

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 134

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

(DES de Neurologie)

par

*Nathalie Testard*  
né(e) le 28 mai 1989 à Boulogne sur Mer (62)

---

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2017

---

ÉTUDE PRÉ-PIRANA :  
L'INFLAMMATION COMME FACTEUR DE RISQUE  
DE RUPTURE D'ANÉVRISME INTRACRÂNIEN

---

Président : Monsieur le Professeur H. DESAL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur B. GUILLON

## **Remerciements**

Je remercie le Dr Benoît GUILLON d'avoir accepté de diriger ce travail et pour vos conseils dans les différentes phases de cette étude.

Je remercie le Pr Hubert DESAL d'avoir accepté de diriger ce jury. Merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail et à votre aide pour la mise en place et l'application de cette étude.

Je remercie les Pr Pascal DERKINDEREN et David LAPALUD d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour vos conseils au cours de mon internat.

Je remercie les Dr Vincent ROUALDES et Jérôme CONNAULT d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de l'intérêt porté à ce travail.

Je remercie Mme Monica ROY, technicienne de recherche clinique en neurologie, pour ses conseils et son aide dans le travail de recueil de données, screening, ... et pour la mise en place sur le terrain de cette étude.

Je remercie Caroline, technicienne au laboratoire, ainsi que le Dr Édith BIGOT, biologiste, pour l'ensemble du travail réalisé sur les prélèvements biologiques.

Je remercie M. Bastien PERROT, biostatisticien, pour la réalisation et l'explication des statistiques, son aide pour leur interprétation ainsi que sa disponibilité.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de neuroradiologie interventionnelle (médecins et manipulateurs radio) pour leur aide pour les inclusions des patients et pour la réalisation de certains prélèvements biologiques.

Je remercie l'ensemble de brancardiers de l'Hôpital Laennec et les techniciennes de recherche clinique, qui ont accepté de donner de leur temps pour cette étude.

Je remercie l'ensemble de mes co-internes de neurologie pour les différents semestres passés ensemble ; pensée particulière pour Vincent.

Je remercie mes co-internes d'autres spécialités, rencontrés dans d'autres stages et avec qui ont galéré mais aussi passé de très bons moments en neurologie, néphrologie et réanimation (pensée particulière pour la néphro-team avec Marie, Manue, Luc, Romain et Vianney).

Je remercie l'ensemble de l'équipe de neurologie de la Roche sur Yon pour m'avoir refait rêver avec la neurologie qui me semblait bien plus terne que la réanimation. Je remercie également l'ensemble des médecins et équipe paramédicales rencontrées au cours de mes stages.

Pensées particulières pour les amis rencontrés pendant ces longues études, que ce soit sur Lille (Matthieu et Cécile, ...) ou sur Nantes en débarquant un dimanche soir à l'internat un peu glauque de Laennec (Sophie, ...). Pensées particulières pour Marc et Romain, pour leurs relectures de thèse et leur soutien quand c'est un peu difficile.

Je remercie mes parents, Denis et Maria Mercè qui m'ont fait découvrir dès le berceau la neurologie et son univers sans savoir que je m'y accrocherai malgré leurs conseils de « ne surtout pas faire de la médecine ». Merci de m'avoir laissé, ainsi qu'à Paul, Jean et Marion, faire ce qu'on voulait faire dans la vie et de ne pas nous avoir imposé vos choix malgré les difficultés rencontrées.

Je remercie mes frères et sœurs, Paul, Jean (alias Banane) et Marion (alias Micro-Puce) pour tous ces moments passés ensemble.

Pensée pour le reste de la famille, ma grand-mère- la Iaia-, et les grands-parents décédés au cours de ces dernières années.

## **Plan**

Abréviations

<b>I) Introduction</b>	5
1) Épidémiologie	5
2) Histoire naturelle des anévrismes intracrâniens, facteurs de risque et risque de rupture	5
a) Genèse des anévrismes	5
b) Facteurs de risque de présence	8
c) Facteurs de risque rupture d'anévrisme	8
3) CRP, inflammation et pathologie vasculaire	9
a) La CRP	9
b) CRP, infections et pathologie neurovasculaire	10
4) Rupture d'anévrisme intracrânien et inflammation	11
a) Épisode infectieux et HSA	11
b) Aspirine et risque d'HSA	11
5) Justification et objectifs de l'étude	12
<b>II) Subject and methods</b>	13
1) Inclusion and exclusion criteria ; consent	13
a) RICA group	13
b) UICA and C groups	13
2) Clinical assessment	13
3) Radiological assessment	14
4) Biological work-up	14
5) Judgement criteria	14
6) Statistical analysis	14
<b>III) Results</b>	16
1) Description of population	16
a) RICA group	16
b) UICA and C groups	16
2) Radiological data	17
3) Inflammation	17
4) Statistical analysis	18
a) Demographic analysis	18
b) Inflammatory data	19
c) Inflammation as an aneurism rupture risk factor?	19
d) Inflammation as an aneurysm risk factor?	19
<b>IV) Discussion</b>	21
1) Caractéristiques de la population	21
a) Caractéristiques démographiques	21
b) Facteurs de risque d'anévrisme	21
c) Facteurs de risque de rupture	22
2) Données de l'inflammation	22
a) La CRP/CRPus	22
b) L'hyperleucocytose	22
c) Marqueurs de l'inflammation chronique	23
3) Limites de l'étude et perspectives.	24
a) Faible effectif	24
b) Utilisation d'autres marqueurs: intérêt de l'IL-6	24
c) Site de prélèvement	24
<b>V) Conclusion</b>	25
<b>VI) Bibliographie</b>	26
<b>VII) Annexe</b>	30
1) Score de Rankin	30
2) Score WFNS	30

## **Abréviations**

AIT : accident ischémique transitoire

AVC: accident vasculaire cérébral

C: control

CRP/ CRP<sub>us</sub> : protéine C réactive/ protéine C réactive ultrasensible

HSA/SAH : hémorragie sous arachnoïdienne/ subarachnoid hemorrhage

HTA / HBP: hypertension artérielle / high blood pressure

IC / CI : intervalle de confiance / confidence interval

ICA : intracranial aneurysm

IL-6 : interleukine 6

IMC/BMI : indice de masse corporelle/ body mass index

MCP-1 :monocyte chemoattractant protein 1

mRs : score de Rankin modifié

OR : odds ratio

PAM / MBP : pression artérielle moyenne / mean blood pressure

RICA /AR : ruptured intracranial aneurysm /anévrisme rompu

RR : risque relatif

TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$

UICA / ANR : unruptured intracranial aneurysm / anévrisme non rompu

WFNS : world foundation neurosurgery

WSS : wall shear stress (force de cisaillement)

## **I)Introduction**

### **1)Épidémiologie**

Les anévrismes intracrâniens sont des malformations vasculaires acquises qui concernent environ 3% de la population (1–3) et en particulier les femmes (3 femmes pour 1 homme ; (4,5)). La prévalence de cette pathologie augmente, principalement en raison de sa découverte fortuite sur l'imagerie cérébrale souvent réalisée pour des symptômes neurologiques sans lien avec l'anévrisme.

Bien que la majorité des anévrismes restent asymptomatiques, les principales complications de ces malformations sont la compression des structures nerveuses (d'un nerf crânien par exemple) mais surtout la rupture dont le pronostic reste sombre malgré une prise en charge multidisciplinaire (neuroréanimation, neuroradiologie et neurochirurgie) qui s'est améliorée depuis plusieurs années permettant une réduction de la mortalité (6,7). En effet, la mortalité d'une rupture d'anévrisme est de 27 à 44% (7), dont 12% de mortalité pré-hospitalière (8). Pour les survivants, 20% présentent des séquelles importantes et nécessitent une aide pour les activités de la vie quotidienne. 35 à 55% des patients pris en charge pour cette pathologie s'en sortent sans handicap ou avec un handicap modéré (modified Rankin score 0-2)(6,7). Malgré des conséquences graves, cet événement reste rare avec une incidence de 9 sur 100 000, soit en France entre 3000 et 5000 cas par an (9).

### **2)Histoire naturelle des anévrismes intracrâniens, facteurs de risque d'anévrisme et risque de rupture**

#### **a) Genèse des anévrismes**

L'histoire naturelle des anévrismes intracrâniens est mal connue. Néanmoins, plusieurs mécanismes, dont 2 majeurs, ont été identifiés pour expliquer leur formation et leur croissance (1):

- le mécanisme hémodynamique
- le mécanisme inflammatoire

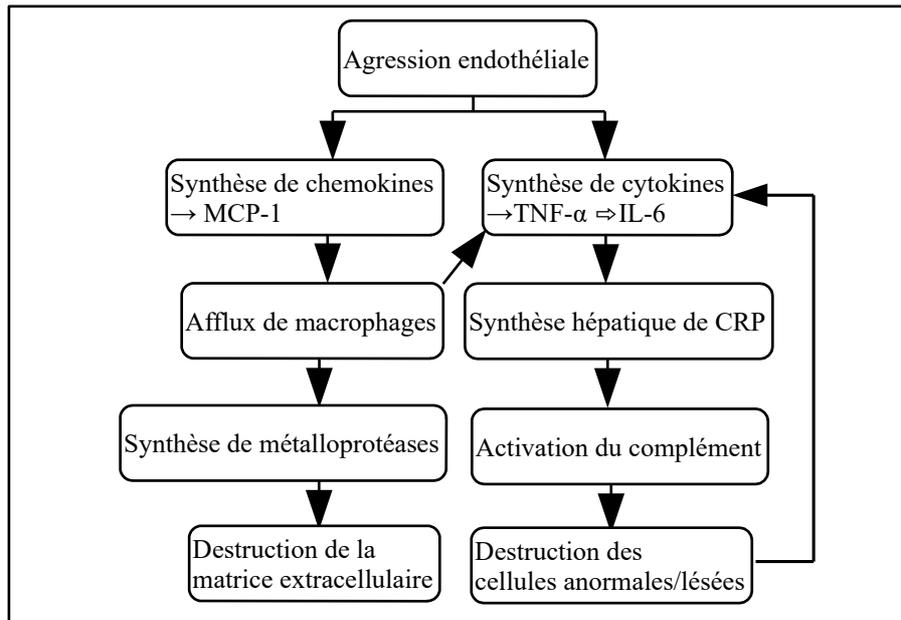
**Le mécanisme hémodynamique** est expliqué par les pressions exercées par le flux sanguin sur les parois vasculaires sur lesquelles on retrouve principalement 2 types de contraintes :

- la pression pariétale ; force perpendiculaire à la paroi, secondaire à la force de l'impact du sang sur la paroi des vaisseaux
- le « wall shear stress »(WSS) -force de cisaillement- induite par le frottement d'un liquide visqueux (le sang) contre un solide (la paroi artérielle ici). Cette force augmente avec la viscosité du sang et sa vitesse. C'est ce mécanisme qui semble être impliqué dans la genèse des anévrismes intracrâniens, expliquant leur topographie préférentielle là où la WSS est élevée, c'est-à-dire aux zones de bifurcation. Le rôle de cette force dans la rupture d'anévrisme est controversé (10,11).

Ce mécanisme permet d'expliquer en partie la formation des anévrismes au niveau de zones de fragilité pariétale telles que les bifurcations. Cela permet également de comprendre le lien entre anévrisme et tabagisme et hypertension artérielle, deux situations qui entraînent une dysfonction endothéliale et fragilisent la paroi artérielle la rendant alors plus sensible aux contraintes décrites précédemment. Par ailleurs, ceci explique également l'association entre certaines maladies du tissu conjonctif comme la maladie d'Ehler-Danlos ou de Marfan et la présence d'anévrismes.

**La composante inflammatoire** semble découler des perturbations hémodynamiques. En présence d'une WSS élevée, les barorécepteurs des cellules endothéliales sont anormalement activés avec synthèse de chemokines et cytokines pro-inflammatoires comme le monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) (12) et l'IL-6. Cet état inflammatoire provoque un afflux de monocytes synthétisant des métalloprotéines qui détruisent les composants fibrillaires de la matrice extracellulaire et fragilisent la paroi vasculaire.

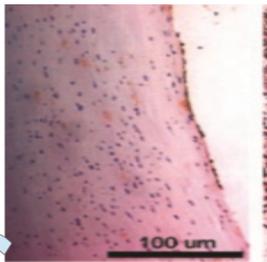
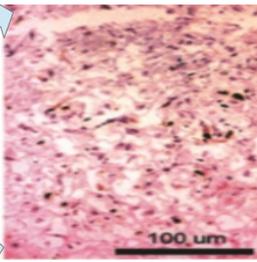
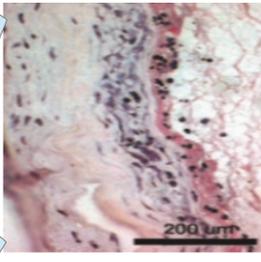
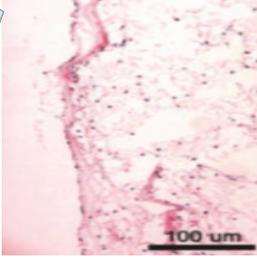
→ Schéma 1 : cascade inflammatoire



Des modifications structurelles de la paroi vasculaire ont également été observées histologiquement pour les anévrismes rompus et non rompus (13,14). Dans une étude anatomopathologique de 2004 (14), 4 types histologiques de parois anévrismales étaient décrits avec des différences entre les anévrismes rompus et non rompus. Ceci a permis d'identifier une chronologie aux anomalies pariétales retrouvées (*Tableau 1*). En effet dans le cas d'une paroi anévrismale fine, pauvre en cellules endothéliales, en cellules musculaires lisses et collagène IV, il était retrouvé 100% d'anévrisme rompu. Au contraire, si la paroi était riche en collagène IV et avec une organisation cellulaire proche de la normale, on retrouvait une majorité d'anévrisme non rompu (58% d'ANR et 42% d'AR). Entre ces deux extrêmes, deux types histologiques étaient décrits avec un taux plus important d'anévrisme rompu associé à une augmentation des anomalies histologiques pariétales. Cette étude retrouvait également un lien entre le type histologique et la rupture d'anévrisme ( $p=0,004$ ).

Par ailleurs, dans les anévrismes rompus, il a été observé plus de cellules de l'inflammation (macrophages et lymphocytes T) que dans les anévrismes non rompus, et ceci dans les 12 heures suivant la rupture. Ce délai permet de supposer que l'inflammation précède la rupture et n'en est pas forcément sa conséquence (14). En effet, l'afflux des cellules inflammatoires comme les macrophages et les lymphocytes survient dans les 24-48h suivant une agression (14).

→ Tableau 1 : Anomalies histologiques (14)

<b>Anomalies histologiques</b>	<b>AR</b>	<b>Anatomo-pathologie</b>	<b>ANR</b>
Cellules endothéliales et cellules musculaires lisses organisées ; riche en collagène IV	42,00%		58,00%
Épaississement pariétal et cellules musculaires lisses désorganisées	55,00%		45,00%
Hypocellularité et hyperplasie de l'intima	64,00%		36,00%
Hypocellularité, paroi mince et hyaline, peu de collagène IV	100,00%		0,00%

Dans le cas de la formation des anévrismes, il semble donc y avoir une dérégulation des systèmes de défense de l'organisme avec une activation locale anormale de la réponse aux agressions vasculaires dont l'origine n'est actuellement pas connue. Néanmoins, certains facteurs ont été associés à la présence d'anévrisme.

b)Facteurs de risque de présence et de croissance d'anévrisme

Plusieurs éléments sont associés à la présence d'anévrismes intracrâniens (*Tableau 2*). Parmi ceux-ci, on retrouve des facteurs de risque non modifiables comme le sexe féminin, l'âge, les antécédents personnels et familiaux d'anévrisme intracrânien et d'hémorragie méningée, la polykystose rénale (3). Les facteurs de risques modifiables sont le tabagisme actif, l'hypertension artérielle (3).

Ces facteurs sont aussi associés à l'augmentation de taille des anévrismes (15).

→ Tableau 2 : Facteurs de risque d'anévrisme(3), facteurs de risque de croissance (16)

Facteur de risque			Facteur de risque	
Non modifiable	OR présence	RR croissance	Modifiable	OR présence
Sexe féminin	<b>4,7(1.16-19.38)</b>	1,26 (0,97-1,26)	Tabagisme	<b>3,0 (2.0-4.5)</b> <b>5,6* (2.86-11.1)</b>
Age (>70ans)		1,36 (0,8-2,33)	HTA	<b>2,3 (1,1-49,)</b> <b>2,9* (1,9-4,6)</b>
Maladie polyanévrismale	<b>3,2 (1.2-8.6)</b>	<b>2,04 (1.56-2.66)</b>	HTA+tabac	<b>8.3 (4.5-15.2)</b>
Antécédent familial d'anévrisme	<b>2,7 (1.0-7.4)</b>	1,24 (0.84-1.85)		
Polykystose rénale	<b>6,9 (3.5-14.0)</b>			

\*: analyse multivariée

Par ailleurs, certaines caractéristiques de l'anévrisme favorisent sa croissance (16) :

- la topographie de l'anévrisme (circulation postérieure; OR=1,77 ; IC : 1.30-2.41)
- la taille de l'anévrisme (>5mm ; OR=2,56 ; IC : 1,93-3,39 ; >10mm ; OR=5,38 ; IC:3,76-7,70)
- l'aspect irrégulier de l'anévrisme (OR=2,32 ; IC :1.46-3.68).

L'identification des facteurs de risque de croissance d'un anévrisme est indispensable pour sa prise en charge puisqu'à partir d'une taille de 7mm, le risque de rupture est majoré (17). Or, l'enjeu de la prise en charge des anévrismes intracrâniens asymptomatiques est celui du dépistage des anévrismes à risque de rupture et de la conduite à tenir face à ce risque (exclusion préventive de la malformation principalement). Pour cela, l'identification des facteurs de risque de rupture est indispensable.

### c) Facteurs de risque de rupture d'anévrisme

Ceux-ci se rapprochent de ceux de la présence d'anévrismes intracrâniens (*Tableau 3*), à savoir des facteurs (3,17,18):

- non modifiables (les antécédents personnels et familiaux d'hémorragie méningée, maladie polyanévrismale, le sexe, l'âge et l'origine ethnique : finlandaise et japonaise)
  - modifiables (tabagisme, consommation d'alcool importante et hypertension artérielle)
- A ces éléments, se rajoutent des facteurs de risque anatomiques:
- taille (>7mm)
  - topographie (circulation postérieure).

L'identification de ces facteurs a permis de développer des scores prédictifs de rupture ; le score PHASE (17) et plus récemment le score ELAPSS (15), permettant ainsi d'aider le praticien dans sa prise de décision concernant le traitement préventif d'un anévrisme non rompu.

→ Tableau 3 : Facteurs de risque de rupture et OR (17)

Non modifiable	<u>Facteurs de risque</u>	<u>OR</u>
	Sexe féminin	1,2 (0,9-1,7)
	Antécédent d'HSA	1,4 (0,9-2,2)
	Maladie polyanévrismale	1,3 (0,9-1,7)
	Ethnie (finlandais/japonais)	2,8 (2-6,3)/3,6 (1,8-4,2)
Modifiable	HTA	1,4 (1,1-1,8)
Liés à l'anévrisme	Taille >5mm/>7mm/>10mm	1,1 (0,7-1,7)/ 2,4 (1,6-3,6)/5,7 (3,9-8,3)
	Topographie (circulation postérieure)	1,9 (1,2-2,9)

Malgré l'identification de facteurs de risque de rupture, peu de facteurs déclenchant une HSA ont été identifiés (19, 20). Ces facteurs ont été étudiés rétrospectivement chez des patients présentant une rupture d'anévrisme dans l'heure précédent l'HSA (*Tableau 4*).

D'autres facteurs comme la consommation de drogue (dans les 4 heures précédent la rupture d'anévrisme) ont été étudiés (19), mais il n'a pas été retrouvé de lien entre cette consommation et l'HSA.

→ *Tableau 4 : facteurs déclenchant et RR (19,20)*

Facteur	RR
Consommation de café	1,7 (1.2–2.4)
Consommation de cola	3,4 (1.5–7.9)
Colère	6,3 (4.6–25)
Surprise	23,3 (4.2–128)
Effort défécation	7,3 (2.9–19)
Activité sexuelle	11,2 (5.3–24)
Mouchage	2,4 (1.3–4.5)
Effort physique	2,4 (1.2–4.2)

Néanmoins, au vu des données physiopathologiques et histologiques sur les anévrismes, on peut supposer qu'un état inflammatoire aigu ou chronique pourrait favoriser leur rupture. Cet état inflammatoire a été constaté dans d'autres pathologies vasculaires telles que les anévrismes de l'aorte abdominale, les dissections carotidiennes ou la pathologie coronarienne. Les marqueurs les plus souvent utilisés lors de ces études étaient la CRP et la CRPus.

### 3)CRP, inflammation et pathologie vasculaire

#### a)La CRP

La CRP est une protéine découverte en 1930 par Tillett et Francis(21). Elle se fixe spécifiquement sur la phosphocholine, un composant de la majorité des membranes cellulaires et en particulier celle des bactéries. Elle est synthétisée par les hépatocytes suite à une stimulation de ces cellules par l'interleukine 6 (IL-6). Cette cytokine est elle-même synthétisée par de nombreuses cellules en réponse à une agression.

Une fois la CRP synthétisée, elle se fixe, en présence de lysolécithine, sur la phosphocholine présente dans la membrane cellulaire des bactéries et des cellules anormales ou en apoptose, et active alors le complément et les cellules phagocytaires.

Cette protéine a une demi-vie courte, allant de 8 à 12h. En cas d'agression, son taux s'élève à partir de 6-8h (21) et atteint son taux maximum en 48h. La décroissance de la CRP est également rapide une fois l'agression résolue. Cette protéine est également synthétisée à faible taux même sans agression systémique. On la retrouve de façon plus importante dans plusieurs types de populations : les femmes, les tabagiques, les diabétiques, les sédentaires, les obèses et en cas de dyslipidémie. Dans ce cas, la CRP mesurée par les techniques et un seuil de détection conventionnel est le plus souvent négative (<5mg/L). En utilisant un seuil de détection plus bas que la technique standard (immuno-turbidimétrie) de dosage de CRP, on peut dans ce cas obtenir la CRP ultrasensible (CRPus) dont le seuil de positivité est de 1mg/L avec un seuil de détection à 0,12mg/L.

La CRP est également synthétisée à un taux plus important dans le cadre des pathologies cardio-vasculaires, sans pour autant qu'elle soit positive en utilisant les techniques de dosage standard. En utilisant des techniques ultrasensibles, le taux de CRP (et donc de CRPus) se positive. C'est la raison pour laquelle la valeur de CRPus a été intégrée dans le calcul du risque cardiovasculaire dans les populations à risque intermédiaire (22, 23).

## b)CRP, infections et pathologie neurovasculaire

En plus d'une tendance à une CRP élevée chez les patients à risque vasculaire, il a été retrouvé, et en particulier en pathologie neurovasculaire, un lien entre infection (principalement respiratoire et urinaire) et la survenue d'un AVC ischémique. En effet plusieurs études rétrospectives, reprises dans une revue de la littérature (24), ont identifié un épisode infectieux précédant de 1 à 4 semaines la survenue d'un AVC ischémique (18,3 à 43% des cas avec un odds ratio de 1,8 ; IC : 1,3-2,5 à 14,5 ; IC :1,5-112) (24). Ces études étaient toutes des études cas-témoins avec pour témoins soit des sujets sains, soit des patients hospitalisés en neurologie pour une autre cause que vasculaire, soit des patients suivis en externe à l'hôpital. Certaines études reprises dans cette revue de la littérature ont évalué le lien entre infection et AVC pour des délais différents entre ces deux événements. Le risque d'AVC était plus important en cas d'infection dans la semaine avant l'AVC qu'en cas d'infection dans les 2 semaines ou dans le mois le précédant.

Les résultats de ces études concordent avec ceux d'une étude prospective (25) retrouvant un taux d'infections de 9,7% dans une population hospitalisée pour un AVC ischémique. Le délai entre l'infection et l'épisode vasculaire n'était pas précisé.

Bien qu'actuellement aucune étude n'ait pu le prouver, ces résultats sous-tendent l'hypothèse que l'infection puisse être le facteur déclenchant de cet événement vasculaire. Cette supposition est renforcée par une répartition saisonnière des AVC avec plus d'AVC de toutes causes l'hiver (période riche en infections) que l'été.

Le lien entre AVC ischémique d'origine athéromatose et infection peut s'expliquer par l'état pro-thrombogène induit par l'inflammation et/ou par une rupture de plaque en rapport avec la production de métalloprotéases par les macrophages activés par la présence d'une infection. La synthèse de ces protéines qui fragilisent la paroi vasculaire par destruction de la matrice extracellulaire peut également expliquer le lien entre dissection cervicale et infection (26). En effet, on trouve dans la littérature jusqu'à 58,1% d'infection (27) précédant une dissection carotidienne. Une étude de 1999 (27) a comparé le taux d'infection dans la semaine précédant une dissection carotidienne à celui précédant un AVC ischémique. Les 2 groupes étaient comparables. Cette étude retrouvait 58,1% d'infection dans la semaine précédant une dissection carotidienne et 32,8% d'infection dans la semaine précédant un AVC ischémique. La différence entre les deux groupes était significative ( $p=0,01$ ) et une dissection carotidienne était associée à une infection dans la semaine précédant cet épisode avec un OR à 2,82 (IC : 1.18-7.0 ;  $p=0.02$ ). Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude de 2003 (28) comparant le taux d'infection dans le mois précédant une dissection carotidienne ou un AVC ischémique d'une autre cause. Les deux groupes étaient également comparables et le taux d'infection était significativement plus important dans le groupe hospitalisé pour une dissection carotidienne (31,8%) que dans celui hospitalisé pour un AVC d'autre cause (13,5%) avec un lien entre infection dans le mois précédant la dissection carotidienne et cet événement (OR à 3.1, CI ;1.1-9.2;  $p=0.041$ ).

Sur le plan biologique, une étude a comparé le taux de CRP pour des AVC d'étiologies différentes concluant à une CRP plus élevée dans le cadre des dissections et des AVC d'origine athéromatose (29). Dans cette étude de 2005, Genius a comparé le taux de CRP dans 4 groupes. Les groupes étaient composés de 21 patients hospitalisés pour un AVC ischémique de trois causes différentes et définissant les groupes, à savoir un groupe « dissection carotidienne », un groupe « athérome » et un groupe « cause indéterminée ». Le quatrième groupe était composé de 54 témoins appariés sur l'âge aux cas. Le taux de CRP était significativement plus élevé dans les groupes « dissection carotidienne » (2.37 ;  $p=0.0013$ ) par rapport aux témoins. Dans le groupe « athérome », ce taux était également plus élevé (2.59 ;  $p=0.0008$ ). Le délai entre le prélèvement biologique et le début des signes (AVC/AIT ou cervicalgies/céphalées dans le cadre des dissections) n'a pas été précisé.

En s'intéressant spécifiquement aux dissections, une autre étude (30) a comparé la CRP et le taux de leucocytes dans le cadre de dissections cervicales traumatiques et spontanées. Dans cette étude de 2006, Forster a comparé le taux de CRP et de leucocytes dans 2 groupes de 25 et 18 patients hospitalisés dans le premier groupe pour une dissection carotidienne spontanée et dans le deuxième pour une dissection post-traumatique. Les prélèvements biologiques ont été réalisés à la prise en charge (sans préciser le délai entre le début des symptômes et le prélèvement) puis tous les 3 jours pendant l'hospitalisation. Elle a mis en évidence une élévation significative de ces deux marqueurs de l'inflammation dans le cadre des dissections spontanées (leucocytes=  $9.5 \pm 2.9$  versus  $7.4 \pm 2.1$  avec  $p=0.03$  ; la CRP était supérieure à 5mg/L pour 60% des patients avec une dissection spontanée versus 28% des patients avec une dissection post-traumatique ;  $p=0.04$ ).

L'ensemble de ces données sur le lien entre infection-dissection et sur les anomalies biologiques retrouvées dans le cadre des dissections a été reprise dans une revue de la littérature de 2014 (31) étudiant les facteurs de risque de dissection des artères cervicales. Il est conclu que l'infection/l'inflammation est un facteur de risque de dissection. Une dissection survenant chez des patients ayant une faiblesse artérielle pré-existante (31), cette pathologie comporte des similitudes avec celle des anévrismes. Les liens entre infection, syndrome inflammatoire biologique et dissection viennent donc renforcer la possibilité d'un rapport entre infection et rupture d'anévrisme.

#### 4) Rupture d'anévrisme intracrânien et inflammation

##### a) Épisode infectieux et HSA

De la même façon que les AVC ischémiques sont plus fréquents l'hiver, les hémorragies méningées ont également une répartition saisonnière avec un nombre plus important en hiver et en particulier en janvier (32). Aucun facteur météorologique n'a été retrouvé pour expliquer cette différence. On peut donc supposer comme pour les AVC qu'une infection puisse être le facteur déclenchant de la rupture d'anévrisme ; les infections étant plus fréquentes en hiver.

Les premières études concernant le lien entre épisode infectieux et rupture d'anévrisme dans les années 90 n'ont pas permis de mettre en évidence de lien. Néanmoins, dans les années 2000, plusieurs études se sont de nouveau intéressées au sujet et une étude a mis en évidence un lien entre hémorragie méningée et infection ( $p=0,049$ )(33). Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude de 2005 retrouvant une association significative entre rupture d'anévrisme et infection à *Chlamydia pneumoniae* (34).

Ces deux études renforcent l'hypothèse qu'un facteur infectieux (inflammatoire de façon plus large) pourrait favoriser une rupture d'anévrisme. D'autres éléments cliniques permettent également de supposer ce lien entre infection/inflammation et rupture d'anévrisme, parmi lesquels on retrouve l'impact positif de l'aspirine, molécule anti-inflammatoire, sur les HSA dans une population suivie pour un anévrisme intracrânien.

##### b) Aspirine et risque d'HSA

Dans plusieurs études, une réduction du risque d'hémorragie méningée chez les patients porteurs d'un anévrisme intracrânien sous aspirine a été mise en évidence. Dès 2011, l'hypothèse d'un bénéfice de l'aspirine sur le risque d'hémorragie méningée est émise en se basant sur les études qui rapportent un lien entre la genèse et la croissance d'un anévrisme intracrânien avec l'inflammation. Une étude observationnelle publiée en 2011 (35) retrouve une réduction du risque d'hémorragie méningée dans une population suivie pour un anévrisme et sous aspirine, avec un odds ratio à 0.82 (IC : 0.71-0.94 ;  $p=0.0051$ ). Il était également retrouvé une corrélation entre dose d'aspirine et diminution du risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne. D'autres études prospectives et rétrospectives de 2013 et 2014 (36, 37) confortent ce résultat, avec un taux d'hémorragie significativement inférieur dans la population suivie pour un anévrisme sous aspirine (35). Le mécanisme d'action supposé de l'aspirine

est dans ce contexte une réduction de l'inflammation pariétale (38) plus que l'effet anti-agrégant. En effet, plusieurs études n'ont pas trouvé de réduction d'HSA dans une population sous clopidogrel par rapport à celle sous aspirine (37). L'aspirine, de par son effet anti-inflammatoire, semble donc être un facteur protecteur de rupture d'anévrisme. Ceci vient renforcer l'hypothèse que l'inflammation pourrait être un facteur de risque de rupture d'anévrisme.

##### 5) Justification et objectif de l'étude.

L'inflammation, en particulier dans le cadre d'une infection aiguë, semble s'associer et être considérée comme facteur déclenchant/ facteur de risque d'un épisode neurovasculaire, et en particulier de dissection des vaisseaux du cou. Cette pathologie rupturante survenant chez des patients ayant une fragilité artérielle (31), il existe des similitudes avec les anévrismes intracrâniens.

Par ailleurs, un lien entre infection et rupture d'anévrisme a été retrouvé dans deux études (33, 34), sans analyse des marqueurs biologiques de l'inflammation. L'aspirine par son effet anti-inflammatoire semble également avoir un rôle protecteur des ruptures d'anévrisme (35-38).

Ceci permet d'émettre l'hypothèse qu'une inflammation aiguë (infection récente ou élévation des marqueurs biologiques d'inflammation) pourrait être un facteur déclenchant d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme.

**L'objectif de cette étude est donc de mettre en évidence un lien entre inflammation systémique et rupture d'anévrisme intracrânien.**

## **II) Subjects and methods**

To test the hypothesis that systemic inflammation could be involved in intracranial aneurysm (ICA) rupture and/or development, we performed a prospective case-control study comparing inflammatory biological markers and recent infection in patients with acute sub-arachnoid hemorrhage (SAH), patients with unruptured ICA (UICA) and healthy controls (C).

We prospectively recruited during a 12 month period (from March 2016 to March 2017) 20 consecutive patients hospitalized for an acute SAH related to an ICA rupture (RICA), 20 patients with an asymptomatic UICA and with 20 C.

Patients from the UICA group were recruited from June 2016 to March 2017, those from control group from October to December 2016. Patients were matched for age +/-5years and sex.

### **1) Inclusion and exclusion criteria ; consent**

#### **a) RICA group**

Patients were recruited if they met the following criteria: (1) age between 18 and 70 years, (2) acute SAH confirmed by computed tomography, (3) saccular aneurysm diagnosed by computed tomographic angiography or arteriography and related to the SAH and (4), biological sample taken within the 8 hours following rupture. Timing of rupture was defined by the time of occurrence of an acute thunderclap headache, that could be associated with a seizure or a coma.

We excluded pregnant women, people under guardianship or with cognitive disorders. Other exclusion criteria were chronic inflammatory disease, treatment that could affect CRP level such as statin and corticoids, dissection or mycotic aneurysm, and SAH in 1<sup>st</sup> degree relative.

A non-objection to clinical research was signed by patients or by their relatives (in case of death or cognitive disorder secondary to SAH).

#### **b) UICA and C groups**

UICA group was formed by patients aged 18 to 70 year-old, followed up for an asymptomatic unruptured aneurysm >5mm, with a planned arteriography (diagnostic or therapeutic).

Control group was constituted by healthy volunteers working in the University hospital of Nantes, without past history of ICA. No brain imaging was required for participation in the study.

Exclusion criteria were the same as for RICA group, in addition to past history of SAH.

All participants signed an informed consent ; for C patients during the specific visit and for UICA group when they were hospitalized for the arteriography.

### **2) Clinical assessment (Table 5)**

Demographic data, past history and running treatment, cardiovascular risk factors (hypertension, smoking and quantification, diabetes, dyslipidemia, obesity (BMI>30kg/m<sup>2</sup>) and BMI), specific ICA risk factors such as Polycystic kidney disease and family history were collected. WFNS and mRs at 3 month were also collected to assess the severity and outcome of SAH.

According to previous studies (26-29), a recent infection was defined by the occurrence of fever (>38) or chills accompanied by one or more of the following: otalgia (otitis), cough with purulent sputum (upper respiratory tract infection such as tonsillitis, pharyngitis, laryngitis, sinusitis, bronchitis, or pneumonia if chest roentgenogram showed parenchymal consolidation), headache, myalgia (flu syndrome), nausea, vomiting and/or diarrhea (gastroenteritis), urinary frequency, dysuria and/or positive urine culture (lower urinary tract infection), and back pain with pyuria, bacteriuria, or positive urine culture (pyelonephritis).

### 3) Radiological assessment (Table 5)

Diagnosis of SAH was based on cerebral CT scan that demonstrated spontaneous hyperdensity into sub-arachnoidal space, and diagnosis of aneurism by angio CT scan. An arteriography was performed secondarily in all patients in the RICA and UICA groups, in order to define aneurysm number, topography and neck width.

### 4) Biological work-up.

Three biological samples were taken at time of the inclusion visit for C and UICA groups, and within the 8 hours following the SAH occurrence in the RICA group. This time limit was based on the CRP metabolism in response to acute injury, that could lead to an increase of its blood level starting after this time delay (20). One sample was centrifugated within one hour and stored at -20° for further centralized CRPus analysis by immunoturbidimetric measurements (commercial ready-to-use kit, Tina Quant CRP latex Roche). The 2 others samples were used for fibrinogen measure, leukocytes and platelet counts. Analyses were made in the hospital where SAH patients were initially managed. Inflammation was defined by CRP>5mg/L or fibrinogen >4g/L or leukocyte count>10/mm<sup>3</sup> or platelet count >450/mm<sup>3</sup> (laboratory norm). Time between sampling and first symptom was collected.

For UICA and C groups, all the analyses were performed in university hospital of NANTES.

→ Table 5 : Data collected (others than inflammation)

Demographic data	-Age -Sex -Past medical history and treatment -Clinical course
Risk factor	-Chronic high blood pressure -Blood pressure and mean blood pressure at sample -Smoking and quantification -Diabetes -Dyslipidemia -BMI -Polycystic kidney disease
Aneurysm data	-Number -Topography -Collar

### 5) Judgement criteria.

Major criteria for judgement was comparison between blood CRP and CRPus levels in the RICA and UICA groups. We also compared patients with UICA and C in order not to miss an inflammation secondary to the aneurysm itself.

Secondary criteria were differences between RICA/UICA groups and UICA/C groups regarding others inflammatory markers and infection.

### 6) Statistical analysis

The number of patients include in RICA groups was estimated with :

- Genius study (29) results concerning CRP and carotid artery dissection, another neurovascular disease that shares some common pathophysiological determinants. It shows an association between increase in CRP levels in the postacute phase after cerebral infarct, in patients with carotid

artery dissection compared to patients with large arterial atheroma but not cryptogenic mechanisms, with 21 patients in each group.

-recruitment capacity in CHU de NANTES for RICA and UICA.

For statistical analysis, we performed logistic regression to search an association between inflammation (established by CRP/CRPus level) and aneurysm rupture. We calculated odds ratio with a confidence interval of 95%. Analysis were bivariate (adjusted for age and sex) and multivariate. Blood levels from others inflammatory markers were analysed with the same method.

We also compared qualitative data (such as HBP, smoking, dyslipidemia, obesity,...) between the 3 groups with an exact Fisher Test. Quantitative data (CRP, fibrinogen, white blood cell and platelet level; BMI, MBP, ...) were compared with a Kruskal-Wallis test.

### III) Results

#### 1) Description of population (Table 6-7)

##### a) RICA group

Among the 59 consecutive patients hospitalized in CHU de NANTES for SAH secondary to RICA between March and October 2016, we included 20 patients that met inclusion criteria. 66.11% of the patients screened were excluded for analysis because of:

- time from symptom onset to blood sampling exceeds the 8 hour time window (n=15; 38.4%)
- statin use (n=5; 12.8%)
- age (n=7; 17.9%).
- cancer (n=1, 2.5%); kidney failure (n=1; 2.5%)
- unknown (n=13; 33.3%)

Some patient had two or more exclusion criteria.

Patients included were 15 women and 5 men, mean age  $49,8 \pm 8.9$  years (range 34 to 67 years). Mean WFNS score was 2,  $65 \pm 1.599$ . mRs at 3 months was  $2 \pm 2.08$ , with 3 deceased patients (15%) and 3 highly disabled patients.

Main clinical data are presented in Table 6. We found chronic high blood pressure in 4 patients (20%). Mean blood pressure was high in all patients at time of blood sample ( $101,8 \pm 20,15$  mmHg ; range :74-140mmHg). 15 patients were smokers (75%) including 10 patients (50%) actively smoking. Smoking was estimated at  $13.16$  pack-years  $\pm 15.17$  SD (range: 0-54). No patients had polycystic kidney disease.

Cardiovascular risk factor other than smoking and high blood pressure showed (Table 6) untreated dyslipidaemia in 2 patients (10%), obesity in 1 patient (5%) and overweight in 3 (15%). Mean BMI was  $23,95$  kg/m<sup>2</sup>  $\pm 4.64$  SD (range: 16-33). No patients had diabetes.

→ *Table 6: Demographic and clinical data*

	RICA group (%)	UICA group (%)	C group (%)	p RICA/UICA/C
Mean age	49.8	50.6	48.8	0.847
Male/Female	5 (25%)/15 (75%)	5 (25%)/15 (75%)	5 (25%)/15 (75%)	
HBP	4 (20%)	4 (20%)	0	0.108
MBP (mmHg)	101.8	98.05	88.15	0.045
Smoking	15 (75%)	13 (65%)	8 (40%)	0.089
+quantification	13.16 pack-year	10.35 pack-year	6.35 pack-year	0.201
Active smoking	10 (50%)	7 (35%)	6 (30%)	0.5
Obesity+BMI	3 (15%) 23.64	2 (10%) 24.41	0 23,36	0,262
Dyslipidaemia	2 (10%)	1 (5%)	2 (10%)	1,000
Diabetes	0	1 (5%)	Not Documented	1,000
Polycystic kidney disease	0	0	1 (5%)	NA

##### b) UICA and C groups (Table 6)

In these groups, age and sex were similar to the RICA group. Mean age of the UICA group was  $50, 6 \pm 9.6$  SD year of age (range: 36-69) and for the C group it was  $48, 85 \pm 8.7$  SD year of age (range: 33-67).

Concerning aneurysm risk factor (*Table 6*), we found high blood pressure in 4 patients (20%) in the UICA group and none in C group. Mean blood pressure was slightly higher in UICA patients (98.05mmHg±13,95; range: 71-123mmHg) than C people (88.15mmHg±7,74; range: 78-108mmHg). There were 13 smokers in the UICA patients (65%) including 7 patients (35%) actively smoking. Mean consumption was 10.35 pack-years±11.71 (range: 0-40). In C groups, 8 patients (40%) smoked; 6 of them (30%) actively smoking with a consumption of 6.35 pack-years±9.4 (range: 0-27). We only found 1 subject with polycystic kidney disease who belongs to the C group and had previously performed an IRM excluding an aneurysm.

Regarding other cardiovascular risk factors, we found untreated dyslipidaemia in 1 UICA patient (5%) and 2 in C groups (10%). In UICA group, 2 patients were obese (10%) and 7 overweighted (35%) with a mean BMI at 24.41kg/m<sup>2</sup>±4.61 SD (range: 17-33.9) (*Table 6*). 1 patient had diabetes mellitus in this group and none in C group. Obesity was not found in C group but 5 people (25%) were overweighted with a mean BMI at 23,36kg/m<sup>2</sup>±3SD (range: 17.9-29.7).

## 2) Radiological data ( Table 7)

There were 35 ICA in the RICA group as 10 patients had multiple aneurysms (*Table 7*). These vascular malformations were most often located in middle cerebral artery (11) and in carotid artery (10). 4 aneurysms involved the posterior circulation (PICA).

→ Table 7: Aneurysm features

	Ruptured Aneurysm	SHA group	UICA group	p SAH/UICA
Multiple aneurysm		10 (50%)	2 (10%)	0.01
Aneurysm location :				
-internal carotid artery	5	10	13	0.06
-middle cerebral artery	5	11	8	1
-anterior communicating artery	4	6	1	0.22
-anterior cerebral artery	1	3	1	0.63
-PICA	4	4	0	0.13
-péricalleux	1	1	1	1

Ruptured ICA mean size was 6.365mm±3.3 (range: 2-14mm).

In UICA group, 2 patients (10%) had multiple aneurysms. They were mostly located in the internal carotid (13) and middle cerebral artery (8). We found no aneurysm in the posterior circulation.

## 3) Inflammation (Table 8-Figure 1)

A clinical infection was found in the past three weeks in 2 patients (10%) in the RICA group, 2 in the UICA and 3 in C group.

Blood samples were taken on average 205.8min (i.e. 3h25) after the first symptom in the RICA group. 7 samples were collected in University hospital of Nantes, the 13 others were collected in secondary hospitals, and secondarily sent to University Hospital of Nantes. In this group, platelet count was 251X10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>±65.37 SD (N=150-450X10<sup>3</sup>; range: 173-408X10<sup>3</sup>) and fibrinogen level 3,4g/L±0.75 SD (N=2-4g/L; range: 2, 37-5,45g/L). Fibrinogen was not collected for 5 patients. Mean blood white cells level was higher than normal at 13,1X10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>±6.72 SD (N=4-10X10<sup>3</sup>;

range: 5.82-30.35X10<sup>3</sup>). No patient had level for all these inflammatory markers lower than norm. CRP and CRPus mean rate was 7,68mg/L±23.26 SD (range: 0, 27-106). This mean rate was falsely elevated because of an outlier without any impact in the statistical analysis. This outlier concerned a RICA patient witch had an infection few days before the aneurysm rupture.

In this group, 6 patients had blood sample between 6-8hour after aneurysm rupture (mean delay: 337.5min±80.35min or 5h37 min) and 14 patients in the 6h (mean delay: 149,4min±52.6min or 2h29). Comparing these two subgroups, CRP/CRPus level was similar with CRP/CRP us mean at 9.64mg/L±27.81 SD if there was blood sample before 6h and at 3.09mg/L±3.07SD if the 6-8 hours group with p=0.67.

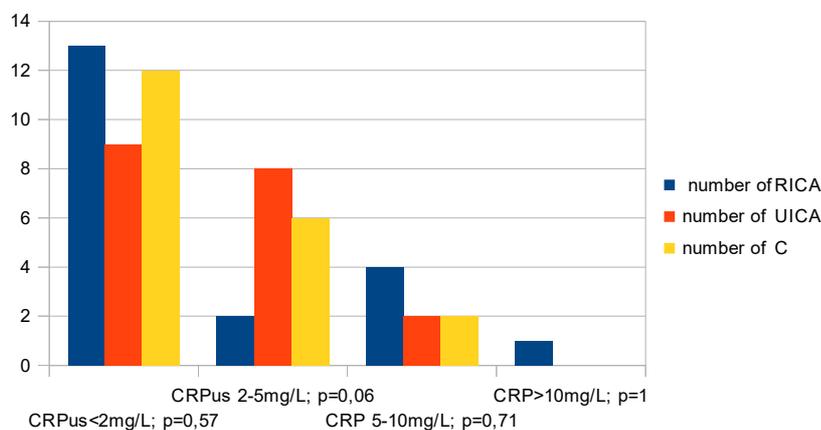
We found 5 people in RICA group with CPR>5mg/L. Their outcome was pretty bad with 2 dead and 2 highly diseable people. The only good outcome in this subgroup had an infection.

In UICA and C groups, there were no increase in biological markers of inflammation. mean rates of Fibrinogen, platelet level and white cell were normal in each group (*Table 8*). CRP and CRPus were similar in each group, with a mean rate at 2.64g/L±2.17 SD in UICA group (range: 0.37-9.3) and in C group at 2.29g/L±1.77 SD (range: 0.57-6.7).

→ *Table 8: Inflammation*

	RICA group	UICA group	C group	p RICA/UICA/C
Infection in the 3 weeks	2 (10%)	2 (10%)	3 (15%)	1
CRPus+CRP (g/L)	7.68	2.64	2.29	0.89
Leukocyte (X10 <sup>3</sup> )	13.11	6,45	7.87	<0.001
Platelet count (X10 <sup>3</sup> )	251.5	228,6	271.6	0.08
Fibrinogen (g/L)	3,42	3,0	3.02	0.14

→ *Figure 1: Number of patient in each group according to CRP/CRPus level*



### 3) *Statistical analysis*

#### a) *Demographic analysis (Table 6-7)*

Mean age was similar in UICA groups (51.8±9.61), RICA (49.8±8.9) and C (48.8±8.7) groups (p=0.847).

Concerning aneurysm risk factor (*Table 6*) and particularly aneurysm rupture risk factor, we found no difference between chronic HBP (p=0.108) but mean blood pressure at time of blood sample collection was significantly higher (p=0.045) in RICA group (101.8mmHg) than in the other groups (UICA: 98.05mmHg; C: 88.15mmHg). More patient harbouring an aneurysm (ruptured or

not) were smokers (active or not) but without reaching significance ( $p=0.089$ ). There was polycystic kidney disease in neither RICA nor UICA groups.

We also found no difference between groups concerning others cardiovascular risk factor.

More RICA group patients had multiple aneurysm (10 vs. 2;  $p=0.01$ ). There was no posterior circulation aneurysm in UICA group while we found 4 aneurysm in this location in RICA groups. Aneurysm number in middle cerebral artery was the same in each group (11 vs. 8;  $p=1.0$ ).

#### b) Inflammatory data

Infection was found in two patients in RICA and UICA group and in three controls showing no differences for this item ( $p=1.0$ ).

There was no significant difference in the 3 groups concerning CRP and CRP<sub>us</sub> ( $p=0.89$ ). White blood cell count was significantly higher in RICA group ( $13.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) than in other groups (UICA:  $6.45 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; C:  $7.87 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), with  $p<0.001$ . We found no differences concerning platelet count ( $p=0.08$ ) nor fibrinogen ( $p=0.14$ ).

#### c) Inflammation as risk factor of rupture? (Table 9)

In multivariate logistic regression with age, sex, chronic HBP and smoking, CRP $>5\text{mg/L}$  could be a risk factor for rupture in the RICA group compared to the UICA, with an OR at 1.45 (CI 95%; 0.25-8.54). High level leukocyte count ( $>10 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) is associated with aneurysm rupture (OR=25.26; CI 95%=3.7- inf).

Fibrinogen and platelet seem to be associated with an aneurysm rupture with an OR at 3.3 (CI 95%; 0.48-22.83) if platelet level is superior to  $300 \times 10^3/\text{mm}^3$  and with an OR at 11.59 (CI 95%; 0.47-284.41) if fibrinogen is higher than normal.

Infection was not identified as a risk factor for aneurysmal rupture.

→ Table 9: Inflammatory data for RICA and UICA with logistic regression and multivariate analysis (adjustment with, age, sex, smoking and HBP)

	RICA (mean)	UICA (mean)	OR	p	CI 95%
CRP+CRP <sub>us</sub> >5	7.68	2.64	1.45	0.68	0.25-8.54
Leukocyte > $10 \times 10^3$	13.11	6.45	25.62	<0.001	3.70-+inf
Platelet > $300 \times 10^3$	251.5	228.6	3.3	0.23	0.48-22.83
Fibrinogen >4	3.42	3	11,59	0.13	0.47-284.41
Infection	2	2	0.76	0.81	0.09-6.78

#### d) Inflammation as an aneurysm risk factor? (Table 10)

CRP was higher in the UICA group compared to control group, with an OR 2.19 (CI 95%; 0.41-11.71) if CRP is between 3-5 and with and OR at 2.52 (CI 95%; 0.29-21.58) if CRP $>5\text{g/L}$ . leukocyte count was similar in both groups.

Chronic inflammatory data were higher in patients with aneurysm with an OR at 1.22 (CI 95%; 0.06-23.45) if fibrinogen is higher than normal. Platelet level superior to  $300 \times 10^3/\text{mm}^3$  is not associated with aneurysm (OR=0.13; CI 95%; 0.01-1.41)

Infection was not associated with an aneurysm.

→ Table 10: Inflammatory data for UICA and C with logistic regression and multivariate analysis (adjustment with, age, sex, smoking and HBP)

	UICA (mean)	C (mean)	OR	p	CI 95%
CRP+CRP <sub>us</sub> >5	2.64	2.29	2.52	0.4	0.29-21.58
Leukocyte >10X10 <sup>3</sup>	6.45	7.87	1		
Platelet >300X10 <sup>3</sup>	228.6	271.6	0.13	0.09	0.01-1.41
Fibrinogen >4	3	3.02	1.22	0.9	0.06-23.45
Infection	2	3	1		

## **IV) Discussion**

Cette étude ne permet pas de conclure que l'inflammation est un facteur de risque de rupture d'anévrisme. Néanmoins, les résultats sont intéressants et tendent à conforter cette hypothèse. En effet, l'OR est supérieur à 1 (mais de façon non significative) pour l'ensemble des marqueurs biologiques de l'inflammation en comparant les groupes RICA et UICA. Un épisode infectieux aigu n'est néanmoins pas ici un facteur de risque de rupture d'anévrisme contrairement à ce qui est retrouvé dans certaines études (33-34). Les données de notre étude tendent plutôt vers une inflammation chronique comme facteur de risque de rupture avec en particulier des OR supérieurs à 1 pour la CRP, les plaquettes et le fibrinogène.

En comparant les groupes UICA et C, on retrouve également une tendance non significative à l'existence d'un lien entre inflammation et présence d'anévrisme. Ceci est concordant avec les données de la littérature ; l'inflammation semblant être impliquée dans la genèse des anévrismes (1). De la même façon, la présence de cellules inflammatoires dans la paroi des anévrismes (13-14) tend à conforter l'hypothèse d'une inflammation locale.

Plusieurs points de cette étude sont à discuter.

### **1) Caractéristiques de la population**

#### **a) Caractéristiques démographiques**

L'une des forces de cette étude est la concordance entre les caractéristiques de la population étudiée avec celles décrites dans la littérature.

Concernant l'âge de notre population, il correspond à l'âge de référence dans les études des facteurs de risque d'anévrisme (2;9). Par ailleurs, la moyenne d'âge de la cohorte ISUIA - étudiant les anévrismes en Europe et Amérique du Nord- est de 55ans (17). La moyenne d'âge de notre cohorte est de 49,85 ans ( $\pm 8.9$ ) dans le groupe RICA et de 50.6 ( $\pm 9.6$ ) ans dans le groupe UICA.

Par ailleurs, concernant la gravité des patients RICA, le score WFNS était de 2.65 ( $\pm 1.59$ ; extrêmes 1-5), preuve de la sévérité intermédiaire des HSA incluses.

Il y a eu 3 décès (15%) dans notre étude dans le groupe RICA, soit un taux moindre que ceux retrouvés dans la littérature qui varient de 27 à 44% (7).

Le mRS à 3 mois était de 2.15 ( $\pm 2.08$  ; extrêmes 0-6). Cette donnée est similaire à celle d'une étude de 2017 retrouvant un mRS à 1 mois à 2.6 et à 2.0 à 6 mois (39).

#### **b) Facteurs de risque d'anévrisme**

Conformément à ce qui est décrit dans la littérature (4-5), on retrouve dans notre étude un sex ratio similaire, à savoir de 3:1 avec 15 femmes dans le groupe RICA et 5 hommes. Autre facteur de risque décrit, le tabagisme (3; 16), qu'il soit actif ou sevré, est plus important dans les groupes AR et UICA que dans le groupe C (RICA:15, UICA:13, C:8;  $p=0.089$ ), avec un OR allant jusqu'à 5,6 (2.86-11.1) dans une étude de 2016 (3). Enfin, plus d'antécédent d'HTA est constatée dans les populations RICA et UICA (RICA:4, UICA:4, C:0;  $p=0.108$ ); cet antécédent étant associé à un risque d'anévrisme avec un OR à 2.9 (IC: 1.9-4.6) (3; 16).

Contrairement à ce qui est rapporté, il n'a pas été retrouvé de polykystose rénale dans les groupes RICA et UICA.

L'ensemble de la population étant caucasienne et les patients avec un antécédent familial au 1er degré exclus, le facteur ethnique et les antécédents familiaux n'ont pas été évalués dans cette étude.

### c) Facteurs de risque de rupture

Les facteurs de risque de rupture retrouvés dans cette étude sont similaires à ceux décrits dans la littérature: le sexe féminin, avec un sex ratio à 3:1 dans cette étude et un OR à 1.2 (IC: 0.9-1.7) dans la littérature (17), et les caractéristiques de l'anévrisme. En effet, la pathologie polyanévrismale est associée à un risque de rupture avec un OR à 1,3 (IC:0,9-1,7) (17), de même dans notre étude, 9 patients du groupe RICA avaient plusieurs anévrismes alors que seuls 2 patients du groupe UICA en étaient porteurs (p=0.03). La topographie des anévrismes dans la circulation postérieure était également plus fréquente dans le groupe RICA que dans celui UICA (RICA:4; UICA:0; p=0.16) comme cela a déjà été décrit (17), avec un OR à 1,9 (IC:1,2-2,9).

L'antécédent d'HTA n'est pas associé à une rupture d'anévrisme dans notre étude contrairement à ce qui est décrit dans la littérature avec un OR à 1,4 (IC:1,1-1,8). Néanmoins, la PAM à la prise en charge initiale est significativement plus élevée dans le groupe RICA que dans les autres groupes UICA et C au moment du prélèvement. Au vu de cette donnée, on peut se poser la question du lien entre augmentation tensionnelle et rupture d'anévrisme. L'augmentation de la tension artérielle, retrouvée dans plusieurs études (40, 41) est-elle la cause de la rupture ou sa conséquence (majoration de la PAM secondaire à une stimulation catécholaminergique après la rupture (42) ou pour maintenir l'hémodynamique cérébrale après cette agression)?

L'antécédent personnel d'HSA et les facteurs ethniques n'ont pas été étudiés ici.

### 2) Données de l'inflammation

#### a) La CRP/CRPus

Notre étude montre une tendance à l'augmentation de la CRP/CRPus dans le groupe RICA comparé au groupe UICA (RICA: 7.68mg/L; UICA: 2.64g/L; OR=1.45- IC=0.25-8.54) ainsi que dans le groupe UICA comparé au groupe C (UICA: 2.64g/L; C: 2.29g/L, OR=2.52-IC=0.29-21.58).

Une augmentation de la CRP/CRPus peut être constatée dans différentes situations comme le tabagisme (43), le diabète, chez les femmes et en cas de dyslipidémie. Dans notre étude, l'analyse multivariée étant ajustée sur le sexe, le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'âge, ces résultats ne sont pas influencés par les facteurs précédemment décrits. Par ailleurs, il y avait dans les 3 groupes autant de sujets avec une dyslipidémie (RICA: 2, UICA: 1; C: 2; p=0.26), autant de diabétiques (RICA: 0, UICA: 1; C: NA; p=1) et autant d'obèses (RICA: 3, UICA: 2; C: 0; p=1).

Cette donnée se rapproche de celle de la littérature qui associe la CRP/ CRPus aux anévrismes de l'aorte abdominale. Dans ce cas, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le taux de CRPus et le degré d'inflammation d'un anévrisme (44), le taux de CRPus et la taille (45) ainsi que la progression de l'anévrisme (46, 47). Une étude de 2007 sur les anévrismes de l'aorte a obtenu des résultats similaires aux nôtres en utilisant d'autres marqueurs de l'inflammation (48). Il était retrouvé un taux plus élevé de ces marqueurs (prostaglandines, prostacyclines, thromboxane, interleukines dont l'IL-6) pour les anévrismes rompus comparés aux non rompus et pour les anévrismes non rompus comparés aux témoins.

#### b) Hyperleucocytose

Parmi les données biologiques de l'inflammation, seule l'hyperleucocytose a été retrouvée comme associée significativement à une rupture d'anévrisme. Néanmoins, ce marqueur présente quelques limites. En effet, il existe de nombreuses causes à une hyperleucocytose (49):

- pathologies hématologiques et néoplasiques.
- **maladies inflammatoires**
- **infections**
- traitements (corticoïdes, facteurs de croissance)

- **tabagisme**
- **stress**

Dans l'hémorragie méningée, certaines conditions comme le tabagisme – qui augmente de 20 à 25% les leucocytes circulants par le biais d'une stimulation médullaire et d'une démargination (50)- mais surtout le stress peuvent induire cette hyperleucocytose.

Dans le cadre d'une situation de stress, l'hyperleucocytose précoce est secondaire à une démargination induite par une stimulation cathécholaminergique et cortisonique précoce (élévation du cortisol dès les 6 heures suivant une agression comme le prouve une étude de 1994 étudiant le taux de cortisol et ACTH en post infarctus du myocarde (51). Suite à une élévation du cortisol, il est constaté une augmentation des leucocytes dans les 2h et leur taux atteint un pic au bout de 6h pour revenir au taux basal dans les 48h. Cette hyperleucocytose “précoce” est secondaire à une démargination (52). Il existe également un effet plus tardif du cortisol provoquant une hyperleucocytose par stimulation médullaire qui entraîne une libération des leucocytes dans les 24h suivant la sécrétion accrue de cortisol.

Une inflammation (aigue et chronique) peut également être la cause de cette hyperleucocytose par une stimulation médullaire et par une démargination induite par les cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-6) sécrétées lors d'une agression de l'organisme. Ceci a été démontré par une étude animale qui a prouvé qu'une injection d'IL-6 entraînait une hyperleucocytose par démargination avec un pic dans les 2h suivant l'injection (53); l'IL-6 entraînant également une hyperleucocytose différée par le biais d'une stimulation médullaire.

Au vu du délai moyen de prélèvement dans notre étude (205.8min), l'hyperleucocytose du groupe RICA semble plutôt secondaire à la rupture - par le biais d'une démargination secondaire à une libération de cortisol, d'amines vasoactives et de cytokines pro-inflammatoires - que témoin d'un phénomène inflammatoire antérieur. Par ailleurs, en l'absence d'une différence statistique concernant le tabagisme actif dans les 3 groupes, l'hypothèse d'une hyperleucocytose induite par le tabac est peu probable.

### c) Marqueurs d'une inflammation chronique

Dans notre étude, un taux de plaquettes supérieur à 300 000/mm<sup>3</sup> et/ou un fibrinogène supérieur à 4g/L sont associés de façon non significative à une rupture d'anévrisme en comparant ces taux dans les populations RICA et UICA.

Concernant les données sur le fibrinogène, s'agissant d'une protéine dont la synthèse hépatique est induite par IL-6 avec un pic au bout de 12h et une demi vie de 3-5j (54), on peut conclure pour notre étude que son élévation dans le groupe RICA comparé au groupe UICA est antérieure à la rupture d'anévrisme.

Deux hypothèses peuvent expliquer ce phénomène:

- soit un épisode inflammatoire systémique précédant la rupture
- soit une réaction inflammatoire locale secondaire à l'anévrisme; et dans ce cas, on peut supposer que plus un anévrisme est inflammatoire, plus il est à risque de rupture.

Cette dernière hypothèse est étayée par une tendance à l'élévation du fibrinogène dans le groupe UICA par rapport au groupe C.

Concernant les plaquettes, un taux supérieur à 300 000/mm<sup>3</sup> est associé de façon non significative à un risque de rupture en comparant la population RICA et UICA.

Sans pour autant parler de thrombocytose, ce taux est dans la partie supérieure de la normale ou supérieur à la normale. Or, parmi les diagnostics à évoquer en cas de thrombocytose, on retrouve,

outre les pathologies hématologiques:

- les infections
- **l'inflammation chronique**
- **les lésions tissulaires**
- **les cancers**
- les pathologies rénales
- post-splénectomie

Dans le cadre d'un anévrisme, on peut évoquer plusieurs causes à cette tendance à l'élévation plaquettaire, en particulier, l'inflammation chronique et les lésions tissulaires.

La production de plaquettes est stimulée, tout comme celle des leucocytes, par l'IL-6 via une augmentation de synthèse de thrombopoïétine (55, 56). La cinétique d'augmentation des plaquettes (pic à J15 d'une injection d'IL-6 dans la littérature (57) est bien plus lente que celle du fibrinogène. Cette donnée fait supposer que l'augmentation relative des plaquettes dans le groupe RICA par rapport au groupe UICA est antérieure à la rupture et donc plutôt en rapport avec une augmentation chronique ou subaiguë. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de différence sur le taux de plaquettes entre les groupes UICA et C. Cette constatation nous ramène aux hypothèses émises concernant le fibrinogène:

-y a-t-il eu un événement aigu/subaigu ayant précipité la rupture?

-les anévrismes les plus inflammatoires sont-ils ceux qui se rompent le plus?

### 3) Limites de l'étude et perspectives.

#### a) Faible effectif

Cette étude a plusieurs limites. Tout d'abord, son faible effectif et donc son manque de puissance qui, contrairement à l'étude de Genius (29), ne permet pas de conclure que l'inflammation est un facteur de risque de rupture d'anévrisme. Les résultats obtenus tendent néanmoins vers cette hypothèse. On peut se poser également la question de l'utilisation d'autres marqueurs de l'inflammation qui auraient pu, même sur un faible effectif, confirmer notre hypothèse.

#### b) Utilisation d'autres marqueurs: intérêt de l'IL-6

Dans notre étude, nous avons utilisé des marqueurs biologiques de l'inflammation utilisés en pratique courante. Néanmoins, d'autres marqueurs comme l'IL6 dont l'implication en pathologie cardiovasculaire et anévrismale a été prouvée, auraient été intéressant à doser. Cette interleukine est en effet augmentée chez les patients suivis pour une pathologie athéromateuse et en particulier pour un anévrisme de l'aorte (47, 58).

Cette interleukine pro-inflammatoire est une des premières à être produite lors d'une agression de l'organisme. Son pic plasmatique est atteint dans les 2h en cas d'agression aiguë (59) et sa demi-vie est d'environ 20 min (60). Elle stimule la synthèse de la CRP mais favorise également la synthèse de fibrinogène, la démargination leucocytaire, la production de plaquettes et de leucocytes par la moelle osseuse. Mais, au vu de son métabolisme rapide (60), il aurait été difficile de conclure à un lien entre une élévation de l'IL-6 secondaire à une inflammation antérieure à la rupture d'anévrisme et son élévation secondaire à cet événement.

#### c) Site de prélèvement

L'autre question qui reste en suspens est celle du site de prélèvement. Les prélèvements réalisés dans notre étude sont tous des prélèvements périphériques. Ceci ne permet pas de répondre à une des questions majeures soulevées par cette étude: l'inflammation retrouvée est-elle due à un phénomène inflammatoire systémique précédant la rupture ou secondaire à l'activité de l'anévrisme

lui-même (et en corollaire: les anévrismes les plus inflammatoires sont-ils plus à risque de rupture)? Pour répondre à cette question, il aurait été intéressant de réaliser des prélèvements périphériques mais également en amont, dans et en aval du sac anévrisimal. Néanmoins, la réalisation de ces prélèvements dans un délai de 8h après la rupture est difficilement réalisable en pratique (exclusion des hémorragies sous-arachnoïdienne graves avec nécessité de pose de dérivation ventriculaire externe avant l'exclusion de l'anévrisme, prises en charge dans la nuit et chirurgicalement). Une étude de 2013 avait comparé le taux de cytokines pro-inflammatoires sur des prélèvements artériels périphériques (au niveau de l'artère fémorale) avec le taux de ces cytokines sur du sang prélevé dans le sac d'anévrismes intracrâniens (non rompu et rompu sans précision de délai entre prélèvement et rupture). Il était mis en évidence des taux plus importants de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum prélevé dans le sac anévrisimal (61).

Des dosages multiples et étagés ont pu être réalisés dans le cadre des anévrismes de l'aorte abdominale non rompus. Dans une étude de 2006 sur les anévrismes de l'aorte abdominale (62), il a été retrouvé un taux d'IL-6 plus élevé sur les prélèvements réalisés en distalité des anévrismes. Cette étude avait également évalué la CRP mais ne retrouvait pas de différence de taux quelque soit le site de prélèvement. Il était conclu que les anévrismes de l'aorte abdominale synthétisaient de l'IL-6. Une part de l'inflammation était donc due à la présence de l'anévrisme.

## **V) Conclusion**

Bien que non significative, cette étude tend à renforcer l'hypothèse d'un lien entre inflammation et anévrisme intracrânien (rompu ou non), en dehors de tout phénomène infectieux intercurrent pouvant précipiter la rupture de l'anévrisme. Le lien entre rupture d'anévrisme et inflammation semble plutôt se faire par le biais d'une inflammation subaiguë ou chronique. Les marqueurs de l'inflammation étant non significativement plus élevés dans le groupe RICA, cette étude nous amène à nous interroger :

- les anévrismes les plus inflammatoires ont-ils le plus de risque de rupture?
- Ou existe-t-il un phénomène inflammatoire aigu/subaiguë qui la précipite?

## **VI) Bibliographie**

1. Berge J, Blanco P, Rooryck C, Boursier R, Marnat G, Gariel F, et al. Understanding flow patterns and inflammatory status in intracranial aneurysms: Towards a personalized medicine. *J Neuroradiol.* mars 2016;43(2):1417.
2. Rinkel GJE. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(781786).
3. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 3 nov 2016;12(12):699713.
4. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* oct 2013;82(10):1598605.
5. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):393–404.
6. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):349–356.
7. 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.* 2009;8(7):635–642.
8. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2002;51(5):1101–1107.
9. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 déc 2007;78(12):136572.
10. Pereira VM, Brina O, Gonzalez AM, Narata AP, Ouared R, Karl-Olof L. Biology and hemodynamics of aneurysmal vasculopathies. *Eur J Radiol.* oct 2013;82(10):160617.
11. Cebal J, Ollikainen E, Chung BJ, Mut F, Sippola V, Jahromi BR, et al. Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 29 sept 2016 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.ajnr.org/cgi/doi/10.3174/ajnr.A4951>
12. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Egashira K, Hashimoto N. Impact of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Deficiency on Cerebral Aneurysm Formation. *Stroke.* 1 mars 2009;40(3):94251.
13. Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke.* 1999;30(7):1396–1401.
14. Frosen J. Remodeling of Saccular Cerebral Artery Aneurysm Wall Is Associated With Rupture: Histological Analysis of 24 Unruptured and 42 Ruptured Cases. *Stroke.* 12 août 2004;35(10):228793.
15. Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology.* 25 avr 2017;88(17):16006.
16. Backes D, Rinkel GJE, Laban KG. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* avr 2016;47:951;957.
17. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59–66.

18. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Yuki I, et al. Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(2):365–371.
19. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Bom JG, Algra A. Trigger factors for rupture of intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics. *J Neurol*. juill 2012;259(7):1298302.
20. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger Factors and Their Attributable Risk for Rupture of Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2011;42(7):1878–1882.
21. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2):189–197.
22. Ridker PM. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk. *J Am Coll Cardiol*. mai 2007;49(21):212938.
23. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. oct 2013;168(6):512634.
24. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. déc 2010;6(12):68194.
25. Roquer J, Cuadrado-Godia E, Giralto-Steinhauer E, Jimena S, Jiménez-Conde J, Martínez-Rodríguez JE, et al. Previous Infection and Stroke: A Prospective Study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(4):3105.
26. Guillon B, Peynet J, Bertrand M, Benslamia L, Bousser M-G, Tzourio C. Do Extracellular-Matrix-Regulating Enzymes Play a Role in Cervical Artery Dissection? *Cerebrovasc Dis*. 29 déc 2006;23(4):299303.
27. Grau AJ, Brandt T, Buggle F. Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol*. Juill 1999;56:8516.
28. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser M-G, Tzourio C. Infection and the Risk of Spontaneous Cervical Artery Dissection: A Case-Control Study. *Stroke*. 1 juill 2003;34(7):e7981.
29. Genius J, Dong-Si T, Grau AP, Lichy C. Postacute C-Reactive Protein Levels Are Elevated in Cervical Artery Dissection. *Stroke*. 1 avr 2005;36(4):e424.
30. Forster K, Poppert H, Conrad B, Sander D. Elevated inflammatory laboratory parameters in spontaneous cervical artery dissection as compared to traumatic dissection: A retrospective case–control study. *J Neurol*. Juin2006;253(6):7415.
31. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. févr 2014;27(1):208.
32. Steenhuijsen Piters WAA, Algra A, Broek MFM, Dorhout Mees SM, Rinkel GJE. Seasonal and meteorological determinants of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. févr 2013;260(2):6149.
33. Kunze AK, Annecke A, Wigger F, Lichy C, Buggle F, Schnippering H, et al. Recent infection as a risk factor for intracerebral and subarachnoid hemorrhages. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(5):352–358.
34. Yoneda H, Ouchi K, Ogawa A, Kunitsugu I, Fujisawa H, Akimura T, et al. &#x2013;Chlamydia pneumoniae&#x2013; Infection as a Risk Factor for Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 4 avr 2005;19(4):20913.
35. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a Promising Agent for Decreasing Incidence of Cerebral Aneurysm Rupture. *Stroke*. 1 nov 2011;42(11):315662.
36. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Aspirin and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. déc 2014;82(6):112730.
37. García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013;81(6):566–574.

38. Li S, Wang D, Tian Y, Wei H, Zhou Z, Liu L, et al. Aspirin Inhibits Degenerative Changes of Aneurysmal Wall in a Rat Model. *Neurochem Res.* Juill 2015;40(7):153745.
39. Zeiler FA, Lo BWY, Akoth E, Silvaggio J, Kaufmann AM, Teitelbaum J, et al. Predicting Outcome in Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Utilizing the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Score. *Neurocrit Care* [Internet]. 5 avr 2017 [cité 29 mai 2017]
40. Fontana J, Scharf J, Wei? C, Schmieder K, Barth M. The spontaneous arterial blood pressure rise after aneurysmal subarachnoid hemorrhage ? A biphasic phenomenon. *Clin Neurol Neurosurg.* oct 2015;137:227.
41. Faust K, Horn P, Schneider UC, Vajkoczy P. Blood pressure changes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their relationship to cerebral vasospasm and clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* oct 2014;125:3640.
42. Naredi S, Lambert G, Edén E, Zäll S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased Sympathetic Nervous Activity in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* avr 2000;(31):01906.
43. Wannamethee SG. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 21 juin 2005;26(17):176573.
44. Qin Y, Yang Y, Liu R, Cao X, Liu O, Liu J, et al. Combined Cathepsin S and hs-CRP predicting inflammation of Abdominal Aortic Aneurysm. *Clin Biochem.* août 2013;46(12):10269.
45. Vainas T. Serum C-Reactive Protein Level Is Associated With Abdominal Aortic Aneurysm Size and May Be Produced by Aneurysmal Tissue. *Circulation.* 4 mars 2003;107(8):11035.
46. De Haro J, Acin F, Bleda S, Varela C, Medina FJ, Esparza L. Prediction of asymptomatic abdominal aortic aneurysm expansion by means of rate of variation of C-reactive protein plasma levels. *J Vasc Surg.* Juill 2012;56(1):4552.
47. Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, Gokani VJ, Choke E, Sayers RD, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* oct 2014;101(11):135872.
48. Cheuk BL, Cheng SW. Differential secretion of prostaglandin E~2, thromboxane A~2 and interleukin-6 in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *Int J Mol Med.* 2007;20(3):391–396.
49. Cerny J, Rosmarin AG. Why Does My Patient Have Leukocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am.* avr 2012;26(2):30319.
50. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, Van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):1021–1026.
51. Donald RA, Crozier IG, Foy SG, Richards AM, Livesey JH, Ellis MJ, et al. Plasma corticotrophin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol responses to acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; (40):499504.
52. Motohito Nakagawa, MD; Takeshi Terashima, MD, PhD; Yulia D'yachkova, MSc; Gregory P. Bondy, MD; James C. Hogg, MD, et al. Glucocorticoid-Induced Granulocytosis Contribution of Marrow Release and Demargination of Intravascular Granulocytes Circulation. 1998;98:2307-2313
53. Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2000;279(6):H2954–H2960.
54. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem.* 2005;70:247–299.
55. Burmester H, Wolber E-M, Freitag P, Fandrey J, Jelkmann W. Thrombopoietin production in wild-type and interleukin-6 knockout mice with acute inflammation. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25(7):407–413.
56. Wolber E-M, Jelkmann W. Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20(5):499–506.

57. Clarke D, Johnson PW, Banks RE, Storr M, Kinsey SE, Johnson R, et al. Effects of interleukin 6 administration on platelets and haemopoietic progenitor cells in peripheral blood. *Cytokine*. 1996;8(9):717–723.
58. Harrison SC, Smith AJP, Jones GT, Swerdlow DI, Rampuri R, Bown MJ, et al. Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 21 déc 2013;34(48):370716.
59. Song M, Kellum JA. Interleukin-6: *Crit Care Med*. déc 2005;33(Suppl):S4635.
60. CASTELL JV, GEIGER T, GROSS V, ANDUS T, WALTER E, HIRANO T, et al. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem*. 1988;177(2):357–361.
61. Nohra Chalouhi, Lauren Points, Gary L. Pierce, Zuhair Ballas, Pascal Jabbour, and David Hasan. Localized Increase of Chemokines in the Lumen of Human Cerebral Aneurysms. *Stroke*. 2013 September ; 44(9)
62. Dawson J, Cockerill GW, Choke E, Belli A-M, Loftus I, Thompson MM. Aortic aneurysms secrete interleukin-6 into the circulation. *J Vasc Surg*. févr 2007;45(2):3506.

## **VII) Annexe**

### **1) Score de Rankin modifié (mRs)**

<b>MODIFIED RANKING SCORE</b>	
<b>SCORE</b>	<b>DESCRIPTION</b>
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

### **2) Score WFNS**

<b>Grade WFNS</b>	<b>Glasgow</b>	<b>Déficit moteur</b>
1	15	Absent
2	13-14	Absent
3	13-14	Présent
4	7-12	Présent ou absent
5	3-6	Présent ou absent

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Doyen de la Faculté,**  
(tampon et signature)

NOM : TESTARD

PRENOM : Nathalie

**Titre de Thèse : ÉTUDE PRÉ-PIRANA :L'INFLAMMATION COMME FACTEUR DE RISQUE DE RUPTURE D'ANÉVRISME INTRACRÂNIEN**

---

RESUME (10 lignes)

- L'HSA par rupture d'anévrisme est une complication redoutée des anévrismes intracrâniens du fait de séquelles et d'une mortalité élevée. Peu de facteur déclenchant la rupture ont été identifiés. En pathologie neurovasculaire, il a été retrouvé un lien entre inflammation/infection et AVC. Nous avons donc émis l'hypothèse qu'une inflammation antérieure à la rupture d'anévrisme pourrait être associée à cet événement. 20 personnes ont été incluses dans 3 groupes (RICA, UICA et C) avec un prélèvement biologique réalisé dans les 8h de la rupture d'anévrisme pour le groupe RICA. Les données recueillies sur n'ont pas permis de conclure à un lien significatif entre inflammation et rupture d'anévrisme. Néanmoins, les marqueurs de l'inflammation tendent à être augmentés chez les patients RICA par rapport aux UICA et chez les patients UICA par rapport aux témoins.

---

---

**MOTS-CLES**

Anévrisme intracrânien, HSA, inflammation, CRP/CRPus.

## **SERMENT MEDICAL**

**Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.**