

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2025

N° : 217

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Anesthésie-Réanimation

PAR
Eléna Cathy BRUCKER

Née le 13 mars 1995 à Ingwiller (67)

**ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DE LA PROTÉINE S100 β LORS DE LA
SURVENUE ET DU TRAITEMENT D'UNE ISCHÉMIE CÉRÉBRALE
RETARDÉE APRÈS UNE HÉMORRAGIE SOUS ARACHNOÏDIENNE**

Président de thèse : **Professeur Julien POTTECHER**

Directeur de thèse : **Docteur Baptiste BALANÇA**

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2025

N° : 217

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Anesthésie-Réanimation

PAR
Eléna Cathy BRUCKER
Née le 13 mars 1995 à Ingwiller (67)

**ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DE LA PROTÉINE S100 β LORS DE LA
SURVENUE ET DU TRAITEMENT D'UNE ISCHÉMIE CÉRÉBRALE
RETARDÉE APRÈS UNE HÉMORRAGIE SOUS ARACHNOÏDIENNE**

Président de thèse : **Professeur Julien POTTECHER**

Directeur de thèse : **Docteur Baptiste BALANÇA**



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2025
Année universitaire 2024-2025

- Présidente de l'université
- Doyen de la Faculté
- Première Vice Doyenne de la Faculté
- Doyens honoraires : (1994-2001)
(2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

Mme BERROD Frédérique
M. SIBILIA Jean
Mme CHARLOUX Anne
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séïmak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPO CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPO	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPO NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPO CS	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Bémy	NRPO CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPO CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPO NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPO NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPO NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxilo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	MRP CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRISAND Cécile	MRP NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	MRP NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CARAPITO Raphaël	MRP NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Laboratoire d'Immunologie Biologique / NHC	47.03 Immunologie
CASTELAIN Vincent	MRP NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	MRP NCS	+ Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	MRP CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	MRP NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	MRP NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	MRP NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	MRP CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	MRP CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	MRP NCS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	MRP NCS	+ Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	MRP CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
de SEZE Jérôme	MRP CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	MRP CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme DESSAUX Caroline	MRP NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital de Haute-pierre	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Mme DOLFIUS-MALTMANN Hélène	MRP CS	+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	MRP NCS	+ Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	MRP NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	MRP CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	MRP CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	MRP NCS	+ Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	MRP NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	MRP NCS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	MRP NCS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme GALLI Elena	MRP NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
GALLIX Benoît	NCS	+ IJU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	MRP CS	+ Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	MRP NCS	+ Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	MRP CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe	MRP CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
Mme GONZALEZ Maria	MRP CS	+ Pôle de santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail
GOTTENBERG Jacques-Eric	MRP CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	MRP NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses

NOM et Prénoms	CS ^a	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme HELMS Julie	MRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolice - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	MRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	MRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît	MRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	MRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL-MOREL Laurence	MRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	MRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	MRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	MRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	MRP6 CS	• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	MRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	MRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie I)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	MRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	MRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	MRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	MRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LABS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	62.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	MRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	MRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	MRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	MRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	MRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie Médicale
MAUVEUX Laurent	MRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MEMARD Didier	MRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	MRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS ⁶	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MEYER Nicolas	MRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	MRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	MRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	MRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	MRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	MRP6 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Radiothérapie biologique
NOLL Eric	MRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	MRP6 NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
DHLMANN Patrick	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	MRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	MRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCA Thierry	MRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	MRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	MRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDP	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	MRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	MRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	MRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	MRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	MRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	MRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	MRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	MRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	MRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	MRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	MRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt. clinique)
SAUER Arnaud	MRP6 NCS	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	MRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	MRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHROEDER Carmen	MRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	MRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie

NOM et Prénoms	CS ^a	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SERFATY Lawrence	MRPb CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	MRPb NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	MRPb CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	53.04 Option : Médecine vasculaire
TACQUARD Charles-Ambroise	MRPb NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
Mme TALON Isabelle	MRPb NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	MRPb NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	MRPb CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VELTEN Michel	MRPb NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	MRPb CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	MRPb NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	MRPb CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	MRPb CS	• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne
Mme WOLFF Valérie	MRPb CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ZALOSZYC Ariane	MRPb NCS	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

^a : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

pô : Pôle RPb (Responsable de pôle) ou MRPb (Non Responsable de pôle)

cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS ^a	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	48.05 Médecine palliative
COUTELLE Romain	NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
HABERSETZER François	Adjoint	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	45.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENDTMAN Ilies		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Néphrologie-transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BIGAUT Kevin		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
BLONDET Cyrille		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERLINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'imagerie - UFS237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DAU-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DAMION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Médecine interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ^a	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAL Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVERNE Thierry		• Santé Publique, Santé au Travail et Hygiène hospitalière / HC	
LE BORGNE Pierrick		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service des Urgences Médico-Chirurgicales Adultes / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme LECOMTE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEVY Michaël		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation Pédiatrique Spécialisée et de Surveillance Continu / HP	54.01 Pédiatrie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MERDJI Hamid		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Médecine intensive et Réanimation / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de santé publique et santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PIAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PTON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Rasul		• Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.03 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RICH Marianna		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVANO Antonia		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / JHP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS ^a	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (Biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emille		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (Biologique)
TODESCHI Julien		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.03 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian PD166	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	-----	---

B3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMES / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme DEGIORGIS Leticia	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMES / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMES / Faculté de Médecine	61.	Génie informatique, automatique et traitement du signal
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMES / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VASMERON Frédéric	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr^e ASS. DUMAS Claire
 Pr^e ASS. GROB-BERTHOU Anne
 Pr ASS. GUILLLOU Philippe
 Pr ASS. HILD Philippe
 Pr ASS. ROUGERIE Fabien

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr HERZOG Florent
 Dr HOLLANDER David
 Dr MERLE
 Dre SANSELME Anne-Elisabeth

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr BAYLE Eric	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR • Service des Urgences Médico-Chirurgicales Adultes / HP
Dr BOHBOT Alain	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'Hématologie et d'Oncologie / HP
Dr BRINKERT David	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre Inférieur / HP
Pr CALVEL Laurent	• Pôle de • Service de Soins d'Accompagnement, de soins de support et de soins palliatifs (SASP) - Hôpital de Haute-pierre
Mme la Dre DARIUS Sophie	• Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) • Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail • Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLI Olivier	• Pôle de gynécologie et d'obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr SALVAT Eric	• Pôle de • CETD (Centre d'évaluation et traitement de la douleur) / Hôpital de Haute-pierre
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie • Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Dr URSENBACH Axel	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) • Trait d'Union / NHC
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie • Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation • SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 - HERBRECHT Rasul (Hématologie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PINGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 - ROUL Gérard (Cardiologie)
 - STEBB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc ONU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Dre BOPP Claire	48-01
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADOLFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.18
BARGIS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LONGOGER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BATZSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BECHOU François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BELOUC Jean-Pierre (Pathologie) / 01.09.25	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.18
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.09
BODHM-BURGER Helly (Histologie) / 01.09.20	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGMC) / 01.07.23
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MAZZUCOTELLI Jean-Philippe (Chirurgie cardio-vasculaire) / 20.09.24
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MEISSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19	MEYER Pierre (Statistiques, Informatique Méd.) / 01.09.19
BRUANT-RODER Catherine (Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale) / 01.07.24	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
BURSTEIN Claude (Psychiatrie) / 01.09.18	MULLER André (CDDT) / 01.09.25
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au Travail) / 01.09.15	NSANG Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	ODDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	PAGUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CHELLY Jemaeddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CHOUAÏRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CLAVERIE Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.18	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DIEMUNTSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale) / 01.09.24	RUMBER Yves (Biol. Développement) / 01.09.10
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DOFFEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.19	SAUVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04
DUPOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
DUPERON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHNIDER Francis (Réanimation médicale) / 01.09.24
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.15	STERN Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Névrologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.19	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Névrologie) / 01.09.15
HAUER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.06.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACKO Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.19
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VEILLON Francis (Oncologie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.09	VETTER Denis (Méd. Interne, diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KOPPELSCHMITT Jacques (Urgences Médico-chirurgicales Adultes) / 01.09.23	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.09.98	WALTER Paul (Anatomie pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WEHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WELK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-SABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg cedex - Tél : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.87

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC : Nouvel Hôpital Civil :** 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.55.07.08
- **HC : Hôpital Civil :** 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- **HP : Hôpital de Hautepierre :** Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau :** 83, rue Himmrich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Esau :** 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél : 03.88.11.67.68

ICAMS : Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél : 03.88.76.67.67

CMCO : Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 15, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67103 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.82.83.09

C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 98 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.09

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

URC : Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UTECAM Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

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.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Julien POTTECHER, merci d'avoir accepté de présider ce Jury.

A Monsieur le Docteur Baptiste BOUCHIER, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la réanimation neurologique et merci de me l'avoir enseignée.

A Monsieur le Docteur Baptiste BALANCA, merci de m'avoir confié ce travail de thèse et de m'avoir aidé à le réaliser. Je te remercie chaleureusement de m'avoir si bien accueillie dans le service de réanimation neurologique de Lyon que tu diriges et de m'avoir permis de travailler avec ton équipe. Merci pour tes enseignements si riches, pour ta patiente et pour ta bienveillance.

A tous les médecins que j'ai pu rencontrer pendant mon cursus et qui m'ont beaucoup inspirée. Merci d'avoir participé à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui. Merci Maud en médecine interne à Colmar, tu m'as fait confiance dès le début. Merci Thomas au SMUR à Mulhouse, tu m'as immédiatement comprise et canalisée. Merci Baptiste et Baptiste en réanimation chirurgicale à Strasbourg pour m'avoir partagé autant de connaissances et pour votre pragmatisme. Merci à Florian, en réanimation neurologique à Lyon.

Aux internes de ma promotion des urgences. Aux internes de ma promotion d'anesthésie-réanimation.

A Pierre, mon fidèle ami depuis le premier jour de l'internat.

A Emma, mon binôme depuis notre droit au remord. Tu m'inspires et m'épauls au quotidien, merci pour tout ! J'ai hâte de réanimer avec toi.

A tous mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans mes différents stages. Je suis très chanceuse de vous avoir eus comme collègues et de vous compter parmi mes amis maintenant. A Emma, Antoine, Thomas, Arthur aux urgences d'Hautepierre, merci pour ce début d'internat et nos week-ends au vert. A Cam, bien plus ma copine que ma co-interne ! A Rayane et sa bonne humeur éternelle au SMUR de Mulhouse, j'espère avoir la chance de retravailler avec toi un jour. A Paul aux urgences de Mulhouse, merci pour la fête ! A Yannis en réanimation médicale à Hautepierre. A Bastien et Léo en réanimation chirurgicale à Hautepierre. A la dream-team Hasna et Vincent en anesthésie à Mulhouse. A Antoine et Mélody à Lyon.

A mes co-externes, Julie et Antoine. A Elopoussin. A Paul mon binôme de Bad

A papa. A maman. Je vous aime. Je suis fière que vous soyez là pour ma thèse !

A ma sœur Maryline, le ciment de notre famille. Merci d'avoir toujours été présente, me permettant de ne pas l'être. Tu es merveilleuse, forte et inspirante. Je t'aime

A mon frère Romain, je suis fière de toi mon grand. Je t'aime.

A mes marraines Annie et Heidi, ma tata Alexandra et mes tontons Philippe, Georges et Fabrice. Vous m'avez aimée sans condition. Merci. Je vous aime du fond du cœur.

A mes cousins Sylvain et Xavier et ma cousine Rosalie. Je suis reconnaissante d'avoir grandi à vos côtés. Vous voir vous investir et vous épanouir dans vos projets à chacun m'inspire profondément.

A mes plus jeunes cousins Tanguy, Maxence, Dimitri et ma cousine Ella. Je suis heureuse et fière de vous voir grandir.

A mes grands-parents Papy, Mamie, Opa et Oma. Merci pour cette enfance à la campagne, vos bons plats de grand-mère et tous ces merveilleux souvenirs.

A tous mes amis,

A Coline. Tu m'accompagnes depuis tellement d'années et tu es présente pour chacun de mes choix. Merci pour tes conseils et tes mots rassurants. Merci de me préparer à manger à chaque fois que je manque de temps pour mes études. Merci pour le fun, pour les voyages et l'aventure. Vivement la prochaine ! Je t'aime ma Coco.

A Joséphine. Que la vie soit une fête ou que la vie soit une lutte, la vie est belle à tes côtés. Merci d'être mon amie. Je t'aime.

A Noémie. Je t'aime. Merci d'apporter continuellement de la joie et de l'énergie dans ma vie.

A Violette. En chantier, en soirée, à l'escalade, à vélo, en rando,... Etre amie avec toi est une évidence depuis le début ! Je t'aime Vio.

A tous les membres de l'association sportive des cheminots de Strasbourg. J'ai l'impression que ma vie à Strasbourg a commencé le jour où je suis arrivée dans ce club de rugby. Vous êtes ma vie sociale. Ma famille jaune et bleue.

A toutes les cheminotes et tout particulièrement à Tatïe, Cox, Claire, Mathilde, Charlotte, Léa, Clarisse, Elo, Morgane, Alice. Évoluer à vos côtés pendant tellement d'années m'a énormément appris sur moi et sur la vie. Merci pour la sororité

Aux mecs, mes amis rencontrés grâce au rugby :

A Anatole, mon maître d'œuvre. A Glatzou, roi de la puff. A Antoine, roi de la teuf. A Coco et Louise. A Tristan et sa merveilleuse famille. A Giani.

A Jacques. Depuis l'ascenseur du bâtiment 3, au club et à la coloc, tu as été présent dans toutes les étapes de ma vie strasbourgeoise et d'étudiante en médecine. Merci ! Arthur, troisième membre de la BBC.

A mes colocs du 21 rue Adèle Riton et tontons de Simon : Titi, Léo et Enno.

Aux Storkas. A Jess. A Camille et Pierre. Merci de m'avoir ouvert les bras à Mulhouse.

A Marie. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer Lyon.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	18
Liste des tableaux.....	19
Liste des figures.....	19
Introduction.....	20
L'hémorragie sous arachnoïdienne.....	20
L'ischémie cérébrale retardée.....	23
La protéine S100 β	32
Matériel et Méthode.....	37
Type d'étude.....	37
Lieu et période de l'étude.....	37
Population étudiée.....	37
Critères de jugement.....	38
Procédure et intervention.....	39
Collecte des données.....	42
Analyses statistiques.....	43
Éthique.....	45
Résultats.....	47
Caractéristiques des patients, modalité de suspicion et de traitement d'ischémie cérébrale retardée et devenir des patients.....	47
Valeurs de la protéine S100 β	52
Critères de jugement secondaires.....	54
Discussion.....	58
Conclusion.....	68
Bibliographie.....	71

LISTE DES ABREVIATIONS

ApoE : Apolipoprotéine E

AVCi : Accident vasculaire cérébral ischémique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : Protéine C-réactive

DSC : Débit sanguin cérébral

DTC : Échographie Doppler Transcrânien

DVE : Dérivation ventriculaire externe

EBI : Early brain injury

EEG : Électroencéphalogramme

GFAP : *Glial fibrillary acidic protein*

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HSAa : Hémorragie sous arachnoïdienne anévrysmale

CHU : Centre hospitalo-universitaire

HCL : Hospices civils de Lyon

HTIC : Hypertension intracrânienne

ICR : Ischémie cérébrale retardée

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

IL-6 : Interleukine 6

IV : Intraveineux

LCS : liquide cérébraux spinal

NSE : *Neuron specific enolase*

PtiO₂ : Pression tissulaire en oxygène

TDM : Tomodensitométrie

TOF : Time of flight

WFNS : World federation of neurological surgeons

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients.....	48
Tableau 2 : Modalité de suspicion d'ICR.....	50
Tableau 3 : Valeurs médianes de la protéine S100 β aux différents temps de prélèvements.....	52
Tableau 4 : Valeurs médianes de la protéine S100 β entre les groupes ICR et sans ICR.....	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification WFNS.....	22
Figure 2 : Score de Fisher modifié.....	24
Figure 3 : Protocole SkinDCI.....	40
Figure 4 : Courbes de variation absolue et relative de la protéine S100 β aux différents temps de prélèvement.....	54
Figure 5 : Courbe ROC - Performance diagnostique de la protéine S100 β > 0,1 μ g/ml pour la prédiction d'ICR.....	55
Figure 6 : Courbe ROC - Performance diagnostique de la variation de la protéine S100 β de 0,02 μ g/ml pour la prédiction d'ICR.....	56
Figure 7 : Courbes de variation absolue et relative de la protéine S100 β après l'angioplastie.....	57

INTRODUCTION

I. L'hémorragie sous arachnoïdienne

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), également appelée hémorragie méningée, est une urgence neurochirurgicale. Elle est définie par un saignement artériel soudain dans l'espace sous-arachnoïdien, entre l'arachnoïde et la pie-mère, pouvant être associé à une hémorragie intra-ventriculaire ou intra-parenchymateuse (1). Elle représente 5% des accidents vasculaires cérébraux (2).

Dans 85% des cas, l'HSA non traumatique est liée à la rupture d'un anévrysme (HSAa). L'anévrysme est une irrégularité du vaisseau se développant sur les artères principales du polygone de Willis par dégénérescence de la limite élastique interne et perte de la média (2).

La prévalence des anévrysmes non rompus est de 0,4 à 0,6% de la population générale. Leurs facteurs de risque principaux sont le sexe féminin, le tabagisme et l'hypertension artérielle. Il existe des formes familiales ; pour exemple, 10% des patients atteints de polykystose rénale ont un anévrysme cérébral (3).

L'incidence mondiale de l'HSAa est de 6,1 (95% IC, 4.9-7.5) pour 100 000 personnes par an et 6.3 (95% IC, 4.9-8.1) pour 100 000 personnes par an en Europe (4). Elle touche des sujets jeunes avec un pic entre 50 et 60 ans, préférentiellement les femmes. Les facteurs de risque de rupture d'anévrysme et donc d'HSAa sont identiques et sont l'hypertension artérielle, le tabagisme et la consommation d'alcool (3).

L'HSA se présente classiquement par une céphalée (70% des cas) (2). Celle-ci est brutale pour 50% des patients et intense. 80% des patients décrivent cette céphalée comme la pire ressentie au cours de leur vie (1). Parmi les autres signes cliniques, inconstants et peu spécifiques, on retrouve des vomissements (70%), un syndrome méningé avec photo-phonophobie et raideur de la nuque, un déficit neurologique focal, des troubles de la vigilance (20-30% des patients ont des troubles de la vigilance à leur arrivée à l'hôpital) et des convulsions (5).

Le scanner cérébral non injecté est l'examen de référence pour le diagnostic d'HSA. L'examen est complété par un angioscanner cérébral à visée étiologique pour recherche d'un anévrisme. Une ponction lombaire ou une IRM cérébrale permettent de redresser le diagnostic lorsque le scanner est négatif (2% de faux négatifs) (5).

Bien que les progrès diagnostiques et thérapeutiques tendent à faire baisser le taux de mortalité lié à l'HSA, elle reste néanmoins élevée: 15% des patients présentant une HSA décèdent avant l'arrivée à l'hôpital, 25% décèdent dans les 24h suivant le saignement et jusqu'à 45% décèdent dans les 30 jours (6)(7). La mortalité initiale est principalement liée au saignement initial (36% des décès) ou au resaignement (25% des décès)(8).

Parmi les survivants, près de la moitié gardent des séquelles neurologiques irréversibles à l'origine d'une dépendance. En effet, seulement la moitié des survivants sont indépendants et 19% sont totalement dépendants pour les activités de la vie

quotidienne (9)(10). Seulement 62% des patients reprennent le travail après une HSA et seulement 35% reprennent leur ancien travail à temps plein (11).

La classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) permet de déterminer la gravité initiale et est corrélée au pronostic neurologique après une HSAa selon le score de Glasgow initial et la présence ou non d'un déficit moteur (12).

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur	GOS grade 1-3 à 6 mois (%) ^a
I	15	Absent	13
II	13-14	Absent	20
III	13-14	Présent	42
IV	7-12	Présent ou absent	51
V	3-6	Présent ou absent	68

Figure 1 : Classification WFNS

La prise en charge de l'HSAa repose principalement sur la prévention de ces complications. La première consiste à réduire le risque précoce de resaignement par un contrôle de la pression artérielle et par la sécurisation rapide de l'anévrisme responsable de l'hémorragie. Le contrôle tensionnel consiste en la réduction progressive de la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension sévère (pression artérielle systolique > 180-200mmHg), tout en évitant strictement l'hypotension (pression artérielle moyenne < 65mmHg) et en surveillant étroitement l'examen neurologique pendant la réduction de la pression artérielle. Les objectifs tensionnels ne font pas consensus mais maintenir la tension artérielle systolique inférieure à 160mmHg voir 140mmhg permet de réduire considérablement le risque de resaignement sans induire de lésions ischémiques (13) (14). La sécurisation de l'anévrisme consiste en son embolisation endovasculaire en radiologie

interventionnelle ou pas clippage chirurgical, idéalement dans les 24 heures suivant l'épisode hémorragique, et au plus tard dans les 72 heures (13). Parallèlement, l'hydrocéphalie secondaire à l'hémorragie intraventriculaire est traitée par la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe. La prise en charge consiste également en l'initiation du traitement préventif des complications retardées de l'HSAa, en particulier l'ischémie cérébrale retardée (ICR), concomitante du vasospasme, qui constitue une cause majeure de morbidité secondaire (5) (13).

II. L'ischémie cérébrale retardée

L'ischémie cérébrale retardée (ICR) est la 3^{ème} complication redoutée de l'HSAa. Elle est définie selon Vergouwen et al. par la survenue d'un déficit neurologique focal (tel que l'hémi-parésie, l'aphasie, l'apraxie, l'hémi-anopsie ou l'hémi-négligence) ou la diminution d'au moins 2 points sur le score de Glasgow. Cette modification clinique doit durer au moins 1 heure, ne pas être présente immédiatement après l'occlusion de l'anévrisme et ne pas être expliquée par une autre cause. Il s'agit donc d'un diagnostic clinique d'élimination au moyen d'un examen clinique, d'une imagerie cérébrale et par des examens biologiques (15).

L'ICR peut être réversible ou conduire à de l'ischémie cérébrale, définie par la présence d'un infarctus cérébral retrouvé à l'imagerie cérébrale dans les 4 à 6 semaines post-HSAa, non présente à l'imagerie cérébrale dans les 24-48 heures après l'occlusion de l'anévrisme et non liée à un éventuel hématome intra parenchymateux ou au trajet d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) (15).

L'ICR survient généralement entre le 3^{ème} et le 14^{ème} jour post-HSA (16). Elle complique 30 à 40% des HSAa (17) et est responsable d'une morbi-mortalité importante. Il y a une association entre la survenue d'une ICR et le mauvais devenir cognitif et fonctionnel à 3 mois, quel que soit l'âge du patient, le score WFNS et le moyen de traitement de l'anévrisme (17).

Le facteur de risque principal de survenue d'ICR est la présence de sang dans les citernes de la base et les sillons corticaux et l'hémorragie intra-ventriculaire associée. Le score de Fisher remplacé par le score de Fisher modifié (Figure 2) est un score de gravité des HSAa prédisant le risque de vasospasme et d'ICR selon l'abondance du saignement et la présence ou non d'une hémorragie intra-ventriculaire ou intra-parenchymateuse (18). Un score de Fisher modifié à 1 est associé à un risque d'ischémie cérébrale de 6% alors qu'un score de Fisher modifié à 4 est associé à un risque d'ischémie cérébrale de 28%.

Grade	Aspect scanographique (sans contraste)	Probabilité d'infarctus cérébral
0	Pas d'HSA Pas d'hémorragie intra-ventriculaire	0%
1	HSA minime Pas d'hémorragie intra-ventriculaire	6 to 24%
2	HSA minime Hémorragie intra-ventriculaire	14 to 33%%
3	HSA importante Pas d'hémorragie intra-ventriculaire	12 to 33%
4	HSA importante Hémorragie intra-ventriculaire	28 to 40%

Figure 2 : Score de Fisher modifié

Présent dans près de 70% des HSAa, le vasospasme est longtemps considéré comme la seule cause d'ICR. Il s'agit de la réduction du calibre des artères

intracrâniennes liée à la toxicité directe du sang sur leur paroi externe entraînant une diminution de la perfusion du parenchyme en aval de la zone de spasme, pouvant conduire à son ischémie et son infarctissement. Les vaisseaux principalement touchés sont les artères du polygone de Willis : les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures.

Des études plus récentes montrent que « la présence de vasospasme n'est ni nécessaire ni suffisante pour expliquer la survenue d'une ischémie cérébrale retardée » (19). Dans une étude de 580 patients présentant une HSAa, 16% ont un vasospasme symptomatique, 21% une ICR, 31% un vasospasme angiographique et 45% un vasospasme à l'échographie Doppler transcrânien (DTC). Seuls 34 % des patients ayant un vasospasme angiographique ont développé une ICR et 41 % une ischémie cérébrale (20).

La physiopathologie de l'ICR est multifactorielle et complexe, associant la lésion neurologique précoce, l'inflammation et le stress oxydatif, les microthrombi et les ondes de dépolarisation corticale.

L'« early brain injury » (EBI) regroupe les lésions neurologiques précoces induites par le saignement initial et par ses complications directes pendant les 72 heures suivant le saignement. Les patients présentent dès le saignement une baisse du débit sanguin cérébral secondaire à l'hypertension intracrânienne brutale, à un vasospasme précoce, à une hypovolémie, une hydrocéphalie ou à une baisse du débit cardiaque par cardiopathie adrénergique. Cette baisse du débit sanguin cérébral conduit à une ischémie cérébrale globale et rend les neurones plus vulnérables aux agressions secondaires (21).

Les premières heures post-hémorragiques sont caractérisées par une activité procoagulante marquée. Il y a une hyperagrégation plaquettaire et une hypercoagulabilité à l'origine de formation de microthrombi dans la microcirculation cérébrale et une inhibition de la fibrinolyse empêchant la dissolution de ces thrombi (19). Des études montrent qu'une augmentation des marqueurs pro-coagulants dans le sang ou le liquide cébrospinal (tels que le fibrinogène, le fibrinopeptide A, le facteur tissulaire ou le facteur de Willebrandt) est associée à une augmentation du risque d'ICR (22).

L'extravasation de sang est responsable d'une cascade de réactions pro-inflammatoires, avec la libération de TNFa, d'interleukine-6, d'antagonistes du récepteur de l'interleukine-1 et l'infiltration neutrophilique. Cette inflammation s'accompagne d'un stress oxydatif marqué par une production excessive de radicaux libres, liée à la dégradation de l'hémoglobine, à l'activation de la NO-synthase et à une dysfonction mitochondriale. Le NO, d'abord consommé puis produit en excès, devient toxique en se transformant en peroxynitrite, altérant les cellules vasculaires et perturbant l'autorégulation cérébrale (19). La perte de l'autorégulation cérébrale est associée à une augmentation des spasmes microvasculaires qui est elle-même corrélée au développement de l'ICR (1).

Liée au saignement, il y a une modification structurelle de la forme des petits vaisseaux parenchymateux intéressant l'endothélium et les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, avec notamment la présence abondante de myofibroblastes et de collagène de type VII. Ces anomalies histologiques entraînent une dysfonction endothéliale induisant une vasoconstriction et une perturbation de la microcirculation ainsi qu'une destruction de la membrane basale. Cette vasculopathie est à l'origine

d'une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant œdème, hypersensibilité aux agents vasoconstricteurs et ischémie (19).

Il existe en zone pathologique des ondes de dépolarisation corticale. Ce sont des dépolarisations neuronales et gliales prolongées se propageant le long du cortex à une vitesse de 0,2 à 0,5 mm/min. Ces ondes de dépolarisation corticale peuvent être déclenchées par de nombreux stimuli tels que l'hypoxie, l'hypotension, l'ischémie, la présence d'hémoglobine libre, l'hypoglycémie. Leur pic survient entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour post-HSAa (19). Il est démontré que ces ondes de dépolarisation sont associées voire précèdent le développement d'une ICR indépendamment du vasospasme (21). Physiologiquement, ces ondes de dépolarisation entraînent une hyperhémie répondant à l'augmentation de la demande métabolique liée à la dépolarisation. Sur des zones pathologiques et avec des dépolarisations répétées, cette réponse hyperhémique est diminuée voir inversée et s'associe à une vasoconstriction et une baisse du débit sanguin cérébral (DSC) et une hypoxie, aggravant les lésions cérébrales ischémiques préexistantes. Le mécanisme de cette réaction hémodynamique inversée reste mal compris (21).

La seule molécule ayant montré son efficacité dans la réduction de la mortalité et de la dépendance liée à l'ischémie cérébrale est un inhibiteur calcique, la Nimodipine (RR 0.67 (95% CI 0.55 to 0.81)) (23). Ainsi, il est recommandé d'administrer 60mg de Nimodipine per os toutes les 4 heures pendant les 21 jours suivant une HSAa (13) afin de prévenir l'ICR et d'améliorer leur pronostic.

Le traitement médical de première intention du vasospasme consiste en la correction d'une éventuelle hypovolémie et l'augmentation de la pression artérielle. L'hypertension artérielle induite, avec pour cible une pression artérielle systolique entre 160-180mmHg ou jusqu'à amélioration clinique, a pour objectif de maintenir une pression de perfusion cérébrale en aval des vaisseaux spasmés. Les moyens utilisés sont les traitements vasopresseurs, la Noradrénaline, en première intention (13)(24).

Le traitement médical est associé au traitement endovasculaire. L'angioplastie permet de meilleurs résultats si elle est réalisée dans les deux heures suivant la dégradation neurologique. Il s'agit de dilater la zone de spasme à l'aide d'un ballonnet (angioplastie mécanique) ou par infusion locale intra-artérielle d'un médicament vasodilatateur (angioplastie chimique). L'angioplastie mécanique présente un taux de succès de 90% mais est associée à 5% de complications sévères telles que la rupture du vaisseau, sa thrombose ou sa dissection ou des embolisations plus distales. L'angioplastie chimique est intéressante pour les spasmes plus distaux ou diffus. Plusieurs molécules vasodilatrices ont montré leur efficacité pour la levée du vasospasme : la Papavérine, le Vérapamil, la Nimodipine (25), et plus récemment la Milrinone (26)(27). Les complications de l'angioplastie chimique sont la récurrence précoce du spasme en lien avec une courte durée d'action du vasodilatateur, une majoration de la PIC liée à la vasodilatation ou une hypotension artérielle par son effet systémique (24). L'angioplastie mécanique et chimique peuvent être combinées.

Le traitement médical de seconde ligne consiste en la correction d'une anémie avec le recours à la transfusion sanguine pour un objectif d'hémoglobinémie supérieur à 8g/dl (24).

La Milrinone, un inhibiteur de la phosphodiesterase III, peut être utilisée à fortes doses pour son effet vasodilatateur et effet inotrope positif permettant d'augmenter le débit cardiaque et améliorer la perfusion cérébrale en cas d'échec des traitements de première ligne (24) (27). Deux études randomisées prospectives sont actuellement en cours en France. L'étude MIVAR évalue l'efficacité de la Milrinone en perfusion intraveineuse (IV) dans le traitement du vasospasme pour améliorer l'état neurologique à 3 mois. L'étude OPTIMIL évalue l'intérêt de la Milrinone en perfusion IV en prévention de l'ICR lors de la période de survenue d'ICR chez des patients à haut risque.

L'enjeu est de diagnostiquer la survenue d'une ICR le plus précocement possible afin d'initier une action thérapeutique avant que des lésions deviennent irréversibles.

Par sa définition (cf supra), le diagnostic d'ICR est clinique (27). Dans le cas des HSAa de haut grade (WFNS supérieur à 3) avec des patients dans le coma ou sédatisés, la suspicion d'ICR est difficile et repose sur la détection du vasospasme ou l'identification de signes indirects en monitoring multimodal.

L'échographie Doppler transcrânien (DTC) est une technique non invasive permettant la détection indirecte du vasospasme par la mesure de l'accélération du flux sanguin des artères intracrâniennes de gros calibre. Une vitesse moyenne supérieure à 120cm/s de l'artère cérébrale moyenne et un indice de Lindegaard (correspondant à la vitesse moyenne de l'artère cérébrale moyenne divisée par la

vitesse moyenne de l'artère carotide interne homolatérale dans sa portion extra-crânienne) supérieur à 3 permettent de prédire l'ICR avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (respectivement 0.86 (95% CI 0.71–0.94), 0.75 (95% CI 0.56–0.87))(28). Une augmentation de la vitesse moyenne de l'artère cérébrale moyenne de plus de 50% est également en faveur d'un vasospasme. Le vasospasme est léger lorsque la vitesse moyenne est comprise entre 120cm/s et 150cm/s, modéré lorsqu'elle est comprise entre 150cm/s et 200cm/s et sévère lorsqu'elle est supérieure à 200cm/s et lorsque l'indice de Lindegaard est supérieur à 6.

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique de monitoring non invasif et continu pouvant suggérer une ICR. Il est démontré que la diminution des fréquences rapides est un signe précoce d'hypoperfusion et d'ischémie cérébrale. Ainsi, des modifications EEG peuvent précéder un vasospasme visible en imagerie ou détecter l'ICR lorsqu'elle n'est pas liée au spasme des artères de gros calibre. Les modifications EEG principalement liées à l'ischémie sont la baisse du ratio onde alpha/delta, la perte de variabilité de l'onde alpha, le ralentissement focal et les activités épileptiformes (29).

Le monitoring de la pression tissulaire en oxygène, PTiO₂, est une technique invasive de monitoring permettant la détection de l'hypoxie cérébrale. Il existe une linéarité entre la baisse de la PTiO₂ et la sévérité du vasospasme angiographique ou échographique (29). De plus, la PTiO₂ est corrélée au débit sanguin cérébral lorsque la pression artérielle systémique en oxygène et le taux d'hémoglobine sont constants. Le seuil critique d'hypoxie cérébrale est défini par une PTiO₂ inférieure à 20mmHg. Une PTiO₂ basse est associée à une mortalité plus élevée. Le capteur est positionné dans le territoire le plus à risque de vasospasme (30).

Le diagnostic de certitude du vasospasme se fait à l'imagerie cérébrale. Une réduction de calibre de l'artère de 50% est considérée comme un vasospasme sévère. La technique de référence est l'artériographie diagnostique. Il s'agit d'une technique invasive qui se complique dans 1% des cas mais qui permet un traitement endovasculaire si besoin (24).

L'angioscanner cérébral permet, grâce à une injection de produit de contraste, de diagnostiquer un vasospasme proximal avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Cette technique non invasive, rapide et reproductible est la plus largement utilisée. Il existe néanmoins des faux négatifs ou des interprétations difficiles en présence de clips ou de coils (31). De même que pour l'angioscanner cérébral, l'IRM cérébrale permet de diagnostiquer un vasospasme cérébral. La technique standard est la séquence time of flight, TOF, ne nécessitant pas d'injection. Avec une bonne valeur prédictive négative, elle permet aussi d'écarter d'autres causes de dégradation neurologique (31).

Le scanner et l'IRM de perfusion permettent une évaluation directe des conséquences d'un vasospasme proximal ou distal sur le parenchyme. Le calcul du débit sanguin cérébral (CBF), du volume sanguin cérébral (CBV), du temps de transit moyen (MTT) et du temps d'atténuation maximal est utilisé pour générer une cartographie de la perfusion cérébrale en couleur (31).

La suspicion d'ischémie cérébrale retardée (ICR) repose aujourd'hui principalement sur le Doppler transcrânien et le monitoring multimodal pour les patients inconscients, avec une confirmation par l'imagerie cérébrale. Toutefois, des travaux récents explorent l'intérêt de biomarqueurs circulants permettant une détection

plus précoce et non invasive de l'ICR (32). Parmi ces biomarqueurs prometteurs, la protéine S100 β suscite un intérêt croissant.

III. La protéine S100 β

La protéine S100 β est identifiée pour la première fois en 1965. Elle se distingue par la présence de deux sites de liaison du calcium. Produite en majorité par les astrocytes, elle est également exprimée par d'autres cellules gliales telles que les oligodendrocytes, les cellules de Schwann et les cellules épendymaires. La protéine S100 β est également retrouvée en dehors du système nerveux, notamment dans les mélanocytes, les cellules de Langerhans, les chondrocytes, les cellules dendritiques des organes lymphoïdes, les cellules de Leydig, les cellules musculaires squelettiques ainsi que dans le tissu adipeux. Elle joue un rôle dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire par voie autocrine. Elle participe également à la régulation de l'homéostasie calcique (33).

Physiologiquement, la protéine S100 β ne traverse que faiblement la barrière hémato-encéphalique. Sa concentration est environ 10 à 100 fois plus élevée dans le liquide cérébro-spinal (LCS) que dans le sang. Après lésion du système nerveux central (SNC), sa concentration plasmatique augmente soit par augmentation de sa concentration dans le SNC soit par rupture de la barrière hémato-encéphalique (33).

Cette protéine est identifiée chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (34) et la sclérose latérale amyotrophique ou souffrant d'encéphalomyélite ou de tumeurs intracrâniennes (33).

La protéine S100 β est éliminée par voie rénale. Sa concentration n'est que peu perturbée par une insuffisance rénale. Sa demi-vie est de l'ordre de 30 minutes, son pic de concentration plasmatique est de 2 heures. Dans certaines pathologies libérant la protéine S100 β dans la circulation plasmatique, comme le mélanome malin et le traumatisme crânien, sa demi-vie est augmentée à 90 minutes et 97 minutes respectivement (35).

Il s'agit d'une protéine stable, se conservant facilement plusieurs heures dans le sang total. N'étant pas comprise dans les érythrocytes, sa concentration n'est pas impactée par l'hémolyse. Des méthodes classiques de dosage sérique par immuno-analyse avec révélation par chimioluminescence ont été développées permettant le dosage de la protéine S100 β sur des analyseurs de biochimie courants (35).

La protéine S100 β est un biomarqueur ayant démontré son intérêt dans plusieurs contextes cliniques.

Elle est utilisée dans la pratique courante afin d'aider au triage des patients présentant un traumatisme crânien léger. En effet, un dosage inférieur à 0.10 $\mu\text{g/L}$ dans les 3h suivant un traumatisme crânien permet de prédire l'absence de lésion intracrânienne aigue avec une sensibilité de quasiment 100% (35)(36). Son dosage est intégré dans les recommandations de prise en charge des patients présentant un traumatisme crânien léger (37).

C'est un biomarqueur pronostic de mauvaise évolution de l'encéphalopathie post-anoxique (38). De même, elle présente un intérêt pronostic pour l'identification de patients neurolésés évoluant en mort encéphalique, bien que non utilisée dans la pratique courante faute de seuil clairement défini (39).

On note une élévation de la protéine S100 β dans les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique (AVCi). Du fait de sa faible spécificité, elle ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic des AVCi mais on note une corrélation entre la taille de l'AVCi et la valeur de la protéine S100 β (les AVCi des gros troncs ou corticaux sont associés à une valeur de protéine S100 β plus élevée que les AVCi périphériques). Dans ce cas aussi, la protéine S100 β présente principalement un intérêt pronostic : la protéine S100 β est plus élevée chez les patients évoluant vers l'AVC malin. De même, une protéine S100 β plus élevée est associée à un surrisque de transformation hémorragique après thrombolyse. Une décroissance rapide de la protéine S100 β marque une bonne reperméabilisation après la thrombolyse. Il résulte par-dessus tout que la valeur de la protéine S100 β est corrélée à la taille de l'AVCi final et à la sévérité du déficit neurologique, faisant d'elle un marqueur de mauvais devenir neurologique avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (40) (41).

La protéine S100 β est largement étudiée dans l'HSAa. Plusieurs études ont montré une augmentation rapide de la concentration plasmatique de la protéine S100 β après le saignement, liée aux atteintes neurologiques initiales, l'early brain injury (EBI). Cette augmentation est corrélée à la sévérité des lésions initiales et fait de la protéine S100 β un bon indicateur de la gravité de l'EBI (42). Les patients graves avec un score WFNS élevé (4 ou 5) ont une protéine S100 β significativement plus élevée (43).

Il n'y a pas d'interaction entre la cinétique de la protéine S100 β et le pronostic neurologique à court terme (44). Cependant, elle possède une valeur pronostique à long terme: des concentrations élevées le premier jour suivant l'HSAa (45) et

également dans les 3 à 5 premiers jours suivant l'hémorragie sont associées à un risque accru de mauvais devenir neurologique à long terme (42) (43) (46) (47) (48). Certaines études montrent également qu'un taux élevé de protéine S100 β est associé à une mortalité plus élevée (42) (43). Toutefois, les seuils diffèrent selon les études. Un taux de protéine S100 β bas est associé à une meilleure qualité de vie à 1 an (48).

La protéine S100 β permet de prédire certaines complications de l'HSAa. Une étude montre qu'un taux élevé de protéine S100 β est associé à la perte de l'autorégulation cérébrale. Cette étude montre également qu'un taux élevé de protéine S100 β associé à la perte de l'autorégulation cérébrale peut alerter précocement sur la survenue d'une ICR (44). Une autre étude révèle qu'un taux élevé de protéine S100 β est associé à un plus haut risque de développer une ICR (46). De même, lors de dosage quotidien de la protéine S100 β , une variation de 100% de son taux de base est associée à la survenue d'une ICR (49). Un taux de protéine S100 β élevé est associé à plus de survenue d'hypodensités (43) ou d'ischémies (50) au scanner cérébral. Le taux de protéine S100 β est également associé à la taille de ces hypodensités (50). Toutefois, le lien entre vasospasme et protéine S100 β est plus controversé : si certaines études ne trouvent pas d'association significative (46) (47), Oertel et al. montre que le taux de protéine S100 β est significativement moins élevé à J3 chez les patients développant un vasospasme ultérieurement (43). Dans cette étude, une protéine S100 β basse est un prédicteur significatif du développement du vasospasme.

Ces nombreuses études permettent d'identifier la cinétique quotidienne de la protéine S100 β . Il y a une hausse brutale de la protéine S100 β au moment du

saignement dont le taux est dépendant de la sévérité des lésions neurologiques initiales (42). La protéine S100 β reste stable jusqu'à J1 puis décroît progressivement jusqu'à J15 (51) (45). Lorsque survient une ICR, on observe une nouvelle ascension de la protéine S100 β (51) (49). Les taux de protéine S100 β restent élevés dans les 5 jours suivant la survenue d'ICR (49).

L'objectif de l'étude SkinDCI est de décrire la cinétique horaire de la protéine S100 β lorsqu'une ischémie cérébrale retardée est suspectée chez des patients ayant présenté une HSAa et lorsqu'un traitement endovasculaire est réalisé. Cette étude évaluera également la performance diagnostique de la protéine S100 β pour diagnostiquer une ischémie cérébrale retardée.

MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude

L'étude SkinDCI est une étude prospective, observationnelle et non-interventionnelle.

Cette étude vise à décrire la cinétique de la S100 β lorsque l'équipe soignante suspecte une ischémie cérébrale retardée, puis après traitement d'un vasospasme proximal par angioplastie mécanique si celui-ci est responsable de ladite ischémie.

II. Lieu et période de l'étude

C'est une étude multicentrique menée entre 2021 et 2024 dans les services de réanimation neurologique des hospices civils de Lyon (HCL) et du centre hospitalier universitaire (CHU) de Clermont Ferrand. La durée de participation à l'étude depuis l'inclusion des patients est de maximum 3 semaines.

III. Population étudiée

a. Critères d'inclusion

Sont inclus les patients adultes hospitalisés en réanimation neurologique pour une hémorragie sous-arachnoïdienne et pour qui une ischémie cérébrale retardée est suspectée lors de la prise en charge habituelle. Les patients inclus sont informés des

modalités de l'étude et ont exprimé leur non-opposition. Lorsque les patients n'ont pas la capacité de s'exprimer, les proches sont informés et ont exprimé leur non-opposition. Dans ce cas, la non-opposition du patient lui-même est recueillie dès que son état le permet.

b. Critères de non-inclusion

Ne sont pas inclus : les femmes enceintes ou en cours d'allaitement, les patients sous protection légale, tutelle, curatelle ou sous sauvegarde de justice, les patients faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte, les patients s'opposant à participer à l'étude et les patients participant à une étude pouvant interférer avec la présente étude.

c. Nombre de patients

La taille de l'échantillon est définie selon le recrutement des centres de manière pragmatique pour une étude exploratoire. 50 patients sont prévus, répartis de la façon suivante : 30 cas (patients avec une ICR) et 20 contrôles (patients chez qui une ICR est suspectée mais infirmée à l'imagerie cérébrale).

IV. Critères de jugement

a. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la mesure de l'évolution de la protéine S100 β au cours des temps de mesure T0, T1h, T2h, T3h, T4 et la survenue d'une ICR.

Lorsque les patients bénéficient d'une angioplastie, le critère de jugement principal est également la mesure de l'évolution de la protéine S100 β au cours des temps de mesure A0, A2h, A4h, A6h, A12h, A24h, de l'efficacité angiographique et clinique de l'angioplastie.

b. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- l'évaluation de la performance diagnostique de la protéine S100 β pour diagnostiquer une ischémie cérébrale retardée
- l'évaluation de la cinétique de la protéine S100 β après angioplastie d'un vasospasme proximal en cas d'ICR confirmée

V. Procédure et intervention

a. Déroulement de l'étude

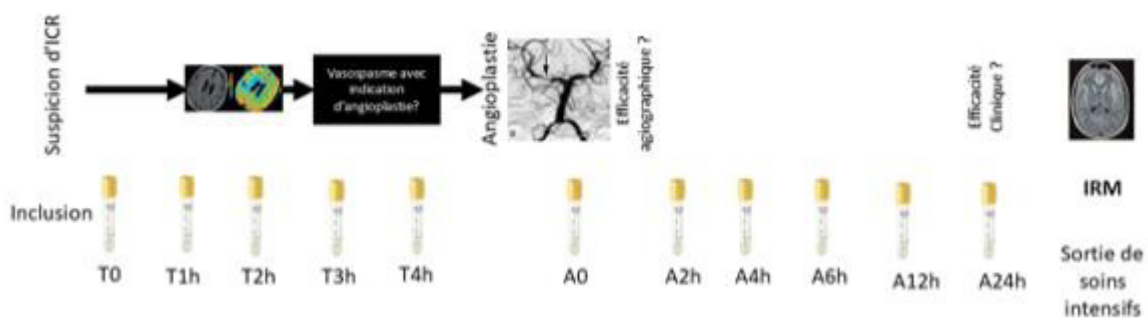
Les patients sont inclus au moment de la suspicion d'ICR. Cinq prélèvements de sérum sont réalisés toutes les heures pendant 4 heures (T0, T1, T2, T3 et T4 ; T0 étant la suspicion d'ICR). Ces prélèvements sont effectués sur cathéter artériel mis en place dans le cadre de la pratique habituelle.

Lorsque l'ICR est suspectée, des mesures de traitements supplémentaires sont parfois effectuées dans le cadre de la pratique clinique habituelle et selon l'appréciation du praticien, comme l'instauration d'un remplissage vasculaire ou d'un traitement vasopresseur par Noradrénaline.

Le diagnostic d'ICR se fait via une imagerie cérébrale avec séquence de perfusion (angio-TDM de perfusion ou angio-IRM de perfusion). Ces imageries sont réalisées selon les délais habituels dans la prise en charge clinique.

L'ICR est définie à l'imagerie par une nouvelle lésion ischémique non présente à l'imagerie réalisée après le traitement de l'anévrisme et/ou une anomalie de perfusion. Ces imageries seront classées en : absence d'ICR, anomalie de perfusion sans ischémie constituée, ischémie avec trouble de perfusion plus volumineux, ischémie constituée.

Figure 3 : Protocole SkinDCI



En cas de décision d'angioplastie, donc si ICR avec vasospasme à l'imagerie, six prélèvements supplémentaires sont réalisés (A0, A2, A4, A6, A12 et A24 ; A0 étant le moment de l'angioplastie mécanique).

L'artériographie et l'angioplastie sont réalisées dans les délais habituels de la prise en charge clinique. La technique d'angioplastie est soit une dilatation au ballonnet soit une angioplastie chimique soit les deux à la fois.

L'efficacité du traitement endovasculaire par angioplastie est estimée par la levée du vasospasme angiographique en fin de procédure.

L'efficacité du traitement endovasculaire par angioplastie à 24h est estimée par l'amélioration de l'examen clinique donc par l'augmentation du score de Glasgow d'au moins 2 points et/ou par la disparition du déficit neurologique.

Les conséquences de l'ICR sont évaluées par une IRM cérébrale réalisée dans le cadre de la pratique clinique habituelle du soin dans les trois semaines qui suivent l'admission du patient en réanimation.

b. Analyses biologiques

Le dosage de la protéine S100 β dans le sérum est réalisée au laboratoire de biologie médiale de chaque hôpital sur des automates de routines, par un kit d'immuno-électroluminescence utilisant la technique sandwich (Cobas, Roche, Mannheim, Germany). Cette technique permet de mesurer une concentration de

S100 β entre 0.005 et 39 μ g/l, avec une limite de quantification de 0.02 μ g/l, le coefficient de variation inter-mesure étant de 6.2% à une concentration de 0.2 μ g/l.

Les échantillons sont analysés pour la S100 β indépendamment dans chaque centre (Lyon ou Clermont Ferrand) à l'aide du même automate et de la même technique de mesure.

c. Lecture d'imageries

Pour l'étude, les imageries cérébrales de perfusion sont relues indépendamment dans chaque centre par un neuroradiologue expérimenté afin de vérifier la classification citée précédemment (absence d'ICR, anomalie de perfusion sans ischémie constituée, ischémie avec trouble de perfusion plus volumineux, ischémie constituée).

Les séquences d'artériographie sont également relues par un neuroradiologue expérimenté afin de confirmer la présence d'un vasospasme et de sa levée après angioplastie.

VI. Collecte des données

Les données cliniques utilisées pour l'étude sont celles mesurées dans le cadre de la pratique clinique habituelle et sont récupérées via le dossier médical informatisé.

Il s'agit :

- des données démographiques : âge, sexe, score de Fischer, score WFNS, localisation et taille de l'anévrysme, modalité de traitement de l'anévrysme (embolisation ou clippage) et éventuelle complication ;

- des données temporelles : date d'admission en réanimation, date de suspicion d'ischémie cérébrale retardée, date et heure de réalisation des imageries cérébrales, date et heure de l'angioplastie, date et heure des prélèvements de la protéine S100 β et des autres marqueurs, date de sortie de réanimation
- les données d'imagerie cérébrale: après traitement de l'anévrisme, lors de la suspicion d'ischémie cérébrale retardée, et l'imagerie cérébrale à la sortie du patient
- les modalités de suspicion d'ICR : examen clinique, échographie Doppler transcrânien, électro-encéphalogramme (EEG), PtiO₂
- les données d'angiographie : technique d'angioplastie et succès ou non
- des données biologiques : dosage de la protéine S100 β à l'admission dans le cadre de la prise en charge habituelle, dosage de la protéine S100 β et des autres marqueurs dans le cadre de l'étude

VII. Analyses statistiques

a. Nombres de sujets

L'inclusion de 50 patients permet de mettre en évidence une augmentation de la protéine S100 β d'au moins 0.05 μ g/l/h avec une déviation standard des résidus du modèle mixte de 0.4 et une variance de l'effet aléatoire (effet patient) de 0.05, un risque alpha de 5% et une puissance de 80%.

L'inclusion de 50 patients permet de mettre en évidence une AUC (Area Under Curve (aire sous la courbe)) d'au moins 72% pour prédire une ICR avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, en répartissant de la façon suivante : 30 cas

(patients avec une ICR) et 20 contrôles (patients chez qui on suspecte une ICR mais qui ont une imagerie cérébrale normale).

Il est estimé que parmi les 50 patients inclus, environ 30 patients bénéficient d'une procédure d'angioplastie. L'inclusion de 30 patients permet de mettre en évidence une baisse d'au moins $0.05\mu\text{g/l/h}$ avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. Cela permet de mettre en évidence une AUC d'au moins 85% pour diagnostiquer la réussite de la procédure en supposant un nombre de 25 cas (réussite de la procédure) et de 5 contrôles (échec de la procédure).

b. Description des méthodes statistiques

La cinétique des marqueurs lors de la suspicion d'ICR est analysée avec un modèle mixte modélisant leur concentration sérique de S100 β en fonction du temps (T0, T1h, T2h, T3h, T4h) et du résultat de l'imagerie cérébrale (absence d'ICR, trouble de perfusion seul, ischémie et trouble de perfusion plus volumineux, ischémie constituée).

Les effets fixes sont le délai de prélèvement après la suspicion d'ICR (T0, T1h, T2h, T3h, T4h), et le résultat de l'imagerie cérébrale de perfusion (absence d'ICR, trouble de perfusion seul, trouble de perfusion supérieur à une ischémie nouvelle, ischémie constituée). L'effet aléatoire correspond à l'identifiant patient, permettant de prendre en compte les mesures répétées de S100 β chez un même individu.

La cinétique de la S100 β après la réalisation d'une angioplastie est analysée par un modèle linéaire mixte incluant comme effet fixe le délai de prélèvement (A0, A2h,

A4h, A6h, A12h, A24h), le résultat angiographique (levée du vasospasme : oui/non) et le résultat clinique (amélioration : oui/non).

L'analyse des performances diagnostiques de chaque marqueur pour diagnostiquer une ICR est évaluée par l'aire sous la courbe ROC. Sont utilisées la différence entre le T0 et la valeur la plus haute entre T1-4h. Le standard de référence est l'imagerie de perfusion : pas d'ICR versus une anomalie (anomalie de perfusion ou ischémie).

L'analyse des performances diagnostiques de chaque marqueur pour prédire la réussite de la procédure d'angioplastie est évaluée par l'aire sous la courbe ROC. Sont utilisées la différence entre A0 et la valeur minimale entre A2-6h. Le standard de référence est l'amélioration clinique à 24h (disparition d'un déficit ou amélioration du score de Glasgow ≥ 2 points).

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing)

XIII. Éthique

a. Autorité compétente

Le protocole de l'étude, la notice d'information et le cahier de recueil de données de l'étude sont approuvés par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest II.

b. Information des patients

Les patients sont informés au début de la prise en charge dans le service de réanimation de la possibilité de participer à l'étude Skin DCI en cas de survenue d'une ICR. Cette information sera délivrée de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles. Les patients seront informés des modalités de l'étude, de ses objectifs et de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Ainsi les patients ou leur proches lorsque les patients sont inconscients, sont informés en dehors du contexte de l'urgence que représente la prise en charge d'une ICR.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information remis au patient ou à son proche. La non-opposition du patient ou de son proche est recueillie avant le début de la recherche et est notifiée dans le dossier du patient. Si le patient est inclus par le biais de la non-opposition de son proche en cas d'impossibilité du patient à donner son consentement, sa non-opposition est recherchée dès que l'état du patient le permet.

c. Déclaration de conformité

Cette recherche est conduite conformément au protocole préalablement validé par le CPP et conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients, modalité de suspicion et de traitement d'ischémie cérébrale retardée et devenir des patients

Au total, 41 patients ont été inclus dans l'étude SkinDCI entre 2021 et 2024. Le tableau 1 résume les caractéristiques générales des patients inclus. L'âge médian des patients était de 55 ans [48 - 68]. 54% (n=22) des patients étaient des femmes. La classification WFNS était répartie comme suit : 24% (n=10) des patients étaient classés WFNS 1, 17% (n=7) étaient classés WFNS 2, 9,8% (n=4) étaient classés WFNS 3, 17% (n=7) étaient classés WFNS 4 et 32% (n=13) étaient classés WFNS 5.

Le score de Fisher était de 4 pour 68% (n=28) des patients, 3 pour 29% (n=12) des patients, 2 pour 1 patient. Aucun patient inclus n'avait de score de Fisher à 1. L'anévrisme responsable de l'hémorragie était localisé sur la circulation antérieure dans 89% (n=34) des cas et avait une taille moyenne de 7 mm [4 mm-13 mm].

90% (n=37) des patients ont bénéficié d'une embolisation de l'anévrisme, 7,3% (n=3) des patients ont bénéficié d'un clippage de l'anévrisme et un patient a bénéficié d'une embolisation ainsi que d'un clippage de l'anévrisme. Le délai de sécurisation médian était d'un jour : 33% (n=12) des anévrismes ont été sécurisés le jour du saignement et 59% (n=23) des anévrismes ont été sécurisés dans les 24h suivant le saignement. Le traitement s'est compliqué pour 4 patients et un vasospasme était déjà présent à l'artériographie initiale pour 1 patient. 20% (n=8) des patients ont présenté de nouveaux saignements au scanner cérébral de contrôle à 24h et 71% (n=29) des patients ont nécessité la pose d'une DVE.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

	N	Tous les patients N = 4 ¹	ICR N = 25 ¹	Pas d'ICR N = 16 ¹	p-value ²
âge	41	55 (48, 68)	55 (50, 61)	59 (47, 68)	>0.9
sexe	41				0.3
F		22 (54%)	15 (60%)	7 (44%)	
H		19 (46%)	10 (40%)	9 (56%)	
mFisher	41				0.5
2		1 (2.4%)	0 (0%)	1 (6.3%)	
3		12 (29%)	7 (28%)	5 (31%)	
4		28 (68%)	18 (72%)	10 (63%)	
WFNS	41				0.12
1		10 (24%)	4 (16%)	6 (38%)	
2		7 (17%)	6 (24%)	1 (6.3%)	
3		4 (9.8%)	4 (16%)	0 (0%)	
4		7 (17%)	5 (20%)	2 (13%)	
5		13 (32%)	6 (24%)	7 (44%)	
S100B à l'admission (µg/mL)	30	0.11 (0.07, 0.21)	0.08 (0.06, 0.28)	0.13 (0.10, 0.17)	0.5
Non donné			11	6	5
Taille de l'anévrisme (mm)	40	7.0 (4.0, 13.0)	7.0 (4.0, 12.3)	7.0 (5.5, 13.3)	0.8
Non donné			1	1	0
Localisation de l'anévrisme	38				0.3
Circulation antérieure		34 (89%)	21 (95%)	13 (81%)	
Circulation postérieure		4 (11%)	1 (4.5%)	3 (19%)	
Non donné			3	3	0
Traitement	41				0.14
chirurgie		3 (7.3%)	3 (12%)	0 (0%)	
embolisation		37 (90%)	22 (88%)	15 (94%)	
les deux		1 (2.4%)	0 (0%)	1 (6.3%)	
Complication du traitement	41				>0.9
non		37 (90%)	22 (88%)	15 (94%)	
oui		4 (9.8%)	3 (12%)	1 (6.3%)	
Délai de sécurisation de l'anévrisme (jours)	39				0.6
0		12 (31%)	5 (22%)	7 (44%)	
1		23 (59%)	15 (65%)	8 (50%)	
2		2 (5.1%)	1 (4.3%)	1 (6.3%)	
12		1 (2.6%)	1 (4.3%)	0 (0%)	
30		1 (2.6%)	1 (4.3%)	0 (0%)	
Non donné			2	2	0
Resaignement sur TDM à 24H	41				>0.9
non		31 (76%)	19 (76%)	12 (75%)	
oui		8 (20%)	5 (20%)	3 (19%)	
Non donné		2 (4.9%)	1 (4.0%)	1 (6.3%)	
DVE	41				0.3
non		12 (29%)	9 (36%)	3 (19%)	
oui		29 (71%)	16 (64%)	13 (81%)	

¹ Median (IQR); n (%)² Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

ICR- Ischémie cérébrale retardée - WFNS : World federation of neurological surgeons – TDM :

Tomodensitométrie - DVE : Dérivation ventriculaire externe

L'ischémie cérébrale retardée a été suspectée en médiane 6.8 [5.2, 9.5] jours après la survenue de l'HSAa (Tableau 2). Parmi les 41 patients inclus, le diagnostic d'ICR a été posé suite à une aggravation clinique dans 59% (n=24) des cas, un nouveau déficit dans 46% (n=19) des cas et une baisse du score de Glasgow d'au moins 2 points dans 41% (n=17) des cas. Dans 59% (n=24) des cas, il y a eu une accélération des vitesses à l'échographie Doppler transcrânien. En moyenne, la vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne était de 207 cm/s chez ces patients. Les résultats du Doppler transcrânien étaient manquants dans 24% (n=10) des cas. Dans 83% (n=34), les résultats de la PTiO2 n'étaient pas donnés et il y avait une baisse de la PTiO2 dans 12% (n=5) des cas. Les résultats de l'EEG n'étaient pas donnés pour 93% (n=38) des cas et dans 2,6% (n=1) des cas, il y avait un ralentissement à l'EEG. Dans 9,8% (n=4) des cas, l'ICR était suspectée par l'apparition d'une fièvre ou d'une hypertension artérielle. Enfin, dans 22% (n=9) des cas, l'ICR a été retrouvée lors d'une imagerie cérébrale réalisée de manière systématique.

L'ICR a été confirmée par l'imagerie de perfusion dans 56 % (n=21) des cas : dans 24% (n=9) des cas il y avait une ischémie constituée sans mismatch à l'IRM, dans 16% (n=6) des cas il y avait une ischémie avec mismatch et dans 16% (n=6) il y avait des troubles de perfusion au TDM (Tableau 2). Pour 43% (n=16) des cas, l'imagerie de perfusion n'a pas retrouvé d'ICR. Pour 4 patients, aucune imagerie de perfusion n'a été réalisée afin de confirmer la suspicion d'ICR, ces patients ont bénéficié d'une artériographie d'emblée. Il n'y a pas de différence significative dans les caractéristiques des patients entre les deux groupes (Tableau 1).

Tableau 2 : modalité de suspicion d'ICR

	N	Tous les patients N = 41¹	ICR N = 25¹	Pas d'ICR N = 16¹	p-value²
Délais ICR (jours)	39	6.8 (5.2, 9.5)	7.7 (6.4, 9.7)	6.2 (4.6, 8.7)	0.2
Non donné			2	2	0
Aggravation clinique	41				0.4
non		17 (41%)	9 (36%)	8 (50%)	
oui		24 (59%)	16 (64%)	8 (50%)	
Nouveau déficit	41				0.12
non		22 (54%)	11 (44%)	11 (69%)	
oui		19 (46%)	14 (56%)	5 (31%)	
Baisse GCS	41				0.8
non		23 (56%)	13 (52%)	10 (63%)	
oui		17 (41%)	11 (44%)	6 (38%)	
Non donné		1 (2.4%)	1 (4.0%)	0 (0%)	
Accélération Vitesses DTC	41				0.2
non		7 (17%)	6 (24%)	1 (6.3%)	
oui		24 (59%)	15 (60%)	9 (56%)	
Non donné		10 (24%)	4 (16%)	6 (38%)	
Baisse PtiO2	40				0.8
non		2 (5.0%)	1 (4.0%)	1 (6.2%)	
oui		5 (12%)	4 (16%)	1 (6.2%)	
Non donné		34 (83%)	20 (80%)	14 (87,5%)	
Anomalie EEG	39				>0.9
non		2 (5.1%)	1 (4.0%)	1 (7.1%)	
oui		1 (2.6%)	1 (4.0%)	0 (0%)	
Non donné		38 (93%)	23 (92%)	15 (94%)	
Imagerie cérébrale systématique	41				0.017
non		32 (78%)	23 (92%)	9 (56%)	
oui		9 (22%)	2 (8.0%)	7 (44%)	
Imagerie cérébrale de perfusion	37				<0.001
ischémie avec mismatch		6 (16%)	6 (29%)	0 (0%)	
ischémie sans mismatch		9 (24%)	9 (43%)	0 (0%)	
pas d'ICR		16 (43%)	0 (0%)	16 (100%)	
trouble perfusion		6 (16%)	6 (29%)	0 (0%)	
Non donné			4	4	0

¹ Median (IQR); n (%)

² Wilcoxon rank sum exact test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

ICR : Ischémie cérébrale retardée - GCS : Glasgow coma score – DTC : Doppler transcrânien – PtiO2 : Pression tissulaire en oxygène - HTA : Hypertension artérielle - EEG : Électroencéphalogramme

L'imagerie cérébrale a retrouvé un vasospasme proximal dans 61% (n=25) des cas. Au total, 18 patients ont présenté une ICR en lien avec un vasospasme, 3 patients ont présenté une ICR sans vasospasme et 7 patients ont présenté un vasospasme sans ICR. Pour 9 patients, il n'y avait ni ICR ni vasospasme. Parmi 4 patients ayant bénéficiés d'une angiographie d'emblée, un vasospasme a été mis en évidence pour deux d'entre eux.

Une angioplastie a été réalisée pour 12 patients (48% des patients avec vasospasme et 29% de tous les patients inclus). 4 patients ont bénéficié d'une angioplastie chimique, 1 patient a bénéficié d'une angioplastie mécanique seule et 6 (50%) patients ont bénéficié des deux techniques combinées.

Pour 92% des patients (n=11 sur 12), l'angioplastie était un succès angiographique en fin d'intervention. 58% (n=7) des patients ayant bénéficié d'une angioplastie se sont améliorés cliniquement 24 heures après l'intervention. Dans 33% (n=4) des cas, il n'y avait pas d'amélioration clinique à 24 heures de l'intervention.

Parmi les patients présentant une ICR confirmée, 41% (n=17) ont bénéficié d'un traitement adjuvant : 9 patients ont bénéficié d'un support vasopresseur par Noradrénaline à visée de thérapie hypertensive, 5 patients ont nécessité un contrôle de l'hypertension artérielle par un anti-hypertenseur, 3 patients ont bénéficié d'un traitement par Milrinone IV et d'un contrôle de l'hypertension artérielle et un patient a bénéficié d'un traitement adjuvant par Milrinone IV seule.

Une imagerie cérébrale a été réalisée à la fin de la période d'inclusion pour 70% (n=31) des patients. Parmi eux, 13 (soit 42% des patients ayant bénéficié d'une

imagerie et 32% des patients inclus) ont présenté des lésions ischémiques à la sortie de la réanimation. 9,7% (n=4) des patients inclus sont décédés pendant la période d'inclusion.

II. Valeurs de la protéine S100β

A l'admission, la valeur de protéine S100β était de 0.11 [0.07, 0.21] µg/mL. Au moment de la suspicion d'ICR (T0), la valeur de S100β était de 0.06 [0.04, 0.09] µg/ml. Elle est restée stable aux 4 temps de prélèvements suivants, respectivement : 0.06 [0.04, 0.09] µg/ml à T1, 0.06 [0.04, 0.08] µg/ml à T2, 0.05 [0.04, 0.07] µg/ml à T3 et de 0.06 µg/ml [0.05, 0.08] à T4 (Tableau 3).

Tableau 3 : Valeurs médianes de la protéine S100β aux différents temps de prélèvements

Moment de prélèvement	T0, N = 35 ¹	T1, N = 32 ¹	T2, N = 32 ¹	T3, N = 29 ¹	T4, N = 26 ¹	
S100B (µg/ml)	0.06 (0.04, 0.09)	0.06 (0.04, 0.09)	0.06 (0.04, 0.08)	0.05 (0.04, 0.07)	0.06 (0.05, 0.08)	
Données manquantes	0	0	1	0	2	
Heure de prélèvement	0 (0, 0)	1 (1, 1)	2 (2, 3)	3 (3, 4)	4 (4, 5)	
Moment de prélèvement	A0, N = 11 ¹	A2, N = 13 ¹	A4, N = 13 ¹	A6, N = 13 ¹	A12, N = 11 ¹	A24, N = 12 ¹
S100B (µg/ml)	0.08 (0.05, 0.09)	0.06 (0.05, 0.10)	0.07 (0.05, 0.10)	0.07 (0.04, 0.09)	0.07 (0.04, 0.07)	0.08 (0.05, 0.12)
Données manquantes	0	1	0	0	0	0
Heure de prélèvement	2 (0, 4)	4 (2, 5)	6 (4, 7)	7 (6, 9)	14 (12, 15)	25 (24, 29)

¹ Median (IQR); n (%)

T0, T1, T2, T3 et T4 correspondent aux temps de prélèvements avec T0 le moment de suspicion d'une ICR. A0, A2, A4, A6, A12 et A24 correspondent aux temps de prélèvements après la réalisation de l'angioplastie avec A0 le moment de l'angioplastie.

III. Critère de jugement principal

Tableau 4 : Valeur médiane de la protéine S100 β entre les groupes ICR et sans ICR

	ICR N = 25 ¹	Pas d'ICR N = 16 ¹	p-value ²
S100B T0	0.064 [0.043, 0.106]	0.058 [0.039, 0.083]	0.6
Données manquantes		1	
S100B T1	0.071 [0.045, 0.089]	0.058 [0.030, 0.068]	0.3
Données manquantes	6	3	
S100B T2	0.070 [0.052, 0.089]	0.047 [0.028, 0.074]	0.089
Données manquantes	7	3	
S100B T3	0.061 [0.048, 0.077]	0.046 [0.029, 0.059]	0.11
Données manquantes	8	4	
S100B T4	0.070 [0.056, 0.095]	0.054 [0.035, 0.065]	0.093
Données manquantes	12	5	

¹ Median [IQR]

² Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test

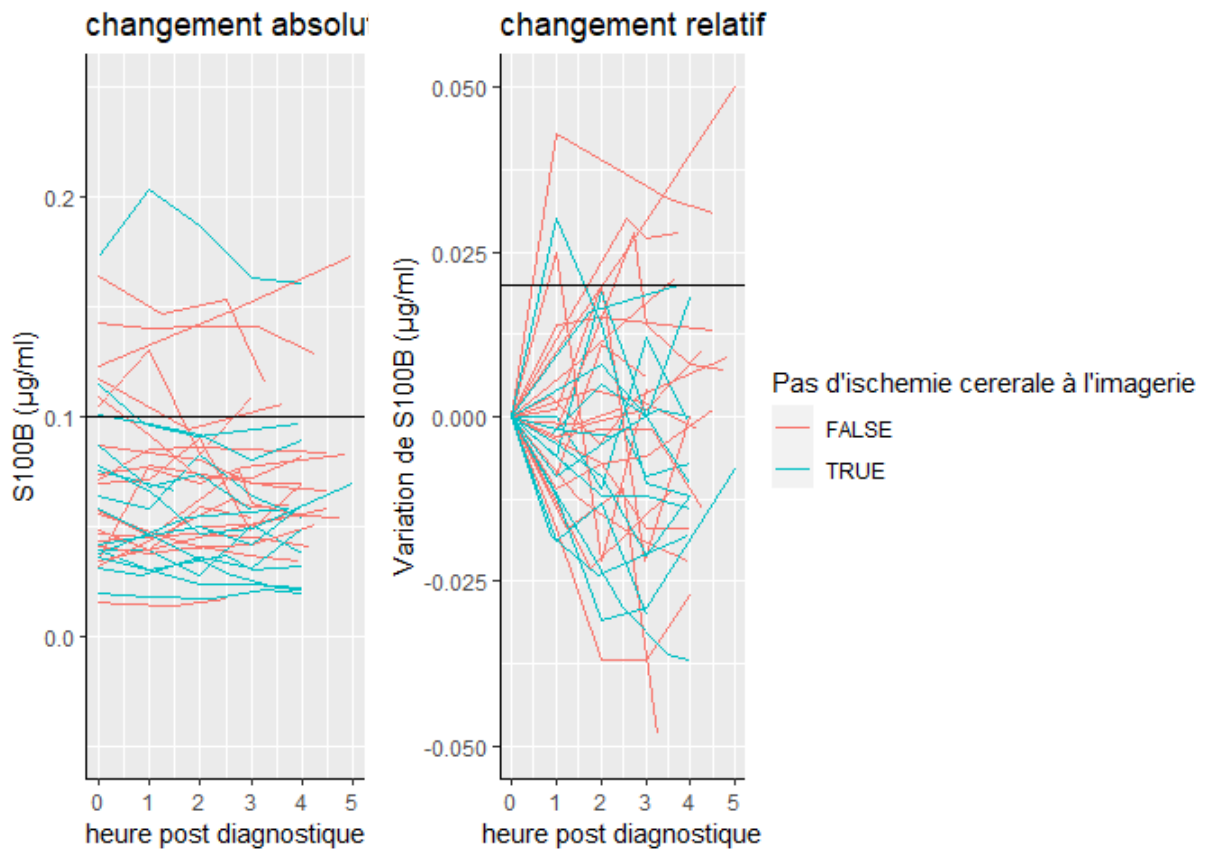
ICR : ischémie cérébrale retardée. T0, T1, T2, T3 et T4 correspondent aux temps de prélèvements avec T0 le moment de suspicion d'une ICR.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la valeur de la protéine S100 β aux différents temps de prélèvement entre les patients ayant présenté une ICR et ceux sans ICR (Tableau 4). Néanmoins, on observe une tendance à une élévation de la protéine S100 β aux prélèvements T2, T3 et T4 chez les patients présentant une ICR par rapport au groupe sans ICR (Tableau 4).

La figure 4 représente la variation absolue et relative de la valeur de la protéine S100 β en $\mu\text{g/mL}$ au cours de temps. La majorité des valeurs de la protéine S100 β sont basses ($<0.1 \mu\text{g/mL}$). Un modèle de régression linéaire mixte ne retrouve pas d'effet du temps écoulé (Estimate = 0.00 [-0.00 – 0.00], $p=0.786$) ni d'effet de la présence ou non

d'une ICR (Estimate Temps*ICR = -0.00 [-0.00 – 0.00], $p=0.092$). Le modèle explique 2.4 % de la variance par les effets fixes (R^2 marginal) et 91,5 % en incluant la variabilité interindividuelle (R^2 conditionnel), avec un ICC à 0,91

Figure 4 : courbes de variation absolue et relative de la protéine S100 β aux différents temps de prélèvement



IV. Critères de jugement secondaires

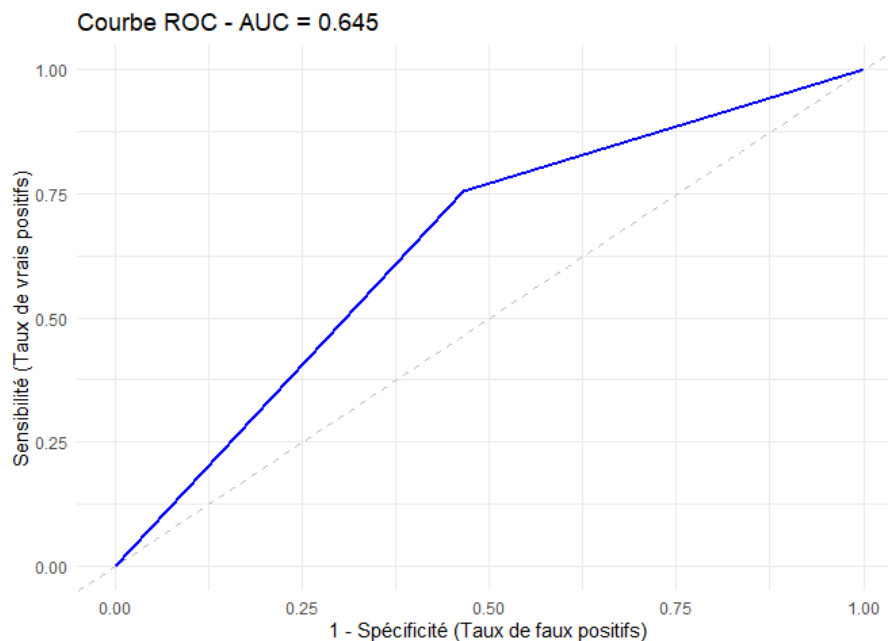
a. Performance de la protéine S100 β pour diagnostiquer une ICR

Nous avons identifié les patients présentant au moins une augmentation de protéine S100 β >0,02 µg/ml des autres. Parmi ceux ayant présenté au moins un pic de protéine S100 β de 0,02 µg/ml, seulement 3 patients (17%) ont une imagerie

cérébrale de perfusion normale. Pour les patients ayant une protéine S100 β stable, 52% (n=13) avaient une imagerie cérébrale normale. Néanmoins, selon la répartition des patients, il semble que la cinétique de la protéine S100 β ne permette pas d'éliminer une ICR.

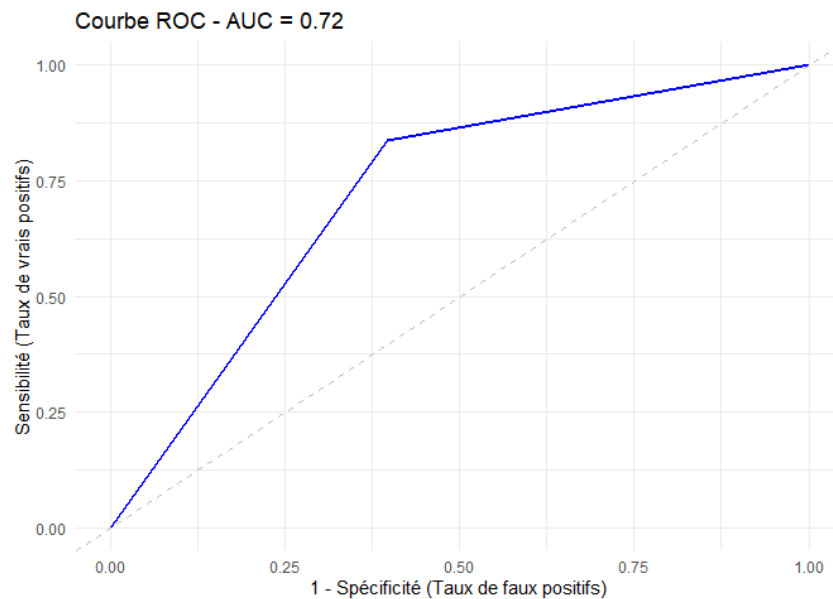
La performance diagnostique de la protéine S100 β , définie par une valeur absolue supérieure à 0,1 μ g/ml, pour discriminer la survenue d'une ICR est évaluée par l'analyse de la courbe ROC (Figure 5). L'aire sous la courbe (AUC) est de 0,645 (IC95% [0.583 ; 0.708]).

Figure 5 : Courbe ROC - Performance diagnostique de la protéine S100 β > 0,1 μ g/ml pour la prédiction d'ICR



La figure 6 est la courbe ROC évaluant la performance diagnostique de l'augmentation de la protéine S100 β de 0,02 μ g/ml pour discriminer la survenue d'une ICR. Elle montre une aire sous la courbe (AUC) de 0,720 (IC95% [0.664 ; 0.769]).

Figure 6 : Courbe ROC - Performance diagnostique de la variation de la protéine S100 β de 0,02 μ g/ml pour la prédiction d'ICR

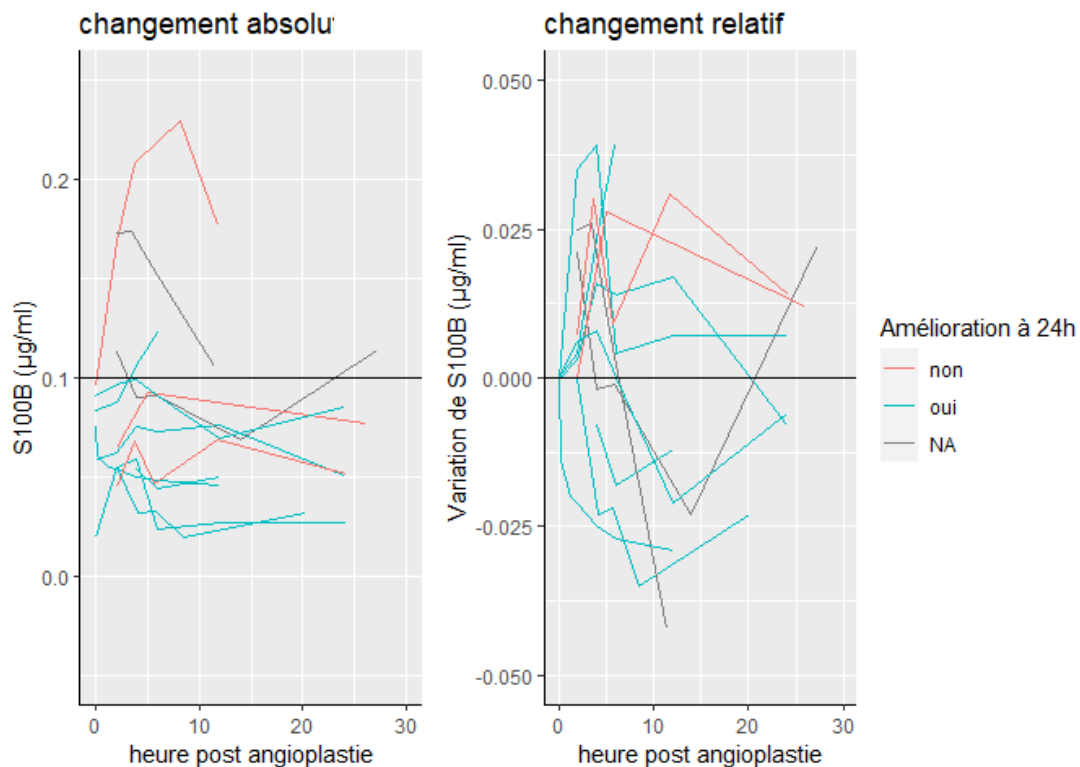


b. Évolution de la protéine S100 β après l'angioplastie

L'angioplastie est réalisée avec succès dans 92% (n =11) des cas. 58% (n=7) des patients se sont améliorés cliniquement 24 heures après l'angioplastie. Dans 58% (n=7) des cas, une ICR est retrouvée à l'imagerie cérébrale réalisée à la fin de la période d'inclusion.

Pour les 12 patients bénéficiant d'une angioplastie, la valeur de la protéine S100 β était de 0.08 [0.05, 0.09] au moment de l'angioplastie (A0) (Tableau 3). A 2 heures de l'angioplastie (A2) elle était de 0.06 [0.05, 0.10] μ g/ml, à A4 elle était de 0.07 [0.05, 0.10] μ g/ml, à A6 elle était de 0.07 [0.04, 0.09] μ g/ml, à A12 elle était de 0.07 [0.04, 0.07] μ g/ml et à 24 heures de l'angioplastie, elle était de 0.08 [0.05, 0.12] μ g/ml.

Figure 7 : Courbes de variation absolue et relative de la protéine S100 β après l'angioplastie



La figure 7 représente la variation absolue et relative de la valeur de la protéine S100 β en µg/mL au cours de temps après la réalisation de l'angioplastie. Après l'angioplastie, la majorité des valeurs de la protéine S100 β restent basses (<0.1µg/ml). Un modèle de régression linéaire mixte retrouve un effet significatif du temps écoulé (Estimate = 0.00 [0.00 – 0.01], $p=0.001$) et de l'amélioration clinique ou non à 24 heures (Estimate Temps*Amélioration clinique 24h = -0.00 [-0.01 – 0.00], $p=0.004$) sur les variations de la protéine S100 β . Le modèle explique 70,1 % de la variance par les effets fixes (R^2 marginal) et 84,3 % en incluant la variabilité interindividuelle (R^2 conditionnel), avec un ICC à 0,47.

DISCUSSION

L'objectif de Skin DCI est d'étudier la cinétique de la protéine S100 β lorsqu'une ischémie cérébrale est suspectée et lorsqu'un traitement par angioplastie est réalisé si l'ICR est confirmée par l'imagerie cérébrale de perfusion. Les objectifs secondaires sont d'étudier la performance diagnostique de la protéine S100 β pour le diagnostic d'ICR et d'étudier sa cinétique après réalisation d'un traitement endovasculaire.

Bien que les résultats suggèrent une tendance en faveur d'une augmentation de la protéine S100 β dans le groupe ICR par rapport au groupe sans ICR, l'étude SkinDCI ne retrouve pas de différence statistiquement significative de la cinétique de la protéine S100 β entre les deux groupes. Cette étude n'a pas permis d'identifier une cinétique horaire de la protéine S100 β ou un seuil permettant d'infirmer ou de confirmer la survenue d'une ICR. Après la réalisation d'une angioplastie, la décroissance de la S100 β sur les 24 heures suivant le geste semble associée à l'amélioration clinique et pourrait être utilisée comme un marqueur d'efficacité.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont similaires aux études précédentes sur l'HSAA, avec une population majoritairement féminine et présentant un risque élevé d'ICR selon l'échelle de Fischer modifiée (Figure 2) (3) (18). Les modalités de sécurisation de l'anévrisme sont conformes aux recommandations de bonne pratique avec un délai de sécurisation rapide et peu de complications. Les modalités de suspicion, diagnostic et prise en charge de l'ICR sont également conformes aux recommandations de bonne pratique (13).

Les courbes ROC indiquent qu'une variation du taux de protéine S100 β de 0,02 μ g/ml (AUC=0,720) présente une meilleure performance diagnostique dans la détection de l'ICR qu'une S100 β supérieure à 0,1 μ g/ml (AUC=0,645). Dans de précédents travaux, la valeur dynamique présentait également une meilleure performance que la valeur absolue de la protéine S100 β pour la détection d'ICR. Dans l'étude SkinDCI, les AUC sont toutefois basses, indiquant que la cinétique rapide de la protéine S100 β sur 4 heures ne semble pas suffisante pour diagnostiquer une ICR.

La tendance à l'élévation de la protéine S100 β ne survient qu'à partir du prélèvement réalisé deux heures après la suspicion d'ICR, correspondant au pic plasmatique de la protéine S100 β . En effet, la survenue d'ICR génère une souffrance neuronale libérant la protéine S100 β dans le LCR puis seulement dans le compartiment plasmatique (52) (53). Ce passage du LCR au sang est probablement trop long pour être détecté par des prélèvements sanguins horaires et ne reflète pas une dynamique rapide corrélée à la survenue immédiate d'une ICR.

Dans l'étude SkinDCI, les valeurs de protéine S100 β sont globalement plus basses que dans les études antérieures (0,1 μ g/ml) (45) (51) (43). De même, lorsqu'il y a des variations du taux de la protéine S100 β , celles-ci sont modestes, de l'ordre de 0,02 μ g/ml (Figure 4).

L'ICR étant une complication ischémique de l'HSAA, il est intéressant de faire le parallèle avec l'AVCi. Dans l'AVCi, la valeur de la protéine S100 β augmente tardivement jusqu'à 10h après la survenue de l'AVC (40). Ce délai pouvant correspondre à la phase de "consolidation" de l'infarctus. Plusieurs travaux ont

démontré que les taux de protéine S100 β sont corrélés au volume de tissus cérébral infarctisés et constituent un marqueur pronostique de la taille finale de l'AVCi (40) (41). Par analogie, l'ICR correspond à une souffrance neuronale qui n'évolue vers l'ischémie cérébrale constituée qu'en cas de persistance du phénomène et en l'absence de prise en charge thérapeutique, à l'image de la zone de pénombre dans l'AVCi. Il est donc plausible que la libération de S100 β par les neurones impliqués dans l'ICR ne survienne que si la lésion se consolide dans le temps. Dans notre étude, l'instauration précoce d'une prise en charge thérapeutique dès la suspicion d'ICR pourrait avoir contribué à prévenir l'installation d'une souffrance cérébrale durable, expliquant ainsi l'absence de variations significatives de S100 β observées.

L'hétérogénéité de la cinétique de la protéine S100 β dans l'étude SkinDCI peut être expliquée en partie par la complexité du diagnostic d'ICR, reposant sur un faisceau d'arguments comprenant une modification de la clinique, les résultats du monitoring multimodal et parfois une imagerie systématique. T0, le moment de suspicion de l'ICR peut donc correspondre à différents moments de l'évolution de l'ICR, soit juste avant son installation, au tout début de celle-ci, voir lorsqu'elle est déjà constituée.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une angioplastie reste limité, et un seul cas d'échec de procédure a été rapporté. On observe néanmoins une diminution des taux de la protéine S100 β au fil du temps après l'artériographie et de façon corrélée à l'amélioration clinique à 24 heures de l'intervention. À titre de comparaison, dans le contexte de l'AVC ischémique, une élévation de la protéine S100 β après thrombolyse est associée à la survenue d'une complication hémorragique (41), tandis qu'une

diminution de la protéine S100 β à 6 heures d'une thrombolyse indique la recanalisation du vaisseau occlus (40). Dans le contexte de l'ICR, la protéine S100 β pourrait également être un biomarqueur pour l'efficacité d'une angioplastie.

A notre connaissance, aucune autre étude n'évalue spécifiquement la cinétique horaire de la protéine S100 β dans la détection d'ICR compliquant l'HSAA ni la cinétique de la protéine S100 β lors du traitement d'une ICR. Les études précédentes évaluent la cinétique quotidienne de la protéine S100 β suivant une HSAA, sa valeur pronostique et l'intérêt d'un dosage quotidien ou à intervalles plus espacés pour la détection d'une ICR. Il n'y a pas d'étude évaluant l'intérêt de la protéine S100 β dans le suivi de l'efficacité du traitement de l'ICR. L'absence de données comparatives dans la littérature rend difficile la mise en perspective de nos résultats. Des études complémentaires, incluant un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour confirmer la pertinence clinique d'une cinétique rapprochée, préciser la valeur diagnostique de variations rapides de la protéine S100 β et confirmer son intérêt dans le suivi du traitement angioplastique dans le cas d'une ICR.

L'étude SkinDCI comporte des limites. La taille relativement limitée de l'échantillon n'a pas permis d'atteindre une puissance statistique suffisante, ce qui constitue une limite à l'interprétation de nos résultats. Des études incluant un plus grand nombre de patients seront nécessaires afin de confirmer la tendance à l'augmentation de la protéine S100 β lors de la survenue d'une ICR retrouvée dans notre étude.

Afin de renforcer la fiabilité du diagnostic d'ICR, l'imagerie cérébrale de perfusion et l'imagerie de sortie sont relues rétrospectivement, en accord avec la

définition d'ICR de Vergouwen et al. (15) et en aveugle de l'état clinique et du devenir des patients par un neuroradiologue expérimenté de chaque site (Lyon et Clermont-Ferrand). Nous ne pouvons exclure une variabilité inter-observateur devant la relecture par deux radiologues distincts.

Les cliniciens ont accès aux résultats de la protéine S100 β , ce qui pourraient modifier leur pratique clinique. Néanmoins, nous n'avons pas trouvé de différence thérapeutique selon les valeurs de protéine S100 β .

L'étude SkinDCI nécessite le prélèvement rigoureux de la protéine S100 β toutes les heures dès la suspicion d'ICR et jusqu'à 24h après la réalisation d'une artériographie le cas échéant. Il peut être difficile d'intégrer la réalisation de ces prélèvements dans la pratique courante sans retarder la réalisation de l'imagerie cérébrale confirmant l'ICR, la mise en place des traitements symptomatiques et la réalisation d'une artériographie si elle est indiquée. Ainsi, beaucoup de prélèvements sont manquants ou ne sont pas réalisés précisément à l'heure prévue.

L'utilisation des biomarqueurs pourrait jouer un rôle majeur dans la prise en charge des patients après une HSAa. Ils permettraient d'améliorer le diagnostic, l'évaluation de la sévérité et du pronostic, ainsi que le suivi de l'efficacité des traitements (32). Un biomarqueur sérique de l'ICR, suivi intensément en période de risque d'ICR et/ou lors de sa suspicion offrirait la possibilité de la détecter précocement. Cela favoriserait la prise en charge thérapeutique plus rapide et plus agressive avant l'installation de l'ischémie cérébrale, et permettrait de suivre l'efficacité du traitement entrepris. Cependant, l'absence actuelle de biomarqueur unique présentant une sensibilité et une spécificité suffisantes empêche leur intégration dans la pratique

clinique courante. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour préciser leur cinétique (valeurs, pics, demi-vie) afin d'identifier celui ayant une cinétique adaptée à la détection de l'ICR et au suivi de son traitement (54).

Pour la protéine S100 β , des études multicentriques plus larges incluant un plus grand nombre de patients sont nécessaires afin de préciser sa cinétique horaire en cas de survenue d'ICR, sa puissance diagnostique pour l'ICR et lors du suivi du traitement entrepris.

Parmi les autres biomarqueurs prometteurs figurent des marqueurs de lésions cellulaires tels que le GFAP, le NSE, la protéine Tau, les neurofilaments, l'UCHL1 et des marqueurs inflammatoires tels que l'IL-6, HMGB1 et sRAGE (55).

Le GFAP, *Glial fibrillary acidic protein*, est une protéine spécifiquement présente dans les astrocytes et intervient dans la constitution de la barrière hémato-encéphalique (32). Son taux est augmenté dans le sang et dans le LCS en cas d'AVC ischémique ou hémorragique, de démence, d'HSAa et est associé à un mauvais devenir fonctionnel après un traumatisme crânien ou un AVC (54). Dans le cas de l'HSA, on observe une augmentation majeure de son taux à la phase initiale ainsi qu'à 7 jours du saignement. Son taux n'est néanmoins pas associé à la survenue de vasospasme (54). Un taux élevé à J1 et à J7 est corrélé à un mauvais pronostic neurologique (56). Un taux élevé tardivement chez les patients n'évoluant pas favorablement peut être expliqué par la survenue d'ischémie cérébrale retardée.

L'UCHL1, *ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1*, est une enzyme spécifique des neurones et des cellules neuroendocrines. Elle représente 1-2% des protéines solubles du cerveau et est principalement présente dans les cellules dendritiques de

la substance grise (32) (54). Si toutes les études ne retrouvent un taux d'UCHL1 significativement plus élevé à la phase initiale, un taux élevé d'UCHL1 à J5, J7 et jusqu'à J10 chez les patients atteints d'HSA est corrélé à un mauvais devenir neurologique (54) (56) (57). Cette augmentation retardée, coïncidant avec la période de vasospasme et d'ICR, suggère que l'élévation du taux d'UCHL1 pourrait être liée à une ICR. La détection précoce de la majoration du taux d'UCHL1, notamment du fait de sa petite taille permettant un passage intravasculaire rapide, pourrait prédire une ICR avant la survenue de signes cliniques ou avant que l'ICR ne soit visible à l'imagerie cérébrale (56).

La protéine Tau est un composant de la stabilité des microtubules neuronaux. L'élévation de son taux dans le LCS et dans le sang traduit une atteinte axonale. Des mesures répétées de la protéine Tau en microdialyse cérébrale chez des patients atteints d'HSAA retrouvent une protéine Tau élevée à la phase initiale, significativement associée à une dysfonction mitochondriale et détresse métabolique et non associée à la sévérité de l'EBI. Elle décroît jusqu'à J4 et reste stable au-delà. Une élévation de la protéine Tau entre J3 et J9 est associée à la survenue d'ICR et à un moins bon devenir neurologique à 3 mois (58).

Les neurofilaments sont des protéines structurales du cytosquelette axonal. Leur taux augmente dans le LCS et dans le plasma en cas de lésion axonale ou de mort neuronale (59). Des études dans le cas de l'HSAA retrouvent un taux de neurofilaments dans le LCS plus élevé (54) ainsi qu'une ré-augmentation secondaire (après le 5^{ème} jour) chez les patients présentant une évolution défavorable. Le taux de neurofilament à J10 et J14 est significativement plus élevé chez les patients présentant

des complications secondaires tels que resaignement, ischémie et présentant des lésions secondaires à l'imagerie (59). A l'inverse, les patients avec une évolution favorable ont un taux initial de neurofilaments plus bas voir normal (60).

Le NSE, *neuron specific enolase*, est le biomarqueur le plus étudié après la protéine S100 β dans l'HSAa. C'est une isoenzyme localisée dans le cytoplasme des neurones et relâchée dans le LCR et dans le sang après des lésions neuronales (54). Lors d'une HSAa, il y a une élévation précoce du NSE, corrélée à la gravité initiale de l'HSA (43). Si le NSE n'est pas associé au vasospasme, on note une élévation significative de son taux entre J5 et J7, correspondant à la période à risque d'ICR (45). Il y a une corrélation entre la valeur du NSE et l'incidence d'hypodensité au TDM cérébral réalisé à distance d'une HSA (43).

L'apolipoprotéine E (ApoE) est une protéine polymorphique produite par le foie et les cellules astrocytaires. Au niveau cérébral elle intervient dans la modulation de l'inflammation, dans la séquestration des radicaux libres, dans le maintien de l'intégrité membranaire des neurones et la réparation neuronale. Connue pour son implication dans la maladie d'Alzheimer, l'allèle ApoE4 est également associé à un moins bon devenir neurologique et à la survenue d'ICR chez les patients ayant présenté une HSAa (61). La baisse du taux d'ApoE dans le LCS est associée à un mauvais devenir neurologique (54). Par ailleurs, la supplémentation par un peptide mimétique de l'ApoE chez la souris améliore le devenir, baisse la mortalité et réduit la survenue de vasospasme (54).

Nous avons développé dans l'introduction le rôle de l'inflammation dans la survenue de l'ICR. En ce sens, plusieurs médiateurs ou marqueurs inflammatoires s'identifient comme potentiels biomarqueurs de l'ICR en contexte d'HSAa.

Il existe une élévation de la CRP dans le LCS et dans le sang lors de la survenue d'une HSAa (62). Une CRP élevée est associée à un vasospasme et à un mauvais devenir neurologique (63), avec un pic le troisième jour après l'admission. La CRP est corrélée au taux de protéine S100 β chez les patients ayant présenté une HSAa (44). Un taux élevé de CRP ultra-sensible à J0, J7 et jusqu'à J14 est un prédicteur de survenue d'ICR (54). La CRP étant un marqueur systémique d'infection ou d'inflammation, son utilisation en pratique courante comme un biomarqueur d'ICR reste néanmoins limitée (32). L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire libérée en réponse à l'agression cérébrale. L'IL-6 augmente dans le sang et dans le LCR des patients ayant présenté une HSAa (64) et est associée à un mauvais devenir neurologique (54). Une augmentation de IL-6 notamment entre J4 et J14 est associée à la survenue d'ICR (65) et de vasospasme (64).

L'HMGB1, *High mobility group box 1 protein*, est une protéine nucléaire libérée lors de l'activation immunitaire ou lors de la mort cellulaire. Elle joue un rôle central dans l'amplification de la réponse inflammatoire par la libération de cytokines pro-inflammatoires telle que l'IL-6 lorsqu'elle est liée à la forme soluble du récepteur RAGE (sRAGE) (66). La détection de HMGB1 et sRAGE dans le sang est associée à un mauvais devenir neurologique chez les patients ayant présenté une HSAa (54). Les taux de HMGB1 (67) et sRAGE sont corrélés à la survenue d'ICR (20).

L'ensemble de ces marqueurs suscite un intérêt croissant ces dernières années et la cinétique de certains marqueurs est déjà en cours d'étude. Le dosage du GFAP, de la protéine Tau, des neurofilaments et de l'UCHL1 sont effectués sur les prélèvements réalisés dans le cadre de l'étude SkinDCI et leur cinétique sera étudiée selon les mêmes modalités que pour la protéine S100 β .

Ce travail constitue une base intéressante pour la compréhension de l'évolution de la protéine S100 β lors de la survenue d'une ICR et lors de son traitement. Des études incluant un effectif plus large seront nécessaires pour confirmer ces observations et préciser la place de la S100 β parmi les biomarqueurs du suivi de l'ICR.

CONCLUSION

L'ischémie cérébrale retardée (ICR) est une complication majeure de l'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) anévrysmale touchant 30 à 40 % des patients. Le traitement de l'ICR associée au vasospasme repose sur l'angioplastie. En l'absence de prise en charge, l'ICR entraîne des lésions ischémiques cérébrales irréversibles à l'origine d'un mauvais pronostic neurologique. La prise en charge précoce de la survenue d'une ICR constitue donc un enjeu majeur. Pourtant le diagnostic est par définition clinique et reste donc difficile surtout chez les patients comateux ou sédatisés. Dans ce cas, il combine Doppler transcrânien, monitoring multimodal et imagerie cérébrale. La protéine S100 β est une protéine astrocytaire libérée dans le sang lorsqu'apparaît une lésion cérébrale. Déjà utilisée dans le traumatisme crânien et l'AVC ischémique comme marqueur pronostic, elle est également corrélée à la sévérité initiale et au devenir neurologique après HSA. Dans ce contexte, son élévation précoce reflète l'early brain injury et ses variations secondaires peuvent annoncer la survenue d'une ICR. Des dosages quotidiens montrent une cinétique caractéristique : pic initial, décroissance progressive, puis nouvelle élévation en cas d'ICR.

L'étude SkinDCI est une étude multicentrique, observationnelle et prospective de 2021 à 2024 visant à préciser la cinétique horaire de la S100 β lorsqu'une ICR est suspectée après HSA anévrysmale, à évaluer sa valeur diagnostique et son intérêt pour mesurer l'efficacité des traitements endovasculaires.

41 patients ont été inclus dans deux centres, avec un âge médian de 55ans [48 - 68] admis en réanimation pour une HSA sur une rupture d'un anévrisme de la circulation antérieure dans 89% (n=34) de cas. Ils ont présenté une suspicion d'ischémie cérébrale retardée 6.8 jours [5.2, 9.5] après l'HSAa dont 43% (n=16) n'avaient pas d'ICR retrouvée à l'imagerie de perfusion. L'ICR a été suspectée sur une aggravation clinique dans 59% (n=24) des cas, une accélération des vitesses du Doppler transcrânien dans 59% (n=24) des cas, une baisse de la PtiO₂ dans 12% (n=5) des cas, l'apparition d'anomalies à l'EEG dans 2.6% (n=1) des cas, ou dans le cadre d'une imagerie de perfusion réalisée de manière systématique dans 21% (n=9) des cas. La valeur de S100 β au moment de la suspicion d'ICR était de 0.06 μ g/ml [0.04 ; 0.09], et reste stable pendant les 4 heures suivant la suspicion. Un modèle de régression linéaire mixte n'a pas retrouvé d'interaction significative entre le moment du prélèvement (0, 1h, 2h, 3h, 4h) et l'absence d'ICR sur l'imagerie de perfusion.

L'étude SkinDCI ne permet pas d'affirmer qu'il y a une différence statistiquement significative de la cinétique horaire de la protéine S100 β entre les patients présentant une ICR et ceux n'en présentant pas mais retrouve une tendance à l'élévation de la protéine S100 β à partir de 2 heures après la suspicion d'ICR. La cinétique rapide de la protéine S100 β sur 4h ne semble pas suffisante pour diagnostiquer une ICR.

Après la réalisation d'une angioplastie, la décroissance de la S100 β sur les 24 heures suivant le geste semble associée à l'amélioration clinique et pourrait être utilisée comme un marqueur d'efficacité.

Il existe d'autres marqueurs biologiques de lésions cellulaires ou de neuro-inflammation (tels que le NSE, le GFAP, la protéine tau, le neurofilament, UCHL1, HMGB1, sRAGE) ayant une libération rapide en cas de lésion cérébrale. Il serait

intéressant d'étudier leur cinétique, encore peu connue, notamment en cas de survenue d'ischémie cérébrale retardée.

Professeur Julien POTTECHER

PU-PH - Chef de Service

Service de Anesthésie-Réanimation et Médecine Périnatal-Opératoire

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Hôpital de Hautepierre

67058 STRASBOURG CEDEX

Tél. : 03 88 12 70 95 - Secr. : 03 88 12 70 75

E-mail: julien.pottcher@chru-strasbourg.fr

N° RPS : 1000163156-2

VU

Strasbourg, le 11 septembre 2025

Le président du jury de thèse

Professeur Julien POTTECHER

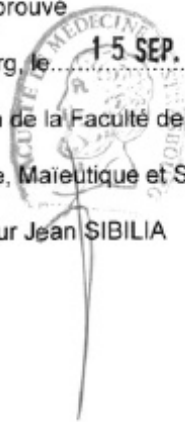
VU et approuvé

Strasbourg, le 15 SEP. 2025

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



BIBLIOGRAPHIE

1. Sanicola HW, Stewart CE, Luther P, Yabut K, Guthikonda B, Jordan JD, et al.
Pathophysiology, Management, and Therapeutics in Subarachnoid Hemorrhage and Delayed Cerebral Ischemia: An Overview. *Pathophysiology*. 14 sept 2023;30(3):420-42.
2. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. févr 2017;389(10069):655-66.
3. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. sept 2022;400(10355):846-62.
4. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al.
Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1 mai 2019;76(5):588-97.
5. Beydon L. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation : Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) grave. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juill 2005;24(7):713-4.
6. Mackey J, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Kissela BM, Flaherty ML, et al. Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population. *Neurology*. 22 nov 2016;87(21):2192-7.
7. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. nov 2017;35(4):803-24.

8. Joseph P. Broderick, Thomas G. Brott, John E. Duldner, Thomas Tomsick, Alan Leach. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. 1994. Disponible sur:
<https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.STR.25.7.1342>

9. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* avr 2011;10(4):349-56.

10. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, De Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* juill 2009;8(7):635-42.

11. 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.* juill 2011;20(4):324-9.

12. Annemarie W. van Heuven, Sanne M. Dorhout Mees, Ale Algra, Gabriel J.E. Rinkel. Stroke. 2008. Validation of a Prognostic Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale Derived Directly From the Glasgow Coma Scale | Stroke. Disponible sur:
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.107.498345?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

13. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association [Internet]. Disponible sur:
<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STR.0000000000000436>

14. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013;35(2):93-112.
15. Vergouwen MDI, Vermeulen M, Van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks 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*. oct 2010;41(10):2391-5.
16. Gijn J van, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 27 janv 2007;369(9558):306-18.
17. Wong GKC, Nung RCH, Sitt JCM, Mok VCT, Wong A, Ho FLY, et al. Location, Infarct Load, and 3-Month Outcomes of Delayed Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. nov 2015;46(11):3099-104.
18. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited. *Stroke*. sept 2001;32(9):2012-20.
19. Mounier R, Martin M, Cook F, Plaud B, Dhonneur G. Déficit ischémique secondaire et hémorragie méningée, un nouveau paradigme. *Anesth Réanimation*. 1 déc 2016;2(6):391-400.
20. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke*. juin 2009;40(6):1963-8.

21. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2014;85(12):1343-53.

22. Microthrombosis after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Additional Explanation for Delayed Cerebral Ischemia - Mervyn DI Vergouwen, Marinus Vermeulen, Bert A Coert, Erik SG Stroes, Yvo BWEM Roos, 2008 [Internet]. Disponible sur: https://journals-sagepub-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1038/jcbfm.2008.74?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

23. Dorhout Mees S, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Van Den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Stroke Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 juill 2007. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000277.pub3>

24. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. déc 2016;20(1):277.

25. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL. Critical Care Guidelines on the Endovascular Management of Cerebral Vasospasm. *Neurocrit Care*. oct 2011;15(2):336-41.

26. Shankar JJS, P. Dos Santos M, Deus-Silva L, Lum C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. févr 2011;53(2):123-8.

27. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser MR, Saint Maurice JP, Payen D. Milrinone for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. mars 2008;39(3):893-8.
28. Schenck H, van Craenenbroeck C, van Kuijk S, Gommer E, Veldeman M, Temel Y, et al. Systematic review and meta-analysis of transcranial doppler biomarkers for the prediction of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 20 mars 2025;0271678X251313746.
29. Labak CM, Shammassian BH, Zhou X, Alkhachroum A. Multimodality Monitoring for Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Mini Review. *Front Neurol* [Internet]. 13 avr 2022. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.869107/full>
30. Veldeman M, Albanna W, Weiss M, Park S, Hoellig A, Clusmann H, et al. Invasive Multimodal Neuromonitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Stroke*. nov 2021;52(11):3624-32.
31. Mills JN, Mehta V, Russin J, Amar AP, Rajamohan A, Mack WJ. Advanced Imaging Modalities in the Detection of Cerebral Vasospasm. *Neurol Res Int*. 2013;2013:415960.
32. Biomarqueurs et cerveau.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/matbsfy9/Biomarqueurs%20et%20cerveau.pdf>

33. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem.* 2012;120(5):644-59.
34. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation.* 27 janv 2010;7(1):6.
35. Beaudoux JL. La protéine S100B, premier marqueur pour le diagnostic biologique du traumatisme crânien léger. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 juin 2024;208(6):832-42.
36. Oris C, Kahouadji S, Durif J, Bouvier D, Sapin V. S100B, Actor and Biomarker of Mild Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci.* janv 2023;24(7):6602.
37. Gil-Jardiné C, Payen JF, Bernard R, Bobbia X, Bouzat P, Catoire P, et al. Management of patients suffering from mild traumatic brain injury 2023. *Anaesth Crit Care Pain Med.* août 2023;42(4):101260.
38. Ziani S, Bertho N, Atlan G, Fievet ML, Ecollan P, Beaudoux JL. Intérêt pronostique du dosage de la protéine S-100B sérique au décours d'un arrêt cardiaque en milieu extrahospitalier : données préliminaires françaises. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 janv 2010;68(1):33-8.
39. Lopes AN, Regner A, Simon D. The Role of S100b Protein Biomarker in Brain Death: A Literature Review. *Cureus [Internet].* 19 juin 2024. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/260864-the-role-of-s100b-protein-biomarker-in-brain-death-a-literature-review>

40. Dassan P, Keir G, Brown MM. Criteria for a Clinically Informative Serum Biomarker in Acute Ischaemic Stroke: A Review of S100B. *Cerebrovasc Dis.* 6 févr 2009;27(3):295-302.
41. Qu Y, Jin H, Abuduxukuer R, Qi S, Si XK, Zhang P, et al. The association between serum S100 β levels and prognosis in acute stroke patients after intravenous thrombolysis: a multicenter prospective cohort study. *BMC Med.* 3 oct 2024;22:304.
42. Balança B, Ritzenthaler T, Gobert F, Richet C, Bodonian C, Carrillon R, et al. Significance and Diagnostic Accuracy of Early S100B Serum Concentration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med.* 5 juin 2020;9(6):1746.
43. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci.* 1 oct 2006;13(8):834-40.
44. Uryga A, Czyż M, Adamik B, Tabakow P, Kasprowicz M, Burzyńska M. Serum biomarkers and cerebral autoregulation as early warnings of delayed cerebral ischemia risk in patients after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* mai 2021;87:35-43.
45. Quintard H, Leduc S, Ferrari P, Petit I, Ichai C. Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis? *Crit Care.* 3 févr 2016;20:33.
46. Lai PMR, Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ai J, éditeur. PLOS ONE.* 23 mars 2016;11(3):e0151853.

47. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudeau JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*. avr 2006;104(4):658-66.
48. Aineskog H, Johansson C, Nilsson R, Koskinen LOD, Lindvall P. Serum S100B correlates with health-related quality of life and functional outcome in patients at 1 year after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(8):2209-18.
49. Aupetitgendre L. Intérêt d'un dosage quotidien de la protéine s100b pour prédire la survenue d'une ischémie cérébrale retardée compliquée d'infarctus cérébral après une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale. 2019;
50. Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke Res Treat*. 2013;2013(1):560305.
51. Sanchez-Peña P, Pereira AR, Sourour NA, Biondi A, Lejean L, Colonne C, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med*. août 2008;36(8):2267-73.
52. Kleindienst A, Schmidt C, Parsch H, Emtmann I, Xu Y, Buchfelder M. The Passage of S100B from Brain to Blood Is Not Specifically Related to the Blood-Brain Barrier Integrity. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;2010:801295.
53. Kleindienst A, Meissner S, Eyupoglu IY, Parsch H, Schmidt C, Buchfelder M. Dynamics of S100B Release into Serum and Cerebrospinal Fluid Following Acute Brain Injury. In: Czernicki Z, Baethmann A, Ito U, Katayama Y, Kuroiwa T, Mendelow D, éditeurs. *Brain*

Edema XIV [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2010. p. 247-50. (Acta Neurochirurgica Supplementum; vol. 106). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-98811-4_46

54. Hong CM, Tosun C, Kurland DB, Gerzanich V, Schreiber D, Simard JM. Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage – a systematic review. *Biomarkers*. 1 mars 2014;19(2):95-108.
55. Jabbarli R, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Sato T, Dammann P, Wrede KH, et al. Laboratory biomarkers of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurosurg Rev*. juin 2020;43(3):825-33.
56. Auricchio AM, Baroni S, Jahromi BR, Gris AV, Sturiale CL, Ceccarelli GM, et al. Predicting Role of GFAP and UCH-L1 biomarkers in Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: a preliminary study to evaluate in the short-term their correlation with severity of bleeding and prognosis. *J Clin Neurosci*. 1 août 2024;126:119-27.
57. Kiiski H, Tenhunen J, Ala-Peijari M, Huhtala H, Hämäläinen M, Långsjö J, et al. Increased plasma UCH-L1 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with unfavorable neurological outcome. *J Neurol Sci*. 15 févr 2016;361:144-9.
58. Heilig M, Rass V, Lindner A, Kofler M, Iancu BA, Gaasch M, et al. Brain microdialysate tau dynamics predict functional and neurocognitive recovery after poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Brain Commun*. 2 janv 2023;5(1):fcac342.

59. Lad SP, Hegen H, Gupta G, Deisenhammer F, Steinberg GK. Proteomic Biomarker Discovery in Cerebrospinal Fluid for Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* janv 2012;21(1):30-41.
60. Petzold A, Keir G, Kay A, Kerr M, Thompson EJ. Axonal damage and outcome in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2006;77(6):753-9.
61. Lanterna LA, Ruigrok Y, Alexander S, Tang J, Biroli F, Dunn LT, et al. Meta-analysis of *APOE* genotype and subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome and delayed ischemia. *Neurology.* 21 août 2007;69(8):766-75.
62. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian AA, Lee GP, et al. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical article. *Neurosurg Focus.* mai 2009;26(5):E22.
63. Batista S, Bocanegra-Becerra JE, Claassen B, Rubião F, Rabelo NN, Figueiredo EG, et al. Biomarkers in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A short review. *World Neurosurg X.* juill 2023;19:100205.
64. Chaudhry S, Stoffel-Wagner B, Kinfe T, Güresir E, Vatter H, Dietrich D, et al. Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *Int J Mol Sci.* 1 déc 2017;18(12):2580.
65. Ridwan S, Grote A, Simon M. Interleukin 6 in cerebrospinal fluid is a biomarker for delayed cerebral ischemia (DCI) related infarctions after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 8 janv 2021;11:12.

66. Chu XH, Hu HY, Godje ISG, Zhu LJ, Zhu JB, Feng YL, et al. Elevated HMGB1 and sRAGE levels in cerebrospinal fluid of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1 mai 2023;32(5):107061.
67. Hemmer S, Senger S, Griessenauer CJ, Simgen A, Oertel J, Geisel J, et al. Admission serum high mobility group box 1 (HMGB1) protein predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* févr 2022;45(1):807-17.