [3,77 ; 7,92] vs 2,65 [1,7 ; 4,65], $p = 0,003$) semble significativement liée à l'apparition d'un mauvais score de Rankin à 3 mois.

De la même manière, un taux élevé d'Ang-2 à J3 (4,6 [2,75 ; 6,40] vs 2,1 [1,75 ; 5,65], $p = 0,013$), à J6 (4,7 [2,9 ; 6,9] vs 2,4 [1,8 ; 4,4], $p = 0,016$), à J10 (5,0 [3,80 ; 8,05] vs 2,2 [1,87 ; 5,8], $p = 0,008$) et J14 (6,25 [3,77 ; 7,35] vs 2,8 [1,75 ; 4,9], $p = 0,008$) semble significativement prédictif d'un mauvais score de Rankin à 12 mois.

Les taux de 5-MTP diminués à J0 (3,25 [2,38 ; 4,17] vs 4,4 [3,8 ; 5,3], $p = 0,012$), à J3 (2,8 [2,35 ; 4,10] vs 4,7 [3,85 ; 5,4], $p < 0,001$), à J6 (2,25 [1,55 ; 3,43] vs 4,1 [3,55 ; 5,15], $p < 0,001$), à J10 (2,40 [1,87 ; 4,13] vs 5,05 [3,45 ; 5,82], $p < 0,001$) et à J14 (2,35 [1,90 ; 3,18] vs 4,35 [3,18 ; 5,45], $p = 0,003$) sont significativement prédictifs avec un mauvais score de Rankin à 3 mois. Il en est de même avec des taux diminués à J0 (3,32 [2,32 ; 4,1] vs 4,2 [3,7 ; 5,5], $p = 0,019$), à J3 (2,8 [2,1 ; 3,7] vs 4,7 [3,8 ; 5,3], $p < 0,001$), à J6 (2,25 [1,55 ; 2,8] vs 3,85 [3,23 ; 4,95], $p = 0,002$), à J10 (2,4 [1,85 ; 3,8] vs 4,9 [3,2 ; 5,82], $p = 0,002$) et à J14 (2,3 [1,9 ; 3,1] vs 4,3 [2,55 ; 5,1], $p = 0,03$) avec le score de Rankin à 12 mois.

6 Discussion

Cette analyse des cinétiques de biomarqueurs plasmatiques (endothéline 1 et 3, l'angiopoïétine 1 et 2 ainsi que le 5-méthoxytryptophane) chez les patients hospitalisés pour une HSA montre qu'une augmentation des taux d'endothéline 1 à J3 et J6 est significativement associée à une hémorragie sous-arachnoïdienne grave. Une augmentation des taux d'endothéline-1 à J0, J6, J10, J14 et J21 est de la même manière significativement liée à la présence d'un vasospasme, qu'il soit clinique ou radiologique. Cette relation statistique concorde avec l'essai CONSCIOUS sur le clazosentan qui retrouvait chez la population coréenne et japonaise, une diminution de la morbi-mortalité du vasospasme lors de l'utilisation de cette thérapeutique antagoniste des effets de l'endothéline 1 sur le récepteur ETA [45]. Il restait cependant une incertitude sur la dose à utiliser et sur son effet chez d'autres ethnies qui n'ont pas été démontrés lors de l'essai. Cette augmentation significative des taux d'endothéline-1 dans le vasospasme confirme les études animales de Ya-Wen et Cheng en 2018 [41] qui identifiaient clairement le rôle de l'ET-1 libéré dans le LCR, dans la survenue de vasospasme en incubant des artères basillaires de souris dans le LCR d'humains ayant eu une hémorragie méningée.

Les taux d'endothéline-3 ne semblent pas significativement liés à la présence d'une hémorragie méningée grave. Cependant, contrairement à notre hypothèse, les taux semblent augmenter et non diminuer. Il se pourrait donc que l'endothéline-3 joue un rôle similaire à l'endothéline-1 dans l'homéostasie du système nerveux central. Une autre piste pourrait être que les taux d'ET-3 augmentent pour essayer d'antagoniser les effets de l'ET-1, faisant de l'ET-3 un facteur protecteur. Les taux d'endothéline-3 sont significativement augmentés à J6, J10, et J14 chez les patients ayant eu un vasospasme. Nous n'avons pas retrouvé d'études à ce jour ayant étudié le rôle de l'ET-3 dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes. Une seule étude sur la sclérose en plaque est retrouvée dans la littérature, qui ne retrouve pas de relation significative entre les taux d'ET-3 et une neuroprotection [117].

Les taux d'endothéline 1 et 3 semblent par ailleurs moins liés au pronostic neurologique à long terme. Seule une hausse à J6 de l'endothéline-1 semble liée à un mauvais pronostic à 3 mois et à 12 mois.

Pour ce qui concerne les angiopoïétines, les taux d'angiopoïétine-1 ne sont pas significativement diminués chez les patients ayant eu un vasospasme et dans les HSA graves. Cependant, une diminution du taux d'Ang-1 à J6 et à J10 semblent avoir une relation statistique significative avec une mauvaise évolution neurologique à 3 et 12 mois selon le score de Rankin modifié. L'augmentation des taux d'Ang-2 dès J0 et jusqu'à J10 sont significativement liées à une hémorragie méningée grave alors que seule une élévation des taux à J10 semble significative pour le vasospasme. Cette augmentation précoce dans les hémorragies méningées graves nous pose la question du rôle de Ang-2 dans l'initiation de la rupture d'anévrisme avec HSA grave. Du fait de son rôle déstabilisant sur la barrière endothéliale [53], il se pourrait qu'une dysrégulation Ang-2/Ang-1 en faveur d'Ang-2 soit à l'origine de l'hémorragie méningée [90]. Une élévation des taux d'Ang-2 entre J3 et J14 semblent significativement liées à un mauvais score de Rankin modifié à 3 et 12 mois.

Les diminutions des taux de 5-méthoxytryptophane dès J0 et jusqu'à J21 semblent significativement liées à la gravité de l'HSA, à la présence de vasospasme et à une mauvaise évolution neurologique à 3 et 12 mois selon le score modifié de Rankin. Nous n'avons pas retrouvé d'éléments dans la littérature sur les effets du 5-méthoxytryptophane au niveau du système nerveux central. Au vu de ces éléments, une piste de recherche semble se profiler sur son rôle dans les hémorragies méningées et l'apparition de vasospasme secondaire.

Notre étude comporte plusieurs limites. Une première limite est probablement la taille de l'effectif (85 patients) et son côté monocentrique qui pourraient limiter l'extrapolation des résultats. Néanmoins, on peut remarquer que les caractéristiques des patients de l'étude semblent fidèles aux caractéristiques habituelles des patients victimes d'HSA en France.

Une deuxième limite serait le nombre des échantillons et des dosages réalisés. En effet, les jours extrêmes comme J0 ou J21 n'ont permis la collecte de peu d'échantillons. Cette perte de données peut s'expliquer par des patients sortis d'hospitalisation à J14 ou J21 dans les suites d'une hémorragie méningée non grave sans complications au décours, ou décédés de manière précoce de complications. De la même façon, les patients ont pu être admis bien après le J0 de l'HSA. Les jours ayant eu le plus de collecte d'échantillons sont les J3 et J6. Les résultats seront donc à prendre avec précaution.

Bien que la construction de la base de données EVAPROPEC ait été réalisée de manière prospective, l'étude de ces résultats a été réalisée de manière rétrospective. Une étude prospective avec un design pour étudier ces différents biomarqueurs montrerait peut-être des résultats différents.

Une autre limite serait l'absence de mise en évidence d'un effet seuil permettant de prédire l'évolution vers un vasospasme ou une évolution neurologique défavorable au long cours. Des études complémentaires semblent nécessaires.

A noter pour ce qui est du pronostic neurologique, la présence de perdus de vue ne permettant pas l'analyse des résultats devant l'absence de score de GOS ou de Rankin modifié à 3 et 12 mois.

7 Conclusion

Une élévation des taux des endothélines 1 et 3, ainsi qu'une élévation des taux d'angiopoïétine 2 semblent significativement liées à une hémorragie grave et à la présence d'un vasospasme ultérieur. Une diminution des taux de 5-méthoxytryptophane semble aussi significativement liée à la présence d'une hémorragie sous arachnoïdienne grave et à la présence d'un vasospasme.

Une élévation des taux d'endothéline 1 et 3 ne semble pas significativement liée à un mauvais pronostic neurologique à 3 et 12 mois selon le score de Rankin modifié. Seule une élévation de l'endothéline 1 à J6 de l'HSA semble significativement liée à une mauvaise évolution neurologique à 3 et 12 mois.

Une diminution des taux d'angiopoïétine-1 à J6 et J10 de l'HSA semble avoir une relation statistique significative avec une mauvaise évolution neurologique à 3 et 12 mois. De même, l'augmentation des taux d'angiopoïétine-2 à J3, J6, J10 et J14 de l'HSA semble significativement liée à une mauvaise évolution neurologique à 3 et 12 mois.

Une diminution des taux de 5-méthoxytryptophane de J0 à J14 semble significativement liée à une mauvaise évolution neurologique à 3 et 12 mois.

D'autres études semblent nécessaires pour faire la part des choses entre les rôles de ces différents biomarqueurs et afin de déterminer des seuils qui permettraient de prédire l'évolution vers un vasospasme ou une mauvaise évolution neurologique à long terme.

8 Références Bibliographiques

- [1] Van Gijn J, S KerrR, J E Rinkel G. *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet 2007; 369: 306–18
- [2] Van Gijn J, S KerrR, J E Rinkel G. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain. 2001; 124: 249-78.
- [3] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies*. Stroke. 2005; 36:2773-2780
- [4] Cahill J, Zhang JH. *Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction?* Stroke 2009;40: S86–7.
- [5] Passier PECA, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, Lindeman E, Post MWM. *Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011; 20:324–9.
- [6] Romain Mounier, *Delayed cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage, a new paradigm* j.anrea.2016.08.003
- [7] Macdonald, R. Loch, Ryszard M. Pluta, and John H. Zhang. “*Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Emerging Revolution.*” Nature Clinical Practice. Neurology 3, no. 5 (May 2007): 256–263.
- [8] Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijndicks EF, Muizelaar JP, et al. *Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group*. Stroke 2010; 41:2391–5.
- [9] Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. *The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid hemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Dec; 85(12):1343–53.
- [10] Sehba FA, Bederson JB. *Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage*. Neurol Res 2006; 28:381–98.
- [11] Samuelsson C, Howells T, Kumlien E, Enblad P, Hillered L, Ronne-Engström E. *Relationship between intracranial hemodynamics and microdialysis markers of energy metabolism and glutamate-glutamine turnover in patients with subarachnoid hemorrhage*. Clinical article J Neurosurg 2009; 111:910–5.
- [12] Stein SC, Browne KD, Chen X-H, Smith DH, Graham DI. *Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study*. Neurosurgery 2006; 59:781–7 [discussion 787–8].
- [13] Griffiths PD, Wilkinson ID, Mitchell P, Patel MC, Paley MN, Romanowski CA, et al. *Multimodality MR. imaging depiction of hemodynamic changes and cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage*. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22:1690–7.

- [14] Foreman, Brandon. "The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 33, no. 3 (June 2016): 174–182.
- [15] Carteron, L., G. Besch, R. Billon-Grand, A. Biondi, N. Vodovar, A. Mebazaa, N. Meneveau, E. Samain, and S. Pili-Floury. "Cinétique des progéniteurs endothéliaux circulants après hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale." *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 33 (September 1, 2014) : A30
- [16] Matthias Barton, "Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy", *Hypertension*, 2019.
- [17] Veglio, F., D. Schiavone, A. Rossi, and L. Chiandussi. "Acute Effects of Alpha-1 Adrenoceptor Antagonist, Doxazosin on Circulating Vasoactive Hormones." *Rivista Europea Per Le Scienze Mediche E Farmacologiche = European Review for Medical and Pharmacological Sciences = Revue Europeenne Pour Les Sciences Medicales Et Pharmacologiques* 16, no. 3–4 (August 1994): 85–90.
- [18] Furchgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* *Nature.* 1980; 288:373–376.
- [19] Furchgott RF, Vanhoutte PM. *Endothelium-derived relaxing and contracting factors.* *FASEB J.* 1989; 3: 2007–2018
- [20] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* *Nature.* 1988; 332:411–415.
- [21] Takasaki C, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. *Similarity of endothelin to snake venom toxin.* *Nature.* 1988
- [22] Kloog Y, et al. *Sarafotoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain.* *Science.* 1988; 242:268–270
- [23] Abd-Elsalam MA. *Bosentan, a selective and more potent antagonist for Atractaspis envenomation than the specific antivenom.* **Toxicon.** 2011
- [24] Saida K, et al. *The prepro vasoactive intestinal contractor (VIC)/endothelin-2 gene (EDN2): structure, evolution, production, and embryonic expression.* *Genomics.* 2000; 64:51–61.
- [25] Chang I, et al. *Endothelin-2 deficiency causes growth retardation, hypothermia, and emphysema in mice.* *J Clin Invest.* 2013; 123:2643–2653
- [26] Kedzierski RM, et al. *Endothelin system: the double-edged sword in health and disease.* *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41:851–876.
- [27] Barton M. *Aging and endothelin: determinants of disease.* *Life Sci.* 2014; 118:97–109
- [28] Davenport AP, et al. *Endothelin.* *Pharmacol Rev.* 2016 ; 68:357–418

- [29] de Nucci G, et al. *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; 85:9797–9800.
- [30] Pernow J, et al. *Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig*. Biochem Biophys Res Commun. 1989; 161:647–653.
- [31] Channick RN, et al. *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study*. Lancet. 2001; 358:1119–1123
- [32] Rubin LJ, et al. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med. 2002; 346:896–903.
- [33] Neutel JM. *Results of a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of PS433540, a Dual Angiotensin and Endothelin Receptor Antagonist (DARA compound) in subjects with hypertension. recent and late-breaking trials*. Presented at the American Society of Hypertension 23rd Annual Scientific Meeting; May 14–17, 2008; New Orleans.
- [34] Neutel JM, et al. *PS433540, a dual angiotensin (AT1) and endothelin (ETA) receptor antagonist (DARA) demonstrates dose-dependent blood pressure lowering effects better than irbesartan in phase IIb dose ranging study in stage I and stage II hypertensive patients*. Presented at the 24th Annual Meeting of the American Society of Hypertension; May 6-9 2009 ; San Francisco
- [35] Henriksson M, Stenman E, Vikman P, Edvinsson L. *Protein kinase C inhibition attenuates vascular ETB receptor upregulation and decreases brain damage after cerebral ischemia in rat*. BMC Neurosci. 2007; 8:7.
- [36] Henriksson M, Stenman E, Vikman P, Edvinsson L. *MEK1/2 inhibition attenuates vascular ETA and ETB receptor alterations after cerebral ischaemia*. Exp Brain Res. 2007; 178:470–476.
- [37] Leonard MG, Briyal S, Gulati A. *Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, reduces neurological damage following permanent middle cerebral artery occlusion in rats*. Brain Res. 2011; 1420:48–58.
- [38] Leonard MG, Gulati A. *Endothelin B receptor agonist, IRL-1620, enhances angiogenesis and neurogenesis following cerebral ischemia in rats*. Brain Res. 2013; 1528:28–41.
- [39] ClinicalTrials.gov. *A prospective, multicentric, randomized, double-blind, parallel, Phase AQ48 III clinical study to assess efficacy of PMZ-1620 (sovateltide) along with standard treatment in patients of acute ischemic stroke*. U.S. Library of Medicine Clinical Trials Nr. NCT04047563.
- [40] Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. *Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure*. Clin Nephrol. 2003; 60(suppl 1): S13–S21
- [41] Cheng, Ya-Wen, Wen-Juan Li, Xiang-Jun Dou, Rui Jia, Hua Yang, Xin-Guang Liu, Cang-Bao Xu, Jing Liu, Yong-Xiao Cao, and Guo-Gang Luo. “Role of Endothelin-1 and Its Receptors in Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage.” *Molecular Medicine Reports* 18, no. 6 (December 2018): 5229–5236.

- [42] Macdonald RL, et al. *Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2)*. *Acta Neurochir Suppl.* 2013; 115:27–31.
- [43] Macdonald RL, et al. *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)*. *Lancet Neurol.* 2011; 10:618–625.
- [44] Macdonald RL, et al. *Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling*. *Stroke.* 2012; 43:1463–1469.
- [45] Fujimura M, et al. *Preventive effect of clazosentan against cerebral vasospasm after clipping surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Japanese and Korean patients*. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 44:59–67.
- [46] Rong WL, et al. *Different doses of clazosentan for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Am J Ther.* 2018; 25: e652–e660.
- [47] Hanhan Liu, MD, Ari Dienel, MD, Karsten Schöller, MD, Susanne M. Schwarzmaier, MD, Kathrin Nehr Korn, VMD, Nikolaus Plesnila, MD, PhD and Nicole A. Terpolilli, MD, *Microvasospasms After Experimental Subarachnoid Hemorrhage Do Not Depend on Endothelin A Receptors*, *Stroke*, 2018
- [48] A. Hegen, S. Koidl, K. Weindel, et al., *Expression of angiopoietin-2 in endothelial cells is controlled by positive and negative regulatory promoter elements*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24 (10) (2004) 1803–1809.
- [49] T. Morisada, Y. Kubota, T. Urano, T. Suda, Y. Oike, *Angiopoietins and angiopoietin-like proteins in angiogenesis*, *Endothelium* 13 (2) (2006) 71–79.
- [50] Yuan, H.T.; Khankin, E.V.; Karumanchi, S.A.; Parikh, S.M. *Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium*. *Mol. Cell. Biol.* 2009, 29, 2011–2022.
- [51] Korhonen et al. *Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation*. *J. Clin. Investig.* 2016, 126, 3495–3510.
- [52] Hansen et al. *Effects of angiopoietins-1 and -2 on the receptor tyrosine kinase Tie2 are differentially regulated at the endothelial cell surface*. *Cell. Signal.* 2010, 22, 527–532.
- [53] U. Fiedler, M. Scharpfenecker, S. Koidl, et al., *The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies*, *Blood* 103 (11) (2004) 4150–4156
- [54] Scharpfenecker, M et al. *The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism*. *J. Cell Sci.* 2005, 118, 771–780.
- [55] Felcht, M et al. *Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling*. *J. Clin. Investig.* 2012, 122, 1991–2005

- [56] Racheal G. Akwii et al. *Role of angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology*, Cells, 2019
- [57] Suri, C et al. *Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis*. Cell 1996, 87, 1171–1180.
- [58] Maisonpierre, et al. *Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis*. Science 1997, 277, 55–60.
- [59] S Davis, TH Aldrich, PF Jones, A Acheson, DL Compton, V Jain, TE Ryan, J Bruno, C Radziejewski, PC Maisonpierre, GD Yancopoulos, *Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning*. Cell. 87(7):1161–1169 (1996). doi:10.1016/S0092-8674(00)81812-7
- [60] Huang, et al. *Thrombin induces increased expression and secretion of angiopoietin-2 from human umbilical vein endothelial cells*. Blood 2002, 99, 1646–1650
- [61] Kelly, B.D. ; et al. *Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1*. Circ. Res. 2003, 93, 1074–1081.
- [62] Wang, Q.; Lash, G.E. *Angiopoietin 2 in placentation and tumor biology: The yin and yang of vascular biology*. Placenta 2017, 56, 73–78.
- [63] Davis, S.; et al. *Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning*. Cell 1996, 87, 1161–1169.
- [64] Teichert-Kuliszewska, K. ; et al. *Biological action of angiopoietin-2 in a fibrin matrix model of angiogenesis is associated with activation of Tie2*. Cardiovasc. Res. 2001, 49, 659–670
- [65] Kim, M et al. *Opposing actions of angiopoietin-2 on Tie2 signaling and FOXO1 activation*. J. Clin. Invest. 2016, 126, 3511–3525.
- [66] U Fiedler, et al. *Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation*. Trends in immunology. 27(12):552–558 (2006).
- [67] Cheng, Jet al. *Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders*. Acta Neuropathol. 2018, 136, 507–523.
- [68] Geranmayeh, M.H.; Rahbarghazi, R.; Farhoudi, M. *Targeting pericytes for neurovascular regeneration*. Cell Commun. Signal 2019, 17, 26.
- [69] Daneman, R.; Zhou, L.; Kebede, A.A.; Barres, B.A. *Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis*. Nature 2010, 468, 562–566.
- [70] Sajib, Set al. *Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions*. Angiogenesis 2018, 21, 1–14.
- [71] Lobov, I.Bet al. *Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99, 11205–11210.

- [72] Shimbo, D.; et al. *The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort*. *Atherosclerosis* 2007, 192, 197–203.
- [73] Yeboah, J.; et al. *Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Circulation* 2009, 120, 502–509.
- [74] Lee, K.W.; et al. *Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes*. *Circulation* 2004, 110, 2355–2360.
- [75] Patel, J.V. ; et al. *Angiopoietin-2 levels as a biomarker of cardiovascular risk in patients with hypertension*. *Ann. Med.* 2008, 40, 215–222.
- [76] Chong, A.Y. ; et al. *Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, and angiopoietin receptor tie-2 levels in congestive heart failure*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 423–428.
- [77] Tsai, Y.C. ; et al. *Angiopoietin-2, Angiopoietin-1 and subclinical cardiovascular disease in Chronic Kidney Disease*. *Sci. Rep.* 2016, 6, 39400.
- [78] Moisan, A. ; et al. *Microvascular plasticity after experimental stroke: A molecular and MRI study*. *Cerebrovasc. Dis.* 2014, 38, 344–353.
- [79] Liu, X.S. ; et al. *Angiopoietin 2 mediates the differentiation and migration of neural progenitor cells in the subventricular zone after stroke*. *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 22680–22689.
- [80] Lee, H.J. ; et al. *Biological characterization of angiopoietin-3 and angiopoietin-4*. *FASEB J.* 2004, 18, 1200–1208.
- [81] Kim, I. ; et al. *Angiopoietin-2 at high concentration pathway*. *Oncogene* 2000, 19, 4549–4552
- [82] Potente, M. ; et al. *Involvement of Foxo transcription factors in angiogenesis and postnatal neovascularization*. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 2382–2392
- [83] G Thurston, et al. *Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1*. *Science (New York, NY)*. 286(5449):2511–2514 (1999).
- [84] Trani, M.; et al. *New insights in the control of vascular permeability : Vascular endothelial-cadherin and other players*. *Curr. Opin. Hematol.* 2015, 22, 267–272.
- [85] Hakanpaa, L.; et al. *Endothelial destabilization by angiopoietin-2 via integrin beta1 activation*. *Nat. Commun.* 2015, 6, 5962.
- [86] N. Nourhaghghi, K. Teichert-Kuliszewska, J. Davis, D.J. Stewart, S. Nag, *Altered expression of angiopoietins during blood–brain barrier breakdown and angiogenesis*, *Lab. Invest.* 83 (8) (2003) 1211–1222.
- [87] M.T. Ganter, M.J. Cohen, K. Brohi, et al., *Angiopoietin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma ?* *Ann. Surg.* 247 (2) (2008) 320–326.
- [88] Fischer, et al. *“Angiopoietin-1 Is Associated with Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage.”* *BMC neurology* 11 (May 26, 2011): 59.

- [89] Wang, Yi, et al. "High Angiopoietin-1 Levels Predict a Good Functional Outcome within 72 h of an Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Study from a Single Center." *Journal of the Neurological Sciences* 356, no. 1–2 (September 15, 2015): 72–76.
- [90] Hua Gu, et al. *Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 expression imbalance influence in early period after subarachnoid hemorrhage*, *International Neurology Journal*, 2016
- [91] Shotaro Michinaga, et al. *Angiopoietin-1/Tie-2 signal after focal traumatic brain injury is potentiated by BQ788, an ETB receptor antagonist, in the mouse cerebrum: Involvement in recovery of blood–brain barrier function*. *Journal of Neurochemistry*, 2020
- [92] Alan Faden, Junfang Wu, Bogdan A Stoica, Davide J Loane, *Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury*, *British Journal of Pharmacology*, 2016
- [93] Ruchira M Jha, Patrick M Kochanek and J Marc Simard, *Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury*, *Neuropharmacology*, 2019
- [94] Michinaga, S, Kimura, A, Hatanaka, S, Minami, S, Asano, A, Ikushima, Y et al. *Delayed administration of BQ788, an ETB antagonist, after experimental traumatic brain injury promotes recovery of blood barrier function and a reduction of cerebral edema in mice*, *Journal of Neurotrauma*, 2018, 35, 1481-1494
- [95] Obermeier, B., Daneman, R., & Ransohoff, R. M. *Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier*. *Nature Medicine*, 2013, 19, 1584-1596.
- [96] Shin, H.Y., Lee, Y.J., Kim, H.J., Park, C.K., Kim, J.H., Wang, K. C., et al. *Protective role of COMP-Ang1 in ischemic rat brain*. *Journal of Neuroscience Research*, 2010, 88, 1052-1063.
- [97] Venkat, P., Yan, T., Chopp, M., Zacharek, A., Ning, R., Van Slyke, P., et al. *Angiopoietin-1 mimetic peptide promotes neuroprotection after stroke in type 1 diabetic rats*. *Cell Transplantation*, 2018, 27, 1744-1752.
- [98] Yu, H., Wang, P., An, P., 1 & Xue, Y. *Recombinant human angiopoietin-1 ameliorates the expression of ZO-1, occluding, VE-Cadherin and PKC α signaling after focal cerebral ischemia/ reperfusion in rats*. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2012, 46, 236-247.
- [99] Zhang, Z., Zhang, L., Croll, S. D., & Chopp, M. *Angiopoietin-1 reduces cerebral blood vessel leakage and ischemic lesion volume after focal cerebral embolic ischemia in mice*. *Neuroscience*, 2002, 113, 683-687.
- [100] Hostenbach, S., D'haeseleer, M., Kooijman, R., & De Keyser, J. *The pathophysiological role of astrocytic endothelin-1*. *Progress in Neurobiology*, 2016, 144, 88-102.
- [101] Koyama, Y., Maebara, Y., Hayashi, M., Nagae, R., Tokuyama, S., & Michinaga, S. *Endothelins reciprocally regulate VEGF-A and angiopoietin-1 production in cultured rat astrocytes: Implications on astrocytic proliferation*. 2012, *Glia*, 60, 1954-1963.

- [102] Peters, C. M., Rogers, S. D., Pomonis, J. D., Egnaczyk, G.F, Keyser, C.P., Schmidt, J. A., et al. *Endothelin receptor expression in the normal and injured spinal cord: Potential involvement in injury-induced ischemia and gliosis*. *Experimental Neurology*, 2003, 180, 1-13.
- [103] LeComte, M. D., Shimada, I. S., Sherwin, C., & Spees, J. L. *Notch1-STAT3-ETBR signaling axis controls reactive astrocyte proliferation after brain injury*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 11, 8726-8731.
- [104] Wilhemsson, U., Li, L., Pekna, M., Berthold, C.H., Blom, S., Eliason, C., et al. *Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astocytic processes and improves post-traumatic regeneration*. *Journal of Neurosciences*, 2004, 24, 5016-5021.
- [105] Kenneth Wu, *Control of Tissue Fibrosis by 5-Methoxytryptophan, an Innate Anti-Inflammatory Metabolite*, *Front Pharmacol*. 2021 Nov 11 : 12 : 759199
- [106] Deng W. G., Saunders M., Gilroy D., He X. Z., Yeh H., Zhu Y., et al. (2002). *Purification and Characterization of a Cyclooxygenase-2 and Angiogenesis Suppressing Factor Produced by Human Fibroblasts*. *FASEB J*. 16, 1286–1288.
- [107] Cheng HH, Kuo CC, Yan JL, Chen HL, Lin WC, et al. *Control of cyclooxygenase-2 expression and tumorigenesis by endogenous 5-methoxytryptophan*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 ; 109:13231–13236.
- [108] Wang Y. F., Hsu Y. J., Wu H. F., Lee G. L., Yang Y. S., Wu J. Y., et al. (2016). *Endothelium-Derived 5-Methoxytryptophan Is a Circulating Anti-Inflammatory Molecule that Blocks Systemic Inflammation*. *Circ. Res*. 119, 222–236.
- [109] Rodriguez IR, Mazuruk K, Schoen TJ, Chader GJ. *Structural analysis of the human hydroxyindole-O-methyltransferase gene. Presence of two distinct promoters*. *J Biol Chem*. 1994; 269:31969–31977.
- [110] Chu LY, Wang YF, Cheng HH, Kuo CC, Wu KK. *Endothelium-derived 5-methoxytryptophan protects endothelial barrier function by blocking p38 MAPK activation*. *PLoS One*. 2016 ;11: e0152166.
- [111] Chen CH, Ho YC, Ho HH, Liang LY, Jiang WC, et al. *Tryptophan metabolite 5-methoxytryptophan ameliorates arterial denudation-induced intimal hyperplasia via opposing effects on vascular endothelial and smooth muscle cells*. *Aging (Albany NY)* 2019; 11:8604–8622.
- [112] Ho YC, Wu ML, Su CH, Chen CH, Ho HH, et al. *A novel protective function of 5-Methoxytryptophan in vascular injury*. *Sci Rep*. 2016; 6:25374
- [113] Kenneth K Wu, Cheng-Chin Kuo, Shaw-Fang Yet, Chii-ming Lee, Jun-Yang Liou. *5-methoxytryptophan: an arsenal against vascular injury and inflammation*, *J Biomed Sci*. 2020 Jul 7; 27: 79
- [114] Ucerro AC, Benito-Martin A, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. *Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction*. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46:765–776.

[115]. Lin YH, Kuo CC, Lee CM, Chou CH, Chen YH, et al. *5-methoxytryptophan is a potential marker for post-myocardial infarction heart failure - a preliminary approach to clinical utility*. Int J Cardiol. 2016; 222:895–900.

[116]. Durán W. N., Sánchez F. A. (2016). *New Member of Endothelial Arsenal against Inflammation*. Circ. Res. 119, 178–180.

[117]. Lucia Monti, Umberto Arrigucci, Alessandro Rossi. *Insights into Endothelin-3 and Multiple Sclerosis*, Biomol Concepts, 2020 Jun 25 ; 11

Annexes

Annexe 1: Classification de la World Federation of Neurosurgeons (WFNS)

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

Annexe 2 : Echelle Scannographique de Fischer Modifiée

Grade	Critères
0	Pas d'HSA ou d'hémorragie ventriculaire (HV)
1	HSA minime, pas d'HV dans les deux ventricules latéraux
2	HSA minime, HV dans les deux ventricules latéraux
3	HSA importante (remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure), pas d'HV dans les deux ventricules latéraux
4	HSA importante, HV dans les deux ventricules latéraux

Annexe 3: Echelle de Rankin modifiée (Modified Rankin Scale - mRS)

Grade	Statut
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité significative malgré les symptômes, capable de mener toutes les obligations et les activités habituelles
2	Incapacité légère, incapable de mener toutes les activités antérieures mais capable de vaquer à ses occupations sans assistance
3	Incapacité modérée, a besoin de quelques aides mais capable de marcher seul
4	Incapacité moyennement sévère, incapable de marcher sans aide et incapable de gérer ses besoins corporels sans assistance
5	Incapacité sévère, rivé au lit, incontinent et nécessitant une surveillance et des soins de nursing permanents
6	Décès

Annexe 4 : Questionnaire standardisé pour déterminer le mRS

Etude GRECOG-VASC Coordination étude pathologie _Pr O Godefroy_ CHU Amiens 1

Rankin modifié avec Questionnaire structuré

cocher les cases pertinentes et estimer au mieux les difficultés du patient sur la base de l'examen actuel

Rk5	GRABATAIRE <i>Est-ce que la personne est grabataire ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Le patient incapable de marcher même avec l'assistance d'une autre personne ¹ . Si placée dans un fauteuil roulant, incapable de se déplacer seul efficacement. Fréquemment incontinent. Quelqu'un doit être disponible en permanence ou quasiment. Nécessite habituellement des soins permanents ² .	
Rk4	ASSISTANCE A LA MARCHÉ <i>Est-ce que l'aide d'une autre personne est nécessaire à la marche ?³</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	-Nécessité d'une personne présente lors de la marche en intérieur ou hors de la maison, pour fournir une aide physique, une instruction verbale ou une surveillance. -Les patients utilisant une aide physique (canne, déambulateur) sans avoir besoin de personne ne sont pas considérés comme nécessitant une assistance à la marche. -Si nécessite une assistance pour monter ou descendre du fauteuil roulant , même s'il peut se déplacer efficacement sans assistance.	
Rk3	ASSISTANCE POUR S'OCCUPER DE SES AFFAIRES⁴ : <i>pourrait-il vivre seul pendant 1 semaine s'il le devait ?</i>	
3.1	Est-ce qu'une aide est nécessaire pour préparer un repas ordinaire ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3.2	Est-ce qu'une aide est nécessaire pour les tâches ménagères de base ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3.3	Est-ce qu'une aide est nécessaire pour gérer les dépenses ou les achats quotidiens ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3.4	Est-ce qu'une aide est nécessaire pour les déplacements quotidiens ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3.5	Est-ce qu'une aide est nécessaire pour les prises médicamenteuses ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3.6	Est-ce qu'une aide est nécessaire pour l'utilisation du téléphone ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Rk2	ACTIVITES PROFESSIONNELLES- ASSOCIATIVES, FAMILIALES, SOCIALES ET LOISIRS <i>Y a-t-il une réduction par rapport à l'état antérieur?</i>	
2.1	L'accident vasculaire a-t-il significativement réduit la capacité de la personne de travailler (ou, pour un étudiant, d'étudier) ? Par exemple, incapacité totale de travailler, réduction du temps de travail, changement de poste ou de niveau de responsabilité.	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2.2	L'accident vasculaire a-t-il significativement réduit la capacité de la personne de s'occuper de la famille à la maison ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2.3	L'accident vasculaire a-t-il significativement réduit une activité de loisirs ? ⁵	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2.4	Cette réduction d'activité est-elle liée à un problème physique / médical autre que l'accident vasculaire? Si oui lequel: _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Rk1	SYMPTÔMES RESULTANTS DE L'ACCIDENT VASCULAIRE	
1.1	Le patient garde-t-il des symptômes résultant de l'accident vasculaire? SI OUI, il s'agit de:	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.2	De difficultés à lire ou à écrire?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.3	De difficultés à parler ou à trouver ses mots ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.4	De problèmes d'équilibre ou de coordination?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.5	De problèmes visuels suite à la nouvelle attaque?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.6	D'engourdissement (visage, bras, jambes, mains, pieds) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.7	De faiblesses ou paralysie (visage, bras, jambes, mains, pieds)?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.8	De difficulté à avaler?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.9	De problèmes de sommeil?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.10	De maux de têtes gênant les activités depuis la nouvelle attaque?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.11	D'une réduction inexplicite de ses activités, une anxiété, une tristesse ou des préoccupations incessantes qui perturbent ses activités?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.12	De pertes de connaissances depuis la nouvelle attaque?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
1.13	D'autres symptômes? Si oui lequel: _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

¹ Correspond à Score marche=0.

² Proposés par un soignant expérimenté ou non

³ Correspond à Score marche=1.

⁴ L'assistance inclut aussi bien l'aide physique, les instructions verbales ou la supervision par une autre personne.

⁵ Les activités sociales et de loisirs incluent les activités à l'extérieur (sortie au bar, restaurant, club, au cinéma, rendre visite à des amis, se promener, lieu de culte, pêcher, chasser...) ou à la maison (tricot, couture, peinture, jeux, lecture, bricolage...).

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : GENETIER Gwenaëlle

Thèse soutenue le : 04/10/2024

Titre de la thèse : *Description de la cinétique des endothélines, des angiopoïétines et du 5-méthoxytryptophane dans une cohorte de patients hospitalisés pour une hémorragie sous-arachnoïdiennes par rupture d'anévrisme.*

Résumé :

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme cérébral touche 7.8/100 000 habitants. Ses complications majeures sont le vasospasme cérébral survenant à partir du 4^{ème} jour et l'ischémie cérébrale retardée, responsables d'une morbi-mortalité importante. L'étude observationnelle EVAPROPEC a inclus de façon prospective 105 patients hospitalisés au CHU de Besançon pour HSA. Des prélèvements ont été réalisés à J0, J3, J6, J10, J14 et J21 permettant la constitution d'une plasmathèque pour 85 patients.

Dans l'étude ancillaire présentée ici, nous présentons les résultats des dosages d'endothéline-1 et 3, d'angiopoïétine-1 et 2 ainsi que du 5-méthoxytryptophane selon la survenue d'un vasospasme, de la gravité initiale de l'HSA, et selon l'évolution neurologique à 3 et 12 mois évaluée selon le score de Rankin modifié.

Les résultats montrent une augmentation significative des taux d'endothéline-1 et d'angiopoïétine 2 chez les patients présentant un vasospasme ou une HSA grave, ainsi que chez les patients présentant une mauvaise évolution neurologique à 12 mois. Une diminution des taux de 5-méthoxytryptophane est significativement associée à une HSA grave, l'apparition d'un vasospasme et une mauvaise évolution neurologique à 12 mois.

Nos résultats suggèrent de nouvelles pistes de recherche dans physiopathologie du vasospasme après HSA anévrysmale et confirment l'implications des endothélines et angiopoïétines.

Mots clés : hémorragie sous-arachnoïdienne, anévrisme, vasospasme, endothéline-1, endothéline-3, angiopoïétine-1, angiopoïétine-2, 5-méthoxytryptophane, Rankin modifié