

## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 8 septembre 2023

Par GARCIA Elise

### **Impact des PROCÉdures endovasculaires CérébralEs sur la réponSe immune Systémique Étude pilote – PROCESS**

Thèse dirigée par le Dr Thomas DAIX

Examineurs :

M. le Professeur Philippe VIGNON, PU-PH

M. le Professeur Aymeric ROUCHAUD, PU-PH

M. le Docteur David VANDROUX, PH

M. le Docteur Thomas DAIX, PH

Mme. le Docteur Anne-Laure FEDOU, PH

Président, Jury

Jury

Jury

Directeur, Jury

Membre invité





## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 septembre 2023

Par GARCIA Elise

### **Impact des PROCédures endovasculaires CérébralEs sur la réponSe immune Systémique Étude pilote – PROCESS**

Thèse dirigée par le Dr Thomas DAIX

Examineurs :

M. le Professeur Philippe VIGNON, PU-PH

M. le Professeur Aymeric ROUCHAUD, PU-PH

M. le Docteur David VANDROUX, PH

M. le Docteur Thomas DAIX, PH

Mme. le Docteur Anne-Laure FEDOU, PH

Président, Jury

Jury

Jury

Directeur, Jury

Membre invité



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE

<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE

<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE

<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébatien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>CURUMTHAULEE</b> Faiz	OPHTALMOLOGIE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIODIAGNOSTIC
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE

<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

<b>BOURGAIN</b> Clément
<b>HERAULT</b> Kévin
<b>RUDELLE</b> Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE



## Remerciements

---

### Aux membres du jury,

A Monsieur le **Professeur Philippe VIGNON**,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour les compétences et le savoir que vous avez su me transmettre durant mon passage dans votre service.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le **Professeur Aymeric ROUCHAUD**,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Service de Radiologie et de Neuroradiologie Interventionnelle du CHU de Limoges,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour l'aide que vous avez pu me fournir, ainsi que votre disponibilité.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le **Docteur David VANDROUX**,

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Limoges,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, je vous remercie tout particulièrement pour votre réactivité et votre disponibilité lorsque je vous ai demandé de participer à ce jury.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le **Docteur Thomas DAIX**,

Praticien Hospitalier

Service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges,

Thomas, je te remercie de m'avoir fait confiance en me confiant ce projet, alors que tu ne me connaissais pas encore. J'espère avoir été à la hauteur. Je te remercie également pour l'accompagnement, l'aide et le soutien que tu m'as apporté pour la mise en place du protocole et la rédaction de ce travail. Tu as toujours été très disponible et à mon écoute, ce qui m'a été d'une grande aide. Merci également pour tout ce que tu as pu m'apprendre lors de mon passage en réanimation, et j'espère pouvoir apprendre encore à tes côtés dès novembre.

A Madame le **Docteur Anne Laure FEDOU**,

Praticien Hospitaliser

Service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges,

Anne-Laure, je suis si heureuse que tu aies accepté de faire partie de ce jury de thèse. Tu as été l'un des médecins qui m'a le plus apporté dans tous mes stages, tant sur le plan clinique et connaissance, que sur le plan humain. Tu es l'une des personnes les plus bienveillantes que je connaisse, et je te remercie de m'avoir si bien accueillie au box des Bisounours. Merci pour les rendez-vous « café » lors des gardes, et de toujours m'avoir écoutée d'une oreille attentive. Je suis heureuse de savoir que nous retravaillerons ensemble en novembre !

A Monsieur le **Docteur Guillaume Gilbert**

Praticien Hospitalier,

Service d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Limoges,

Je suis désolée que tu ne puisses pas être présent aujourd'hui parmi les membres du jury. Tu es l'un des médecins auprès duquel j'ai le plus appris lors de ces années d'internat. Je suis heureuse de faire partie des effectifs du bloc d'urgence l'année prochaine, et je sais que j'ai encore beaucoup à apprendre auprès de toi !

**Aux personnes qui m'ont aidée et accompagnée dans la réalisation et l'écriture de ce travail,**

A **Robin**, merci pour toute l'aide que tu as pu m'apporter lors de l'élaboration de ce travail. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Je suis désolée pour toutes les heures sup' que tu as dû faire pour moi ! Merci pour cette journée au laboratoire à techniquer les cytokines, et encore désolée pour mes boulettes de débutante !

A **Antoine**, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse, merci d'avoir pris le temps de m'expliquer « les statistiques pour les nuls ». Merci pour tes précieux conseils.

A **Anne Aurore et Jean François**, merci pour tout ce que vous avez fait pour m'aider dans ce travail, merci à tous les deux d'avoir été disponibles et ultra réactifs lorsque j'en avais besoin.

A **Fabrice Beavogui**, merci pour tout ce que vous avez fait pour la réalisation du eCRF, merci pour votre disponibilité et votre temps, alors que nous ne nous sommes jamais rencontrés, mais nos conversations téléphoniques ont toujours été très agréables et productives.

A **toutes les infirmières et infirmiers du service de Neurochirurgie** qui ont participé au protocole, merci d'avoir autant adhéré à mon travail, et d'avoir été si rigoureux dans la réalisation des bilans biologiques. Vous ne pouvez pas vous imaginer à quel point vous m'avez aidée.

Aux **IADE de NRI** qui ont veillé à la bonne réalisation du protocole d'anesthésie et **aux IDE de la salle de réveil**, merci pour votre aide, et merci d'avoir pensé à moi pour tous les patients inclus dans ce protocole.

Aux **manipulateurs radio de NRI**, merci d'avoir rempli les données neuroradiologiques alors que vous ne me connaissez pas.

A **Delphine la secrétaire de NRI**, merci pour votre assiduité, j'ai toujours été ravie de trouver le « mail du jeudi après-midi », c'en est devenu une habitude !

A **Luigi**, merci de reprendre le flambeau de ce travail, merci de croire en ce projet, prends en soin.

A **Claire, Mima, Jeanne, Rémi et Sidonie**, merci pour votre aide précieuse pour la finalisation de ce travail.

#### **A ma famille,**

A **Papa et Maman**, pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis le début. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir fait preuve d'un soutien indéfectible envers moi, malgré tous ce que j'ai pu vous faire vivre... **Papa**, merci pour toutes les petites attentions du quotidien (pour les p'tits plats de la semaine, tes œufs du dimanche matin, ces pauses « thé » qui m'ont fait un bien fou). J'admire ton calme et ta force en toute circonstance. **Maman**, tu as toujours été présente pour moi, merci pour ton amour résistant à toute épreuve, ta patience, ton écoute et ta bienveillance. Je ne te remercierai jamais assez de toujours avoir été au rendez-vous pour me ramener à ma bouffée d'oxygène le week-end. Malgré la distance, ne doutez jamais de la place que vous avez dans mon cœur, et de l'amour que je vous porte.

A **Claire**, au Pimp (héhé), merci pour tout mon Pinouchka, tu es certainement l'une des meilleures personnes au monde, et j'ai la chance que tu sois ma sœur. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse, ta douceur (ta bôôôô, lé si bô le pimp), merci d'avoir été présente dans tous les moments heureux mais aussi difficiles qu'on a pu vivre. Merci de m'avoir suivie à Marseille, mais aussi à Limoges. Impossible de tout écrire ici, mais sache que je t'aime de tout mon cœur.

A **Mima**, merci pour le soutien et l'écoute attentive que tu as pu me donner durant toutes ces longues années. Un grand merci pour cette relecture longue et douloureuse pour les « néophytes ». Merci pour ta gentillesse, pour tout l'amour que tu nous portes. Merci pour tous les souvenirs que tu nous as créés pendant toutes ces années. Je tiens également à saluer tes talents de dessinatrice. Merci d'être si drôle. Et merci d'aimer autant que nous la p'tite boule bleue (hiiiiiiiiiiii), même si tu penses un peu que c'est un « sale type » ... Tu es extraordinaire Mima.

A **Pipa Jaja**, merci d'être mon Pipa. Pour le gout des chemises bien repassées, ton amour du potager et ta passion pour l'architecture. Tu es un modèle d'acharnement au travail.

**Pipa et Mima Jean-Claude et Marie-Claire**, merci pour tous les souvenirs avec vous, merci pour ces vacances à l'Aigle qui ont marqué mon enfance. **Pipa**, ta combativité m'impressionnes, je suis fière de tes exploits. **Mima**, tu es reine dans l'art de la confiture et du riz-au-lait, merci de m'avoir transmis ta passion pour la couture.

A **Rémi**, merci pour toute l'aide que tu m'as apporté, pour ta patience durant ces nombreux mois, pour m'avoir rassurée et épaulée quand ça n'allait pas. Tu as la capacité de me rendre le sourire quand je suis chafouin. Merci pour toutes tes petites attentions qui me font fondre le cœur. Merci pour tout l'amour que tu me portes, et de me rendre heureuse. T'es vraiment le meilleur mon Rémi.

A **Marc**, merci pour cette relecture inattendue et tes précieux conseils.

A **Thérèse**, pour ta simplicité, ta bienveillance et tous tes bons conseils.

**Aux amis,**

**Ma Chanty**, ma grande sœur de Limoges, merci d'avoir été mon rayon de soleil dès mon arrivée à Guéret au premier semestre, et de m'avoir fait vivre autant de bons moments avec toi. Nos soirées « du sale » font partie de mes meilleurs souvenirs. Tu resteras pour toujours une de mes plus belles amitiés.

**Le Kek's**, pour ta bonne humeur et ta bienveillance légendaires. Ton énergie quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit m'impressionneront toujours. N'oublie pas que tu es exceptionnel.

**Céline**, tu es également devenue ma grande grande sœur de Limoges, merci de m'avoir accueillie dans ta vie si facilement et pour cette amitié si évidente. A toutes ces soirées à refaire le monde de manière bien intelligente autour d'une bière. Je suis heureuse de te savoir bientôt de retour parmi nous ma Céline.

Au **Jeanfff**, merci pour ces belles années de coloc, pour cette formation en 3 ans sur l'art du football, et pour ces soirées musique/bière. Un grand merci pour m'avoir initiée aux plaisirs du geekage, je regrette nos intenses week-ends geeks et nos apéros Switch (apéros Yam's).

A **Camille**, merci pour ton amitié, ton honnêteté, ton franc parlé, mais aussi ta gentillesse, merci de m'avoir écoutée et consolée dans certains moments difficiles. A tous les deux, ces moments de coloc ensemble resteront gravés dans mon cœur.

Ma **Sido**, merci pour ton amitié, ta sincérité et pour tous les bons moments vécus en stage (y compris les appels « professionnels » durant les gardes HUD/HME), mais aussi hors de l'hôpital. Merci pour ces sessions de bitchage intenses. Merci beaucoup pour l'aide et le soutien que tu m'as apporté pour la rédaction de ce travail, je t'en suis reconnaissante.

A **Enora**, mon binôme de l'anesthésie, mais aussi de la réanimation, merci d'avoir ensoleillé les pires journées de stage. Cette dernière année passée à tes côtés fut un pur bonheur (bon si on enlève les fourettes en tout genre, et promis, un jour on arrivera à partir de l'hôpital sans avoir à demander). Merci pour ta bonne humeur et tes histoires rocambolesques.

**Adrien et Audrey**, merci pour votre bonne humeur constante, **Adrien**, je serai toujours fan de ton spectacle permanent, merci de me faire partager ton incroyable talent à MarioKart. **Audrey**, je serai toujours admirative de ta gentillesse et de ta classe en toute circonstance ! Merci encore à tous les 2 pour cette escapade portugaise fort sympathique à vos côtés, merci de m'avoir fait mourir de rire aux caves de Calem, bande de shlagos alcooliques !!!!

**Olivier**, mon p'tit chat, je suis vraiment désolée, on sait pourquoi... Du coup je te le dis ici et non plus haut. Merci de m'avoir laissé percer ta bulle, me permettant ainsi d'accéder au décodeur Plateker. Tu es une personne profondément gentille. Tu m'as beaucoup appris depuis le début de mon internat, et j'espère encore apprendre auprès de toi en novembre (hâte de pouvoir refaire des p'tites pauses avec toi).

Merci au **Cercle des Morts** d'avoir existé...

Merci aux copains de l'anesthésie : ma **Léa**, pour ton authenticité. **Coco, Antho**, vous êtes les best. **Paul D**, pour ta spontanéité. **Puchette**, en écrivant ces remerciements, je me rends compte que tu es probablement au match d'ouverture de la coupe du monde de rugby, dire que je t'ai aidée à avoir ces places avec les 12 000 ordis allumés dans le bureau !! **Théo P.**, c'est un peu grâce à toi que j'ai pu terminer cette thèse dans les temps, merci beaucoup. **Bubulle**, merci pour ces quelques mois passés avec toi à l'HME. **Léa**, la meilleure pédiatre des internes d'anesthésie, merci pour ces 6 mois (au total) passés avec toi. **Antoine**, merci pour ta gentillesse. **Jadou**, merci pour spontanéité, ne doute jamais de toi. **Anne-So, Charles, Clémence, Dodo, Imen, Jérémie, Hadrien, Luigi, Martin, Maxime, Mojan, Robin, Stouff, Théo V, Thomas** merci pour ces moments passés avec vous et pour les pauses café dans le bureau.

Les co-internes de réanimation : **Antoine**, le meilleurs co-internes, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse constantes ! **Mariamette**, pour ta gentillesse et ta franchise. **Albane**, pour avoir fait partie du meilleur trinôme de la zone B.

Les copains de Limoges : **Titi et Camille**, merci pour être mon modèle de « jeunes trentenaires dynamiques », merci à tous les deux pour votre gentillesse absolue. **Anissa** je ne pourrais jamais te remercier assez pour ton aide, tu es la meilleure de toute, **le bon Tomer**, merci de nous faire rire au quotidien, merci pour ce style de ski incroyable !! **Pedro et Caro**, merci à tous les deux pour votre gentillesse et votre authenticité, merci à **Caro** pour ces 6 mois à Poitiers. **Anne**, merci pour ta douceur en toutes circonstances. **Esther**, merci pour ta bonne humeur et ton rire si mythique. **Julien**, merci pour ces quelques mois de coloc, t'es un type vraiment chouette.

**Jean-Edouard**, merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'avoir été mon pilier pendant toutes ces années d'externat, sans toi je ne serais peut-être pas arrivée jusqu'ici.

**Haroun**, merci pour ton amitié et tes belles écharpes.

Aux anesthésistes qui ont participé à ma formation : **Brahim, Cathy, Charlotte, Cyrielle, Franck, Jean-Philippe, Laury, Mathieu, Marie, Noëlie, Patrick, Pauline, Paul S, Simon, Tatiana, Waël et Zak**, merci pour les connaissances que vous m'avez apportées.

Aux réanimateurs qui ont participé à ma formation : **Ahmed, Bruno F, Daouhi, Fany B, Florence, Julien, Marine et Rémy B**, merci pour les connaissances que vous m'avez apportées.

**Aux IADE**, merci à vous tous pour tout ce que vous nous apprenez tous les jours, vous jouez un rôle prépondérant dans notre formation. Merci pour tous les moments passés avec vous. Un merci particulier pour ceux avec qui j'ai le plus travaillé, et qui m'ont le plus appris : **Angélique, Anne Laure S, Anne Sophie, Aude, Audrey M, Aurélie S, Bertrand, Cécile D, Caps', Christophe, Céline G, Céline R, David, Delphine, Émilie D, Émilie L, Florence, François, Hélène, Isabelle L, Karine, Manuela, Marie, Melissa, Nathalie, Pierre, Raph', Romain, Salah, Sandrine G, Séverine L, Sophie D, Sophie F, Steph' B, Virginie, Xavier et Vincent**.

Au **Pimp' de l'amour** et à **Bibi**.

Et bien sûr à tous ceux que j'oublie et qui ont, par leurs actes, leur gentillesse, participé à m'amener jusqu'ici.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ATP : adénosine triphosphate

Bpm : battements par minute

CNRS : centre national de la recherche scientifique

CHU : centre hospitalier universitaire

CPA : cellule présentatrice d'antigène

DAMP : damage-association molecular patterns

DFG : débit de filtration glomérulaire

DMSO : diméthyl-sulfoxyde

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

EVOH : éthylène-alcool vinylique

FC : fréquence cardiaque

FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène

GC : glucocorticoïde

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

INF : interféron

LPS : lipopolysaccharide

LTh1 : lymphocyte T helper type 1

LTh2 : lymphocyte T helper type 2

MAV : malformation artérioveineuse

mRs : modified Rankin scale

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

NK : natural killer

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PNN : polynucléaires neutrophiles

PVA : polyvinyl alcohol

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SNC : système nerveux central

SpO<sub>2</sub> : saturation percutanée en oxygène

TNF : tumor necrosis factor

VEGF : vascular endothelial growth factor

## Table des matières

---

I. Introduction .....	26
I.1. Infections pulmonaires chez le cérébrolésé .....	26
I.1.1. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) .....	26
I.1.2. Réaction immunitaire du cérébrolésé .....	26
I.1.3. Réaction immunitaire à médiation cellulaire .....	27
I.1.4. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....	30
I.2. Malformation artérioveineuse .....	30
I.2.1. Physiopathologie .....	30
I.2.2. Épidémiologie et signes cliniques .....	30
I.2.3. Traitement des malformations vasculaires cérébrales .....	31
I.3. Implants d'embolisation liquides .....	31
I.3.1. Utilisations médicales du DMSO .....	32
I.3.2. DMSO et système immunitaire .....	32
I.4. Hypothèse de la recherche et résultats attendus .....	33
II. Matériel et méthode .....	34
II.1. Critères d'éligibilité .....	34
II.1.1. Critères d'inclusion .....	34
II.1.2. Critères de non-inclusion .....	34
II.2. Données recueillies et protocole de la recherche .....	34
II.3. Procédure expérimentale .....	36
II.4. Population contrôle .....	36
II.5. Objectifs de la recherche .....	37
II.5.1. Objectif principal .....	37
II.5.2. Objectifs secondaires .....	37
II.6. Critères de jugement .....	37
II.6.1. Critère de jugement principal .....	37
II.6.2. Critères de jugement secondaires .....	37
II.7. Aspects statistiques .....	38
II.7.1. Calcul de la taille de l'étude .....	38
II.7.2. Méthodes statistiques employées .....	38
II.7.3. Gestion des données .....	39
II.8. Considérations éthiques et réglementaires .....	39
III. Résultats .....	40
III.1. Population d'étude .....	40
III.2. Épidémiologie et comorbidités .....	40
III.3. Données cliniques et biologiques à l'admission .....	43
III.4. Description des procédures d'anesthésie et de radiologie interventionnelle .....	45
III.4.1. Caractéristiques de la procédure de radiologie interventionnelle .....	45
III.4.2. Caractéristiques de la procédure d'anesthésie .....	46
III.5. Caractéristiques cliniques à H+6 et H+24 .....	46
III.5.1. Données cliniques à H+6 .....	46
III.5.2. Données cliniques à H+24 .....	47
III.6. Résultats biologiques .....	48
III.6.1. Cytokines de la réponse immunitaire innée .....	48
III.6.2. Cytokines de la réponse immunitaire adaptative .....	51

III.6.3. Cortisol .....	53
III.6.4. Formule sanguine .....	53
IV. Discussion .....	56
V. Conclusion.....	60
Références bibliographiques .....	61
Annexes .....	66
Serment d'Hippocrate .....	70

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Réponse immunitaire innée après une lésion traumatique cérébrale d'après Bouras <i>et al.</i> .....	28
Figure 2 : Cellules de l'immunité innée et traumatisme cérébral d'après Bouras <i>et al.</i> .....	29
Figure 3 : Flowchart .....	40
Figure 4 : Boxplots de l'évolution moyenne de la réponse immunitaire innée en fonction de la procédure d'embolisation .....	49
Figure 5 : Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire innée en fonction de la procédure d'embolisation .....	50
Figure 6 : Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire adaptative en fonction de la procédure d'embolisation .....	52
Figure 7 : Boxplot de l'évolution du cortisol entre J-1 et H+24 en fonction de la procédure d'embolisation. ....	53
Figure 8 : Boxplots de l'évolution des globules blancs, PNN, lymphocytes, monocytes et plaquettes entre J-1 et H+24 entre J-1 et H+6 en fonction de la procédure d'embolisation..	54

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et angiographiques de la population d'étude .....	42
Tableau 2 : Données cliniques et biologiques à l'admission.....	44
Tableau 3 : Données de la procédure de radiologie interventionnelle.....	45
Tableau 4 : Données de la procédure anesthésique .....	46
Tableau 5 : Données cliniques à H+6 et à H+24 .....	47
Tableau 6 : Données biologiques à H+24.....	55

# I. Introduction

---

Cette étude part d'une observation clinique. Parmi les patients neurolésés (population connue pour être à risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique), certains patients hospitalisés dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges après l'embolisation d'une malformation artérioveineuse cérébrale (MAV) semblent présenter des infections pulmonaires plus sévères que les autres patients cérébrlésés.

## I.1. Infections pulmonaires chez le cérébrlésé

### I.1.1. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)

La PAVM est une infection nosocomiale spécifique de la réanimation, elle se développe chez les patients placés sous ventilation mécanique pendant au moins 48 heures (1).

La PAVM est l'infection nosocomiale la plus fréquente en réanimation. On estime que 10 à 30% des patients traités par ventilation mécanique invasive développent au cours de leur séjour une PAVM (SRLF, RFE 2017) avec une incidence estimée à 22,67 pour 1000 jours de ventilation mécanique (Santé Publique France, 2020). Le taux de mortalité est important pouvant, atteindre 20% (2).

Les principaux microorganismes associés aux PAVM recensés en 2020, sont les entérobactéries (42,8%), *P. aeruginosa* (20,6%), *S. aureus* (14,4%) et *Candida* (3,4%).

Il est généralement admis que la PAVM d'apparition précoce (au cours des 4 premiers jours d'hospitalisation) chez des patients précédemment en bonne santé et ne recevant pas d'antibiotiques est généralement due à une flore oropharyngée, tandis que la PAVM d'apparition plus tardive (survenant après au moins 5 jours d'hospitalisation) est plus susceptible d'être due à des agents pathogènes multirésistants (3).

L'incidence des PAVM est plus marquée chez les patients cérébrlésés. En effet, le risque de PAVM est près de douze fois plus élevé dans cette population en comparaison avec les patients indemnes de lésion cérébrale, avec selon les études, une incidence variant de 22 à 61%(4). Elle touche jusqu'à 20% des patients atteints de saignement intracrânien et jusqu'à 50% en cas d'hémorragie méningée (5–7).

La susceptibilité des cérébrlésés aux infections respiratoires est liée à l'immunosuppression, conséquence de l'agression cérébrale (8,9).

### I.1.2. Réaction immunitaire du cérébrlésé

Le système nerveux central (SNC) est considéré comme un site immunologiquement riche du fait de sa barrière hémato-encéphalique relativement perméable aux ions, protéines, peptides et aminoacides (10).

### **I.1.3. Réaction immunitaire à médiation cellulaire**

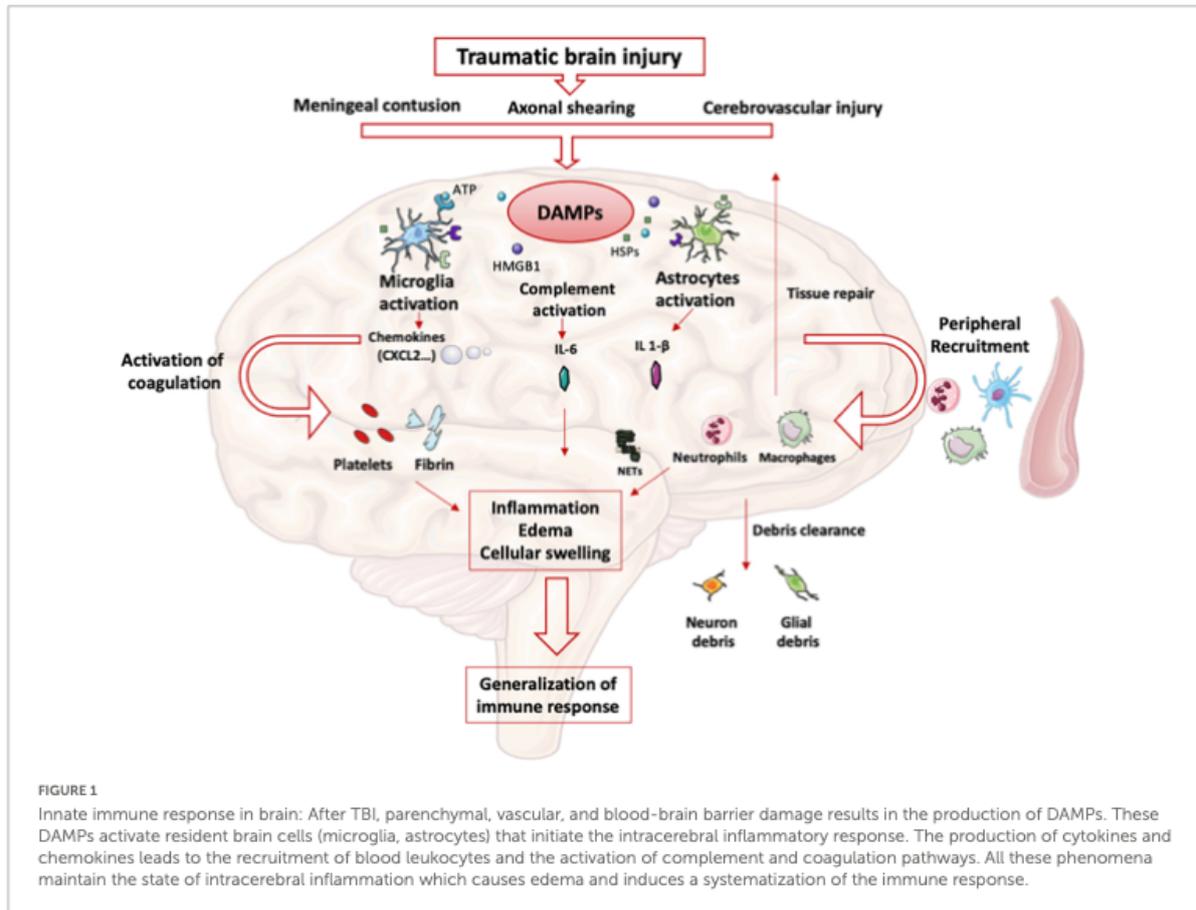
Après une agression cérébrale (traumatisme crânien, hémorragie méningée, cisaillement axonal ou lésion vasculaire cérébrale), il existe une réponse pro-inflammatoire locale déclenchée dans les minutes à heures suivant l'agression. Elle est induite notamment par la sécrétion accrue d'IL-6 (10–13), accompagnée d'une réponse systémique comprenant des caractéristiques du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS).

En effet, l'agression cérébrale aiguë altère les fonctions des cellules gliales, entraînant la libération et l'accumulation extra cellulaire de composants intracellulaires (dont l'ATP) (14). Ces composants sont reconnus comme des motifs moléculaires associés aux lésions (Damage-Association Molecular Patterns – DAMP). Ils activent les récepteurs de l'immunité innée, portés par les cellules gliales et astrocytaires, les macrophages, les cellules dendritiques et endothéliales (15).

Une fois activées par les DAMP, les cellules de la microglie (cellule immunitaire résidente du cerveau constituant entre 5 et 20% des cellules gliales) vont éliminer les débris afin de reconstituer la barrière hémato-encéphalique (5,15).

Parallèlement, la microglie activée par les DAMP et les cellules astrocytaires produisent des cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6, l'IL-18, l'IL-12, l'IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$ , qui vont permettre de recruter les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, mais également stimuler la présentation d'antigènes par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) aux cellules effectrices que sont les lymphocytes T et les Natural Killers (NK) (10,12,14,15).

**Figure 1 : Réponse immunitaire innée après une lésion traumatique cérébrale d'après Bouras et al.**



L'arrivée des neutrophiles dans la microglie permet l'activation des leucocytes et la majoration de la sécrétion d'IL-6 participant à l'œdème cérébral. notamment par la capacité des neutrophiles à augmenter la perméabilité vasculaire (15,16).

Tous ces mécanismes sont accentués par l'activation plaquettaire qui libère des médiateurs pro-inflammatoires, et des DAMP (14,17). Les DAMP activent également la cascade du complément produisant la libération de cytokines et interleukines pro-inflammatoires (18).

**Figure 2 : Cellules de l'immunité innée et traumatisme cérébral d'après Bouras et al.**

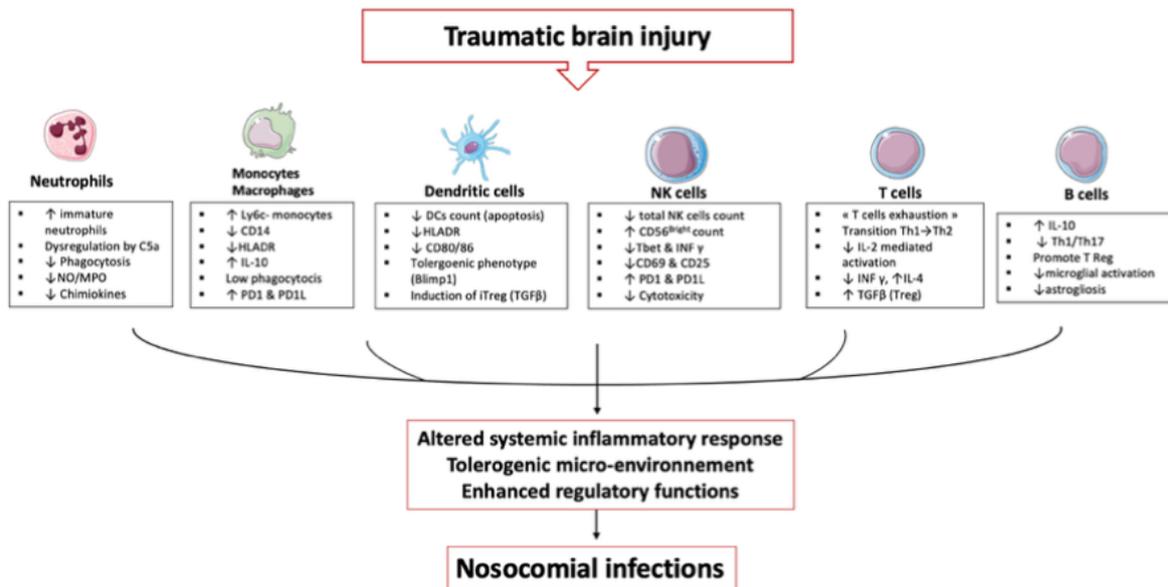


FIGURE 3

TBI induces alterations in immune cells: These immune alterations concern myeloid and lymphoid cells, starting in the bone marrow and lymphoid organs and then in the circulating cells. It is an alteration of the first line of defense (neutrophils) and an inability of the monocyte & macrophages to maintain the inflammatory response. Dendritic cells lose their ability to present antigen and secrete pro-inflammatory cytokines. All these cells develop a tolerogenic phenotype unable to initiate the lymphocyte response, which leads to an expansion of regulatory T cells. All these mechanisms induce a phenomenon called post-traumatic immunodepression and favors the occurrence of nosocomial infections.

Le SNC induit également une réponse anti-inflammatoire systémique afin d'éviter une réaction inflammatoire exacerbée. Cette réponse implique les cellules immunitaires adaptatives et des mécanismes neuro-hormonaux (14,15).

Le recrutement du système immunitaire adaptatif se produit en même temps que celui des monocytes et macrophages, via la production locale de chimiokines et cytokines (15).

L'arrivée des lymphocytes au niveau du parenchyme cérébral permet la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (l'IL-2, l'INF-γ et le TNF-α) par la population des LTh1, et anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) par la population des LTh2 (14).

Puis, l'agression cérébrale aiguë induit un changement dans le métabolisme de l'IL-2 qui est un facteur de croissance des LTh1. Les T helper circulants se différencient alors principalement en LTh2 par rapport aux LTh1. Progressivement on observe alors une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les LTh1, aux dépens de l'activité anti-inflammatoire des LTh2, impliquée dans les mécanismes immunosuppresseurs (14).

Rapidement, on observe l'apparition d'une lymphopénie, et d'une altération de l'activité des lymphocytes T et des cellules natural-killer (NK) (19,20).

#### **I.1.4. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien**

L'axe hypothalamo-hypophysaire est un système neuro-endocrinien complexe qui contrôle les réponses au stress. Les glucocorticoïdes (GC) agissent sur toutes les cellules immunitaires et déclenchent des fonctions immunosuppressives et anti-inflammatoires en supprimant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ . Les GC ont également des propriétés antiprolifératives, induisant l'apoptose des lymphocytes T. De même, elles bloquent la différenciation des cellules T naïves en LTh1 par l'inhibition des macrophages et monocytes qui sécrètent l'IL-12 (14,21).

### **I.2. Malformation artérioveineuse**

#### **I.2.1. Physiopathologie**

Une malformation artérioveineuse (MAV) est une pathologie vasculaire caractérisée par un réseau malformatif induisant des connexions anormales entre artères et veines, court circuitant alors le réseau capillaire. Ce court-circuit induit alors une hyperpression et une perturbation du débit intravasculaire. Les MAV peuvent toucher tous les organes, et au niveau intracérébral, peuvent toucher n'importe quelle région du cerveau.

La physiopathologie reste incertaine. Certains travaux sont en faveur d'anomalies congénitales du développement embryonnaire apparaissant au cours de la troisième semaine de gestation, durant laquelle se différencie le mésoderme. Les canaux vasculaires primitifs ne parviennent pas à se différencier en capillaires et veines intermédiaires matures, et créent au contraire des shunts artérioveineux sans capillaire (22,23). D'autres études suggèrent que la formation des MAV apparaît en période post-natale. En effet, il a été rapporté que les MAV peuvent parfois apparaître de novo après une artériographie normale et récidiver après résection chirurgicale (24). D'autres études quant à elles, suggèrent que la pathogénèse des MAV pourrait être secondaire à un événement déclencheur tel qu'un traumatisme, une infection, une inflammation ou une irradiation. La réponse normale à ces événements déclencheurs seraient l'angiogénèse, la mitogénèse endothéliale et la stabilisation vasculaire. Cependant, lorsqu'elle est superposée à une anomalie veineuse microscopique de développement ou à une mutation génétique concernant les gènes angiogéniques, la réponse normale serait déplacée vers une réponse dysplasique anormale (25).

#### **I.2.2. Épidémiologie et signes cliniques**

La prévalence des MAV est selon les études entre 0,69 et 1,42 pour 100 000 habitants (26,27). En France, entre 800 et 900 nouveaux cas de MAV sont diagnostiqués par an, dont plus de 300 détectés après une hémorragie intracrânienne. Le diagnostic peut se faire à tous les âges, la moyenne d'âge au diagnostic étant de 33 ans, sans prédominance de sexe (28).

Du fait de la localisation aléatoire, la symptomatologie rencontrée est diverse. Classiquement, en dehors des complications hémorragiques, les signes cliniques les plus courants sont les céphalées et les crises convulsives. En cas de rupture entraînant des saignements intracrâniens, la symptomatologie dépend de la localisation (troubles de la conscience, déficits neurologiques focaux). Le diagnostic de la maladie se fait soit par réalisation d'une imagerie

cérébrale devant les signes cliniques sus-cités, ou de manière fortuite (imagerie cérébrale réalisée pour un autre motif).

Les facteurs de risque reconnus d'hémorragie secondaires à une rupture de MAV sont la localisation de la MAV, sa taille, son drainage veineux, ainsi que l'âge du patient (plus élevé lorsque le patient est jeune) (29). Mais il existerait aussi des facteurs de risque moléculaires comme des niveaux élevés de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui entraîneraient une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (30). Le risque hémorragique pour un patient est d'environ 3-4% chaque année, jusqu'à 4,5% en cas de re-saignement (28,31). La mortalité est estimée de 8 à 29% en cas de rupture de MAV (32,33).

### **I.2.3. Traitement des malformations vasculaires cérébrales**

En fonction du risque hémorragique se pose l'indication du traitement des MAV. Historiquement, la prise en charge était majoritairement chirurgicale avec l'exérèse de la malformation. Progressivement, avec l'essor de la radiologie interventionnelle, l'embolisation est devenue le traitement de première intention. L'embolisation par voie endovasculaire consiste, après réalisation d'une cartographie détaillée, à exclure de la circulation cérébrale la MAV par embolisation du nidus. C'est une procédure moins invasive que la chirurgie. Elle permet une diminution des durées d'hospitalisation et de la morbidité, malgré le risque accru de saignement per procédure et d'embolisation partielle (de 51,5 à 76,5%) nécessitant alors de nouvelles embolisations (27).

Il existe plusieurs types d'implants d'embolisation, le polyvinyl alcohol (PVA), les coils (utilisés pour l'embolisation des anévrismes), le N-butylcyanoacrylate (NBCA liquide) et les implants d'embolisation liquides. Les implants liquides sont actuellement le type d'implant d'embolisation de choix pour ce type de pathologie.

### **I.3. Implants d'embolisation liquides**

Il existe sur le marché plusieurs implants d'embolisation : l'Onyx®, le Squid® et le Phil®.

Ces dispositifs sont des implants d'embolisation liquides, radio-opaques, non adhésifs, décrits depuis les années 1990, mais utilisés en France seulement depuis 2014. Ils sont actuellement utilisés au cours d'interventions endovasculaires telles que l'exclusion de la circulation d'une MAV (34).

L'Onyx® et le Squid® sont composés d'un mélange de trois produits :

- EVOH : l'implant, qui est un copolymère éthylène-alcool vinylique. Son utilisation repose sur ses propriétés physiques, en effet l'EVOH précipite après diffusion du DMSO en présence d'eau, formant ainsi un embole spongieux (34,35).
- DMSO : diméthyl-sulfoxyde (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS). Il s'agit d'une petite molécule aux qualités de solvant très efficaces car sa composition permet la dissolution dans des solutions organiques et aqueuses (domaine polaire et domaine non polaire). Le DMSO permet de stabiliser les implants d'embolisation à l'état liquide, mais une fois en contact avec le sang le DMSO se dissipe dans le sang et les liquides interstitiels, entraînant la précipitation *in situ* du copolymère EVOH et du tantale pour former un embole spongieux et cohérent, ni liquide, ni solide.

- La poudre de tantale micro-ionisée en suspension, permet de rendre l'implant radio-opaque.

Le Phil® est quant à lui composé de 2 copolymères : le polylactide-co-glycolide et le polyhydroxyethyl-methacrylate. Il est également dissout dans une solution de DMSO.

Pour l'Onyx® et le Squid®, il existe plusieurs formulations en fonction de la concentration d'EVOH. Par exemple, pour le cas de l'Onyx®, il existe trois produits, le numéro correspondant à la viscosité (36) : l'Onyx®18 (6% d'EVOH, 94% de DMSO), l'Onyx®20 (6,5% d'EVOH, 93,5% de DMSO) et l'Onyx®34 (8% d'EVOH, 92% de DMSO). Plus la concentration d'EVOH est importante, plus l'implant est visqueux, permettant une embolisation des MAV à débit rapide.

L'implant d'embolisation est administré en intra-artériel par injection lente à travers un micro-cathéter dans la MAV sous contrôle fluoroscopique. Du fait de l'aspect spongieux de l'implant, le neuroradiologue interventionnel, peut traiter le cœur de la MAV (37,38).

### **I.3.1. Utilisations médicales du DMSO**

La petite taille et la composition du DMSO facilitent sa pénétration dans les cellules et sa capacité à rompre les liaisons hydrogènes, empêchant alors la formation de cristaux d'eau. Ceci explique notamment sa large utilisation pour la préservation des cellules et des tissus, les protégeant ainsi des lésions dues à la cryopréservation (congélation et décongélation) (34,39–41).

Le DMSO en solution à 50% est également utilisé depuis 1978 pour le traitement de la douleur des patients atteints de cystite interstitielle, en raison de ses caractéristiques anti-inflammatoires, antioxydantes et analgésiques (40,41). D'autres utilisations thérapeutiques ont été évaluées, notamment l'utilisation comme agent radioprotecteur, en raison de sa capacité à piéger les radicaux libres, diminuant ainsi les dommages liés aux rayonnements ionisants. (39).

Le DMSO a beaucoup été étudié pour le traitement des maladies inflammatoires (39,42). Cependant, ses principales utilisations restent à ce jour, la cryoconservation de cellules souches et l'emploi comme solvant de médicaments (43).

### **I.3.2. DMSO et système immunitaire**

De nombreuses études ont mis en évidence le double effet in vitro du DMSO sur le système immunitaire (44,45).

À faible dose, soit des concentrations < 1%, le DMSO présenterait une activité pro-inflammatoire avec notamment la sécrétion accrue de cytokines.

En revanche, à des concentrations plus élevées, soit > 1-2%, le DMSO aurait un effet in vitro anti-inflammatoire et immunosuppresseur :

- Augmentation de la différenciation des cellules T vers des sous-ensembles régulateurs (39,46).
- Altération de la prolifération lymphocytaire (47,48).

- Diminution de la sécrétion des cytokines par les cellules de l'immunité acquise notamment une diminution de la sécrétion d'IL-2, de TNF- $\alpha$  et d'INF- $\gamma$  par les lymphocytes T CD4+ et CD8+ (48).
- Inhibition des voies de signalisation de la réponse immunitaire innée, notamment les voies de signalisation médiées par le TNF- $\alpha$ , responsable d'une diminution de la sécrétion des cytokines inflammatoires par les cellules de l'immunité innée (44,49).
- Cytotoxicité sur les cellules de l'immunité plasmaticque à des concentrations importantes de DMSO (45).
- Inhibition de l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles et des cellules mononuclées face à des stimulations bactériennes, entraînant également une réduction de la production de cytokines (45,50–52).
- Altération du complexe hypothalamo-hypophysaire entraînant la sécrétion d'ACTH et donc de cortisol, ce qui augmenterait l'effet anti-inflammatoire (53).

Les principales cytokines concernées dans les différentes études citées sont le TNF-  $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 et IL-8 (45,48,49,51,52).

La baisse de la production de cytokines diminuerait l'activation et le recrutement des leucocytes, et aurait probablement pour conséquence une réponse moindre aux stimuli bactériens, ce qui pourrait théoriquement être associé à un risque accru d'infection (50).

Il serait donc intéressant d'évaluer l'effet immunomodulateur du DMSO administré dans le contexte d'une embolisation de MAV.

#### **I.4. Hypothèse de la recherche et résultats attendus**

Les procédures d'embolisation des MAV via l'utilisation de DMSO pourrait altérer la réponse immune et particulièrement la réponse innée. La population à l'étude est représentée par les patients bénéficiant d'une embolisation de MAV programmée avec un implant d'embolisation liquide nécessitant du DMSO comme solvant.

Une meilleure connaissance des conséquences sur la réponse immune systémique *in vivo* des procédures d'embolisation de MAV pourrait permettre de cibler à terme une population de patients à « surrisque » d'infection secondaire, notamment de PAVM.

## II. Matériel et méthode

---

Il s'agit d'une étude pilote, prospective, monocentrique, interventionnelle, sans insu, de ratio 1:1 avec deux groupes comparés : le groupe embolisation de MAV et le groupe embolisation d'anévrisme cérébral.

### II.1. Critères d'éligibilité

#### II.1.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude devaient être majeurs et affiliés à un régime de sécurité sociale, et être hospitalisés de manière programmée en vue d'une procédure endovasculaire cérébrale d'embolisation d'une malformation artérioveineuse cérébrale ou d'un anévrisme cérébral.

#### II.1.2. Critères de non-inclusion

Si les patients présentaient des critères d'immunodépression, tels qu'une maladie auto-immune, une maladie hématologique aiguë ou chronique, une greffe d'organe solide ou de moelle, ou encore atteints d'un cancer non considéré en rémission ou d'une infection en cours de traitement, ils n'étaient pas inclus.

De la même manière, les patients traités par immunosuppresseurs (y compris la corticothérapie quelle qu'en soit la posologie) et les patients hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs les 3 mois précédents la procédure endovasculaire, n'étaient pas inclus.

Les patients ayant été hospitalisés pour une chirurgie (programmée ou urgente), ou ayant nécessité une hospitalisation pour un processus infectieux dans les 3 derniers mois n'étaient pas inclus.

Les femmes enceintes n'ont également pas été incluses dans le protocole.

Et pour finir, les patients nauséeux nécessitant une corticothérapie en prévention des nausées et ou vomissements post-opératoires (score d'Apfel  $\geq 3$ ), n'étaient pas inclus.

### II.2. Données recueillies et protocole de la recherche

Les patients ont été inclus lors de la visite préopératoire (réalisée la veille de l'intervention) afin d'obtenir des premières mesures de cytokines en dehors de tout stress chirurgical/anesthésique.

Avant la procédure, les données démographiques (âge, sexe, taille, poids, indice de masse corporelle) ont été recueillies.

La pression artérielle (PA), la fréquence cardiaque, la saturation per cutanée en oxygène (SpO<sub>2</sub>), ainsi que la présence d'un déficit neurologique avant l'intervention ont été relevés, mais également aux visites H+6 et H+24.

Les antécédents médicaux (hypertension artérielle, cardiopathie, diabète, insuffisance rénale chronique [DFG < 50mL/min/m<sup>2</sup>], pathologie pulmonaire chronique telle qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive, ou de l'asthme, pathologie neurologique telle

qu'un accident vasculaire cérébral, une maladie neurodégénérative) ainsi que les traitements pouvant avoir des conséquences sur le système inflammatoire (statines, anti-inflammatoires non stéroïdien, aspirines et corticoïdes inhalés) ont été recueillis.

Le calcul du score de Charlson et du score mRs ont été calculés après inclusion dans l'étude.

Les antécédents neurovasculaires (antécédent de rupture de MAV ou d'anévrisme cérébral ou de traitement de MAV ou d'anévrisme cérébral) ont été également recueillis, de même que les données angiographiques à savoir, la taille et la localisation de l'anévrisme ou le grade de Spetzler-Martin en cas de MAV.

Sur le plan biologique, nous avons recueilli :

- La veille de la procédure d'embolisation et à H+24 : la numération formule sanguine (globules blancs, dont polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et monocytes, l'hémoglobine et les plaquettes), ainsi que le dosage du cortisol.
- La veille de la procédure, à H+6 puis à H+24, les cytokines suivantes : TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, TGF-1 $\beta$  et IL-17a.

Plusieurs données de la procédure neuro-interventionnelle et anesthésique ont été relevées le jour de l'intervention.

Concernant les données neuroradiologiques, nous avons relevé l'heure de début de la procédure correspondant à l'heure de la première ponction vasculaire, l'heure de début d'injection du produit d'embolisation, correspondant au H0 de notre étude et l'heure de fin de la procédure correspondant à l'heure d'ablation du cathéter. Nous avons également recueilli le type de produit utilisé pour l'embolisation (pour les MAV : Onyx®, Squid®, Phil® avec leurs concentrations et les volumes injectés ; pour les anévrismes : coil, Flow Diverter ou stent). Le volume total de liquide d'irrigation a également été noté, de même que les complications per procédure (saignement intracrânien ou saignement au point de ponction cutané).

Concernant les données anesthésiques, nous avons relevé la durée d'anesthésie générale (de l'induction à l'extubation). Les données hémodynamiques et respiratoires per-interventionnelles recueillies sont la présence, le nombre et la durée d'une hypotension artérielle (PAS < 90mmHg ou une PAM < 65mmHg), d'une hypertension artérielle (PAS > 150mmHg), d'une bradycardie (fréquence cardiaque < 50bpm), d'une tachycardie (FC > 120bpm), et d'une hypoxie (SpO<sub>2</sub> < 92% et/ou FiO<sub>2</sub> > 50%). Nous avons relevé plusieurs données concernant les thérapeutiques utilisées : les doses totales d'hypnotiques et de morphiniques (Propofol et Rémifentanyl), le volume total de remplissage vasculaire et pour finir l'utilisation de drogues à visée hémodynamique avec les doses maximales et leur durée d'utilisation (Ephédrine, Noradrénaline, Nicardipine ou Urapidil). La présence d'un événement indésirable clinique tel qu'une réaction anaphylactique, un bronchospasme ou une difficulté d'intubation a également été recueillie.

Pour finir sur les données recueillies, à H+6 et H+24 étaient relevées en sus de celle de J-1 la présence d'un déficit moteur (aux membres supérieurs et inférieurs droit et gauche, syndrome cérébelleux et paralysie faciale), le calcul du score NIHSS ainsi que la présence ou non de traitement antihypertenseur (Nicardipine, Urapidil ou Nimodipine).

### **II.3. Procédure expérimentale**

Les cytokines sont des médiateurs importants responsables de l'établissement, le maintien et le contrôle des réactions inflammatoires. Elles sont donc de bons indicateurs de l'état du système immunitaire. Comme précédemment décrit, il existe un grand nombre de cytokines, dont le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-10, l'IL-12p70, l'IL-6, l'INF- $\gamma$ , l'IL-2, l'IL-4, le TGF- $\beta$ 1 et l'IL-17a, connues pour être modulées par le DMSO. Il s'agit des cytokines que nous avons voulu étudier.

Le bilan sanguin préopératoire réalisé à l'admission du patient comportait une numération formule sanguine prélevée sur un tube EDTA de 5 mL permettant de réaliser, sur le résidu du tube prélevé, la première mesure des cytokines. Nous avons ajouté à ce bilan de routine un tube sec de 5 mL permettant le dosage du cortisol.

Après envoi au laboratoire d'Hématologie, le résidu de tube est envoyé au laboratoire CNRS UMR 7276/INSERM U 1262 afin d'en extraire le plasma et y doser les cytokines à l'aide d'ELISA multiplex.

Pour cette analyse intermédiaire, nous avons dosé 10 cytokines simultanément à l'aide d'un kit Multiplex (LEGENDplex Multi-analyte flow Assay Kit, Biolegend). Le principe est celui d'un ELISA sandwich et permettait d'analyser individuellement 26 patients avec 3 points de suivi par kit. Trois patients ont été analysés en duplicata comme contrôle interne de la plaque. Il était donc prévu pour cette première analyse la mesure des cytokines pour 23 patients.

Concernant l'analyse des cytokines, nous avons utilisé des billes de tailles différentes avec une intensité de fluorescence spécifique permettant de les différencier. Chaque taille de bille étant couplée à un anticorps spécifique d'une cytokine.

Après un temps d'incubation, les cytokines sont liées aux anticorps et un deuxième anticorps de détection a été ajouté pour former un « sandwich ».

Pour finir, un marqueur fluorescent pouvant se lier à ce complexe est ajouté pour pouvoir quantifier la proportion de cytokines présentes dans chaque échantillon.

Les résultats ont été analysés par cytométrie en flux. La quantification a été réalisée grâce à des courbes étalons réalisées en parallèle à partir des cytokines contrôle fournies.

Quant à l'analyse du cortisol elle a été réalisée par le laboratoire de Biochimie suivant les procédures habituelles mises en place en routine.

Un tube EDTA de 5mL et un tube sec avec gel était prélevé 6 heures après l'injection du produit d'embolisation (pic attendu de sécrétion de cytokines). Et le second bilan sanguin a été effectué à 24 heures de l'injection du produit d'embolisation.

### **II.4. Population contrôle**

La population contrôle est représentée par les patients bénéficiant d'une procédure d'embolisation d'anévrisme cérébral avec implant d'embolisation mécanique par coils n'ayant pas d'action propre sur la réponse immune.

En dehors des données sur les caractéristiques du produit d'embolisation, le protocole d'anesthésie et les données recueillies étaient similaires dans les deux groupes.

## **II.5. Objectifs de la recherche**

### **II.5.1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'effet de l'exposition à l'agent d'embolisation liquide après une procédure d'embolisation d'une MAV sur l'évolution de la concentration sanguine des cytokines régulant la réponse immunitaire innée (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ ) au pic de sécrétion de cytokines attendu à 6 heures après une agression cérébrale (13), par rapport au dosage réalisé la veille de l'intervention.

### **II.5.2. Objectifs secondaires**

Nous avons étudié l'effet de l'exposition à l'agent d'embolisation liquide après une procédure d'embolisation d'une MAV sur l'évolution de la concentration sanguine des cytokines régulant la réponse immunitaire innée et adaptative à 24h, mais également sur l'évolution de la concentration sanguine des cytokines régulant la réponse immunitaire adaptative entre H+6 et J-1.

Nous avons également souhaité évaluer la conséquence de la durée de l'anesthésie générale sur l'évolution de la concentration sanguine des cytokines de l'immunité innée entre H+6 et J-1.

Pour finir, nous avons évalué si l'exposition à l'agent d'embolisation après procédure d'embolisation d'une MAV modifie la production de cortisol et la concentration de globules blancs dont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, des lymphocytes, et des plaquettes.

## **II.6. Critères de jugement**

### **II.6.1. Critère de jugement principal**

Il repose sur le dosage par test ELISA multiplex des cytokines spécifiques de la réponse immunitaire innée (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ ) chez les patients ayant bénéficié d'une procédure d'embolisation de MAV et d'un anévrisme cérébral et le calcul de la différence de moyenne entre H+6 et J-1.

### **II.6.2. Critères de jugement secondaires**

Nous avons choisi le dosage et la mesure des différences des cytokines spécifiques de la réponse immunitaire innée (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ ) et adaptative (IL-2, IL-4, TGF-1 $\beta$ , IL-17a) chez les patients ayant bénéficié d'une procédure d'embolisation de MAV et d'un anévrisme cérébral entre H+24 et J-1, puis le dosage des cytokines spécifiques de la réponse immunitaire adaptative (IL-2, IL-4, TGF-1 $\beta$ , IL-17a) entre H+6 et J-1.

Nous avons ensuite comparé l'évolution des cytokines de la réponse innée entre H+6 et J-1 en fonction de la durée de l'anesthésie générale.

Et pour finir, nous avons réalisé le dosage du cortisol, des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes, des monocytes et des plaquettes avant et après la procédure d'embolisation de MAV et d'anévrisme.

Tout comme pour le critère de jugement principal, ces analyses ont été effectuées à partir d'un échantillon veineux.

La seule différence par rapport à la prise en charge habituelle consistait en la réalisation de deux ponctions veineuses supplémentaires : une en post-intervention à H+6, et la seconde, 24h après l'intervention.

## II.7. Aspects statistiques

### II.7.1. Calcul de la taille de l'étude

Nous avons décidé de prendre comme marqueur de la réponse immunitaire innée la variation moyenne des cytokines spécifiques de cette réponse (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ ) après normalisation (centrage et réduction) pour le calcul du nombre de sujets nécessaire. Nous avons fait l'hypothèse d'une intensité d'effet moyenne de différence entre les deux groupes comparés (D de Cohen = 0,5) avec un risque alpha = 0,05 et une puissance = 0,8 pour un test apparié en ajoutant 15% pour l'utilisation d'un test non paramétrique (Wilcoxon signed rank test) ce qui nous donne 39 patients par groupe.

### II.7.2. Méthodes statistiques employées

Les variables numériques sont décrites par des moyennes avec un intervalle de confiance à 95%, les variables qualitatives par des n (%), elles sont marquée par « \* » dans les tableaux.

Étant donné que les concentrations de cytokines sont différentes, une étape préalable de normalisation a été effectuée afin de ramener toutes les cytokines sur la même échelle et de calculer une moyenne des cytokines normalisées avant la procédure d'embolisation puis à H+6 et à H+24. Les différences ont été évaluées sur ces valeurs moyennes reflétant les variations totales des cytokines.

Un test de Wilcoxon apparié a été utilisé pour comparer les différences des cytokines normalisées entre le pic H+6 et le niveau basal des deux groupes testés.

Une analyse similaire est utilisée pour comparer les différences entre H+24 et J-1. Étant donné que deux tests ont été réalisés, une correction de Bonferonni a été appliquée en prenant un p < 0.025 comme seuil de significativité.

Le calcul de l'évolution moyenne entre le pic attendu à H+6, puis à H+24 et avant la procédure d'embolisation (J-1) a été réalisé selon la formule suivante :

$$\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \log_{10} \frac{C_{iH+6}}{C_{iJ-1}} \text{ avec } C_i \text{ le dosage de la cytokine } i$$

Les données ont été analysées dans le logiciel R. Le framework tidymodels a été utilisé pour le pré-processing et l'évaluation de la robustesse (par bootstrapping).

Les résultats sont présentés sous forme de boxplot. Ils représentent les variations d'évolution des cytokines entre J-1 et H+6 (ou H+24). La moyenne correspond à la moyenne des variations de cytokines de l'ensemble des patients de chaque groupe.

Pour lire les différents boxplots de l'évolution des concentrations des cytokines entre J-1 et H+6 (ou H+24), il faut comprendre que « 0 » signifie qu'il n'y a pas d'évolution entre J-1 et H+6, si la valeur de la moyenne est négative, cela signifie qu'il y a une diminution de la concentration de cytokines entre les deux dosages ; si la moyenne est positive, cela signifie qu'il y a une augmentation de la concentration de cytokines. La relation logarithmique indique que « 0,1 » correspond à une augmentation d'environ 25%. Les résultats sont donc exprimés en pourcentage afin de faciliter leur compréhension.

### **II.7.3. Gestion des données**

Le Data Management a été réalisé au CEBIMER et repose sur l'utilisation du logiciel Ennov Clinical de la société Ennov ([www.ennov.com](http://www.ennov.com)).

Ennov Clinical est un logiciel de gestion de bases de données cliniques, utilisant une base de données ORACLE.

## **II.8. Considérations éthiques et réglementaires**

Cette recherche a été réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. E6 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche a été conduite conformément au protocole décrit ci-dessus. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, nous avons respecté le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des évènements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes.

Le CHU de Limoges, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la société SHAM conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU de Limoges dans le respect de la loi n°2018-493 sur la protection des données personnelles et portant modification de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

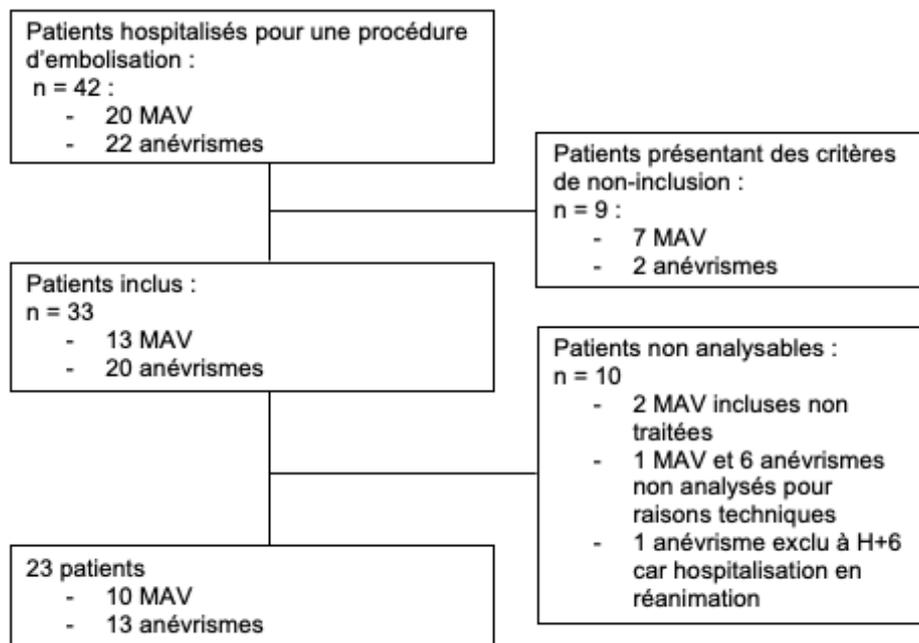
### III. Résultats

#### III.1. Population d'étude

Entre Décembre 2022 et Juin 2023, 42 patients ont bénéficié d'une embolisation d'anévrisme ou de MAV au CHU de Limoges (22 anévrismes et 20 MAV). Au total, 9 patients présentaient des critères de non-inclusion : 2 patients bénéficiant d'une embolisation d'anévrisme (1 patient sous immunosuppresseur pour une polyarthrite rhumatoïde et un patient en cours de traitement d'un cancer) et 7 patients bénéficiant d'une embolisation de MAV (1 patient mineur, 1 patient sous tutelle, 3 patients n'ayant pas de sécurité sociale en France, 1 patient traité par immunosuppresseur pour une sclérose en plaques et 1 intervention reportée).

A ce jour, trente-trois patients ont été inclus dans le protocole PROCESS (20 patients dans le groupe anévrisme, et 13 patients dans le groupe MAV). Cette analyse a porté sur 23 patients (13 anévrismes et 10 MAV) (Figure 3).

Figure 3 : Flowchart



#### III.2. Épidémiologie et comorbidités

Toutes les données concernant les caractéristiques de la population d'étude sont colligées dans le tableau 1.

Dans cette population de 23 patients, l'âge moyen était de 49 ans (31 ; 66). La différence d'âge était significative : les patients du groupe anévrismes étaient plus âgés comparés à ceux du groupe MAV (57 ans [46 ; 69] vs 38 ans [19 ; 56],  $p < 0,05$ ) ; 52,2% des patients étaient des hommes, l'IMC médian était de 25,5 kg/m<sup>2</sup> (19,8 ; 31,3).

Les comorbidités étaient dominées par l'hypertension artérielle pour 26,1% des patients, et les pathologies pulmonaires et neurologiques chroniques pour 8,7% dans la population totale. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les comorbidités. Le score de Charlson était en moyenne de 1,91 (-0,11 ; 3,93) sans différence significative entre les deux groupes.

La présence d'un déficit neurologique (moteur ou sensitif) avant l'intervention était plus fréquent dans le groupe MAV (90% vs 7,7%,  $p = < 0,05$ ). Les déficits neurologiques au sein du groupe MAV étaient dominés par la présence de troubles visuels ou de syndrome cérébelleux.

Sur l'ensemble de la population le score mRs moyen était de 0,6 (-0,58 ; 1,78). Les patients du groupe anévrisme avaient un mRs à 0 ou 1, en revanche, les patients du groupe MAV étaient plus lourdement handicapés avec 50% des patients ayant un score mRs  $\geq 1$ .

Six patients (60%) avaient présenté une rupture de MAV et avaient déjà bénéficié d'une embolisation. Deux patients (15,4%) avaient déjà présenté une rupture d'anévrisme et 3 autres (23,1%) avaient un antécédent de traitement d'anévrisme.

Concernant les données angiographiques, dans le groupe anévrisme, la taille de l'anévrisme était en moyenne de 6,08 mm (3,47 ; 8,69) et la localisation principale au niveau de l'artère communicante antérieure (30,8% des patients de ce groupe).

Pour les MAV, le grade de Spetzler-Martin était en moyenne de 2,9 /5 (1,53 ; 4,27).

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et angiographiques de la population d'étude**

<i>Variables cliniques de la population d'étude</i>	<i>Total (n=23)</i>	<i>Anévrisme (n=13)</i>	<i>MAV (n=10)</i>	<i>p test</i>
<b>Épidémiologie</b>				
<i>Homme, n (%)</i>	12 (52,2)	5 (38,5)	7 (70,0)	0,280
<i>Âge* (années)</i>	49 (31 ; 66)	57 (46 ; 69)	38 (19 ; 56)	0,011
<i>Taille* (cm)</i>	171 (161 ; 181)	169 (159 ; 179)	173 (163 ; 183)	0,364
<i>Poids* (kg)</i>	75,2 (53,4 ; 97,0)	72,3 (60,4 ; 84,2)	78,9 (48,2 ; 109,6)	0,534
<i>IMC* (kg/m<sup>2</sup>)</i>	25,53 (19,79 ; 31,27)	25,29 (21,74 ; 28,84)	25,85 (17,87 ; 33,83)	0,840
<b>Comorbidités</b>				
<i>Déficit neurologique pré-interventionnel, n (%)</i>	8 (34,8)	1 (7,7)	9 (90,0)	0,008
<i>mRs*</i>	0,6 (-0,58 ; 1,78)	0,15 (-0,2 ; 0,51)	1,2 (-0,35 ; 2,75)	0,06
<i>0 n (%)</i>	15 (68,2)	10 (83,3)	5 (50,0)	
<i>1 n (%)</i>	4 (18,2)	2 (16,7)	2 (20,0)	
<i>2 n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>3 n (%)</i>	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (20,0)	
<i>4 n (%)</i>	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (10,0)	
<i>HTA, n (%)</i>	6 (26,1)	4 (30,8)	2 (20,0)	0,917
<i>Cardiopathie, n (%)</i>	2 (8,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	0,581
<i>Diabète, n (%)</i>	1 (4,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	1,000
<i>Insuffisance rénale, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<i>Pathologie respiratoire chronique, (n (%))</i>	2 (8,7)	1 (7,7)	1 (10,0)	1,000
<i>Pathologie neurologique chronique, n (%)</i>	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (20,0)	0,347
<i>Score de Charlson*</i>	1,91 (-0,11 - 3,93)	2,5 (0,82 - 4,18)	1,2 (-1,05 - 3,45)	0,150
<b>Antécédents neurovasculaires</b>				
<i>ATCD de rupture de MAV n (%)</i>	6 (26,1)	0 (0,0)	6 (60,0)	NA
<i>ATCD de rupture d'anévrisme, n (%)</i>	2 (8,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	NA
<i>ATCD traitement de MAV, n (%)</i>	6 (26,1)	0 (0,0)	6 (60,0)	NA
<i>ATCD traitement d'anévrisme, n (%)</i>	3 (13,0)	3 (23,1)	0 (0,0)	NA
<b>Caractéristique de l'anévrisme</b>				
<i>Taille de l'anévrisme*(mm)</i>	6,08 (3,47 ; 8,69)	6,08 (3,47 ; 8,69)	NA	NA
<b>Caractéristique de la MAV</b>				
<i>Grade de Spetzler Martin*</i>	2,9 (1,53 ; 4,27)	NA	2,9 (1,53 ; 4,27)	NA

### **III.3. Données cliniques et biologiques à l'admission**

Concernant les paramètres cliniques et biologiques des patients la veille de l'intervention, ils étaient similaires entre les deux groupes. L'ensemble des données cliniques (défini ici par la mesure des constantes) et biologiques étaient dans la norme.

Pour ce qui est des cytokines, en moyenne, la concentration de TNF- $\alpha$  était de 9,58 pg/mL (5,28 ; 13,88), d'IL-6 était de 14,80 pg/mL (-8,13 ; 37,73), d'IL-10 de 6,92 pg/mL (-3,35 ; 17,19), d'IL-1 $\beta$  de 19,63 pg/mL (-8,34 ; 47,6) et d'INF- $\gamma$  de 18,20 pg/mL (-8,65 ; 45,05).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des cytokines dosées pour cette étude la veille de l'intervention (tableau 2).

**Tableau 2 : Données cliniques et biologiques à l'admission**

<i>Variables clinico-biologiques pré-intervention</i>	<i>Total (n=23)</i>	<i>Anévrisme (n=13)</i>	<i>MAV (n=10)</i>	<i>p test</i>
<b>Données cliniques à l'admission</b>				
<i>Pression artérielle systolique* (mmHg)</i>	133 (122 ; 143)	138 (129 ; 146)	127 (116 ; 137)	0,013
<i>Pression artérielle diastolique* (mmHg)</i>	80 (67,93 ; 91,89)	82 (67 ; 97)	77 (71 ; 84)	0,331
<i>Fréquence cardiaque* (bpm)</i>	76 (65 ; 87)	74 (61 ; 86)	79 (70 ; 87)	0,277
<i>SpO2* (%)</i>	97 (96 ; 98)	97 (95 ; 98)	98 (96 ; 99)	0,084
<i>Température* (°C)</i>	36,8 (36,2 ; 37,3)	36,6 (36,1 ; 37,2)	36,9 (36,4 ; 37,4)	0,185
<b>Bilan biologique standard</b>				
<i>Globules blancs* (G/L)</i>	7,78 (5,99 ; 9,57)	7,77 (5,77 ; 9,77)	7,80 (6,25 ; 9,35)	0,971
<i>Plaquettes* (G/L)</i>	287 (225 ; 352)	293 (226 ; 359)	283(220 ; 346)	0,730
<i>Lymphocytes* (G/L)</i>	2,20 (1,44 ; 2,96)	2,09 (1,19 ; 2,99)	2,34 (1,78 ; 2,9)	0,451
<i>Polynucléaires neutrophiles* (G/L)</i>	4,73 (3,13 ; 6,33)	4,88 (3,11 ; 6,65)	4,53 (3,11 ; 5,95)	0,625
<i>Monocytes* (G/L)</i>	0,65 (0,43 ; 0,87)	0,61 (0,43 ; 0,79)	0,69 (0,43 ; 0,95)	0,438
<i>Cortisol* (µg/dL)</i>	7,74 (3,23 ; 12,25)	8,2 (2,97 ; 13,43)	7,09 (3,68 ; 10,5)	0,552
<b>Cytokines</b>				
<i>TNF-α* (pg/mL)</i>	9,58 (5,28 ; 13,88)	9,71 (5,09 ; 14,33)	9,40 (5,30 ; 13,5)	0,865
<i>IL-1 β* (pg/mL)</i>	19,63 (-8,34 ; 47,6)	25,16 (-10,9 ; 61,22)	12,44 (3,67 ; 21,21)	0,241
<i>IL-10* (pg/mL)</i>	6,92 (-3,35 ; 17,19)	8,93 (-4,34 ; 22,2)	4,32 (1,19 ; 7,45)	0,247
<i>IL12p70* (pg/mL)</i>	25,34 (-26,60 ; 77,28)	34,14 (-33,66 ; 101,94)	13,90 (-0,53 ; 28,33)	0,314
<i>IL-6* (pg/mL)</i>	14,80 (-8,13 ; 37,73)	18,13 (-11,19 ; 47,45)	10,47 (0,33 ; 20,61)	0,394
<i>INF-γ* (pg/mL)</i>	18,20 (-8,65 ; 45,05)	25,25 (-8,73 ; 59,23)	9,04 (1,49 ; 16,59)	0,118
<i>IL-2* (pg/mL)</i>	6,67 (-0,39 ; 13,73)	8,19 (-0,80 ; 17,18)	4,70 (2,18 ; 7,22)	0,203
<i>IL-4* (pg/mL)</i>	31,11 (-10,74 ; 72,96)	39,49 (-12,69 ; 91,67)	20,23 (-0,25 ; 40,71)	0,242
<i>TGF-β1* (pg/mL)</i>	25,38 (-53,28 ; 104,04)	38,72 (-65,05 ; 142,49)	8,03 (-5,24 ; 21,30)	0,311
<i>IL-17 a* (pg/mL)</i>	20,32 (-29,15 ; 69,79)	29,10 (-35,87 ; 94,07)	8,90 (-0,94 ; 18,74)	0,290

### III.4. Description des procédures d'anesthésie et de radiologie interventionnelle

Les données concernant les procédures de radiologie interventionnelles et d'anesthésie sont présentées dans les tableaux 3 et 4.

#### III.4.1. Caractéristiques de la procédure de radiologie interventionnelle

La durée moyenne d'intervention était de 93 minutes (62 ; 124) avec une durée significativement plus importante dans le groupe MAV (115 minutes [85 ; 144] vs 75 minutes [56 ; 93],  $p < 0.05$ ). Aucune complication majeure n'avait été notée au cours des différentes procédures.

Dans le groupe MAV, l'implant d'embolisation le plus utilisé était le Squid® (35% des patients, avec un volume moyen de 4,4 mL), suivi du Phil® (21,7% des patients, avec un volume moyen de 2,22 mL) et l'Onyx n'avait été utilisé que chez un seul patient (1,5 mL) ; 50% des patients avaient reçu à la fois du Squid® et du Phil®.

Dans le groupe anévrisme, 56% des patients ont été embolisés avec des coils, 21,7% avec un stent et seulement un patient avec un Flow Diverter.

A la demande du radio-embolisateur, 3 patients du groupe MAV avaient reçu un bolus de Méthylprédnisolone au cours de l'intervention.

**Tableau 3 : Données de la procédure de radiologie interventionnelle**

<i>Variables de la procédure de neuroradiologie</i>	<i>Total (n=23)</i>	<i>Anévrisme (n=13)</i>	<i>MAV (n=10)</i>	<i>p test</i>
<b>Données de la procédure</b>				
<i>Durée intervention*</i>	93 (62 ; 124)	75 (56 ; 93)	115 (85 ; 144)	0,003
<i>Complication, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Implants d'embolisation</b>				
<i>Embolisation MAV</i>				
<i>Onyx®, n (%)</i>	1 (4,3)	NA	1 (10,0)	0,893
<i>Volume (mL)</i>	1,5 (NA)	NA	1,5 (NA)	NA
<i>Squid®, n (%)</i>	8 (35)	NA	8 (80,0)	< 0,001
<i>Volume (mL)</i>	4,4 (0,8 ; 8,1)	NA	4,4 (0,8 ; 8)	NA
<i>Phil®, n (%)</i>	5 (21,7)	NA	5 (50,0)	0,018
<i>Volume (mL)</i>	2,20 (0,01 ; 4,43)	NA	2,22 (0,01 ; 4,43)	NA
<i>Embolisation anévrisme</i>				
<i>Flow Diverter, n (%)</i>	1 (4,3)	1 (7,7)	NA	1,000
<i>Stent, n (%)</i>	5 (21,7)	5 (38,5)	NA	0,088
<i>Coil, n (%)</i>	13 (56,5)	9 (69,2)	4 (40,0)	0,328

### III.4.2. Caractéristiques de la procédure d'anesthésie

De manière concomitante à la durée d'intervention, la durée d'anesthésie générale était plus importante dans le groupe MAV, avec 243 minutes (128 ; 358) pour le groupe MAV contre 140 min (103 ; 177) pour le groupe anévrisme ( $p < 0,05$ ).

Concernant les caractéristiques de la procédure anesthésique, les paramètres hémodynamiques et respiratoires durant l'intervention étaient similaires entre les deux groupes.

Les drogues utilisées à visée hémodynamique étaient différentes entre les deux groupes. En effet dans le groupe MAV, tous les patients avaient reçu un traitement anti-hypertenseur en perfusion continue (Urapidil ou Nicardipine) et tous les patients du groupe anévrisme avaient reçu un traitement vasoconstricteur, à savoir de la Noradrénaline à faible dose en perfusion continue (en moyenne 0,32 mg/h [0,08 ; 0,56]). Seul un patient du groupe MAV avait reçu de la Noradrénaline.

**Tableau 4 : Données de la procédure anesthésique**

<i>Variables anesthésiques per-intervention</i>	<i>Tout (n=23)</i>	<i>Anévrisme (n=13)</i>	<i>MAV (n=10)</i>	<i>p test</i>
<b>Données cliniques</b>				
<i>Durée de l'anesthésie</i>	185 (91 ; 279)	140 (103 ; 177)	243 (128 ; 358)	0,021
<i>Hypotension artérielle per-intervention, n (%)</i>	13 (56,5)	7 (53,8)	6 (60,0)	1,000
<i>Hypertension artérielle per-intervention, n (%)</i>	4 (17,4)	3 (23,1)	1 (10,0)	0,791
<i>Bradycardie per-intervention, n (%)</i>	6 (26,1)	4 (30,8)	2 (20,0)	0,917
<i>Tachycardie per-intervention, n (%)</i>	1 (4,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	1,000
<i>Hypoxie per-intervention, n (%)</i>	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,893
<b>Données thérapeutiques</b>				
<i>Noradrénaline* (%)</i>	13 (59,1)	12 (100,0)	1 (10,0)	< 0,001
<i>Nicardipine* (%)</i>	4 (18,2)	0 (0,0)	4 (40,0)	0,062
<i>Urapidil* (%)</i>	10 (45,5)	0 (0,0)	10 (100,0)	< 0,001

### III.5. Caractéristiques cliniques à H+6 et H+24

Le tableau 5 présente les caractéristiques cliniques à H+6 et H+24.

#### III.5.1. Données cliniques à H+6

Sur le plan neurologique, 5 patients du groupe MAV présentaient des troubles de la conscience, 4 patients avaient un score de Glasgow à 14 et un patient avait un score de 13. Le score de Glasgow était normal pour tous les patients du groupe anévrisme.

Soixante-dix pourcent des patients du groupe MAV avaient un déficit neurologique moteur à H+6 contre seulement 7,7% des patients du groupe anévrisme, cette différence était significative. L'ensemble des déficits relevés étaient antérieurs à la procédure et aucun déficit moteur *de novo* n'a été noté à la visite de H+6.

La fréquence cardiaque et la pression artérielle étaient statistiquement différentes entre les deux groupes, mais cette différence n'était pas significative sur le plan clinique avec des valeurs normales dans les deux groupes.

### III.5.2. Données cliniques à H+24

Sur le plan neurologique, 8 patients soit 89% des patients du groupe MAV présentaient un déficit moteur contre 15,4% des patients du groupe anévrisme ( $p < 0,05$ ). Un patient du groupe MAV avait été exclu avant la visite de H+24 pour cause d'hospitalisation en réanimation, et un patient présentait un déficit neurologique moteur d'apparition nouvelle.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur les paramètres hémodynamique et respiratoire.

**Tableau 5 : Données cliniques à H+6 et à H+24**

<i>Variables cliniques</i>	<i>Total (n=23)</i>	<i>Anévrisme (n=13)</i>	<i>MAV (n=10)</i>	<i>p test</i>
<b>Examen clinique à H+6</b>				
<i>Fréquence cardiaque* (bpm)</i>	75 (60 ; 91)	69 (55 ; 82)	84 (69 ; 98)	0,020
<i>Pression artérielle systolique* (mmHg)</i>	121 (102 ; 139)	129 (109 ; 149)	110(100 ; 120)	0,008
<i>Pression artérielle diastolique* (mmHg)</i>	69 (59 ; 80)	74 (66 ; 83)	64 (54 ; 73)	0,011
<i>SpO<sub>2</sub>* (%)</i>	96 (94 ; 99)	96 (94 ; 99)	97 (94 ; 99)	0,971
<i>Score de Glasgow*</i>	15 (15 ; 15)	15 (15 ; 15)	14 (14 ; 15)	NA
<i>Déficit moteur à H+6, n (%)</i>	7 (30,4)	1 (7,7)	7 (70,0)	0,025
<b>Examen clinique à H+24</b>				
<i>Fréquence cardiaque* (bpm)</i>	77 (62 ; 92)	75 (60 ; 90)	80 (65 ; 96)**	0,446
<i>Pression artérielle systolique* (mmHg)</i>	121 (106 ; 136)	124 (109 ; 139)	117 (103 ; 132)**	0,323
<i>Pression artérielle diastolique* (mmHg)</i>	73 (58 ; 87)	78 (64 ; 92)	66 (54 ; 78)**	0,044
<i>SpO<sub>2</sub>* (%)</i>	96 (94 ; 99)	97 (95 ; 99)	96 (93 ; 100)**	0,700
<i>Score de Glasgow*</i>	15 (14 ; 15)	15 (15 ; 15)	14 (13 ; 15)**	NA
<i>Déficit moteur H+24, n (%)</i>	8 (38,1)	2 (15,4)	8 (89,0)**	0,023

Les résultats à H+24 ont été calculés sur 9 patients dans le groupe MAV (« \*\* »).

### III.6. Résultats biologiques

Un patient du groupe MAV a été hospitalisé en réanimation quelques heures avant la visite H+24, ainsi le dosage des cytokines n'a pas été réalisé. De même, le dosage H+24 n'a pas été réalisé chez un patient du groupe anévrisme en raison d'un problème technique.

Pour les raisons évoquées ci-dessus, le dosage des cytokines à H+24 ne concerne que 9 patients du groupe MAV et 12 patients du groupe anévrisme.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la concentration moyenne des cytokines dosées à H+6 et H+24 entre les deux groupes (tableau annexe).

#### III.6.1. Cytokines de la réponse immunitaire innée

Après une procédure d'embolisation d'une MAV, nous retrouvons une modification des concentrations sanguines de certaines cytokines régulant la réponse immunitaire innée au pic attendu à 6 heures, par rapport au dosage réalisé la veille de l'intervention.

L'évolution moyenne de l'ensemble des cytokines de la réponse innée entre J-1 et H+6 diminuait de 41% dans le groupe MAV contre une augmentation moyenne de 28% dans le groupe anévrisme, mais cette variation n'était pas significative ( $p = 0,156$ , figure 4A). Entre J-1 et H+24, cette différence est légèrement plus importante avec une diminution de 58% des cytokines du groupe MAV contre une augmentation moyenne de 41% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,194$ , figure 4B).

A H+6, les patients du groupe MAV avaient une diminution de 25% du TNF- $\alpha$  par rapport à J-1, contre une majoration de 4% dans le groupe anévrisme ( $p < 0,05$ , figure 3A) et une diminution de l'IL-1 $\beta$  de 163% dans le groupe MAV contre une diminution de 4% dans le groupe anévrisme ( $p < 0,05$ , figure 5A).

La concentration d'IL-6 entre J-1 et H+6 était majorée dans les deux groupes. La différence de concentration était plus importante dans le groupe MAV avec une majoration de 223% contre 77% dans le groupe anévrisme, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,07$ , figure 5A).

On observe également une tendance à la majoration de l'IL-10 de plus de 54% entre J-1 et H+6 dans le groupe MAV contre une majoration de 2% dans le groupe anévrisme, mais ce résultat n'était pas significativement différent entre les deux groupes ( $p = 0,11$ , figure 5A).

Entre J-1 et H+6, les concentrations d'IL-12p70 et d'INF- $\gamma$  étaient diminuées dans les deux groupes, sans qu'il n'y ait de différence statistique. L'IL-12p70, diminuait de 94% dans le groupe MAV contre 17% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,18$ , figure 3A) et pour l'INF- $\gamma$ , une diminution de 38% chez les MAV contre 14% pour les anévrismes ( $p = 0,26$ , figure 5A).

Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre la variation des dosages de cytokines entre J-1 et H+6 et la durée de l'anesthésie (Figure annexe).

A H+24, nous n'avons pas noté de différence significative de la variation de la concentration des cytokines de la réponse immunitaire innée en dehors de l'IL-12p70.

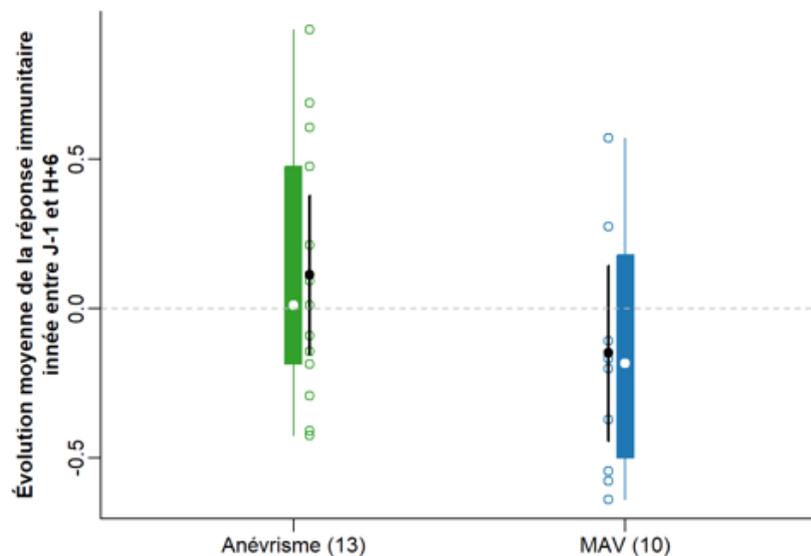
En effet, les patients du groupe MAV avaient une diminution significative de 73% de l'IL-12p70 par rapport à J-1 contre une majoration de 2% dans le groupe anévrisme ( $p < 0,05$ , figure 5B).

La concentration de TNF- $\alpha$  était diminuée de 14% dans le groupe MAV, alors qu'elle était majorée de 4% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,06$ , figure 5B).

L'évolution de la concentration d'IL-1 $\beta$  et d'INF- $\gamma$  à H+24 était diminuée dans les deux groupes, de 90% chez les MAV contre 31% chez les anévrismes ( $p = 0,54$ , figure 3B) pour l'IL-1 $\beta$ , et pour l'INF- $\gamma$  de 23% chez les MAV contre 7% chez les anévrismes ( $p = 0,25$ , figure 5B).

Les concentrations d'IL-6 et d'IL-10 étaient majorées dans les deux groupes entre J-1 et H+24, de 163% dans le groupe MAV contre 58% chez les anévrismes pour l'IL-6 ( $p = 0,20$ , figure 5B) et pour l'IL-10 de 4% dans le groupe MAV contre 12% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,63$ , figure 5B).

**Figure 4 : Boxplots de l'évolution moyenne de la réponse immunitaire innée en fonction de la procédure d'embolisation**



**Figure 4A : Boxplot de l'évolution moyenne de la réponse immunitaire innée entre J-1 et H+6 en fonction de la procédure d'embolisation.**

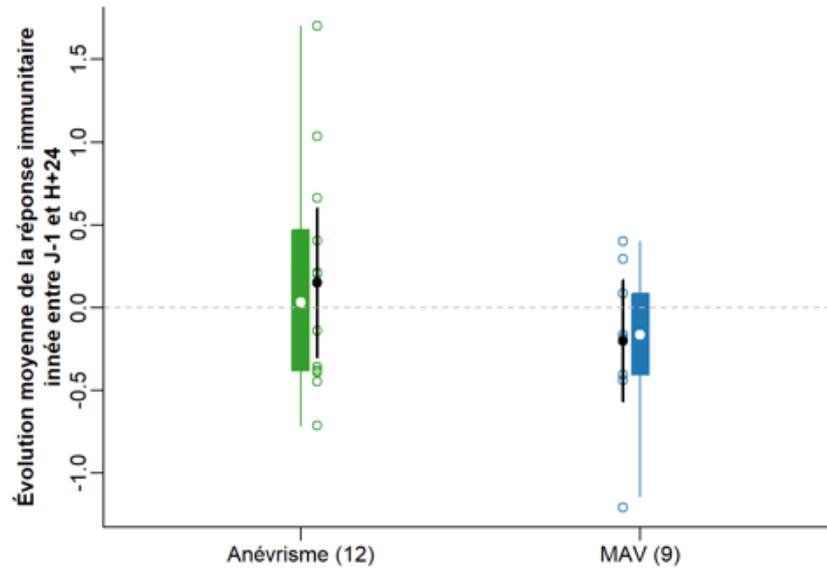


Figure 4B : Boxplot de l'évolution moyenne de la réponse immunitaire innée entre J-1 et H+24 en fonction de la procédure d'embolisation.

Les anévrismes sont représentés en vert et les MAV sont représentées en bleu. Le point blanc est la médiane et les rectangles colorés les distances interquartiles. Les points ouverts colorés sont les données. Les points fermés et segments noirs sont les moyennes et les intervalles de confiance à 95%.

Figure 5 : Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire innée en fonction de la procédure d'embolisation

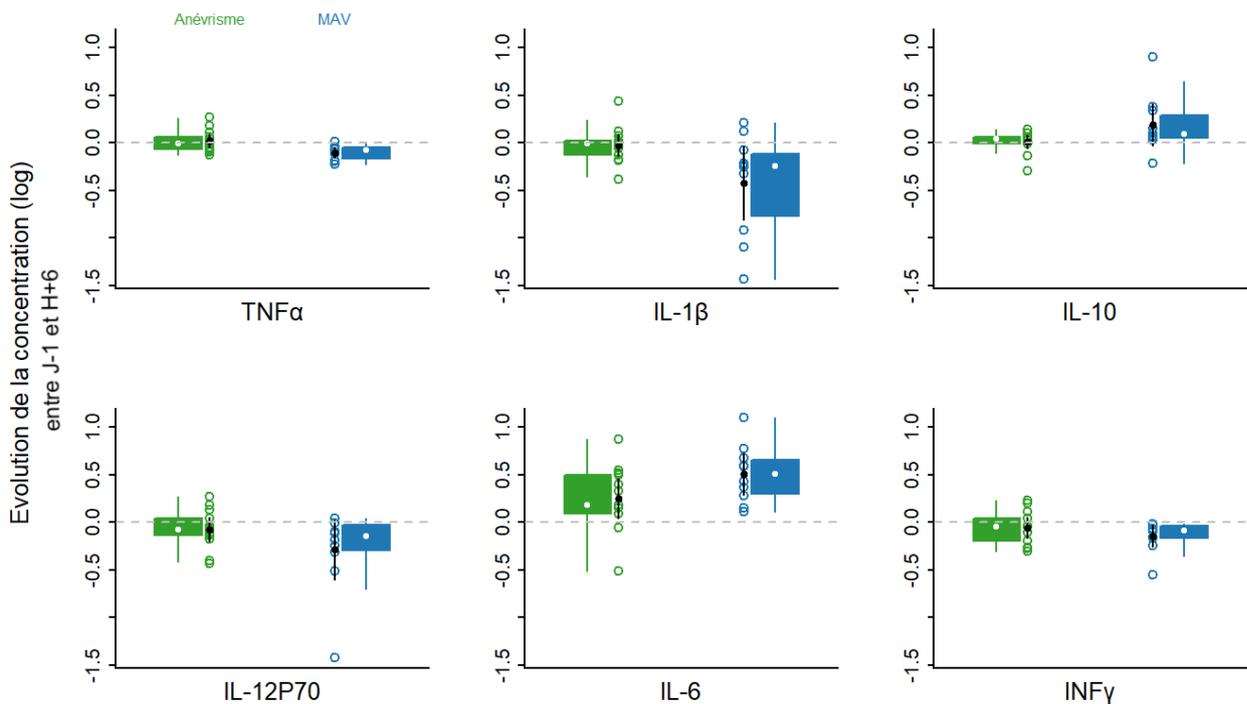
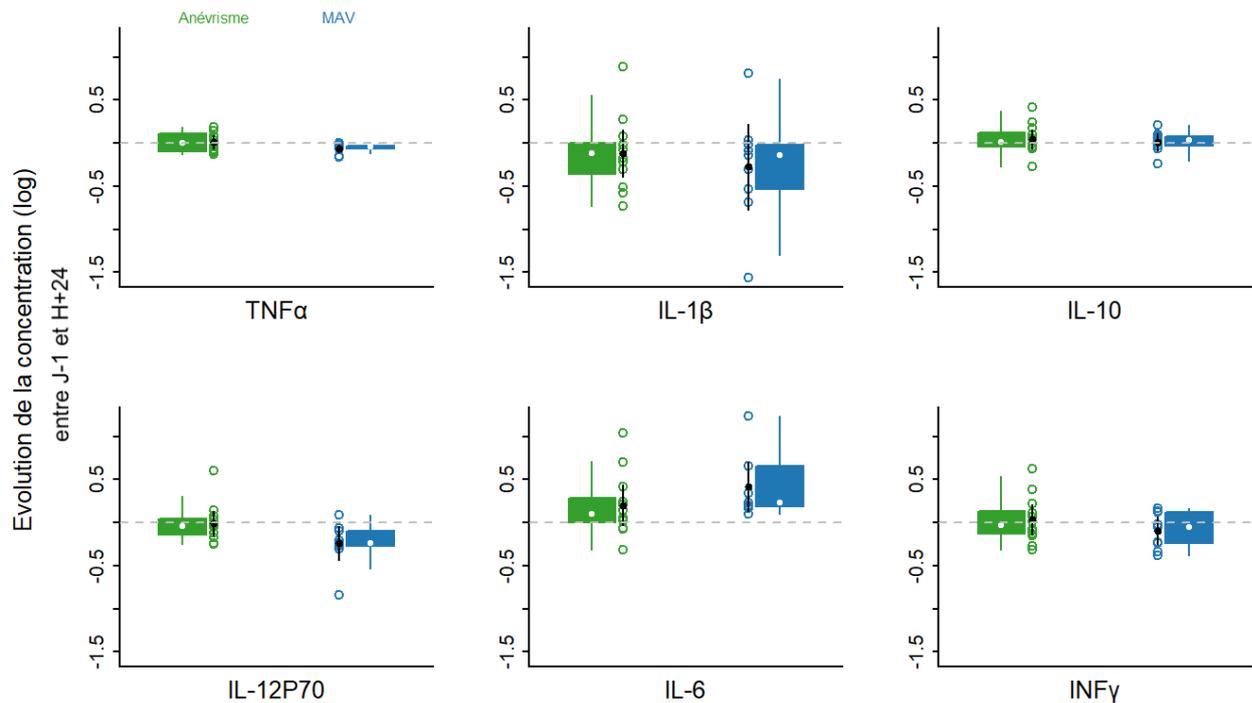


Figure 5A : Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire innée entre J-1 et H+6 en fonction de la procédure d'embolisation.



**Figure 5B :** Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire innée entre J-1 et H+24 en fonction de la procédure d'embolisation.

Les anévrismes sont représentés en vert et les MAV sont représentées en bleu. Le point blanc est la médiane et les rectangles colorés les distances interquartiles. Les points ouverts colorés sont les données. Les points fermés et segments noirs sont les moyennes et les intervalles de confiance à 95%.

### III.6.2. Cytokines de la réponse immunitaire adaptative

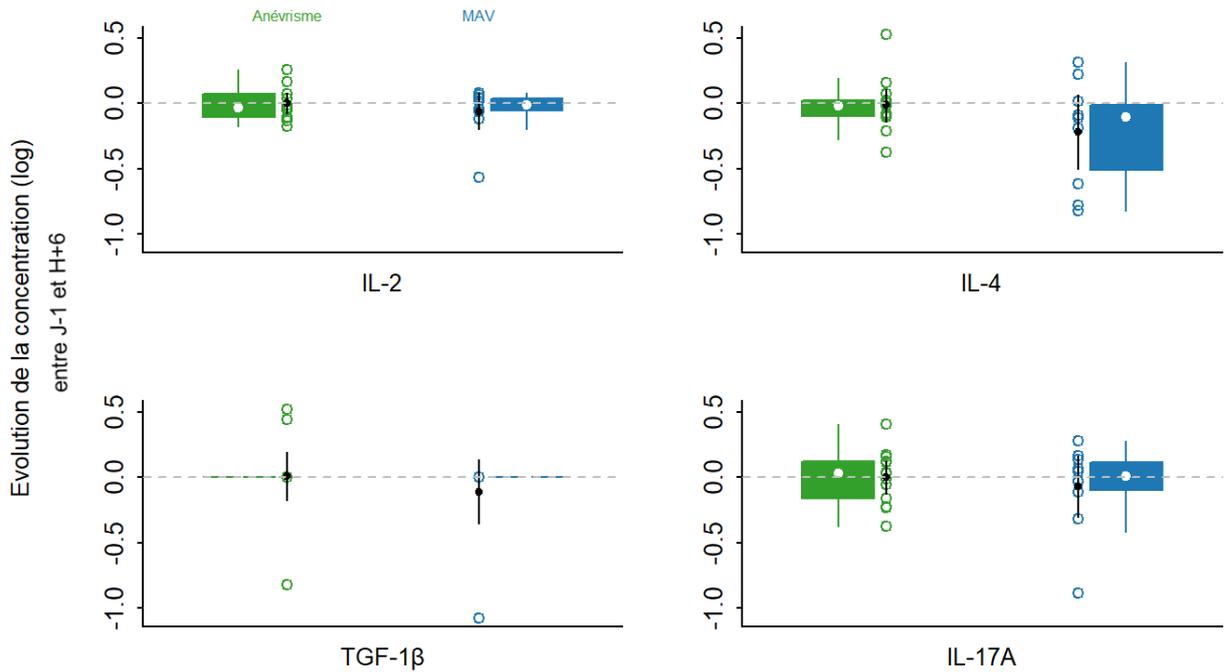
Il n'y avait pas de différence significative concernant l'évolution des cytokines de la réponse adaptative entre les deux groupes que ce soit entre J-1 et H+6 ou J-1 et H+24.

A H+6 et H+24, les variations de moyennes de l'IL-2 et de l'IL-17a étaient faibles, de l'ordre de moins de 15% par rapport au dosage de J-1.

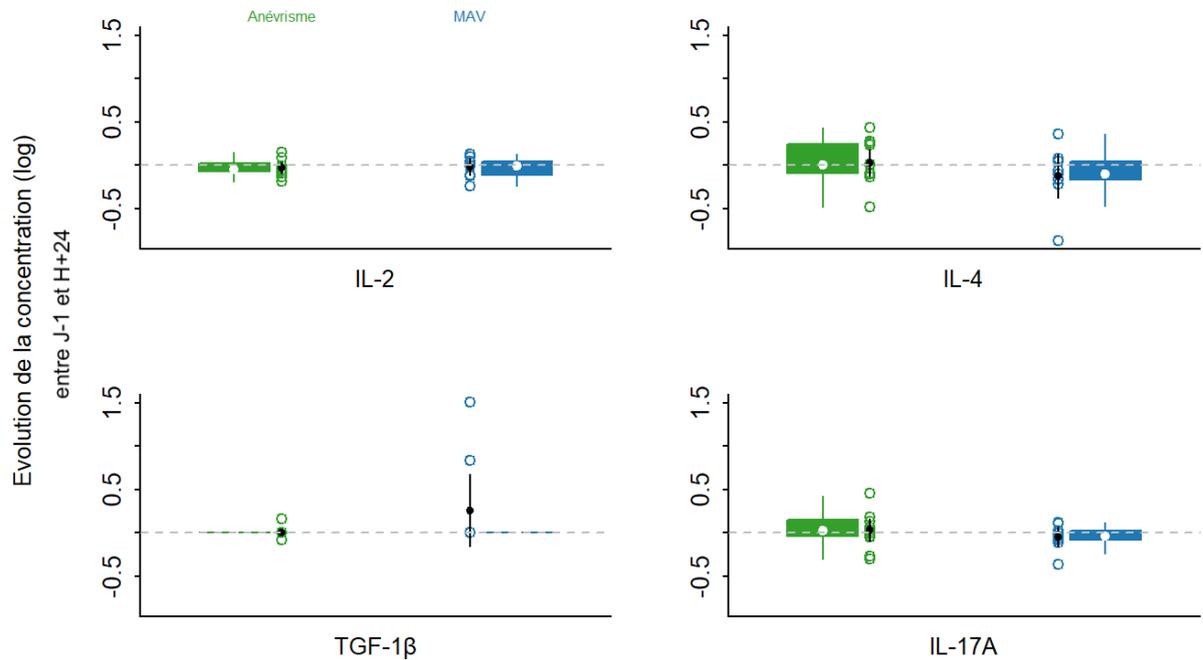
Entre J-1 et H+6, l'IL-4 diminuait dans les groupes, de 62% dans le groupe MAV et de 2% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,17$ , figure 6A). Le TGF- $1\beta$  diminuait de 28% dans le groupe MAV alors qu'il augmentait de 2% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,40$ , figure 6A). Ce résultat est très probablement lié au fait qu'un seul patient du groupe MAV présentait une diminution importante de la concentration du TGF- $1\beta$ , tous les autres patients ne présentaient pas de variation.

A H+24, la concentration d'IL-4 augmentait dans les deux groupes par rapport au dosage de J-1, avec une majoration de 31% dans le groupe MAV contre 7% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,43$ , figure 6B). Le TGF- $\beta 1$  était majoré de 81% dans le groupe MAV contre seulement 2% dans le groupe anévrisme ( $p = 0,20$ , figure 6B), de la même manière, ce résultat est probablement lié aux variations d'uniquement deux patients du groupe MAV.

**Figure 6 : Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire adaptative en fonction de la procédure d'embolisation**



**Figure 6A :** Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire adaptative entre J-1 et H+6 en fonction de la procédure d'embolisation.



**Figure 6B :** Boxplots de l'évolution de la réponse immunitaire adaptative entre J-1 et H+24 en fonction de la procédure d'embolisation.

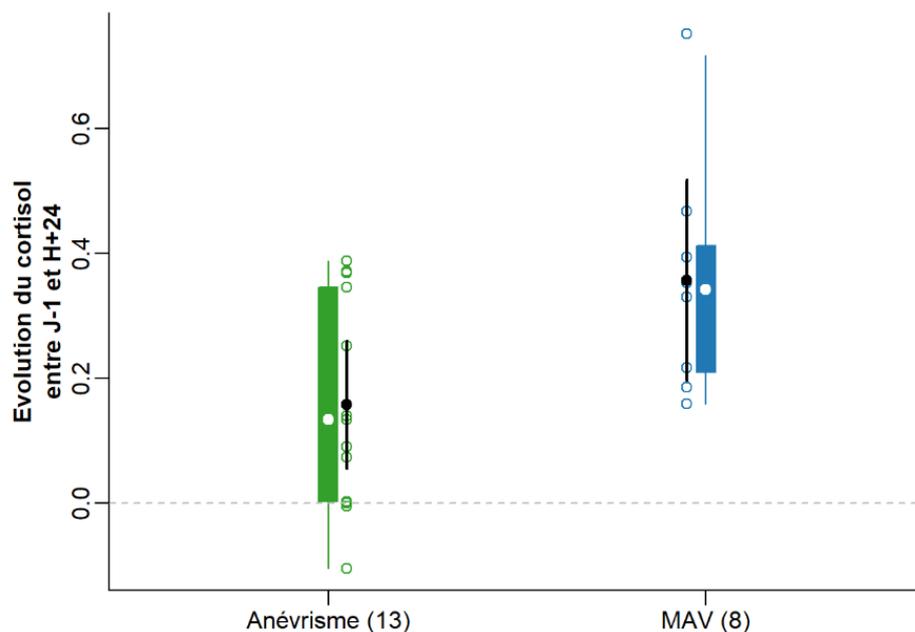
Les anévrismes sont représentés en vert et les MAV sont représentées en bleu. Le point blanc est la médiane et les rectangles colorés les distances interquartiles. Les points ouverts colorés sont les données. Les points fermés et segments noirs sont les moyennes et les intervalles de confiance à 95%.

### III.6.3. Cortisol

Trois patients du groupes MAV avaient reçu une corticothérapie entre les deux dosages de la cortisolémie. Pour rappel, un de ces patients n'avait pas eu de dosage à H+24 pour cause d'hospitalisation en réanimation.

La concentration de cortisol entre J-1 et H+24 était significativement majorée de 129% chez les patients du groupe MAV contre seulement 44% dans le groupe anévrisme ( $p < 0,05$ , figure 7). Ce résultat reste significatif même si l'on ne considère pas les 3 patients ayant reçu une corticothérapie per-intervention, dans ce cas, la majoration était de 99% dans le groupe MAV ( $p < 0,05$ ).

**Figure 7 : Boxplot de l'évolution du cortisol entre J-1 et H+24 en fonction de la procédure d'embolisation**



Les anévrismes sont représentés en vert et les MAV sont représentées en bleu. Le point blanc est la médiane et les rectangles colorés les distances interquartiles. Les points ouverts colorés sont les données. Les points fermés et segments noirs sont les moyennes et les intervalles de confiance à 95%.

### III.6.4. Formule sanguine

Entre J-1 et H+24, on observe une augmentation significative des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles dans le groupe MAV (+41% vs +2%,  $p < 0,05$  et +86% vs +38%,  $p < 0,05$ , figure 8).

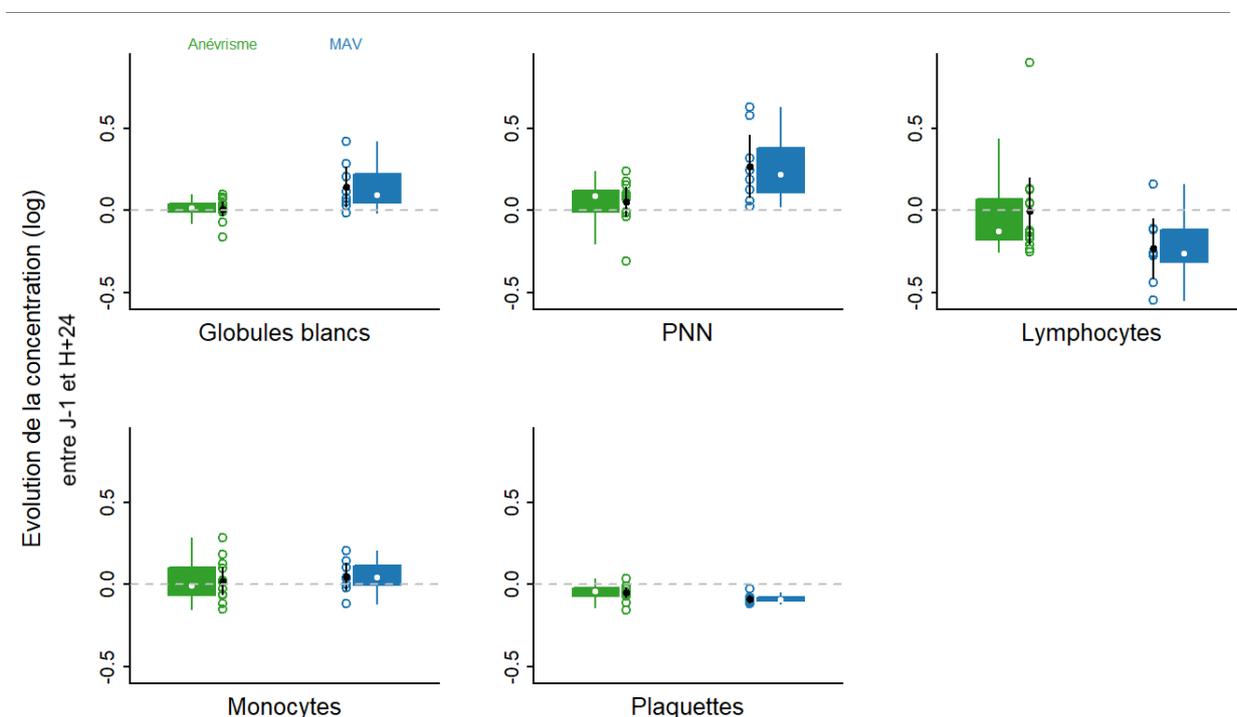
Ces résultats sont pertinents cliniquement avec en moyenne l'apparition d'une hyperleucocytose dans le groupe MAV (10,56 G/L [8,03 - 13,09]) à prédominance de polynucléaires neutrophiles (8,29 G/L [5,41 - 11,17]), alors que les valeurs sont normales dans le groupe anévrisme (tableau 6).

En revanche, les lymphocytes étaient diminués de 69% dans le groupe MAV alors qu'il n'y avait pas d'évolution pour le groupe anévrisme ( $p = 0,08$ ). Ce résultat n'était certes pas statistiquement différent, mais il existait une lymphopénie avec en moyenne 1,37 G/L (0,87 ; 1,87) dans le groupe MAV vs 2,58 G/L (-0,28 ; 5,44) dans le groupe anévrisme (tableau 6).

On note également une diminution significative du nombre de plaquettes dans le groupe MAV par rapport au groupe anévrisme (-23% vs -12%,  $p < 0,05$ ), sans qu'il n'y ait de thrombopénie.

La variation des monocytes dans les deux groupes était inférieure à 15% par rapport au dosage de J-1.

**Figure 8 : Boxplots de l'évolution des globules blancs, PNN, lymphocytes, monocytes et plaquettes entre J-1 et H+24 entre J-1 et H+6 en fonction de la procédure d'embolisation**



Les anévrismes sont représentés en vert et les MAV sont représentées en bleu. Le point blanc est la médiane et les rectangles colorés les distances interquartiles. Les points ouverts colorés sont les données. Les points fermés et segments noirs sont les moyennes et les intervalles de confiance à 95%.

**Tableau 6 : Données biologiques à H+24**

<i>Variable biologiques H+24</i>	<i>Total (n=23)</i>	<i>Anévrisme (n=13)</i>	<i>MAV (n=9)</i>	<i>p test</i>
<b>Biologie H+24</b>				
<i>Globules blancs* (G/L)</i>	8,98 (6,53 ; 11,43)	7,90 (6,14 ; 9,66)	10,56 (8,03 ; 13,09)	0,017
<i>Plaquettes* (G/L)</i>	248 (180 ; 316)	264 (194 ; 334)	225 (163 ; 287)	0,184
<i>Lymphocytes* (G/L)</i>	2,06 (-0,17 ; 4,29)	2,58 (-0,28 ; 5,44)	1,37 (0,87 ; 1,87)	0,175
<i>Polynucléaires neutrophiles* (G/L)</i>	6,62 (4,03 ; 9,21)	5,37 (3,90 ; 6,84)	8,29 (5,41 ; 11,17)	0,018
<i>Monocytes* (G/L)</i>	0,70 (0,42 ; 0,98)	0,64 (0,44 ; 0,84)	0,77 (0,42 ; 1,12)	0,343
<i>Cortisol* (µg/dL)</i>	13,02 (7,59 ; 18,45)	10,56 (7,04 ; 14,08)	16,58 (10,7 ; 22,46)	0,018

## IV. Discussion

---

L'embolisation d'une MAV par un implant d'embolisation liquide contenant du DMSO entraîne une tendance à la baisse des concentrations sanguines des cytokines régulant la réponse immunitaire innée 6h après l'injection de l'implant d'embolisation.

A notre connaissance, cette étude est la première à étudier les effets *in vivo* du DMSO chez des patients bénéficiant d'une embolisation programmée de malformation artérioveineuse cérébrale.

D'un point de vue épidémiologique, notre population d'étude est assez caractéristique des patients atteints de ces pathologies : ils sont plutôt jeunes et ont peu de comorbidités (28,54). Les dosages de référence des cytokines étaient similaires dans les deux groupes la veille de l'intervention, rendant l'exploitation des données réalisable.

Les patients inclus dans ce protocole étaient indemnes de tout processus infectieux ou inflammatoire aigu, ce qui nous permet de supposer que leur statut immunologique était normal.

A l'état d'homéostasie, les cytokines sont présentes en très faibles quantités, voire indosables dans le plasma (11,55,56). De nombreuses études retrouvent un lien entre sécrétion de cytokines et maladie inflammatoire (57,58).

Chez les patients inclus dans notre étude, le dosage réalisé la veille de l'intervention, soit à l'état basal, retrouve des taux sériques faibles de cytokines, mais présents et à des valeurs sub-normales (par exemple, la valeur normale de l'IL-6 est inférieure à 10 pg/mL (56)). La présence de cytokines plasmatiques à l'état basal chez ces patients peut nous laisser supposer qu'il existerait un état inflammatoire chronique *a minima*, possiblement lié à la présence d'un anévrisme ou d'une malformation artérioveineuse indifféremment.

Les résultats préliminaires de notre étude mettent en évidence des différences quant à l'évolution des concentrations de cytokines entre la veille de l'intervention et les différents temps en postopératoire entre les deux groupes. Au vu de nos résultats, il semblerait que la présence du DMSO dans les implants d'embolisation liquides pourrait induire une diminution de la concentration de certaines des cytokines de la réponse neuro-inflammatoire (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12) (39,40,42–50,52).

Même si nous ne retrouvons pas de différence statistique pour la plupart des évolutions de cytokines, il semble y avoir tout de même une tendance à la diminution des cytokines de l'immunité innée (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12p70 et INF- $\gamma$ ) pour le groupe MAV au cours du temps.

Au sein du groupe anévrisme, les variations de dosage semblent plutôt limitées avec rarement plus de 20% de différence entre J-1 et H+6. De plus, dans ce groupe, il existe une hétérogénéité d'évolution pour chaque patient, alors que dans le groupe MAV, les variations semblent être plus homogènes avec une tendance nette à la diminution.

A contrario, l'IL-6 et l'IL-10 tendent plutôt à la majoration, et ce au sein des deux groupes, avec des majorations particulièrement importantes pour l'IL-6 dont la concentration est plus que

triplée entre J-1 et H+6 dans le groupe MAV, ce qui ne coïncide pas avec les données de la littérature étudiant l'effet du DMSO *in vitro* (39,44,45).

Dans un contexte d'agression cérébrale aiguë, les cellules de l'immunité innée, sécrètent en forte abondance les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- $\alpha$  ou l'INF-1 $\beta$  (11,14,21,57). Si l'on considère une intervention telle qu'une embolisation d'anévrisme ou de MAV comme une agression cérébrale, les cytokines pro-inflammatoires que nous avons dosées (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6) devraient toutes évoluer à la hausse. Dans notre étude, nous retrouvons effectivement une majoration de l'IL-6, mais une diminution de toutes les autres cytokines de l'immunité innée, ce qui nous permet de penser qu'un élément de la procédure d'embolisation de MAV pourrait avoir un effet sur la neuro-inflammation et donc un effet immunomodulateur.

Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que nous n'avons pas retrouvé de diminution du nombre de monocytes, cellules fortement sécrétrices d'IL-6 (58), alors que Elisia *et al.* (45) retrouvait une cytotoxicité sur les monocytes avec des concentrations de DMSO à 1%. Dans cette étude, l'effet du DMSO avait été étudié en contexte infectieux (exposition à l'*Escherichia Coli*), alors que nos patients étaient indemnes de toute manifestation infectieuse.

De la même manière, dans l'étude de Xing *et al.*, en l'absence de costimulation par du LPS, les auteurs ne retrouvaient pas d'effet sur la concentration d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  avec le DMSO seul (59). Dans cette étude, la présence de LPS et de DMSO entraînait une majoration de la sécrétion de l'IL1 $\beta$ , sans retrouver d'effet sur la sécrétion d'IL6 et de TNF- $\alpha$ , ce qui ne correspond pas à nos résultats, réalisés chez des patients en dehors de tout processus infectieux.

Une autre explication à cette différence entre les données *in vitro* et *in vivo* concernant l'IL-6 pourrait être la présence de l'inflammation liée à la ventilation mécanique. Des études retrouvent une majoration de la sécrétion de cytokines en fonction de la durée de ventilation mécanique (60,61). Ces auteurs retrouvent, une majoration globale des cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1) dès 5h de ventilation mécanique. Cependant, l'équipe de Wrigge *et al.*, ne retrouvait pas d'effet de la ventilation mécanique de courte durée sur la sécrétion de cytokines, notamment l'IL-6 ou l'IL-10 (62). Pour ce qui est de notre étude, nous n'avons pas retrouvé de lien statistique entre les variations de cytokines et la durée de l'anesthésie (calculée à partir de l'induction, jusqu'à l'extubation). L'ensemble de ces données nous permet de penser que la durée de l'anesthésie n'influe que très peu sur l'évolution des concentrations de cytokines.

Holthaus *et al.* ont prouvé que la présence de DMSO induisait une toxicité sur les LT CD4+, associée à une diminution de la production de l'IL-4 et de l'IL17a, sans effet pour la sécrétion de l'INF- $\gamma$  (47). Dans l'étude de Lin *et al.*, l'influence du DMSO sur la prolifération des cellules T induisait une diminution de la sous population des LTh1 entraînant une diminution de la sécrétion d'INF- $\gamma$ . Cependant il n'y avait pas d'effet sur la sous population LTh2, et donc sur la sécrétion d'IL-4 (46).

Nous n'avons pas retrouvé dans cette étude de différence statistiquement significative concernant les lymphocytes. D'un point de vue clinique l'apparition d'une lymphopénie dans le groupe MAV peut être considérée comme un signal immunologique majeur, d'autant plus

qu'il a été prouvé dans la littérature que la lymphopénie était un facteur de risque de morbimortalité, entre autre d'infection secondaire, chez les patients admis en réanimation (63,64). Nous n'avons pas étudié dans ce travail les sous populations lymphocytaires, ce qui reste une piste à développer dans le cadre d'une étude ultérieure. En effet cette analyse permettrait de mettre en corrélation la variation des différentes cytokines avec une possible variation des sous populations lymphocytaires impliquées dans les voies de la neuro-inflammation (14,19,20). Par exemple, après une agression cérébrale, la sous population LTh1 sécrète normalement des cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-2, le TNF- $\alpha$  et l'INF- $\gamma$ . A part l'absence d'évolution de l'IL-2, nous avons retrouvé une diminution du TNF- $\alpha$  et de l'INF- $\gamma$ , qui pourrait être en relation avec cette lymphopénie. La diminution des taux sériques de ces cytokines pro-inflammatoires pourrait donc empêcher le recrutement des cellules de l'immunité, ce qui pourrait expliquer la lymphopénie retrouvée dans le groupe MAV.

En ce qui concerne l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles retrouvée dans le groupe MAV, elle pourrait être liée à la sécrétion plus importante d'IL-6 (10,55).

Dans toutes les études précédemment citées (45–47,59), les résultats montraient une forte diminution des concentrations de cytokines *in vitro*, mais les cellules étaient directement mises en contact avec du DMSO à concentration variable, contrairement à ce travail qui étudie l'effet du DMSO sur le système immunitaire en conditions *in vivo*, au cours d'une procédure de radiologie interventionnelle. Cette différence peut expliquer que les variations que nous avons trouvées sont relativement faibles.

Dans les différents travaux étudiant l'effet du DMSO sur le système immunitaire (44,45,48,59) la concentration du DMSO est rapportée ; or, dans notre étude, il est impossible de mesurer exactement quelle est la quantité de DMSO au contact des cellules cérébrales.

Les équipes de Klooverpris et de Abreu Costa (48,65) suggèrent que le temps d'exposition au DMSO aurait un effet immunosuppresseur plus important que la concentration en elle-même. Selon les études ayant étudié la pharmacocinétique et le métabolisme du DMSO (66,67), la demi-vie du DMSO chez l'homme est d'environ 15h. L'élimination est essentiellement rénale (jusqu'à 60%), et l'élimination complète du DMSO pourrait être totale qu'après 15 jours. Il est important cependant de préciser que la dose de DMSO administrée atteint jusqu'à 210 mg dans l'étude de Layman *et al.* (66), alors que la dose de DMSO utilisée dans les implants d'embolisation liquide est probablement minime.

Bien que nos résultats diffèrent de certaines données de la littérature, nous retrouvons des variations de production de cytokines plasmatiques *in vivo*, avec une tendance générale plutôt à la baisse. Cela pourrait signifier qu'il existerait probablement un état de « micro-immunosuppression » car la grande majorité des cytokines dont la concentration semble être à la baisse sont des cytokines pro-inflammatoires, sensées activer la réponse inflammatoire.

Une des hypothèses que nous pouvons émettre sur l'action du DMSO sur la neuro-inflammation pourrait être une inhibition des cellules gliales et astrocytaires, les macrophages, les cellules dendritiques et endothéliales (68). Cellules qui dans des conditions normales sécrètent l'IL-6, l'IL-12, l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ . Les PNN recrutés par l'IL-6 seraient inhibés par la

présence du DMSO, et donc ne secrèteraient pas à leur tour les cytokines sus-citées, bloquant ainsi de manière précoce la cascade de la neuro-inflammation.

Il convient de noter qu'au sein du groupe MAV, trois patients présentent des variations extrêmes des dosages de pour l'IL-1 $\beta$ , l'IL-10, l'IL-12p70 et l'INF- $\gamma$ , avec une diminution importante de leur concentration en post opératoire. Après vérification des dossiers cliniques, deux de ces patients ayant des diminutions très importantes de ces cytokines à H+6, ont présenté des complications en post opératoire (1 patient ayant eu un déficit moteur à H+24, non présent à l'admission, et un patient ayant été hospitalisé en réanimation peu de temps avant la visite H+24). D'après les données de la littérature (11,14,21,57,69), ces patients devraient donc avoir des variations nettement positives du fait des complications post opératoires, traduisant une agression cérébrale.

Comme retrouvé dans la littérature, nous avons également mis en évidence une augmentation significative de la sécrétion de cortisol dans le groupe MAV, qui pourrait aggraver l'éventuelle inhibition des mécanismes de neuro-inflammation (53). En effet, les glucocorticoïdes inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- $\alpha$ , l'IL-12 et l'IL-1 $\beta$  (70). Grâce à cette modulation de la production de cytokines inflammatoires, les glucocorticoïdes influencent le trafic des cellules immunitaires en supprimant les augmentations des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales médiées par le TNF- $\alpha$ , et en inhibant les fonctions activatrices des neutrophiles (14). Ils influencent aussi la biologie des cellules T en entraînant la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules T helper 2 (TH2) et en bloquant le développement des TH1 (70). Le cortisol aurait également pour effet de bloquer la sortie des lymphocytes du tissu lymphoïde et donc leur activation (71).

Malgré des premiers résultats plutôt encourageants, il faut souligner qu'il s'agit d'une étude monocentrique. Nous avons également à ce stade des résultats préliminaires sur une population de faible effectif, avec un probable manque de puissance statistique. Beaucoup de cytokines ont un effet de tendance, lorsque l'on compare visuellement les moyennes, il existe des différences importantes, sans qu'il y ait de différence significative (IL-6 à H+6 et H+24, IL-10, IL-12p70, IL-4 à H+6 et TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$  à H+24), ce qui peut être lié au manque d'effectif. Nous devons également rappeler que ce travail représente une analyse intermédiaire précoce de l'étude principale PROCESS, dans laquelle il est prévu d'inclure au total 39 patients dans chaque groupe, ce qui permettra d'augmenter la puissance des résultats.

Trois patients du groupes MAV ont reçu une corticothérapie au cours de la procédure. Nous n'avons pas exclu ces patients en cours de protocole, ce qui peut représenter un biais à nos résultats.

Enfin, concernant l'analyse statistique, nous avons réalisé beaucoup de tests, ce qui entraîne une inflation du risque alpha.

Le choix de réaliser des boxplots peut-être discuté car il ne prend pas en compte l'importance et le poids de chaque cytokine. De même, cette représentation, ne tient pas compte de la cinétique de temporalité ; en effet, toutes les cytokines ne sont pas sécrétées aux mêmes temps de la réaction inflammatoire (72).

## V. Conclusion

---

Les résultats préliminaires de cette étude pilote sur l'effet immunomodulateur du DMSO dans le cadre d'une embolisation de MAV montrent que le DMSO pourrait altérer la réponse immune et en particulier la réponse innée avec une diminution globale des concentrations de cytokines pro-inflammatoires 6 heures après la procédure d'embolisation. Ce résultat pourrait expliquer le constat clinique qui a mené à la réalisation de cette étude, à savoir que les patients hospitalisés en réanimation à l'issue d'une embolisation de MAV auraient tendance à présenter des complications infectieuses plus sévères que les autres patients neurolésés de réanimation.

## Références bibliographiques

---

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. sept 2017;50(3):1700582.
2. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauterive S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. févr 2018;37(1):83-98.
3. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):888-906.
4. Marjanovic N, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. Pneumopathie chez le patient cérébrolésé. 2019.
5. Busl KM. Nosocomial Infections in the Neurointensive Care Unit. *Neurosurg Clin N Am*. avr 2018;29(2):299-314.
6. Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, Roquilly A, Rondeau N, Lepelletier D, et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2014;33(5):823-30.
7. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Impact Of Nosocomial Infectious Complications After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 1 janv 2008;62(1):80-7.
8. Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *Br J Surg*. 7 déc 2005;77(2):204-7.
9. Shim R, Wong C. Ischemia, Immunosuppression and Infection—Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci*. 5 janv 2016;17(1):64.
10. Kossmann T, Hans VHJ, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, et al. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock*. nov 1995;4(5):311-7.
11. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease: The role of inflammation in CNS. *Br J Pharmacol*. janv 2006;147(S1):S232-40.
12. Sharma R, Shultz SR, Robinson MJ, Belli A, Hibbs ML, O'Brien TJ, et al. Infections after a traumatic brain injury: The complex interplay between the immune and neurological systems. *Brain Behav Immun*. juill 2019;79:63-74.
13. Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Hahn A, et al. The Temporal Profile of Inflammatory Markers and Mediators in Blood after Acute Ischemic Stroke Differs Depending on Stroke Outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(1):85-92.
14. Bouras M, Asehnoune K, Roquilly A. Immune modulation after traumatic brain injury. *Front Med*. 1 déc 2022;9:995044.
15. Needham EJ, Helmy A, Zanier ER, Jones JL, Coles AJ, Menon DK. The immunological response to traumatic brain injury. *J Neuroimmunol*. juill 2019;332:112-25.
16. Laird MD, Shields JS, Sukumari-Ramesh S, Kimbler DE, Fessler RD, Shakir B, et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4: HMGB1-TLR4 Signaling Promotes Brain Edema after TBI. *Glia*. janv 2014;62(1):26-38.
17. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell*

Biol. févr 2009;19(2):43-51.

18. Huber-Lang M, Kovtun A, Ignatius A. The role of complement in trauma and fracture healing. *Semin Immunol.* févr 2013;25(1):73-8.
19. Członkowska A, Cyrta B, Korlak J. Immunological observations on patients with acute cerebral vascular disease. *J Neurol Sci.* nov 1979;43(3):455-64.
20. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, Amin A, Issel BW, Wagner FC. Impairment of helper T-cell function and lymphokine-activated killer cytotoxicity following severe head injury. *J Neurosurg.* nov 1991;75(5):766-73.
21. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* oct 2005;6(10):775-86.
22. Kaplan HA, Aronson SM, Browder EJ. Vascular Malformations of the Brain: An Anatomical Study. *J Neurosurg.* sept 1961;18(5):630-5.
23. Chen W, Choi EJ, McDougall CM, Su H. Brain Arteriovenous Malformation Modeling, Pathogenesis, and Novel Therapeutic Targets. *Transl Stroke Res.* juin 2014;5(3):316-29.
24. Hino A, Fujimoto M, Iwamoto Y, Takahashi Y, Katsumori T. An adult case of recurrent arteriovenous malformation after “complete” surgical excision: a case report. *Surg Neurol.* août 1999;52(2):156-9.
25. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain Arteriovenous Malformation Pathogenesis: A Response-to-Injury Paradigm. Zhang J, Colohan A, éditeurs. *Intracerebral Hemorrhage Res.* 2011;111:83-92.
26. Osburn JW, Reynolds MR, Barrow DL. Arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:25-9.
27. Chen CJ, Ding D, Derdeyn CP, Lanzino G, Friedlander RM, Southerland AM, et al. Brain arteriovenous malformations: A review of natural history, pathobiology, and interventions. *Neurology.* 17 nov 2020;95(20):917-27.
28. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis: Clinical article. *J Neurosurg.* févr 2013;118(2):437-43.
29. Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:15-24.
30. Shaligram SS, Winkler E, Cooke D, Su H. Risk factors for hemorrhage of brain arteriovenous malformation. *CNS Neurosci Ther.* oct 2019;25(10):1085-95.
31. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, Kummer R von, Al-Shahi Salman R, Kim H, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* juill 2020;19(7):573-81.
32. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, O’Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* mars 1988;68(3):352-7.
33. Fukuda K, Majumdar M, Masoud H, Nguyen T, Honarmand A, Shaibani A, et al. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages. *J NeuroInterventional Surg.* juill 2017;9(7):664-8.
34. Szczerbo-Trojanowska M. Onyx® in endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations – a review. *Pol J Radiol.* 2013;78(3):35-41.
35. Commission Nationale d’Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, Avis du 13 avril 2021, concernant l’Onyx LES, implant d’embolisation liquide.
36. Vollherbst DF, Chapot R, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Glue, Onyx, Squid or PHIL? Liquid Embolic Agents for the Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Clin Neuroradiol.* mars 2022;32(1):25-38.

37. Siekmann R. Basics and Principles in the Application of Onyx LD Liquid Embolic System in the Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Interv Neuroradiol.* oct 2005;11(1\_suppl):131-40.
38. Avis Sur Les Dispositifs Médicaux Onyx Implant d'embolisation liquide Renouvellement d'inscription Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 8 juin 2021.
39. Huang SH, Wu CH, Chen SJ, Sytwu HK, Lin GJ. Immunomodulatory effects and potential clinical applications of dimethyl sulfoxide. *Immunobiology.* mai 2020;225(3):151906.
40. Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *Neurourol Urodyn.* sept 2017;36(7):1677-84.
41. Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol.* 1 févr 2005;39(1):73-7.
42. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol.* avr 2003;65(7):1035-41.
43. Kollerup Madsen B, Hilscher M, Zetner D, Rosenberg J. Adverse reactions of dimethyl sulfoxide in humans: a systematic review. *F1000Research.* 6 août 2019;7:1746.
44. Javaid N, Patra MC, Seo H, Yasmeen F, Choi S. A Rational Insight into the Effect of Dimethyl Sulfoxide on TNF- $\alpha$  Activity. *Int J Mol Sci.* 11 déc 2020;21(24):9450.
45. Elisia I, Nakamura H, Lam V, Hofs E, Cederberg R, Cait J, et al. DMSO Represses Inflammatory Cytokine Production from Human Blood Cells and Reduces Autoimmune Arthritis. Proost P, éditeur. *PLOS ONE.* 31 mars 2016;11(3):e0152538.
46. Lin GJ, Sytwu HK, Yu JC, Chen YW, Kuo YL, Yu CC, et al. Dimethyl sulfoxide inhibits spontaneous diabetes and autoimmune recurrence in non-obese diabetic mice by inducing differentiation of regulatory T cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* janv 2015;282(2):207-14.
47. Holthaus L, Lamp D, Gavrisan A, Sharma V, Ziegler AG, Jastroch M, et al. CD4<sup>+</sup> T cell activation, function, and metabolism are inhibited by low concentrations of DMSO. *J Immunol Methods.* déc 2018;463:54-60.
48. de Abreu Costa L, Henrique Fernandes Ottoni M, dos Santos M, Meireles A, Gomes de Almeida V, de Fátima Pereira W, et al. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Decreases Cell Proliferation and TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IL-2 Cytokines Production in Cultures of Peripheral Blood Lymphocytes. *Molecules.* 10 nov 2017;22(11):1789.
49. Kloesch B, Liszt M, Broell J, Steiner G. Dimethyl sulphoxide and dimethyl sulphone are potent inhibitors of IL-6 and IL-8 expression in the human chondrocyte cell line C-28/I2. *Life Sci.* sept 2011;89(13-14):473-8.
50. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 29 oct 2019;20(21):5376.
51. Czuprynski CJ, Henson PM, Campbell PA. Effect of dimethyl sulfoxide on the in vitro and in vivo bactericidal activity of human and mouse neutrophils and mononuclear phagocytes. *Inflammation.* juin 1984;8(2):181-91.
52. Repine JE, Fox RB, Berger EM. Dimethyl sulfoxide inhibits killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun.* janv 1981;31(1):510-3.
53. Allen JP, Allen CF. The Effect Of Dimethyl Sulfoxide On Hypothalamic-Pituitary - Adrenal Function In The Rat. *Ann N Y Acad Sci.* janv 1975;243(1):325-36.
54. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral Aneurysms. *N Engl J Med.* 31 août 2006;355(9):928-39.
55. Sordillo PP, Sordillo LA, Helson L. Bifunctional role of pro-inflammatory cytokines after

- traumatic brain injury. *Brain Inj.* 28 juill 2016;30(9):1043-53.
56. Maier B, Laurer HL, Rose S, Buurman WA, Marzi I. Physiological Levels of Pro- and Anti-Inflammatory Mediators in Cerebrospinal Fluid and Plasma: A Normative Study. *J Neurotrauma.* juill 2005;22(7):822-35.
  57. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol.* févr 2021;93(2).
  58. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 28 nov 2019;20(23):6008.
  59. Xing L, Remick DG. Mechanisms of Dimethyl Sulfoxide Augmentation of IL-1 $\beta$  Production. *J Immunol.* 15 mai 2005;174(10):6195-202.
  60. Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, et al. Mechanical Ventilation with Lower Tidal Volumes and Positive End-expiratory Pressure Prevents Pulmonary Inflammation in Patients without Preexisting Lung Injury. *Anesthesiology.* 1 janv 2008;108(1):46-54.
  61. Lex D, Uhlig S. One-hit Models of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology.* 1 mai 2017;126(5):909-22.
  62. Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of Mechanical Ventilation on Release of Cytokines into Systemic Circulation in Patients with Normal Pulmonary Function. *Anesthesiology.* 1 déc 2000;93(6):1413-7.
  63. Attanasio L, Grimaldi D, Akhtar Ramiz R, Schuind S, Scolletta S, Adinolfi LE, et al. Early Lymphopenia and Infections in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage Patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* avr 2022;34(2):243-7.
  64. Adrie C, Lugosi M, Sonnevile R, Souweine B, Ruckly S, Cartier JC, et al. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Ann Intensive Care.* déc 2017;7(1):30.
  65. Kloverpris H, Fomsgaard A, Handley A, Ackland J, Sullivan M, Goulder P. Dimethyl sulfoxide (DMSO) exposure to human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) abolish T cell responses only in high concentrations and following coincubation for more than two hours. *J Immunol Methods.* avr 2010;356(1-2):70-8.
  66. Layman DL, Jacob SW. The absorption, metabolism and excretion of dimethyl sulfoxide by Rhesus monkeys. *Life Sci.* déc 1985;37(25):2431-7.
  67. Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze PE. Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxid in man and animals. *Ann N Y Acad Sci.* mars 1967;141(1 Biological Ac):85-95.
  68. Zhang C, Deng Y, Dai H, Zhou W, Tian J, Bing G, et al. Effects of dimethyl sulfoxide on the morphology and viability of primary cultured neurons and astrocytes. *Brain Res Bull.* janv 2017;128:34-9.
  69. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* oct 2016;139:136-53.
  70. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic Brain Injury and Peripheral Immune Suppression: Primer and Prospectus. *Front Neurol.* 5 nov 2015;6.
  71. Dong T, Zhi L, Bhayana B, Wu MX. Cortisol-induced immune suppression by a blockade of lymphocyte egress in traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* déc 2016;13(1):197.
  72. Janský L, Reymanová P, Kopecký J. Dynamics of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS or infected by *Borrelia*. *Physiol Res.* 2003;52(6):593-8.
  73. Zhang N, Lin Q, Jiang H, Zhu H. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index as effective predictor for in-hospital mortality of patients with cardiac arrest: a retrospective study. *BMC Emerg Med.* 26 janv 2023;23(1):7.
  74. Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: Modified Rankin Scale (mRS). *J Physiother.* oct

2022;68(4):281.

75. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* oct 1986;65(4):476-83.

## Annexes

---

### Annexe 1. Score de Charlson ajusté sur l'âge

Ce score est un index pondéré de comorbidités construit pour prédire la mortalité à un an (73).

<i>Comorbidités</i>	<i>Pondération</i>
<i>Âge en année</i>	À partir de 40 ans, chaque décennie pondère 1 point
<i>Infarctus du myocarde</i>	1
<i>Insuffisance cardiaque</i>	1
<i>Pathologie vasculaire périphérique</i>	1
<i>Maladie neuro-vasculaire</i>	1
<i>Démence</i>	1
<i>Pathologie pulmonaire chronique</i>	1
<i>Maladie ulcéreuse peptique</i>	1
<i>Pathologie hépatique peu sévère</i>	1
<i>Diabète sans complications</i>	1
<i>Diabète avec complications</i>	2
<i>Hémiplégie, paraplégie</i>	2
<i>Néphropathie modérée ou sévère</i>	2
<i>Pathologie tumorale (y compris leucémie aiguë ou chronique et lymphome)</i>	2
<i>Pathologie hépatique modérée ou sévère</i>	3
<i>Tumeur solide métastatique</i>	6
<i>VIH</i>	6

## Annexe 2. Score de Rankin modifié (mRs)

L'échelle de Rankin modifiée (mRS) est une échelle d'évaluation globale à un seul élément qui a été mise au point pour mesurer le degré d'incapacité ou de dépendance dans les activités quotidiennes des personnes ayant subi un accident vasculaire cérébral ou d'autres troubles neurologiques (74).

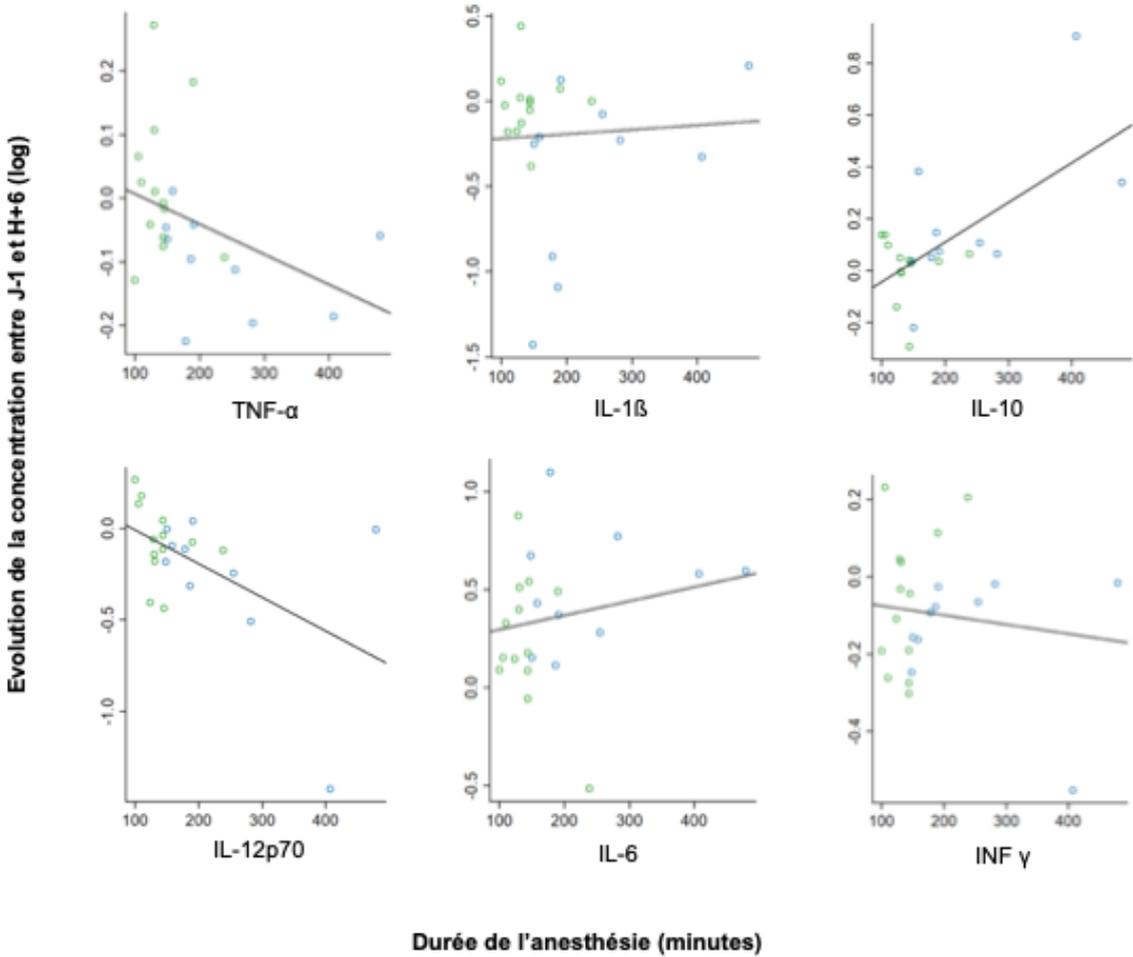
<i>Valeur</i>	<i>Symptômes</i>
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

## Annexe 3. Grade de Spetzler–Martin

Cette échelle a été développée pour évaluer le risque de complications neurologiques postopératoires après le traitement chirurgical des malformations artérioveineuses cérébrales (75).

<i>Paramètres</i>	<i>Points</i>
<i>Taille de la MAV</i>	
< 3cm	1
3-6cm	2
> 6cm	3
<i>Éloquence du parenchyme adjacent</i>	
<i>Non éloquent</i>	0
<i>Éloquent</i>	1
<i>Drainage veineux</i>	
<i>Uniquement superficiel</i>	0
<i>Profond</i>	1

**Annexe 4. Évolution de la concentration des cytokines en fonction de la durée d'anesthésie**



La concentration dépend de la durée de l'anesthésie (minutes). La couleur correspond à l'embolisation, le bleu pour le groupe MAV et le vert pour le groupe anévrisme.

## Annexe 5. Évolution des concentrations des cytokines

Cytokines	Total (n=23)	Anévrisme (n=13)	MAV (n=10)	p test
<b>Évolution des concentrations de cytokines entre J-1 et H+6</b>				
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	-0,03 (-0,15 ; 0,09)	0,02 (-0,09 ; 0,13)	-0,1 (-0,18 ; -0,02)	0,007
<i>IL-1 <math>\beta</math></i>	-0,2 (-0,62 ; 0,22)	-0,02 (-0,21 ; 0,17)	-0,42 (-0,96 ; 0,12)	0,049
<i>IL-10</i>	0,09 (-0,14 ; 0,32)	0,01 (-0,11 ; 0,13)	0,19 (-0,11 ; 0,49)	0,110
<i>IL-6</i>	0,36 (0,02 ; 0,7)	0,25 (-0,09 ; 0,59)	0,51 (0,21 ; 0,81)	0,068
<i>IL-12p70</i>	-0,17 (-0,5 ; 0,16)	-0,07 (-0,27 ; 0,13)	-0,29 (-0,72 ; 0,14)	0,177
<i>INF-<math>\gamma</math></i>	-0,09 (-0,26 ; 0,08)	-0,06 (-0,24 ; 0,12)	-0,14 (-0,3 ; 0,02)	0,264
<i>IL-17a</i>	-0,03 (-0,29 ; 0,23)	0 (-0,21 ; 0,21)	-0,07 (-0,4 ; 0,26)	0,587
<i>IL-2</i>	-0,02 (-0,18 ; 0,14)	0 (-0,13 ; 0,13)	-0,06 (-0,25 ; 0,13)	0,393
<i>IL-4</i>	-0,1 (-0,41 ; 0,21)	-0,01 (-0,22 ; 0,2)	-0,21 (-0,61 ; 0,19)	0,169
<i>TGF-1 <math>\beta</math></i>	-0,04 (-0,36 ; 0,28)	0,01 (-0,3 ; 0,32)	-0,11 (-0,45 ; 0,23)	0,407
<i>Toutes cytokines</i>	0 (-0,44 ; 0,44)	0,11 (-0,33 ; 0,55)	-0,15 (-0,56 ; 0,26)	0,156
<b>Évolution des concentrations de cytokines entre J-1 et H+24</b>				
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	-0,02 (-0,12 ; 0,08)	0,02 (-0,1 ; 0,14)	-0,06 (-0,12 ; 0)**	0,063
<i>IL-1 <math>\beta</math></i>	-0,19 (-0,71 ; 0,33)	-0,12 (-0,55 ; 0,31)	-0,28 (-0,92 ; 0,36)**	0,537
<i>IL-10</i>	0,03 (-0,12 ; 0,18)	0,05 (-0,12 ; 0,22)	0,02 (-0,11 ; 0,15)**	0,629
<i>IL-6</i>	0,3 (-0,08 ; 0,68)	0,2 (-0,17 ; 0,57)	0,42 (0,05 ; 0,79)**	0,196
<i>IL-12p70</i>	-0,11 (-0,37 ; 0,15)	-0,01 (-0,24 ; 0,22)	-0,24 (-0,5 ; 0,02)**	0,042
<i>INF-<math>\gamma</math></i>	-0,02 (-0,27 ; 0,23)	0,03 (-0,24 ; 0,3)	-0,09 (-0,3 ; 0,12)**	0,249
<i>IL-17a</i>	0 (-0,18 ; 0,18)	0,03 (-0,17 ; 0,23)	-0,05 (-0,19 ; 0,09)**	0,300
<i>IL-2</i>	-0,02 (-0,12 ; 0,08)	-0,03 (-0,13 ; 0,07)	-0,02 (-0,14 ; 0,1)**	0,864
<i>IL-4</i>	-0,04 (-0,33 ; 0,25)	0,03 (-0,21 ; 0,27)	-0,12 (-0,45 ; 0,21)**	0,278
<i>TGF-1 <math>\beta</math></i>	0,11 (-0,26 ; 0,48)	0,01 (-0,04 ; 0,06)	0,26 (-0,28 ; 0,8)**	0,200
<i>Toutes cytokines</i>	0 (-0,63 ; 0,63)	0,15 (-0,56 ; 0,86)	-0,20 (-0,394 ; -0,006)**	0,194

Les résultats à H+24 ont été calculés sur 9 patients dans le groupe MAV (« \*\* »).

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis 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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **Impact des PROCédures endovasculaires CérébralEs sur la réponSe immune Systémique – Étude pilote - PROCESS**

---

Contexte : Le solvant de l'implant d'embolisation liquide (DMSO) utilisé lors des procédures d'embolisation de MAV aurait un effet immunosuppresseur sur les cellules de l'immunité innée. Nous comparons 2 populations bénéficiant d'une part d'une embolisation de MAV et d'autre part d'une embolisation d'anévrisme, constituant notre groupe contrôle car ne recevant pas cette substance.

Objectifs : étudier l'effet de l'exposition à l'agent d'embolisation liquide après une procédure d'embolisation sur la concentration sanguine des cytokines régulant la réponse immunitaire innée (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ ) au pic attendu à 6 heures.

Méthode : étude pilote, prospective, monocentrique, interventionnelle, sans insu, avec deux groupes comparés : embolisation de MAV et embolisation d'anévrisme cérébral.

Résultats : 23 patients ont été analysés, 10 patients dans le groupe MAV et 13 patients dans le groupe anévrisme. A H+6, les patients du groupe MAV ont une diminution de la concentration de TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  par rapport au dosage réalisé à J-1 ( $p < 0,05$ ). A H+24, les patients du groupe MAV ont une diminution de l'IL-12p70 par à J-1 ( $p < 0,05$ ). Entre J-1 et H+24, la sécrétion du cortisol est augmentée dans le groupe MAV ( $p < 0,05$ ), de même que les leucocytes et les polynucléaires neutrophiles ( $p < 0,05$ ).

Conclusion : Cette étude pilote sur l'effet immunomodulateur du DMSO dans le cadre d'une embolisation de MAV retrouve une diminution de certaines cytokines de l'immunité innée par rapport à une procédure d'embolisation d'anévrisme. Ces résultats encourageants, en accord avec la littérature, nous poussent à poursuivre cette étude.

---

Mots-clés : Réponse immunitaire, cytokines, PAVM, malformation artério veineuse, DMSO.

## **Impact of CErebral endovascular PROcedures on the Systemic immune responSe response – PROCESS**

Background: The liquid embolization implant solvent (DMSO) used during AVM embolization procedures would have an immunosuppressive effect on innate immune cells. We compare 2 populations undergoing AVM embolization on the one hand and aneurysm embolization on the other, constituting our control group as they did not receive this substance.

Aims: To study the effect of exposure to liquid embolization agent after an embolization procedure on blood concentration of cytokines regulating the innate immune response (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12p70, IL-6, INF- $\gamma$ ) at the expected peak at 6 hours.

Method: pilot study, prospective, single-center, interventional, unblinded, with two groups compared: AVM embolization and cerebral aneurysm embolization.

Results: 23 patients were analyzed, 10 in the AVM group and 13 in the aneurysm group. At H+6, patients in the AVM group had reduced concentration of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  compared with the D-1 assay ( $p < 0.05$ ). At H+24, IL-12p70 were decreased in the AVM group compared to D-1 ( $p < 0.05$ ). Between D-1 and H+24, cortisol, leukocytes, and neutrophils concentration were increased in the AVM group ( $p < 0.05$ ).

Conclusion: This pilot study on the immunosuppressive effect of DMSO during AVM embolization showed a decrease of certain innate immune cytokines compared with an aneurysm embolization procedure. These encouraging results, in line with the literature, prompt us to pursue this study.

---

Keywords: Immune response, cytokines, VAP, arterioveinous malformation, DMSO.

