



Effets délétères des n-6 AGPI sur l'ischémie cérébrale retardée après hémorragie sous-arachnoïdienne chez le rat

David Tonon

► To cite this version:

David Tonon. Effets délétères des n-6 AGPI sur l'ischémie cérébrale retardée après hémorragie sous-arachnoïdienne chez le rat. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01878057

HAL Id: dumas-01878057

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01878057>

Submitted on 20 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Effets délétères des n-6 AGPI sur l'ischémie cérébrale retardée
après hémorragie sous-arachnoïdienne chez le rat.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 13 Octobre 2017

Par Monsieur David TONON

Né le 9 avril 1987 à Clermont-Ferrand (63)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Madame le Professeur ALESSI Marie-Christine

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Docteur TRIGLIA Thibaut

Assesseur

Monsieur le Docteur MARTIN Jean-Charles

Directeur

**Effets délétères des n-6 AGPI sur l'ischémie cérébrale retardée
après hémorragie sous-arachnoïdienne chez le rat.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 13 Octobre 2017

Par Monsieur David TONON

Né le 9 avril 1987 à Clermont-Ferrand (63)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur ALESSI Marie-Christine

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Docteur TRIGLIA Thibaut

Assesseur

Monsieur le Docteur MARTIN Jean-Charles

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

	FIECHI Marius	PENE Pierre
	FIGARELLA Jacques	PIANA Lucien
	FONTES Michel	PICAUD Robert
	FRANCOIS Georges	PIGNOL Fernand
	FUENTES Pierre	POGGI Louis
	GABRIEL Bernard	POITOUT Dominique
	GALINIER Louis	PONCET Michel
MM	POYEN Danièle	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jean-Claude	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SERRATRICE Georges	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAL Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JUHAN Irène	
	VANUXEM Paul	
	VERVLOET Daniel	
	VIALETES Bernard	
	VIGOUROUX Robert	
	WEILLER Pierre-Jean	

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent
ANDRE Nicolas
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine
BACCINI Véronique
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikael

FABRE Alexandre
FOUILLOUX Virginie
FRERE Corinne
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GAUDY/MARQUESTE Caroline
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GREILLIER Laurent
GRISOLI Dominique
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
JOURDE CHICHE Noémie
KASPI-PEZZOLI Elise
KRAHN Martin
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude
LAGIER Jean-Christophe
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu

MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOULA Gérard
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
TROUSSE Delphine
VALLI Marc
VELLY Lionel
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAÏM Caroline
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite
octobre 2016)
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LAGIER Aude (MCU-PH)	
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)	
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)	CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH) CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre MICHEL Fabrice (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BUFFAT Christophe (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHES Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803 BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

C'est avec un grand plaisir que je me plie à l'exercice imposé de ces remerciements. De nombreuses personnes ont participé de près ou de loin à ce projet et j'espère, dans ces quelques pages, n'oublier personne. Si par inadvertance cela arrive, je m'en excuse par avance.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury :

Au Pr Marc LEONE,

Pour avoir accepté de juger mon travail en qualité de président. Je suis particulièrement touché que vous ayez accepté de juger mon travail dans un délai aussi court. Je me souviendrai toujours de la phrase bienveillante que vous avez eu à mon égard concernant une présentation faite en staff. C'est ce genre de petite phrase qui font qu'un interne garde un bon souvenir d'un terrain de stage, comme c'est le cas aujourd'hui pour moi. Mon passage en tant qu'interne dans votre service a été très enrichissant et m'a permis de comprendre comment vous aviez su motiver autant de mes anciens co-internes à venir travailler à vos côtés. Nul doute que l'état d'esprit d'équipe et la qualité de la formation que vous proposez aux internes en sont les principales raisons. Je vous prie de croire en mon plus grand respect.

Au Dr Jean-Charles MARTIN,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je te remercie de m'avoir accepté au sein de ton unité, de m'avoir fait confiance, de m'avoir permis d'évoluer dans les meilleures conditions et pour ton optimisme permanent. Tes connaissances et ton expérience dans le domaine de la métabolomique m'ont donné le goût de poursuivre dans ce domaine. Je te remercie sincèrement pour tout et j'espère que l'on pourra travailler de nouveau ensemble.

Sois assuré de ma profonde gratitude et de ma sincère estime.

Au Pr Marie-Christine ALESSI,

Pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je suis très honoré de votre présence dans ce jury. Je vous remercie profondément pour votre disponibilité inconditionnelle, vos conseils rigoureux. Votre rigueur scientifique m'inspire énormément.

Veillez croire à ma plus sincère estime.

Au Dr Catherine GUIDON,

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée dès mon arrivée dans votre équipe. Vous avez tout fait pour que mon intégration se passe au mieux... Votre disponibilité, votre gentillesse et le profond respect que vous inspirez à toutes les personnes qui travaillent avec vous sont autant de raisons qui motivent ma venue dans votre équipe. Vous avez réussi à créer une cohésion et une solidarité au sein de votre équipe qui est une vraie source d'émulation. Travailler à vos côtés sera un immense honneur.

Au Pr Nicolas BRUDER,

Je suis particulièrement honoré de pouvoir soumettre ce manuscrit à votre analyse d'expert du sujet. Votre absence ce jour de ma thèse m'attriste sincèrement mais je sais que vous en êtes profondément désolé. En effet, je connais l'importance que vous accordez à siéger dans les Jury de Thèse puisque vous avez toujours su avoir un discours bienveillant et marqué d'anecdotes personnelles à l'égard des internes dont vous présidiez la soutenance. Cette thèse qui est avant tout le symbole d'un cursus et le résultat de nombreux sacrifices, vous savez en rendre fières les familles qui vous écoutent le jour J.

Avoir été votre élève au cours de cet internat fut une réelle chance. Votre humilité, votre disponibilité et votre sérénité ont été et sont toujours pour moi de vraies sources d'inspiration.

Au Pr Lionel VELLY,

Tu as été pour moi une source d'inspiration pour ta rigueur scientifique, et surtout ta capacité à être sur tous les fronts : Hôpital, cours et formations des internes, laboratoire, rôles clefs dans les comités scientifiques de divers sociétés savantes. Encore merci d'avoir pris de ton temps pour permettre aux internes du service de la réanimation polyvalente de travailler dans les meilleures conditions possibles. Encore merci pour toute l'énergie que tu mets quotidiennement au service de notre spécialité, qui, j'en suis convaincu, va beaucoup s'enrichir de ton dynamisme, ton travail et ton imagination.

Au Dr Thibaut TRIGLIA,

Pour avoir dirigé mon travail de master 2, pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce projet, pour les multiples conseils avisés que tu m'as donnés et surtout pour toutes les heures que tu as consacrées à diriger cette recherche, pour ta disponibilité dans des délais parfois serrés de relecture des documents que je t'ai adressés, pour ton amitié, pour ta modestie, pour tous les moments de doute où tu étais là, je ne sais comment te remercier. Je souhaite également te remercier pour m'avoir guidé dans mes choix tout au long de l'internat et pour ton respect sans faille de tes engagements... mais aussi pour nos longs échanges politiques et rugbystiques toujours très profonds ! Tu vas manquer à beaucoup de monde je n'en doute pas... Surtout pour tes envolées lyriques et tes sauts d'humeur. Merci pour tout. J'ai bien sûr une pensée pour Mila qui peut être fière de son papa qui a fait beaucoup de sacrifice au travail. Reçois, en ces quelques mots, la marque de mon profond respect ...

Je me souviendrai toujours de mon choix de réa de 2013 à la réa Poly (choix du déménagement), où tu étais jeune CCA et Patrice jeune chef. Choix où j'étais co-interne de Laurent, Dan, Mick, Boubou, Marie, Victor, Delphine... quel super choix ! Tu as largement contribué à faire de moi le médecin que je suis et resterai.

Je souhaiterais ensuite grandement remercier l'ensemble des équipes qui ont rendu possible, directement ou indirectement, la réalisation de ce travail jusqu'à son terme :

A toute l'équipe du laboratoire de NORT, unité INSERM 1062/INRA 1260: Claudine, Nacima, Monique, Delphine, Clément, Catherine.

Je vous remercie tous très sincèrement pour votre accueil chaleureux et l'aide que vous avez pu m'apporter tout au long de ce travail. J'ai toujours pris un intense plaisir à travailler dans cette ambiance amicale qui me rend souvent nostalgique de l'année 2014/15... Sincèrement un très grand merci !!!

J'ajoute un petit message personnel pour deux personnes particulières que j'ai très fréquemment côtoyés pendant mon master 2 et qui ont été d'une aide immense : Noëlle et Claudine, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre disponibilité, ce fut un plaisir de vous rencontrer et de travailler avec vous. Veuillez recevoir, par ces quelques lignes, la marque de ma grande estime.

Je tiens à remercier le **Pr Benjamin GUILLET**, pour m'avoir permis d'effectuer une partie de mes travaux au sein de son équipe, au CERIMED et plus particulièrement pour son accueil chaleureux, sa sympathie et ses conseils tout au long de cette année. Merci de m'avoir donné l'opportunité d'utiliser ce formidable outil qu'est l'imagerie.

Je souhaite remercier le **Dr Philippe GARRIGUES**, pour sa patience, sa disponibilité et son professionnalisme.

Je souhaite remercier le **Dr David LAGIER**, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Ce modèle expérimental est le tien et tu peux vraiment en être fier. Tu es d'ailleurs pour moi un exemple de modestie. Présent au début et à la fin, en somme dans les moments les plus importants du travail, tu as pris du temps pour me conseiller et relire ce travail avec attention. Ce sera un plaisir de travailler à tes côtés, sur le plan humain et scientifique.

A mes(anciens) Co-internes/externes :

Patrice Marie et Gabriel j'espère que cette étape pour moi nous permettra enfin de plus nous voir, Victor je me souviendrai toujours de ton entrée dans un box de réa lors de ton premier choix regardant le PSE de noradré et demander pourquoi on en avait mis sur un ton péremptoire, c'est tout toi, simplicité et efficacité ! Mais je me souviens aussi de ces clopes fumées à nord par -8000°C. Benoit on a de belles années devant nous pour bien délirer, Delphine on va devoir se supporter quelques temps je crains, Raphael souviens toi ces sous-colles qui nous auront permis de travailler ensemble moi du bon côté toi du mauvais, Benjamin nos futsal sont loins mais on aura toujours autant plaisir à se voir, Quentin Sala mon binôme d'Hippocrate, Alisée mon dernier semestre à tes côtés je m'en souviendrai, tu auras été ma vraie belle rencontre cette année. L'année qui arrive est faite pour toi ! Marie de notre premier choix ensemble chez le Pr Bruder à notre dernier à l'URCV toujours de bonne humeur c'est tellement bon de te voir au boulot, tu es devenue une amie et j'en suis fier ! Kévin, au Bankimoun Holé Holé !! Une petite SFAR nous fera du bien. Morgane ça a été un plaisir de travailler avec toi et ta gentillesse, la batterie de ta voiture a elle aussi été au top ! Fanny Avignon quand tu nous tiens, j'espère avoir l'occasion de visiter un jour ta maison tant attendue. Nico vivement ton retour que tu me récupères la table basse ! Que de bonnes soirées avec toi. Thibaut tu es revenu de la Réunion ? Vivement que l'on se revoit un peu.

Alex Diaz, Brubru, Clémence Pasche, Raph Horras, Jérem Millet, Gab Nagy, Delphine Boumaza, Ugo Nahon, Dan Cardoso, Pierre Simeone, Michel Cantaloube, Micka Gardette, Micka Papinko, Sarkis, Jean Camille Mattei, Nassim Guerroui, Tim Morales, Aurélia Hili, Amélie Mansuy, Clara Leroy, Alice Baldovini, Charlotte Kelway. Alex, Tu connais la blague de l'...., Matthieu et Massal Edhi, que de bons moments à vos côtés, je vous attends à l'URCV avec vos lactates dans les chaussettes ! Zoé, Thibaut Peychare, Damien Mallet, Romain Ronflé, Laura Giacomino, Raphaëlle Fresco, Sarah Castillon, PH Legal, Charlotte Coulalet, Aldrick, Lilia, Anis, Emi, Lançon Victor, Nico Gibellino, Loïc Barthes, Alex Lopez, Guillaume Carpentier, Audrey Le Saux, Lola, Christophe Breuleux, Thomas Corrias, Jean-Loup, Vincent Guérin, Henri, ce dernier choix avec toi aura été super, Luca Servan, Gaëlle Chabannes, Anabelle, Manuela, Mathilde Ogea, Michel Mutin, Aurélien Culver, Lindsay, Anne-Flo, Audrey et Pierre, David F, Calypso, Adrien Rivory, Camille Alegorides, Hélène, Lilith et Edeline (la Team URCV).

A l'équipe de la Réanimation Polyvalente du Pr BRUDER :

Sophie Cataldi, merci pour tous ces bons moments passés à tes côtés, de ma première garde d'interne avec toi, en passant par nos échanges politiques dont je me souviendrai toujours de cette phrase bienveillante à mon égard « révolutionnaire de canapé ». Mais ce qui nous sépare n'est rien comparativement à ce qui nous rapproche : l'Italie !!!... Merci ! Daniel Pelissier, Aurélia Hénin, Laure D, Camille, Xavier, Salah Boussen, Jean-Claude Dumont, Hélène (merci pour ta disponibilité), Maman Chri, Fiona L, Gégé, Angélique J, Pauline LB, Sophie N, Sophie R, Tiphaine, Aurélie B, Céline L, Audrey T, Marie-Charlotte O, Aude P, Rabah et Axel, Céline K, Marie France S, Veronka, Nico B, Michael F, Tristan F, Audrey C, Dounia, Amel, Randa, Cloclo, Julia Adjedj, Fanny N, Emilia, Adrien C, Gléda Ruelle, Marjorie Mignano, Marion Merino, JB Caraballo, Pauline Chossegros, Steph Rossi, Stéph Fichot, Smain, Sabine Cigliano, Armelle Bernard, Clem Salvo, Audrey Yas, Elisa Lietot, Stéphanie Eссор, Aurel Agosta, Marine Galliano, Aude Putzu, Guillaume J, Guillaume B, Eloise Volle, Laura Alluis, Audrey Lisan, Audrey Chopin, Nawel M, Sophie Rostini, Aurély G, Manon Bernard, Titia, Amel, Vanessa Ruis, Aude, Anne Laure, Margossian, Maxou, Eva, Douns, Vincent K, Camille Macaluso, Sophie German, Margaux B, Laura H, Sophie Galley, Greg Rakoto, Laure Torossian, Nicolas Beal, Hélène C, Aurélie Brésulier, Lesia Sobra, Marie-Annaëlle, Audrey Istria, Pascale, Céline Lopes, Marie-Charlotte Ogier, Perle Maccio, Tiphaine Akinian, Meriam Achabi, Charlotte Courbier, Joséphine Pinaud.

A l'équipe de la Réanimation Polyvalente de Beauregard :

Adam, Romana, Emilie, Vivi G, Elodie, Yohann, Katy S, Cyril, Lucie, Véro, Cécile, Céline P, Audrey D, Marion D, Dali, Julie D, Laura C, Angelina, Cédric, Céline, Sophie H, Aurélie G, Aurélie R, Gaëlle B, Mathilde B, Cyrielle, Gladys, Sophie M, Virginie A, Lugdivine, Julia, Marion M, Stéphane Cabello, Laura T, Marine, Amandine G, Kadidja, Salima, Ameni, Jean Pierre, Magali M, Elodie, Medina, Anne Laure, Sonia Touati, Sophie G, Cindy, Angélique, Claudette, Delphine P, Inès, Cécilia, Inès G, Sarah T, Camille, Babeth, Serge, Jacques, Benoit, Laurent, Fabrice, Christine, Fanny S, Nacera, Véro G, Laure H, Mélody G, Amandine B, Julie S, Aline C, Mallauray, Nadia L. Je vous remercie pour tous ces moments de joie et de tristesse passés à vos côtés, vous avez largement contribué à faire de moi le médecin que je suis désormais. Chacun d'entre vous mériterait une dédicace dans cette thèse. Merci pour tout !

Aux différentes personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et à ceux qui ont fait de moi hier le médecin que je suis aujourd'hui :

Laureen Bernard, Vincent Boustière, Carole Bechis, Santosh (et ta bonne humeur permanente)
Laurent Reydellet, Stéphanie Dizier, Valéry Blasco, Aude Charvet, Djamel Mokart, Clément Brun, Lam, JP Brun, Antoine Sanini, Magalie Bisbal, Laurent Chow Chine, Marion Faucher, Axel Maurice, Maxime Turret, Pascale Delaître, Michèle Loubat, JM DeGuibert, Jimmy, Sébastien Bordon, Camille Pouliquen, Stéphane Le Bel, Bertrand Mas, Dominique Santelli, Sophie Arnaud.

A mes futurs collègues de travail de l'URCV :

Gabrielle, Nicolas, Su, Judith, Patrice, Françoise, Benoit, Romain, Florent, Raphaëlle, Maurice, Cindy, Anissa et Eléonore, ces six mois passés à vos côtés m'ont fait découvrir une équipe soudée, pleine de solidarité et de respect, ingrédients essentiels pour travailler dans la bonne humeur et l'efficacité. Je vous remercie de m'avoir intégré au sein de votre équipe dès le premier jour de mon arrivée. J'ai hâte de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Anthony, Omar, Justine, Julia, Carla, Sophia, Meaghane, Stéphanie, Jessica, Sophie, Yousra, Marion, Mathilde, Maeva, Emeline, Faustine, Olivia, Perrine, Stella, Jean Da, Carole, Laurie...

Aux chirurgiens : Pr Collart, Pr Gariboldi, Dr Riberi, Dr Jaussaud, Dr Grisoli, Dr Morera et futur Dr Porto, c'est un plaisir de travailler de concert avec vous au quotidien, vous êtes l'une des raisons du plaisir que j'ai à venir travailler à l'URCV.

Je continuerai en remerciant mes proches, ceux qui comptent dans mon cœur.

A ma Famille :

*Je tiens ainsi à remercier, en premier lieu, chaleureusement **ma famille** pour son soutien sans faille et son aide constante dans tous les moments de ma vie tant professionnelle que personnelle. Vous êtes la clé de voute de ce parcours qui m'a conduit jusqu'à cette thèse. Papa Maman Johan Julie Solène, vous êtes tous les cinq mon équilibre et je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien et pour toutes les marques d'amour que vous me donnez quotidiennement et n'oubliez jamais que je vous aime plus que tout. Je m'excuse pour tous ces jours passés et à venir où je vous fais partager injustement mes états d'âme...*

Papa, Maman, que dire à part que je ne sais pas comment vous dire à quel point je vous aime et combien votre présence permanente à mes côtés est indispensable pour avancer. A la fois mes modèles, et mes conseillers, ma réussite et ma curiosité je vous la dois et vous la dédie intégralement.

Johan, mon frère, je m'inspire plus que tu ne l'imagineras jamais de ton humilité et de ta fidélité.

Julie, tu es la sœur que je n'ai pas, ta joie de vivre et ta modestie m'inspirent constamment.

A mes quatre grands-parents, quelle chance j'ai de vous avoir tous les quatre ! Toujours là pour nous depuis toujours, je ne trouve pas de mots assez forts pour vous dire tout mon amour ! Cette thèse je vous la dédie aussi pleinement.

Elo Yannick et Emma, Gégé, Nicole, Suzanne, Mireille, Karine (une pensée pour René, Pierrot, Pépés d'Aups et de Nuits Saint George et Mémé qui seraient fiers d'être là aujourd'hui), Nico, Marine, Philippe et Florence, je vous aime plus que tout.

*Je souhaite également remercier très sincèrement l'ensemble de **ma belle-famille (Paola, Thierry et Romain)** pour votre soutien et vos encouragements au cours de ces trois dernières années. Je vous prie de croire que vous comptez tous énormément pour moi et que je mesure la chance que j'ai de vous avoir.*

A mon amour :

Ma vie, merci d'être là pour moi chaque jour qui passe... Merci pour tes précieux conseils, ton éternelle bonne humeur et ton optimisme. J'admire ta capacité à prendre du recul sur les obstacles de la vie et à supporter ma labilité émotionnelle. Tu es un modèle pour moi de joie de vivre et j'espère arriver un jour à m'en inspirer.

L'année qui se termine pour toi aussi sera déterminante et je suis convaincu tu feras une grande avocate ! Cette année écoulée aura été pleine pour chacun de nous deux ; Désormais « Viennent les jours heureux et le goût du bonheur ».

« *Ma vie est une énigme dont ton nom est le mot* » depuis 3 ans et demi.

A mes ami(e)s :

Je ne peux évidemment pas oublier de remercier comme il se doit mes amis de toujours : Clément et Stéph, Riton, Robin et Jess, Bobby et Julie, Monty Lucie et Kaylo, Polo, Vince Charlène et Livia, Maëlle, Morgane, Léa, Thomas et Camille (L'anesth-réa t'attend), Karen et Pauline (Les Best...IADE). Je vous remercie très sincèrement pour le soutien constant, chacun à sa manière (sport, vodka..), que vous m'avez apporté depuis toujours. Vous aurez à jamais une place dans mon cœur. Merci pour tout et une pensée pour Botello sans qui nous ne serions pas si proches aujourd'hui... Rien de tel qu'un bon Riche pour fêter tout ça !!!!

Nico, Marion et Jemmy, Kévin (pour compléter le Malhabar Clan), Nadège et Eliott (tu peux être fier de tes parents qui t'aiment plus que tout), Pti Ju, Lolo pour toute cette connaissance accumulée à tes côtes (Calme-toi !), pour ces merveilleuses relèves. Que dire de plus à part que tu comptes beaucoup pour moi ! JB Denis pour ta bonne humeur permanente, je t'adore mon JB, quel plaisir de passer du temps avec toi. Lucas pour nos sous-colles, nos soirées films, l'abricotier, et les débats politiques, mais pas pour ton écriture ! Souviens-toi l'élection d'Obama, j'ai l'impression que c'était hier ! Clém Franchet, Daniel Marty, Pascal Woaye, que dire sur chacun d'entre vous à part que chaque fois que nous nous voyons nous sommes heureux, et c'est bien là l'essentiel !

Tchoï, Guish, Rom, Alaïdine et Maher, Amar, Nadji, Barreda, Shik! PS Crew un jour PS Crew Toujours !!!

Claire et Fab, Thib Gaudry, Marie et Romain, Youss, Didier Martinet, Christine Margaux et Grégoire (Ma famille de cœur), Cécile A, Bernard C., tant de bons moments passés partagés ensemble.

A mes co-équipiers de Marseille Sud Rugby : Léo, Laurent Jaloux, Abel, David, Benoit et Guillaume Requier, Vincent Verdino, Thomas Bardot, Chinois, Eric, Thib Benedetti, Goran, Boris, Séb, Thomas Bonnet, Baptiste M, Valentin, Etienne, Baptiste Canna, Lomu, Benjamin H, Maxime T, Benjamin L, Jérémy G, Rémi G, Jean Rémy D, Mathias J, Tant de bons moments partagés, de défaites et surtout de victoires à vos côtés.

"Les souvenirs sont nos Forces. Ne laissons jamais s'effacer les anniversaires mémorables. Quand la nuit essaie de revenir, il faut allumer les grandes dates, comme on allume les flambeaux".

Victor Hugo

Table des matières

REMERCIEMENTS

INTRODUCTION2

MATERIELS ET METHODES4

 Animaux 4

 Modèle expérimental 5

 Investigations Cliniques 6

 Investigations par Imagerie microSPECT 7

 Investigations par approche lipidomique:..... 8

 Analyses Statistiques 8

RESULTATS9

 Clinique 9

 Imagerie 11

 Lipidomique 13

DISCUSSION15

LIMITES20

CONCLUSION20

ABREVIATIONS.....22

BIBLIOGRAPHIE23

ANNEXES.....30

RESUME

INTRODUCTION

L'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) est une pathologie cérébrovasculaire dévastatrice. Son incidence¹ mondiale est d'environ 6 à 9 personnes sur 100 000 et par an. Bien qu'elle représente 5% de la totalité des accidents vasculaires cérébraux (AVC), son impact sur la société en termes d'années productives perdues et de coût de prise en charge est estimé à deux fois celui des AVC ischémiques. En effet, l'HSA survient chez le sujet jeune avec un âge moyen de 55 ans. La mortalité est d'environ 40% dans les 30 premiers jours¹. Moins de 40% de ceux qui survivent seront en capacité de récupérer l'activité quotidienne qu'ils avaient auparavant², souffrant d'altération des fonctions cognitives supérieures et de séquelles fonctionnelles physiques au cours des mois et années qui suivent l'HSA². Parmi les patients ayant survécu à l'hémorragie initiale, l'ischémie cérébrale retardée (ICR) demeure la principale cause de morbi-mortalité retardée, et de mauvais devenir neurologique dans 30% de tous les cas d'HSA³ en raison du risque d'évolution vers un infarctus cérébral. Alors que le vasospasme (VP) cérébral a longtemps été considéré comme l'unique cause à cette morbi-mortalité retardée, de nombreuses études récentes nous suggèrent de cibler d'autres phénomènes physiopathologiques coexistant ou non avec un VP. L'intensité de l'état inflammatoire et du stress oxydatif liés à la production d'oxyhémoglobine par dégradation érythrocytaire associée à une ischémie aigüe globale transitoire⁴ créeraient ainsi une inadéquation entre le débit sanguin cérébral (DSC) et la demande métabolique du tissu cérébral.

En 1946, Hansen et Burr ont mis en évidence que les Inuits vivant à Terre-Neuve souffraient très peu de pathologies cardiovasculaires. La principale hypothèse en était leur régime riche en acides gras polyinsaturés de la série oméga 3 (n-3 AGPI) (w3) contenus dans les poissons et fruits de mer. Le cerveau est l'organe qui présente la teneur en lipides (30% de son poids sec) la plus élevée après le tissu adipeux. Le principal AGPI les composant est l'acide docosahexaénoïque (DHA n-3;22:6n-3), qui représente 10 à 20% de la composition en acides gras totaux du cortex cérébral. Les acides gras précurseurs de ces AGPI, l'acide linoléique (n-6) et l'acide alpha-linolénique (n-3), sont uniquement synthétisés par les plantes et doivent donc être apportés par l'alimentation chez les mammifères (AG indispensables). De plus, le DHA est produit en quantité souvent insuffisante et il est recommandé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail de consommer des poissons gras pour compléter ce besoin physiologique (250mg/j de DHA) (ANSES 2011). En raison du développement de l'industrie agroalimentaire moderne depuis les années 60, le régime alimentaire des pays occidentaux s'est modifié qualitativement et quantitativement, coïncidant

avec une augmentation des maladies métaboliques (diabète type 2, obésité), inflammatoires (Polyarthrite Rhumatoïde) et cardiovasculaires (IDM, AVC). Il s'est enrichi en n-6 AGPI menant ainsi à un déséquilibre du ratio n-6/n-3 à 20:1 au lieu de 1-4:1 au cours de l'évolution du genre Homo. Puisqu'il existe une compétition entre w6 et w3 pour les voies de biosynthèse ainsi que pour l'estérification et leur incorporation au niveau des membranes cellulaires notamment neuronale, la baisse de consommation en w3 entraîne une augmentation du taux d'AGPI w6 dans le cerveau.

La recherche de biomarqueurs de l'ICR a permis d'identifier des médiateurs lipidiques tels que l'acide arachidonique⁵ et ses dérivés oxydés (isoprostanes⁶), dont la présence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) après l'HSA est corrélée à la survenue de VP^{7,8} et au pronostic des patients⁹. Plus récemment, chez l'homme, Yoneda^{10,11} a noté une réduction du risque de VP symptomatique, d'infarctus cérébral et une amélioration du pronostic clinique par un apport oral d'acide eicosapentaénoïque (EPA n-3). Badjatia¹² a quant à lui montré qu'un ratio sérique élevé n-6/n-3 AGPI semblait accroître le risque d'ICR après HSA. Cependant, l'association entre un apport alimentaire riche en n-6 AGPI et l'ICR n'a pas encore été étudiée. Ainsi, avons-nous posé l'hypothèse qu'un apport alimentaire riche en w6 pourrait majorer les taux d'écosanoides présents dans le cerveau et l'espace sous arachnoïdien (ESA) en réponse à une HSA, et ainsi favoriser la genèse d'une ICR. Des approches nouvelles par des technologies émergentes récentes telles que la lipidomique fournissent l'opportunité d'identifier de nouveaux métabolites responsables de phénomènes physiopathologiques donnés¹³⁻²¹. Cela a été appliqué à la recherche sur l'AVC ischémique²², mais aucune description de l'ICR après HSA n'a encore été réalisée. Les termes de « metabonomique ou métabolomique »^{20,21} ont été définis par J. Nicholson (1999) puis par O. Fiehn (2001) comme « la mesure quantitative de la réponse multiparamétrique liée au temps d'un système multicellulaire à des stimuli physiopathologiques ou à des modifications génétiques ». La lipidomique¹³⁻¹⁹ est une branche de la métabolomique qui permet « la caractérisation complète des espèces moléculaires lipidiques et de leurs rôles biologiques dans le contexte de l'expression des protéines impliquées dans le métabolisme des lipides et de leur fonction, y compris la régulation des gènes ». La lipidomique peut indiquer une analyse globale sans a priori, ou une analyse ciblée sur une classe particulière de lipides. C'est ce que nous rapportons ici, dans le cadre de l'analyse des oxylipines (médiateurs lipidiques oxygénés dérivés des AGPI).

Notre objectif a d'abord été d'évaluer l'effet clinique d'un régime riche en oméga 6 sur l'ICR dans un modèle d'HSA chez le rat. Puis nous avons cherché à identifier les éicosanoïdes impliqués dans la genèse de l'ICR par lipidomique ciblée.

MATERIELS ET METHODES

Animaux :

Chaque procédure sur l'animal a été réalisée avec l'accord préalable (n° 201507160054966) du Comité d'Ethique pour l'Expérimentation Animale de Marseille (enregistré auprès du CNREEA).

Soixante rats WISTAR mâles à 3 semaines de vie de 70g environ (JANVIER, France), étaient répartis randomisés en 4 groupes (**Figure 1**).

Groupe 1 : SHAM : SHAM-operated, rats nourris avec le régime Chow standard.

Groupe 2 : LCR : Liquide Céphalo-Rachidien artificiel, régime Chow.

Groupe 3 : HSA : HSA régime Chow.

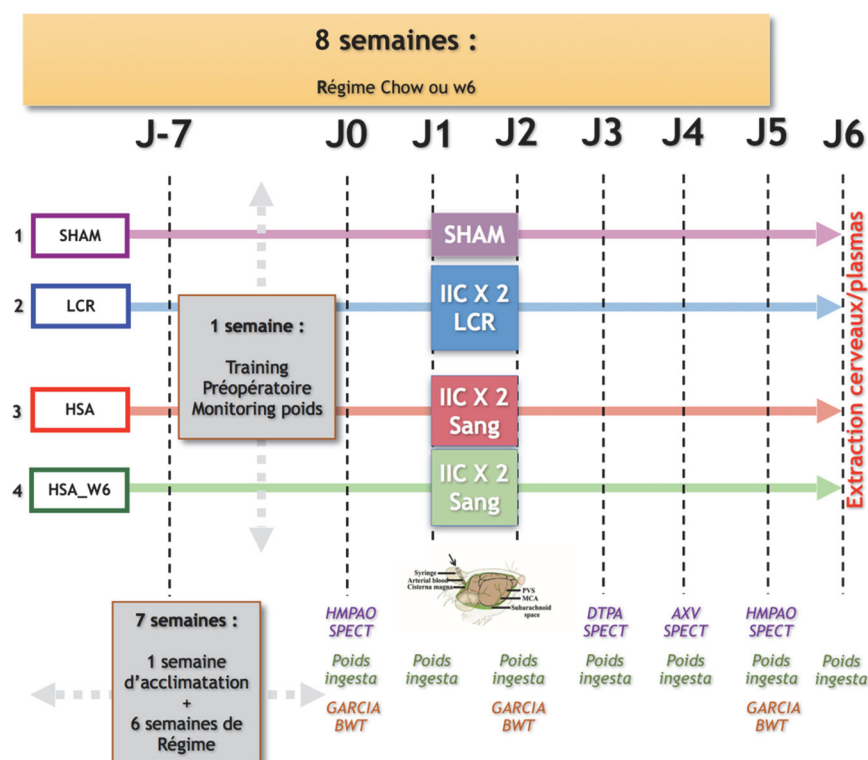
Groupe 4 : HSA_W6 : HSA régime Oméga 6.

Après une période d'acclimatation d'une semaine le régime était poursuivi pendant 6 semaines. Les rats étaient placés par deux dans des cages, et l'un des deux était marqué à l'oreille droite dès l'arrivée. Les cages demeuraient au sein d'une pièce avec un cycle nyctéméral respecté lumière/obscurité de 12h-12h (08h00/20h00), une température ambiante de 22+/-2°C et une hygrométrie relative moyenne de 60-70%.

Le régime enrichi en oméga 6 (Régime S-SUNFLOWER) (Unité de Préparation des Aliments Expérimentaux -INRA-Domaine de Vilvert-78352 Jouy-en-Josas), sous forme de poudre, était conservé dans une atmosphère à -20°C pour éviter son oxydation. Sa composition était : 22% Caséine, 41% Amidon de maïs, 20% Sucrose, 2% Cellulose, 4% Minéraux, 1 % Vitamines, 10% Lipides (Omégas 6 100% Tournesol). Il était administré dans des mangeoires en verre circulaires, de 3cm de profondeur et 7,3 cm de diamètre. Le régime Chow d'accès libre consiste en des croquettes AO3 (14.2 kJ/g, 61,3% carbohydrates, 13,5% lipides, 25,2% protéines (w/w)) du Laboratoire SAFE (France).

Le LCR artificiel (TOCRIS-Biotechne) présentait la composition suivante : Na : 150 ; K :3,0 ; Ca : 1,4 ; Mg : 0,8 ; P : 1,0 ; Cl : 155. Celui-ci nous permettait d'obtenir un groupe contrôle de l'injection de sang.

Figure 1: Protocole Expérimental



Modèle expérimental : (Figure 1 annexe)

Notre modèle d'HSA utilisé chez le rat a été celui décrit pour la première fois en 1985 par Solomon et al.²³. Il consiste en une double injection intra-cisternale (IIC) de sang artériel autologue, dans sa version mini invasive^{24,25} afin de diminuer les artéfacts en imagerie liés à la chirurgie²⁶. A J1, après induction d'une anesthésie générale (AG) par injection intrapéritonéale de kétamine (75mg/kg) et médétomidine (15mcg/kg), l'artère ventrale de la queue est ponctionnée par voie percutanée (aiguille 29 G) pour recueillir 0,35mL de sang artériel dans une seringue préalablement héparinée. Une ventilation spontanée était maintenue et un masque de taille adaptée apportait l'oxygène nécessaire. Monitoring température rectale et réchauffement externe par matelas chauffant et lampe UV. Analgésie assurée par infiltration (2mg/kg) de la zone opératoire par de la ropivacaïne 0,2% (Astra Zeneca®) et par de la lidocaïne 1% en gel au niveau des barres d'oreille. Tête du rat positionnée dans un cadre de stéréotaxie (900LS, 100 microns de précision, KOPF instruments®). Après rasage et antisepsie de la zone

sous occipitale, cisterna magna ponctionnée par voie percutanée (aiguille de 25G adaptée à un système de recueil du LCR (Cathéter et seringue de 1ml)): niveau hydro-aérique visualisé, après progression lente, 2 ressauts doivent ressentis afin de parvenir avec certitude dans l'espace sous arachnoïdien (ESA), et LCR refluent spontanément vers la seringue). 0,1mL de LCR retirés avant l'injection de 0,25mL de sang artériel dans l'ESA (Injection lente sur durée supérieure à 1minute). Après retrait de l'aiguille, tête du rat maintenue en position déclive à 45° pendant 30 minutes. La même procédure est reproduite à 24h d'intervalle (J2). Avant le réveil de l'animal la buprénorphine (0.05mg/kg) était administrée par injection sous-cutanée. Les rats SHAM subissaient une AG et la cisterna-magna était ponctionnée sans que ni du LCR ne soit prélevé, ni du sang ou du LCR artificiel ne soit injectés.

Investigations Cliniques :

Les rats étaient pesés à l'arrivée puis de façon hebdomadaire pendant les 8 semaines de protocole. Deux jours avant l'opération, les rats étaient répartis de façon individuelle par cage de façon à monitorer de façon quotidienne les ingesta (pesée de chaque mangeoire). Dès J0 au matin (veille de l'HSA), le poids et les ingesta sont suivis de façon longitudinale jusqu'à J6. Sept jours de training préopératoire (*Figure 2 annexe*) étaient imposés aux rats évalués sur le plan clinique.²⁷

Un score neuro-cognitif global (*Figure 2 annexe*) était réalisé tel que décrit par **Garcia et al.**²⁸, à J0, J2 et J5. L'évaluation neurocognitive comprend 6 mesures distinctes (activité spontanée, mouvement spontanée des quatre membres, extension des pattes avant lors de la traction par la queue, escalade sur la grille de la cage, réponse à une stimulation proprioceptive et à une stimulation des vibrisses) notées de 0 à 3. Les animaux étaient donc notés entre 0 et 18.

Un Beam Walking Test (BWT) (*Figure 2 annexe*) était réalisé tel que décrit par **Goldstein et al.**²⁹, à J0, J2 et J5 après conditionnement préopératoire. Les rats avaient été préalablement entraînés à traverser une barre en bois parallélipédique (longueur 1m, largeur 28mm, hauteur 50 cm du sol). Le paramètre étudié était le temps, en secondes, nécessaire pour la traversée. Une chute ou un temps supérieur à 30s étaient considérés comme un échec.

Les 32 rats évalués sur le versant clinique étaient différents des 28 rats évalués sur le versant imagerie afin de ne pas biaiser l'évaluation clinique par l'effet d'anesthésies inhalées répétées réalisées lors des séquences d'imagerie.

Investigations par Imagerie microSPECT : (cf. annexe)

Elle³⁰ associe une technique conventionnelle d'imagerie nucléaire associée à des reconstructions dans l'espace à partir de projections tomodensitométriques (TDM). Après l'injection d'un traceur radio-pharmacologique, associant un radio-ligand lié à un radio-isotope, une gamma camera détecte l'émission de rayons γ dans un volume déterminé de l'organisme (fixation du radio-traceur radio-pharmacologique).

Les acquisitions ont toutes été réalisées sur NanoSPECT/CT+[®] mis au point par le laboratoire BioScan[®] (France) en utilisant le logiciel d'acquisition Bioscan Nucline V1.02[®]. Toutes les acquisitions ont été pratiquées sous anesthésie générale et ventilation mécanique par un mélange d'Air/O₂ (2 :1) et d'Isoflurane avec une Fi entre 1,5 et 2 %. Le traceur radio-pharmacologique était injecté dans la veine latérale de la queue par voie percutanée avec une aiguille de 25G. Un temps minimal d'uptake biologique de 40 minutes était respecté avant l'acquisition SPECT.

Notre analyse comprend l'étude de la fixation au niveau encéphalique de 2 traceurs, radio-marqués par le même radio-isotope (Technétium 99m, 99mTc) :

- A J4 l'Annexin V-128[®] (AXV) quantifie l'apoptose et la microthrombose (flip-flop des phospholipides membranaires : phosphatidyl-sérines)
- A J0, J2 et J5 l'HMPAO, dont la fixation est proportionnelle au débit sanguin cérébral (DSC) au moment de l'injection.

Puis, 3 ROIs (Region Of Interest) ont été définies : hémisphères cérébraux (HC) (télencéphale et diencéphale), cervelet (CVT) (deux hémisphères cérébelleux et vermis) et tronc cérébral (TC) (mésencéphale, protubérance et bulbe rachidien). Les concentrations dans l'encéphale entier (EE=CVT+TC+HC) ont été calculées comme les sommes des ROI concernés (*Figure 1 annexe*).

Chaque mesure correspond à la concentration de radioactivité en Mbq par mm³ de tissus. Pour l'AXV, les mesures sont exprimées en partie par million de la dose injectée par mm³ de tissu (ppm DI/mm³). Les résultats HMPAO à J2 et J5 étaient exprimés en pourcentage de l'activité mesurée en préopératoire.

Investigations par approche lipidomique:

Echantillons : A J6, après anesthésie intra-péritonéale par medetor/kétamine, sang prélevé par ponction intra-cardiaque (Tube EDTA) après mise à plat du médiastin. Puis, les rats étaient décapités par guillotine, les cerveaux extraits et pesés au moyen d'une balance de précision étaient immédiatement transférés dans de l'azote liquide puis conservés dans une atmosphère à -80°C. **Le sang** était immédiatement centrifugé 2500tr/mn -15 mns-4°C pour séparation érythrocytes- plasma aliquoté par 500microL, puis cryoconservation à -80°C. **Les échantillons (cerveaux/plasma)** étaient homogénéisés (comprenant le broyage Fast Prep) et extraits en présence de standards internes deutérés sur plaque SPE HRX (Macherey Nagel). L'extrait final était repris dans 10 µL de méthanol et conservé à - 80 °C avant analyse.

Oxylipines :

HPLC (high performance liquid chromatography) : 1290 Infinity (Agilent) ; colonne Zorbax SB-C18 (Agilent), 1,8 µm, 2,1x50 mm; phases A et B composées d'acétonitrile, d'H2O et d'acide formique ; volume d'échantillon injecté : 5 µL.

MS/MS (tandem mass spectrometry) : G6460 Triple Quadripôle (Agilent) ; ESI mode négatif ; acquisition mode SRM. Gammes de calibration externes réalisées entre 0,98 ng/mL et 500 ng/mL avec une concentration en standards internes fixe de 200 ng/mL.

Profils en acides gras des lipides totaux (libres et estérifiés) :

GC FID (gas chromatography with flame ionization detector): CLARUS 600 (Perkin Elmer) ; colonne Famewax (Restek) Crossbond polyethylene glycol, longueur 30 m, ID 0,3 mm, film 0,25 µm ; volume d'injection de 1 µL ; pression gaz vecteur H₂ de 7 psi ; température du four de 110 °C à 245 °C ; durée d'acquisition de 63 minutes.

Analyses Statistiques :

Valeurs exprimées en moyenne $\pm$ écart-type. Les résultats du score de Garcia sont exprimés en score médian avec 1^{er} et 3^{ème} Quartile [Q1-Q3].

Un test de normalité de Kolmogorov-Smirnov a été réalisé sur chaque groupe. Analyse statistique pratiquée avec une analyse de variance *type One-Way ANOVA*, suivi, en cas de significativité ($p < 0,05$), d'un *Test post hoc de Tukey* dit *de comparaison multiple (test t de Student* bilatéral non apparié) pour l'analyse de la différence entre les différents groupes. Les données cliniques ont été analysées à l'aide de Prism 6.0 (Graphpad software®). Les données de métabolomique ont été analysées avec le logiciel SIMCA-P+ 12.0.1 (Umetrics).

RESULTATS

Clinique :

Parmi les 32 rats inclus, 5 (15,5%) sont décédés dont 2 sur 8 dans le groupe HSA, 2 sur 8 dans le groupe HSA_w6, 1 sur 8 dans le groupe LCR et 0 dans le groupe SHAM.

L'analyse du suivi quotidien des ingesta (*Figure 3 et Figure 3 annexe*) Il existe à J3 une diminution moyenne de -63 ± 6 % à -79 ± 9 % par rapport à J1, dans tous les groupes ayant reçu une IIC, significativement différente du groupe SHAM (2 ± 17 %). A J6, ne persiste aucune différence significative entre les groupes. Entre J0 et J6 la quantité totale d'ingesta est significativement plus faible dans le groupe LCR (169 ± 16 g) que SHAM (196 ± 7 g) ($p=0.03$), de même qu'entre LCR et HSA_w6 (138 ± 19 g) ($p=0.01$).

L'analyse du suivi quotidien du poids (*Figure 4 et Figures 4 annexe*) retrouve à J1, un poids moyen de 425 ± 19 g sans différence entre les groupes. A J3, il existe une diminution moyenne de $-3,8 \pm 1,1$ % à $-5,3 \pm 0,5$ % par rapport à J1, dans tous les groupes ayant reçu une IIC, significativement différente du groupe SHAM ($1,2 \pm 1,7\%$) ($p<0.0001$). A J6, persiste une différence significative par rapport à J1 entre les groupes SHAM ($5,8 \pm 1,5\%$) et LCR ($2,7 \pm 1,5\%$) ($p=0.003$), et entre les groupes LCR et HSA_w6 ($-2,6 \pm 2,3\%$) ($p=0.0007$).

L'évaluation du score de Garcia (*Figure 5 annexe*) retrouve à J2 une diminution du score dans tous les groupes ayant reçu une IIC, significativement différente du groupe SHAM (18 ; [17.75-18]) et LCR (14 ; [12-14]) ($p<0.0001$). A J5, seule une différence significative existe entre LCR (18 ; [18-18]) et HSA_w6 (17 ; [17-17,75]) ($p=0.01$).

L'épreuve du BWT (Figure 6 annexe) relève à J2 un allongement significatif des temps dans tous les groupes ayant reçu une IIC comparativement au groupe SHAM (temps moyen de $10,13 \pm 1.9$ secs) et LCR ($24,7 \pm 5.5$ secs) ($p < 0.0001$). A J5, l'ensemble des animaux retrouve des performances quasi comparables à celles notées en préopératoire et le test ne permet pas de discriminer les groupes.

Figure 3 : Quantité totale en grammes d'ingesta de J0 à J6

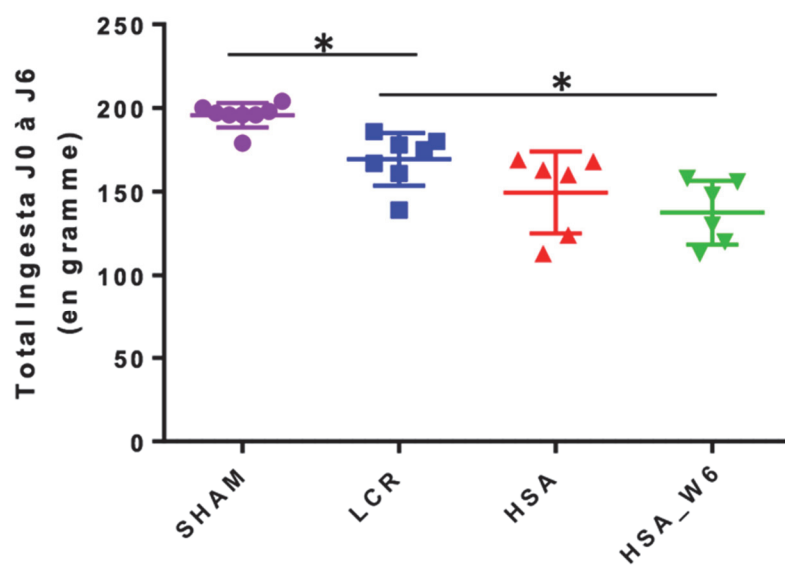
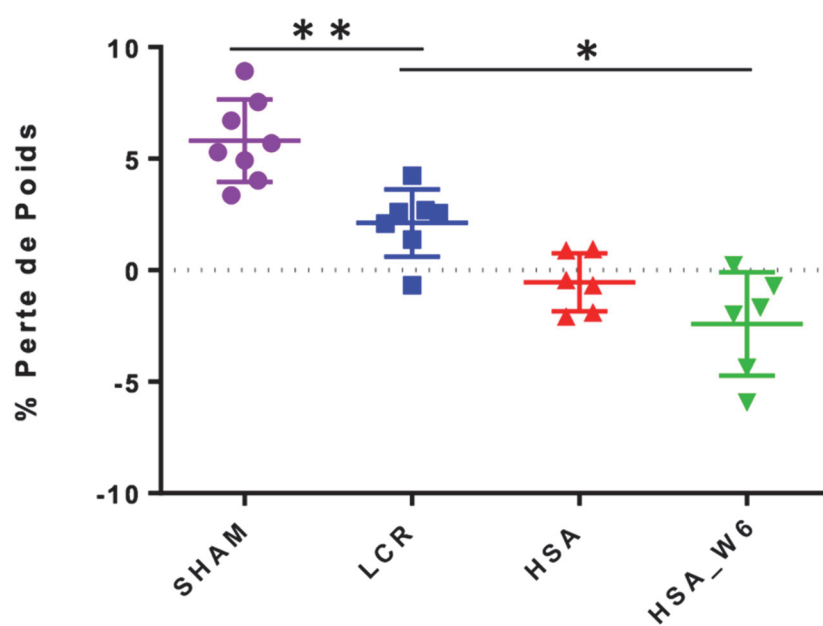


Figure 4 : Perte de poids à J6 en pourcentage du poids à J1



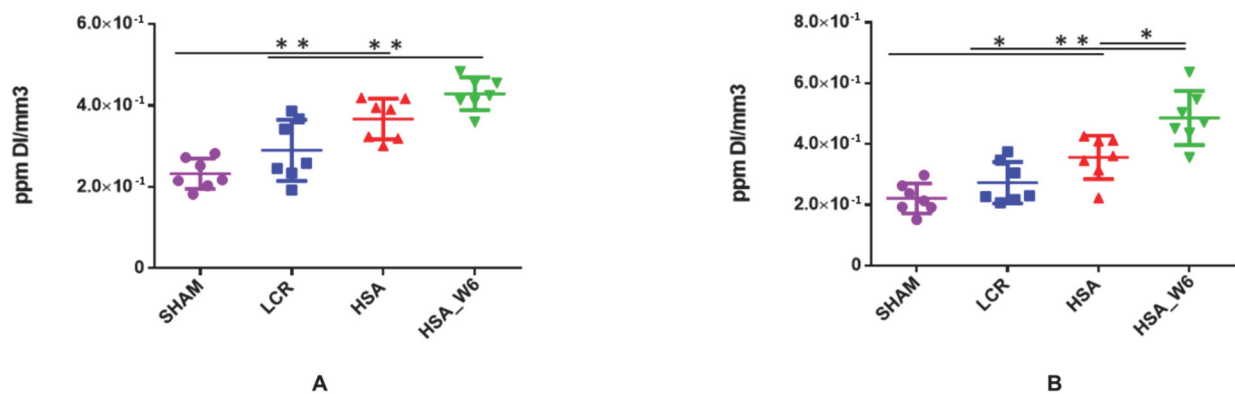
Imagerie :

1. ^{99m}Tc Annexin V-128 SPECT à J4 pour la quantification des phénomènes apoptotiques et microthrombotiques : (Figure 7)

Sur l'analyse en EE : Il existe une différence significative entre les groupes SHAM ($0,23 \pm 0,04$ ppm DI/mm³) et HSA ($0,37 \pm 0,05$ ppm DI/mm³) ($p = 0.0004$) et entre LCR et HSA_w6 ($0,43 \pm 0,04$ ppm DI/mm³) ($p = 0.0003$). Il n'existe pas de différence significative entre les groupes LCR ($0,29 \pm 0,08$ ppm DI/mm³) et SHAM ($p = 0.2$) ni entre LCR et HSA ($p = 0.05$) sur l'uptake de l'AXV. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre HSA et HSA_w6.

En ce qui concerne l'analyse par ROI : Le régime w6 majore significativement l'uptake de l'AXV au niveau du TC ($0,49 \pm 0,09$ ppm DI/mm³) vs HSA ($0,36 \pm 0,07$ ppm DI/mm³) ($p = 0.03$) et vs LCR ($0,27 \pm 0,06$ ppm DI/mm³) ($p < 0.0001$).

Figure 7 : Analyse de l'uptake de l'apoptose (^{99m}Tc AXV) à J4 sur les ROI encéphale entier (A) et tronc cérébral (B), exprimée en ppm de la dose injectée par mm³ de tissu, $n=28$, $*p < 0.05$, $**p < 0.001$



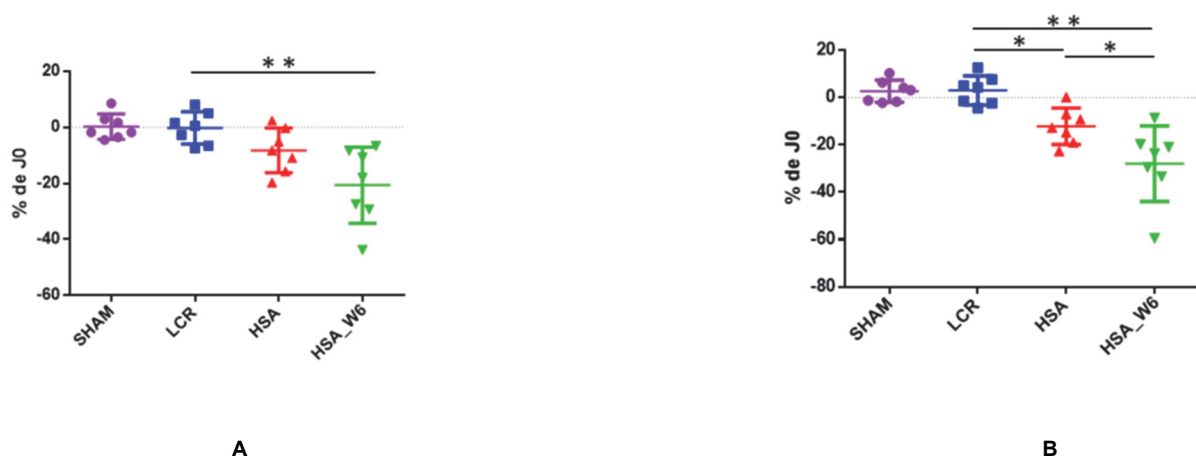
2. ^{99m}Tc HMPAO SPECT à J2 et J5 pour quantifier de la perfusion cérébrale: (Figure 8)

A J2, en EE, il existe des baisses d'uptake de $-47,8 \pm 9\%$, $-54,6 \pm 6\%$, $-49,5 \pm 3\%$, respectivement pour les groupes LCR, HSA et HSA_w6, significativement différente du groupe SHAM ($0,7 \pm 2\%$) ($p < 0.005$).

A J5, sur l'analyse en EE, seule une différence significative existe entre les groupes LCR ($-0,2 \pm 5,8\%$) et HSA_w6 ($-20,6 \pm 14\%$) ($p = 0.001$). En revanche, aucune différence n'est notée ni entre LCR et SHAM ($-3,8 \pm 4,6\%$) ($p = 0.99$), ni entre LCR et HSA ($-8,2 \pm 8\%$) ($p = 0.35$), ni entre HSA et HSA_w6 ($p = 0.06$).

En ce qui concerne l'analyse par ROI : Aucune différence significative n'est relevée au niveau des HC. Au niveau du TC, l'IIC de sang entraîne une baisse du DSC significativement plus importante que dans le groupe LCR : HSA ($-12,2 \pm 8\%$) vs. LCR ($2,8 \pm 6,7\%$) ($p = 0.034$). Le régime w6 majore significativement cette hypo perfusion : HSA vs. HSA_w6 ($-27,9 \pm 16\%$) ($p = 0.026$). Il n'y a pas de différence entre SHAM et LCR.

Figure 8 : Analyse du DSC (^{99m}Tc HMPAO) à J5 comparativement au DSC à J0 (pré-opératoire) sur les ROI encéphale entier (A) et tronc cérébral (B), exprimée en pourcentage de la valeur de l'uptake (ppm DI/mm³ de tissu) à J0, n=28, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$



Lipidomique :

1. Approche par lipidomique ciblée sur les acides gras plasmatiques :

A J6, la quantification relative des AG totaux (libres et estérifiés aux lipides complexes) dans du plasma (exprimée en % des acides gras totaux) met en évidence que : (Figure 9 annexe).

Le profil en AG des lipides totaux plasmatiques des groupes w6 diffèrent significativement de celui des groupes non w6. Il existe notamment des différences significatives pour le **ratio w6/w3** entre les groupes HSA (7 ± 1 :1) et HSA_w6 (42 ± 6 :1) ($p < 0.0001$) ; pour l'**acide arachidonique** (AA) (C20 :4n-6) entre les groupes HSA ($12,8 \pm 1,4\%$) et HSA_w6 ($24,1 \pm 2,6\%$) ($p < 0.0001$) ; pour l'**acide docosapentaénoïque** (DPA, C22 :5n-6) entre les groupes HSA ($0,3 \pm 0,04\%$) et HSA_w6 ($2,5 \pm 0,4\%$) ($p < 0.0001$) et pour l'**acide docosahexaénoïque** (DHA, C22 :6n-3) entre les groupes HSA ($3,4 \pm 0,5\%$) et HSA_w6 ($0,7 \pm 0,2\%$) ($p < 0.0001$).

2. Approche par lipidomique ciblée sur les éicosanoïdes cérébraux :

A J6, la quantification des éicosanoïdes dans le cerveau met en évidence que :

La concentration de **8-iso Prostaglandine A2 (8-isoPGA2)** significativement plus élevée dans le groupe HSA_w6 ($11,3 \pm 3,9$ pg/mg de protéine) comparativement aux groupes HSA ($7,5 \pm 1$ pg/mg de protéine) ($p = 0.03$) et LCR ($6,3 \pm 1,5$ pg/mg de protéine) ($p = 0.007$). La concentration en **Lipoxines A4 (LXA4)** est significativement plus élevée dans le groupe HSA_w6 ($31,5 \pm 9,3$ pg/mg de protéine) que dans les groupes HSA ($18,2 \pm 7,4$ pg/mg de protéine) ($p = 0.01$) et LCR ($14 \pm 4,1$ pg/mg de protéine) ($p = 0.001$).

L'ensemble des éicosanoïdes dont la concentration est significativement différente entre les groupes HSA vs LCR et entre HSA_w6 vs LCR est rapporté dans le *tableau 1 (Figure 10 annexe)*.

Tableau 1: Concentration en éicosanoïdes discriminant les groupes HSA et LCR (A) et les groupes HSA_w6 et LCR (B), et détectés à J6 dans le cerveau.

α : Moyenne $\pm$ Ecart-type, β : pg/mg de protéine.

A

			Groupe HSA vs LCR α,β	<i>P</i>
Dérivés de l'acide arachidonique (AA) (oméga 6)	Cyclo-oxygénases (COX)	TXB2	111,8 $\pm$ 32,1 vs 53,4 $\pm$ 13,7	0.0025
	Lipo-oxygénases (LOX)	LTB4	14,5 $\pm$ 4 vs 8,7 $\pm$ 1,8	0.0359
		LXA4	18,2 $\pm$ 7,4 vs 14 $\pm$ 4,1	ns
		5-HETE	1154,7 $\pm$ 319,5 vs 874,2 $\pm$ 126,3	ns
		8-HETE	163,2 $\pm$ 45 vs 115,6 $\pm$ 14,1	0.0488
		12-HETE	1871,3 $\pm$ 789 vs 956,6 $\pm$ 386,9	ns
	Produits du stress oxydatif	8isoPGA2	7,5 $\pm$ 1 vs 6,3 $\pm$ 1,5	ns
		9-HODE	135 $\pm$ 59,5 vs 101,3 $\pm$ 18	ns
		13-HODE	277,5 $\pm$ 59,5 vs 188,1 $\pm$ 21,7	ns

B

			Groupe HSA_w6 vs LCR α,β	<i>P</i>
Dérivés de l'acide arachidonique (AA) (oméga 6)	Cyclo-oxygénases (COX)	TXB2	101,9 $\pm$ 27,7 vs 53,4 $\pm$ 13,7	0.0108
	Lipo-oxygénases (LOX)	LTB4	19 $\pm$ 4,8 vs 8,7 $\pm$ 1,8	0.0005
		LXA4	31,5 $\pm$ 9,3 vs 14 $\pm$ 4,1	0.0014
		5-HETE	1352,3 $\pm$ 322 vs 874,2 $\pm$ 126,3	0.0173
		8-HETE	168,9 $\pm$ 30,6 vs 115,6 $\pm$ 14,1	0.0263
		12-HETE	2177,5 $\pm$ 694 vs 956,6 $\pm$ 386,9	0.0104
	Produits du stress oxydatif	8isoPGA2	11,3 $\pm$ 3,9 vs 6,3 $\pm$ 1,5	0.0069
		9-HODE	151,7 $\pm$ 40,4 vs 101,3 $\pm$ 18	0.0258
		13-HODE	312,1 $\pm$ 94,8 vs 188,1 $\pm$ 21,7	0.0112

DISCUSSION

Depuis la démonstration pour la première fois il y a une soixantaine d'année par Ecker, de l'existence d'un VP, les données de la littérature nous poussent désormais à accepter l'idée d'une dissociation fonctionnelle entre VP et devenir neurologique^{31,32}. Si le VP^{33,34} peut être responsable d'une ICR, des processus additionnels ou non au VP participent à sa pathogenèse.³⁵ En 2010, Vergouwen propose dans Stroke³⁶ le nouveau paradigme du déficit neurologique ischémique retardé (DNIR), émergeant chez 30 à 50% des patients, et causée par une ICR³ apparaissant entre le 4^e et le 14^e jour après l'HSA^{35,37,38}. L'Early Brain Injury^{39,40,41,42} (EBI), survenant dès les premières minutes et au cours des 72 premières heures suivant la rupture de l'anévrisme, constituerait le *primum movens* de cette phase tardive d'ICR^{4,38}. Elle résulterait à la fois de l'ischémie aigüe globale transitoire^{4,43} ; liée à l'augmentation brutale de la pression intra-crânienne (PIC) et à la baisse de la pression de perfusion cérébrale (PPC)⁴² ; et des effets du sang intracérébral lui-même. Nous avons d'abord démontré que l'HSA entraîne une chute précoce du DSC, confirmée cliniquement par une baisse des scores aux tests cliniques à J2 et une altération des paramètres anthropomorphiques à J3. La chute initiale de DSC est principalement attribuée à une élévation de la PIC liée à l'injection d'un volume de sang dans un espace intra-crânien inextensible. Ces résultats, associés à une intense apoptose à J4, confirment la présence d'une EBI. Dans notre travail, on observe à J5 une chute globale du DSC uniquement dans les groupes HSA±w6. Cela confirme⁴⁴ l'apparition d'une seconde agression ischémique, retardée, imputable aux effets du sang lui-même, et plus intense à proximité du caillot de sang, donc au niveau du tronc cérébral.

Le cerveau est l'organe qui présente la teneur en lipides (30% de son poids sec) la plus élevée après le tissu adipeux, essentiellement sous forme de phospholipides. Ceux-ci sont particulièrement riches en AGPI à longue chaîne (AGPI-LC) (33%), notamment en AA, DPA et en DHA (jusqu'à 50% des AGPI). Puisqu'il existe une compétition entre les n-6 (w6) et n-3 (w3) AGPI lors de leur synthèse et leur incorporation aux phospholipides membranaires, la baisse de consommation alimentaire en w3 associée à une hausse de consommation d'w6⁴⁵ entraîne un déficit en DHA dans le cerveau et une augmentation du taux d'AA. Par conséquent, les membranes cellulaires de toutes les cellules et les lipides circulants voient leur composition en AA croître aux dépens des w3. Les w6 et w3 ne sont pas inter-convertibles, et entrent donc en compétition dans les voies métaboliques qui régulent directement la réponse physiologique au stress. La résultante de cette compétition arbitrée par les cyclooxygénase (COX), lipoxygénase (LOX), cytochrome (CYP) et le stress oxydatif, détermine quels types et quantités

d'écicosanoïdes seront synthétisés et ainsi, influenceront potentiellement les réponses vasculaires, neuronales et inflammatoires à une agression⁴⁶. Un déséquilibre entre ces classes d'AGPI en faveur des w6 entraîne un changement d'état physiologique vers un état pro-thrombotique, pro-agrégant et pro-inflammatoire, vers une viscosité sanguine, une perméabilité vasculaire et une susceptibilité aux vasoconstricteurs accrues. Cet état pro-inflammatoire est renforcé par le potentiel régulateur de l'expression génique des AGPI-LC. En effet les w3 sont de plus puissants activateurs des récepteurs PPAR que les w6⁴⁵. Or, ces PPAR participent à la régulation de la signalisation métabolique et inflammatoire notamment par l'inhibition de l'expression du facteur nucléaire NFkB. Dans notre étude, le régime de 6 semaines riche en w6, a permis d'obtenir un ratio w6/w3 plasmatique 6 fois plus élevé dans le groupe w6 que dans les groupes chow. Ainsi a-t-il pu contribuer à majorer significativement l'apoptose à J4 et l'ICR à J5, avec une répercussion sur le poids et les ingesta à J6.

L'agression cérébrale aigüe que représente l'HSA, suivie de la dégradation des éléments figurés du sang sont responsables d'un relargage massif dès les premières minutes d'oxyhémoglobine⁴⁷ (BOXes), et de lipides bioactifs (AGPI libres plasmatiques, oxylipines) dans l'ESA⁴⁸. La voie de signalisation de l'AA joue un rôle important en réponse à l'HSA⁴⁹. Il existe plusieurs sources d'AA (*Figure 12*). D'une part, l'hydrolyse en position *sn*-2 des glycérophospholipides membranaires par les phospholipases A2 (PLA2), elles-mêmes activées par l'ischémie cérébrale et les BOXes. D'autre part, l'activation plaquettaire liée au caillot présent dans l'ESA et le phénomène de microthrombose qui s'en suit dès les premières minutes suivant l'HSA, entraînent un relargage massif d'AA et d'écicosanoïdes. En fonction du volume de l'HSA et de l'intensité de l'ischémie aigüe transitoire consécutive, l'AA⁵ libre s'accumule au cours des 72h suivantes proportionnellement au volume du caillot. Cette surproduction d'AA a des effets propres directs et indirects via sa métabolisation incontrôlée par la cascade de l'AA: production de radicaux libres (ERO), altération de canaux ioniques, et inhibition de l'activité de certaines enzymes dont la Na/K ATP-ase⁵⁰, majorée par la déplétion énergétique en ATP liée à l'ischémie. Le déclin de l'activité de la Na/K ATP-ase entraîne un déséquilibre ionique, à l'origine d'œdème cellulaire et de dépolarisation neuronale. La combinaison d'une diminution du DSC, d'une altération de l'autorégulation cérébrale⁵¹ et d'une augmentation de la demande métabolique induite par les dépolarisations (*cortical spreading depolarizations*) et la peroxydation lipidique (PL), aggrave et étend les lésions ischémiques selon la propagation des ondes de dépolarisation (*cortical spreading ischemia-CSI*)^{47,52,53}, et génère de l'ICR. L'AA exerce par ailleurs une toxicité directe sur les cellules endothéliales liée à sa surproduction intra-cellulaire stimulée par les BOXes^{39,54,55}. Il participerait également à l'apoptose cellulaire induite

par le TNF α par accumulation de céramides liée à l'activation de sphingomyélinases⁵⁶. Enfin, il potentialiserait le rôle vasoconstricteur de l'oxyHb par un rôle activateur de la Rho-kinase et de la PKC^{57,58}. L'accumulation d'AA et son métabolisme au sein du parenchyme cérébral et dans l'ESA favoriserait ainsi la survenue de VP⁵⁹⁻⁶¹ et d'ICR. Tous ces effets délétères de l'AA sont accentués chez les rats soumis à un régime riche en w6, puisqu'après 6 semaines, il double les taux d'AA de 12% à 24% dans les lipides totaux circulants.

Dans notre étude, nous pouvons lier la chute tardive du DSC dans les groupes HSA $\pm$ w6 à la détection de taux de TXB2, de LTB4 significativement plus élevés que dans le groupe LCR. Les éicosanoïdes⁶², jouent le rôle de chefs d'orchestre homéostatiques d'une cascade d'évènements physiopathologiques générant de l'ICR. Plus précisément, l'intensité d'activation de la cascade de l'AA semble proportionnelle à l'importance du saignement^{63,64} et croissante au cours du temps. Les éicosanoïdes dérivés des w6 (séries 2 et 4) sont de puissants médiateurs de la thrombose et de l'inflammation contrairement à ceux dérivés de l'EPA (séries 3 et 5). La voie des COX produit les PG dont le TXA2 et la prostacycline (PGI2). En conditions physiologiques, il existe un équilibre entre vasoconstricteurs (TXA2, ET1) et vasodilatateurs (PGI2, NO). Dans le cas d'une HSA⁶⁵, cet équilibre est rompu⁶⁶, avec une surproduction de TXA2^{63,67,68}, une surexpression de son récepteur TP⁶⁹ et une chute de la production de PGI2⁷⁰. La Rho-kinase⁷¹, qui régule le tonus-vasculaire, est activée via l'interaction entre des spasmogènes tels que le TXA2^{58,72} et l'AA^{58,73-75} et leurs récepteurs membranaires. Dans un modèle canin d'HSA, Yokota a mis en évidence une augmentation du taux de TXB2 à J7, concomitante d'une chute du DSC⁷⁶. Aussi, une augmentation de l'activation plaquettaire associée à un relargage accru de TXB2 (forme stable et quantifiable du TXA2) paraît corrélée à la survenue de complications ischémiques retardées chez l'homme⁷⁷⁻⁸⁰. La voie de la LOX génère des leucotriènes (LTB4) et des acides hydroxyeicosatétraénoïques (5 et 12 HETE). Une biosynthèse et un relargage accrus précoces et jusqu'à J3 de LT après HSA expérimentale ont été mis en évidence dans le parenchyme cérébral, notamment en cas d'hypoperfusion^{81,82} et de VP^{83,84}. La 5LOX paraît activée précocement au niveau vasculaire^{85,86}, par les ERO et la hausse du pool calcique intra-cellulaire. Les taux de LT et d'HETE croissent rapidement dans le LCR et les vaisseaux cérébraux dès la première demi-heure^{85,87}, puis les leucocytes infiltrants^{88,89} le parenchyme cérébral et la paroi vasculaire poursuivent cette synthèse par leur 5LOX. Les LT exercent ainsi un effet vasoconstricteur prolongé renforcé par un effet inhibiteur sur l'action et la synthèse de PGI2⁹⁰. Aussi, l'action chimiotactique du LTB4, est un facteur important de la réponse inflammatoire (phase d'initiation^{91,92}). Le LTB4 receptor (BLT1), exprimé par les neutrophiles, induit leur chimiotaxie et leur adhésion en réponse au LTB4. L'axe LTB4-BLT1⁹³

semble agir comme un élément indispensable de la réponse inflammatoire au cours de l'HSA⁹⁴ notamment via la voie NF-kB et l'up-régulation du BLT1 (unité neuro-vasculaire (UNV)) dès les 72 premières heures suivant l'HSA chez le rat. Les LT semblent donc largement impliqués dans l'ICR. Aussi, la production accrue de 5- et 12-HETE mesurée dans le groupe HSA_w6, est à mettre en parallèle avec les résultats de Watanabe qui a mis en évidence¹⁰⁰ dans un modèle expérimental d'HSA chez le chien, la présence exclusive de 5 et 12-HETE dans l'artère basilaire et le caillot, confirmant le rôle clef des LOX. Après HSA, l'activité de la 5LOX semble renforcée^{86,102} et le taux de 5-HETE accru dans le LCR¹⁰¹, avec un rôle probable dans la pathogenèse du VP¹⁰³. Les HETE produits par la 5LOX favoriseraient l'ICR par : l'activation de la voie de la PLC (vasoconstrictrice) ; l'action directe vasoconstrictrice des LT et des HETE ; la production d'ERO par la réduction du 5-HpETE en 5-HETE ; l'antagonisation des effets vasodilatateurs de la PGI2 ; la promotion de l'inflammation au sein de la paroi vasculaire et de l'ESA. Le 12-HETE, synthétisé par la 12/15LOX, a été montré accru en situation ischémique cérébrale⁸² et d'HSA^{100,104}. Il pourrait être ici le témoin de la présence d'une ICR.

Nous avons par ailleurs mis en évidence, une synthèse significativement plus élevée d'isoprostanes (8-iso PGA2) et d'hydroxyoctadécadiénoïques (9 et 13 HODE) dans le groupe nourri avec les w6, témoins de la présence d'un stress oxydant qui pourrait expliquer la chute tardive plus forte du DSC dans le groupe HSA_w6. Le stress oxydatif généré par les BOXes engendre dès les premières minutes suivant l'HSA de la PL non enzymatique via la synthèse de produits primaires tels que les HODE (issu de l'acide linoléique) et de produits secondaires terminaux tels que les isoprostanes^{7,8,9,95}, dont le taux dans le LCR à J2 semble proportionnellement corrélé au pronostic neurologique. Ces-derniers peuvent activer de multiples réactions enzymatiques dont celles médiées par les COX et les LOX et de nombreux facteurs de transcription (NfKB), contribuant ainsi à majorer la neuroinflammation et l'apoptose. Ils pourraient aussi agir par fixation sur le récepteur TP⁶⁹ au TXA2, surexprimé lors de l'HSA, et qui favorise le VP, l'activation plaquettaire, et l'expression endothéliale de molécules d'adhésion favorisant le recrutement leucocytaire. Badjatia et al. en 2012¹² ont mis en évidence que des taux plus élevés en acides gras libres sériques étaient associés de façon indépendante à une consommation en O2 plus élevée et à la sévérité de l'HSA. De plus, une augmentation du ratio sérique w6/w3 était associée de façon indépendante à l'ICR et à la sévérité de l'HSA (WFNS/Fisher). La PL pourrait être le lien entre hypermétabolisme et l'ICR. L'état pro-inflammatoire lié à l'HSA pourrait expliquer cet hypermétabolisme et accroître l'utilisation d'AG. En effet, l'HSA induit un cercle vicieux de neuroinflammation et de stress oxydatif dépassant les mécanismes physiologiques de réparation tissulaire. L'activation

microgliale dérégulée⁹⁶, dont les DAMPS (BOXes et autres produits de lyse cellulaire) sont les principaux *triggers*, notamment via l'activation de pattern recognition receptors (PRRs) que sont les Toll-Like receptors (TLR4), favorise la production d'éicosanoïdes pro-inflammatoires⁹⁷⁻⁹⁹. Cette voie favorise l'apoptose au sein de l'UNV⁴³, à l'origine de l'ICR. En outre, le ratio (2:1) de 13 HODE sur 9 HODE¹⁰⁵, suggère qu'en plus du stress oxydatif, il existe une synthèse de 9 HODE et surtout de 13 HODE par la 12/15LOX. La 12/15LOX¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ contribuerait à la fois à la mort neuronale^{110,111} et aux lésions microvasculaires¹¹². Par ailleurs, la lésion des fibres nerveuses périvasculaires, par les BOXes, entraîne le relargage antidromique de peptides transmetteurs (SP et CGRP) après HSA expérimentale, eux-mêmes stimulant la cascade de l'AA dans les plaquettes via la LOX (SP seulement) et la COX (SP et CGRP). Ce phénomène est à l'origine d'une inflammation neurogénique au cours de l'HSA¹¹³.

Enfin, nous avons observé une concentration en Lipoxine A4 significativement plus élevée à J6 dans le groupe HSA_w6 que dans le groupe HSA. Ceci s'explique probablement par une réaction inflammatoire intense dans le groupe HSA_w6 qui active secondairement des mécanismes de résolution de l'inflammation (*eicosanoid class switching*^{62,114,115}), proportionnellement à son activation, et dont les pro-resolving mediator (PRM) dérivés des w6 (LXA4) sont des effecteurs^{91,92,114} (*Figure 11 annexe*). L'*eicosanoid class switching*^{62,114,115} favorise la résolution de l'inflammation par les axes TLR4-(NFkB/COX2 ou PLA2)-15-HETE. La 12/15LOX catalyse par ailleurs la réaction qui convertit l'AA en précurseur des lipoxines (LX), le 15-HETE. Ce dernier est ensuite transformé en LXA4 par l'action de la 5LOX. La LXA4 est un puissant anti-inflammatoire (phase de résolution^{91,114,115,116} par fixation à son récepteur formyl peptide receptor 2 (ALX-FPR2) présent notamment sur la microglie et dont l'expression semble up-régulée après HSA. Elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires, supprime l'activité des métalloprotéinases (MMP), diminue la production de superoxydes par les PNN, diminue l'expression de molécules d'adhésion, accroît la capacité de phagocytose des macrophages et inhibe l'axe LTB4-BLT1. L'administration intra-thécale de LXA4¹¹⁷ exogène a été réalisée dans un modèle d'HSA chez le rat, permettant de réduire la perméabilité vasculaire et l'œdème cérébral et de préserver l'intégrité de la BHE. Le changement de profil lipidique (*lipid mediator class switch*) pro-inflammatoire vers anti-inflammatoire s'installe au cours du temps notamment lorsque les PNN (qui expriment la 5-LOX) infiltrant le parenchyme cérébral lésé, interagissent avec les cellules résidentes (exprimant la 15-LOX). L'interaction intercellulaire (*cell-cell interactions*) va ainsi générer une biosynthèse trans-cellulaire de LX (*transcellular biosynthesis*^{62,92,115}).

LIMITES

Notre étude présente plusieurs avantages. Nous avons utilisé la lipidomique pour explorer la physiopathologie de l'ICR et l'impact d'un régime w6. Cette technique possède une excellente sensibilité, reproductibilité et capacité quantitative. Toutefois, l'approche ciblée a restreint notre champ d'exploration à une partie limitée du lipidome, les oxylipines. Or, d'autres métabolites non détectés ici, pourraient expliquer les résultats cliniques observés. Aussi, afin de mieux comprendre la mécanistique lipidique impliquée dans notre travail, il sera intéressant de connaître le ratio w6/w3 cérébral. Par ailleurs, le modèle d'HSA utilisé ici permet de décrire efficacement les phénomènes ischémiques tardifs^{24,25} et a été largement validé (Dudhani 2013). Enfin, une force de notre étude a été d'étudier la physiopathologie de l'ICR directement au sein du parenchyme cérébral et non de façon indirecte dans le plasma ou le LCR. Finalement, la limite principale de notre travail demeure celle de l'extrapolation de nos résultats à l'homme.

CONCLUSION

Vus dans leur ensemble, nos résultats mettent en évidence un continuum entre l'ischémie cérébrale précoce (EBI) (chute débit sanguin cérébral à J2) et l'ischémie cérébrale retardée retrouvée à J5. Les acides gras de la série omega 6 favorisent dans notre étude l'apoptose et l'ischémie cérébrale. Nos résultats soulignent enfin le rôle potentiellement délétère d'une alimentation riche en omega 6, lié à une production accrue d'éicosanoïdes pro-oxydants et pro-inflammatoires issus de la cascade de l'acide arachidonique. Cette dernière paraît être au cœur de la physiopathologie de l'ischémie cérébrale retardée (**Figures 11 et 12**). Elle confirme la complexité des mécanismes lipidiques impliqués et le rôle du déséquilibre entre éicosanoïdes protecteurs et délétères. D'autres auteurs^{10,11,118} ont évalué l'apport de fortes doses d'omega 3 et ont montré une diminution de l'apoptose cellulaire, notamment par la réduction de facteurs pro-inflammatoires au cours de l'ischémie cérébrale précoce¹¹⁹. Peut-être s'agira-t-il à l'avenir d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation quotidienne en omega 3 au décours immédiat d'une hémorragie sous arachnoïdienne.

The diagram illustrates the pathophysiology of aneurysm rupture, showing the progression from initial triggers to delayed neurological deficits.

Initial Triggers:

- Ischémie cérébrale aiguë globale transitoire (↑ PIC, ↓ PPC/DSC)
- HSA rupture anévrysme
- ↑ Ratio alimentaire $\omega 6/\omega 3$
- ↑ $\omega 6$ -AGPI estérifiés, PL membranaires AA estérifié

Cellular and Molecular Pathways:

- Membrane phospholipidique:** PLA₂ converts phospholipids into Acide Arachidonique.
- Acide Arachidonique Metabolism:**
 - COX-1, COX-2:** Lead to ERO (Endoperoxide).
 - Prostaglandin Synthases:** Produce TXA₂, PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGE₄, PGE₅, PGE₆.
 - Lipoxygenase Pathway:** Produces LTB₄, HETE.
- Stress Oxydatif/Nitrosatif:** Involves NFKB, COX2, and iNOS, leading to the production of NO and ET-1.
- Cellules immunitaires:** Resident microglia and infiltrating immune cells are activated, leading to the secretion of cytokines (IL1b, IL6, TNF α , ET-1, MMP, ROS, eicosanoids, inflammasome) and recruitment of leukocytes (diapedesis).
- Microthromboembolisme:** Involves TXB₂ and AA, leading to platelet activation and the release of NO, $\uparrow$ Ca²⁺lc, and secretion of 5HT, TXA₂, ATP, PDGF.
- Unité neuro-vasculaire:** Includes the Rupture BHE (Blood-Endothelial Barrier) and the PIC (Pericyte).
- Cellule musculaire lisse:** Involves Micro-MacroVP, TXB₂, and AA, leading to the release of NO, $\uparrow$ ET-1, and the Rho-Kinase Pathway (Parietal remodelling and Fibrosis).
- Cellule endothéliale:** Involves Activation endothéliale (Expression: ICAM-1, VCAM-1, molecules d'adhésion; Sécrétion: MPs, $\downarrow$ NO, $\uparrow$ ET-1...), Dysfonction CE (Endothelial Dysfunction), and AA.
- Canaux BK:** Astrocytes endfeet.
- Excitotoxicité NMDA/Glutamate:** Leads to $\uparrow$ [Ca²⁺]lc and $\uparrow$ [K⁺]ec, $\uparrow$ [Na⁺]lc.
- Dysfonction mitochondriale:** Leads to ↓ Activité Na/K ATPase, ↓ Déplétion NRJ (↓ [ATP]lc), and ↓ Acidose lactique (Glycolyse anaérobie).

Outcomes and Deficits:

- Dépolarisations Corticales Propagées:** Involves $\uparrow$ K⁺ec, $\uparrow$ [Na⁺]lc, $\downarrow$ NO, $\uparrow$ ET-1.
- Altération CNV/ARC-Vasoparalyse:** Involves Stress Oxydatif/Nitrosatif (ERO/ERN).
- ICR (Ischemic Core Region):** Leads to Déplétion NRJ (↓ [ATP]lc).
- Mismath entre demande métabolique et DSC:** Leads to Mismath entre demande métabolique et DSC.
- Déficits Neurologiques Ischémiques Retardés:** The final outcome of the process.

Stress Oxydatif/Nitrosatif

ABREVIATIONS

AA :	acide arachidonique	PPC :	pression de perfusion cérébrale (PPC=PAM-PIC)
AG :	anesthésie générale	ppm :	(partie par million) 1ppm=1,0E-06
AGL :	acides gras libres	PRM :	Pro-resolving mediator
AGPI-LC :	acide gras polyinsaturé à longue chaîne	ROI :	region of interest
BHE :	barrière hémato-encéphalique	TC :	tronc cérébral
BOXes:	bilirubin oxidation products	TPR:	Thromboxane and Prostaglandine endoperoxyde receptor
BWT :	Beam Walking Test	TXA2 :	thromboxane A2
CVT :	cervelet	UNV :	unité neurovasculaire
DNIR:	déficits neurologiques ischémiques retardés	VP :	vasospasme cérébral
DSC :	débit sanguin cérébral	w6 = n-6 AGPI :	oméga 6 (catégorie d'acide gras polyinsaturés)
EBI :	early brain injury	w3 = n-3 AGPI :	omega 3
EE :	encéphale entier		
ESA :	espaces sous-arachnoïdiens		
GC-Fid :	gas chromatography with flame ionization detector		
HC :	hémisphères cérébraux		
HPLC :	high performance liquid chromatography		
HSA :	hémorragie sous-arachnoïdienne		
HTIC :	hypertension intra-crânienne		
ICR :	ischémie cérébrale retardée		
IIC :	injection intra-cisternale		
IRM :	imagerie par résonance magnétique		
LCR :	liquide céphalo-rachidien		
LT :	leucotriènes		
MS/MS :	tandem mass spectrometry		
PIC :	pression intra-crânienne		
PL :	peroxydation lipidique		

BIBLIOGRAPHIE

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl* 2007;369(9558):306–18.
2. Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10(4):349–56.
3. Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage Contributes to Poor Outcome by Vasospasm-Dependent and -Independent Effects. *Stroke* 2011;42(4):924–9.
4. Sabri M, Lass E, Macdonald RL. Early brain injury: a common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia. *Stroke Res Treat* 2013;2013:394036.
5. Pilitsis JG, Coplin WM, O'Regan MH, et al. Free fatty acids in human cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage and their potential role in vasospasm: a preliminary observation. *J Neurosurg* 2002;97(2):272–9.
6. Cracowski J-L, Berdeaux O, Durand T. [Isoprostanes, biomarkers of lipid peroxidation in humans. Part 3: Biomarkers and mediators in vascular physiology and disease]. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53(6):364–8.
7. Sakamoto M, Takaki E, Yamashita K, et al. Nonenzymatic derived lipid peroxide, 8-iso-PGF2 alpha, participates in the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm in a canine SAH model. *Neurol Res* 2002;24(3):301–6.
8. Asaeda M, Sakamoto M, Kurosaki M, et al. A non-enzymatic derived arachidonyl peroxide, 8-iso-prostaglandin F2 alpha, in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage participates in the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm. *Neurosci Lett* 2005;373(3):222–5.
9. Lin C-L, Hsu Y-T, Lin T-K, et al. Increased levels of F2-isoprostanes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. *Free Radic Biol Med* 2006;40(8):1466–73.
10. Yoneda H, Shirao S, Nakagawara J, Ogasawara K, Tominaga T, Suzuki M. A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study. *World Neurosurg* 2014;81(2):309–15.
11. Yoneda H, Shirao S, Kurokawa T, Fujisawa H, Kato S, Suzuki M. Does eicosapentaenoic acid (EPA) inhibit cerebral vasospasm in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurol Scand* 2008;118(1):54–9.
12. Badjatia N, Seres D, Carpenter A, et al. Free Fatty acids and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ* 2012;43(3):691–6.
13. Piomelli D, Astarita G, Rapaka R. A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(10):743–54.
14. Astarita G, Ollero M. Lipidomics: An Evolving Discipline in Molecular Sciences. *Int J Mol Sci* 2015;16(4):7748–52.
15. Shevchenko A, Simons K. Lipidomics: coming to grips with lipid diversity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11(8):593–8.

16. Han X. Lipidomics for studying metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(11):668–79.
17. Yang K, Han X. Lipidomics: Techniques, Applications, and Outcomes Related to Biomedical Sciences. *Trends Biochem Sci* 2016;41(11):954–69.
18. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipids and lipidomics in brain injury and diseases. *AAPS J* 2006;8(2):E314–21.
19. Wenk MR. The emerging field of lipidomics. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(7):594–610.
20. Kim SJ, Kim SH, Kim JH, Hwang S, Yoo HJ. Understanding Metabolomics in Biomedical Research. *Endocrinol Metab Seoul Korea* 2016;31(1):7–16.
21. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17(7):451–9.
22. Jové M, Mauri-Capdevila G, Suárez I, et al. Metabolomics predicts stroke recurrence after transient ischemic attack. *Neurology* 2015;84(1):36–45.
23. Solomon RA, Antunes JL, Chen RY, Bland L, Chien S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke J Cereb Circ* 1985;16(1):58–64.
24. Dusick JR, Evans BC, Laiwalla A, Krah S, Gonzalez NR. A minimally-invasive rat model of subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic injury. *Surg Neurol Int* 2011;2:99.
25. Güresir E, Schuss P, Borger V, Vatter H. Experimental subarachnoid hemorrhage: double cisterna magna injection rat model--assessment of delayed pathological effects of cerebral vasospasm. *Transl Stroke Res* 2015;6(3):242–51.
26. Muñoz-Sánchez MA, Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Moreno-Valladares M, Murillo-Cabezas F. A new percutaneous model of Subarachnoid Haemorrhage in rats. *J Neurosci Methods* 2012;211(1):88–93.
27. Jeon H, Ai J, Sabri M, et al. Neurological and neurobehavioral assessment of experimental subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurosci* 2009;10:103.
28. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke J Cereb Circ* 1995;26(4):627–34; discussion 635.
29. Goldstein LB, Davis JN. Beam-walking in rats: studies towards developing an animal model of functional recovery after brain injury. *J Neurosci Methods* 1990;31(2):101–7.
30. Khalil MM, Tremoleda JL, Bayomy TB, Gsell W. Molecular SPECT Imaging: An Overview. *Int J Mol Imaging* 2011;2011:796025.
31. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of Cerebral Perfusion and Infarct Patterns Attributable to Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Prospective MRI and DSA Study. *Stroke* 2007;38(6):1831–6.
32. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2011;31(6):1443–51.
33. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BioMed Res Int* 2014;2014:628597.
34. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol* 2011;43(1):27–40.

35. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth* 2012;109(3):315–29.
36. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke* 2010;41(10):2391–5.
37. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017;377(3):257–66.
38. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2014;10:44–58.
39. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 2012;97(1):14–37.
40. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res* 2013;4(4):432–46.
41. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006;28(4):381–98.
42. Marbacher S, Neuschmelting V, Anderegg L, et al. Early brain injury linearly correlates with reduction in cerebral perfusion pressure during the hyperacute phase of subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 2014;2(1):30.
43. Tso MK, Macdonald RL. Acute Microvascular Changes after Subarachnoid Hemorrhage and Transient Global Cerebral Ischemia. *Stroke Res Treat* 2013;2013:e425281.
44. Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, et al. Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model. *Neurosurgery* 2006;58(6):1190–7; discussion 1190–7.
45. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab* 2012;2012:539426.
46. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(12):771–85.
47. Dreier JP, Ebert N, Priller J, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 2000;93(4):658–66.
48. D'Avella D, Germano A, Santoro G, et al. Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on CSF eicosanoids in the rat. *J Neurotrauma* 1990;7(3):121–9.
49. Ji X, Trandafir CC, Wang A, Kurahashi K. Effects of the Experimental Subarachnoid Hemorrhage on the Eicosanoid Receptors in Nicotine-induced Contraction of the Rat Basilar Artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(8):1258–62.
50. Pilitsis JG, Diaz FG, O'Regan MH, Phillis JW. Differential effects of phospholipase inhibitors on free fatty acid efflux in rat cerebral cortex during ischemia-reperfusion injury. *Brain Res* 2002;951(1):96–106.
51. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2013;9(3):152–63.

52. Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009;132(7):1866–81.
53. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011;17(4):439–47.
54. Takenaka K, Kassell NF, Foley PL, Lee KS. Oxyhemoglobin-induced cytotoxicity and arachidonic acid release in cultured bovine endothelial cells. *Stroke* 1993;24(6):839–45; discussion 845–6.
55. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res* 2009;31(2):151–8.
56. Jayadev S, Linardic CM, Hannun YA. Identification of arachidonic acid as a mediator of sphingomyelin hydrolysis in response to tumor necrosis factor alpha. *J Biol Chem* 1994;269(8):5757–63.
57. Khan WA, Blobe GC, Hannun YA. Arachidonic acid and free fatty acids as second messengers and the role of protein kinase C. *Cell Signal* 1995;7(3):171–84.
58. Pyne-Geithman GJ, Nair SG, Caudell DN, Clark JF. PKC and Rho in vascular smooth muscle: Activation by BOXes and SAH CSF. *Front Biosci J Virtual Libr* 2008;13:1526–34.
59. Gaetani P, Marzatico F, Rodriguez y Baena R, et al. Arachidonic acid metabolism and pathophysiologic aspects of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1990;21(2):328–32.
60. Rodriguez y Baena R, Gaetani P, Folco G, Viganó T, Paoletti P. Arachidonate metabolites and vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 1986;8(1):25–32.
61. Rodriguez y Baena R, Gaetani P, Silvani V, Viganò T, Crivellari MT, Paoletti P. Cisternal and lumbar CSF levels of arachidonate metabolites after subarachnoid haemorrhage: an assessment of the biochemical hypothesis of vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;84(3-4):129–35.
62. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid Storm in Infection and Inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015;15(8):511–23.
63. Pickard JD, Walker V, Brandt L, Zygmunt S, Smythe J. Effect of intraventricular haemorrhage and rebleeding following subarachnoid haemorrhage on CSF eicosanoids. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;129(3-4):152–7.
64. Seifert V, Stolke D, Kunz U, Resch K. Influence of Blood Volume on Cerebrospinal Fluid Levels of Arachidonic Acid Metabolites after Subarachnoid Hemorrhage: Experimental Study on the Pathogenesis of Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery* 1988;23(3):313–21.
65. Gaetani P, Marzatico F, Baena RR y, et al. Arachidonic acid metabolism and pathophysiologic aspects of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1990 ;21(2):328–32.
66. Parfenova H, Shibata M, Leffler CW. Subarachnoid blood causes pial arteriolar constriction in newborn pigs. *Stroke* 1993;24(11):1729–34.
67. Pickard JD, Walker V, Vile J, Perry S, Smythe PJ, Hunt R. Oral nimodipine reduces prostaglandin and thromboxane production by arteries chronically exposed to a periarterial haematoma and the antifibrinolytic agent tranexamic acid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(6):727–31.
68. Ansar S, Larsen C, Maddahi A, Edvinsson L. Subarachnoid hemorrhage induces enhanced expression of thromboxane A2 receptors in rat cerebral arteries. *Brain Res* 2010;1316:163–72.

69. Ansar S, Larsen C, Maddahi A, Edvinsson L. Subarachnoid hemorrhage induces enhanced expression of thromboxane A₂ receptors in rat cerebral arteries. *Brain Res* 2010;1316:163–72.
70. Nosko M, Schulz R, Weir B, Cook DA, Grace M. Effects of Vasospasm on Levels of Prostacyclin and Thromboxane A₂ in Cerebral Arteries of the Monkey. *Neurosurgery* 1988;22(1):45–50.
71. Sato M, Tani E, Fujikawa H, Kaibuchi K. Involvement of Rho-Kinase-Mediated Phosphorylation of Myosin Light Chain in Enhancement of Cerebral Vasospasm. *Circ Res* 2000;87(3):195–200.
72. Ellinsworth DC, Shukla N, Fleming I, Jeremy JY. Interactions between thromboxane A₂, thromboxane/prostaglandin (TP) receptors, and endothelium-derived hyperpolarization. *Cardiovasc Res* 2014;102(1):9–16.
73. Sato M, Tani E, Fujikawa H, Kaibuchi K. Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm. *Circ Res* 2000;87(3):195–200.
74. Nakao F, Kobayashi S, Mogami K, et al. Involvement of Src family protein tyrosine kinases in Ca²⁺ sensitization of coronary artery contraction mediated by a sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase pathway. *Circ Res* 2002;91(10):953–60.
75. Araki S, Ito M, Kureishi Y, et al. Arachidonic acid-induced Ca²⁺ sensitization of smooth muscle contraction through activation of Rho-kinase. *Pflugers Arch* 2001;441(5):596–603.
76. Yokota M, Tani E, Fukumori T, Maeda Y, Yamaura I. Effects of subarachnoid hemorrhage and a thromboxane A₂ synthetase inhibitor on intracranial prostaglandins. *Surg Neurol* 1991;35(5):345–9.
77. Juvela S, Ohman J, Servo A, Heiskanen O, Kaste M. Angiographic vasospasm and release of platelet thromboxane after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991;22(4):451–5.
78. Juvela S, Kaste M, Hillbom M. Effect of nimodipine on platelet function in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990;21(9):1283–8.
79. Juvela S. Cerebral infarction and release of platelet thromboxane after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990;27(6):929–35.
80. Ohkuma H, Suzuki S, Kimura M, Sobata E. Role of platelet function in symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991;22(7):854–9.
81. Kiwak KJ, Moskowitz MA, Levine L. Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury. *J Neurosurg* 1985;62(6):865–9.
82. Moskowitz MA, Kiwak KJ, Hekimian K, Levine L. Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C₄ and D₄ in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science* 1984;224(4651):886–9.
83. Yokota M, Tani E, Maeda Y. Biosynthesis of leukotrienes in canine cerebral vasospasm. *Stroke* 1989;20(4):527–33.
84. Gaetani P, Marzatico F, Baena RR y, et al. Arachidonic acid metabolism and pathophysiologic aspects of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1990;21(2):328–32.
85. Watanabe T, Asano T, Shimizu T, Seyama Y, Takakura K. Participation of lipoxygenase products from arachidonic acid in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *J Neurochem* 1988;50(4):1145–50.

86. Shimizu T, Watanabe T, Asano T, Seyama Y, Takakura K. Activation of the arachidonate 5-lipoxygenase pathway in the canine basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurochem* 1988;51(4):1126–31.
87. Kiwak KJ, Moskowitz MA, Levine L. Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury. *J Neurosurg* 1985;62(6):865–9.
88. Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987;237(4819):1171–6.
89. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983;220(4597):568–75.
90. Leslie JB, Watkins WD. Eicosanoids in the central nervous system. *J Neurosurg* 1985;63(5):659–68.
91. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 2014;40(3):315–27.
92. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8(5):349–61.
93. Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994;121(9):684–97.
94. Ye Z-N, Zhuang Z, Wu L-Y, et al. Expression and cell distribution of leukotriene B4 receptor 1 in the rat brain cortex after experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res* 2016;1652:127–34.
95. Hsieh Y-P, Lin C-L, Shiue A-L, et al. Correlation of F4-neuroprostanes levels in cerebrospinal fluid with outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. *Free Radic Biol Med* 2009;47(6):814–24.
96. von Bernhardi R, Eugenín-von Bernhardi L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci* 2015;7:124.
97. Luo C, Yao X, Li J, et al. Paravascular pathways contribute to vasculitis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage independently of glymphatic control. *Cell Death Dis* 2016;7(3):e2160.
98. Zhou M, Wu W, Ding Y, et al. Expression of Toll-like receptor 4 in the basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits: a preliminary study. *Brain Res* 2007;1173:110–6.
99. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):497.
100. Watanabe T, Asano T, Shimizu T, Seyama Y, Takakura K. Participation of Lipoxygenase Products from Arachidonic Acid in the Pathogenesis of Cerebral Vasospasm. *J Neurochem* 1988;50(4):1145–50.
101. Suzuki N, Nakamura T, Imabayashi S, Ishikawa Y, Sasaki T, Asano T. Identification of 5-Hydroxy Eicosatetraenoic Acid in Cerebrospinal Fluid After Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurochem* 1983;41(4):1186–9.
102. Barbosa MD, Arthur AS, Louis RH, et al. The novel 5-lipoxygenase inhibitor ABT-761 attenuates cerebral vasospasm in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2001;49(5):1205–12; discussion 1212–3.

103. Winking M, Müller HW, Deinsberger W, Joedicke A, Boeker DK. Levels of immunoreactive cysteinyl-leukotrienes in CSF after subarachnoid haemorrhage correlate with blood flow-velocity in TCD. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(8):764–9.
104. Poloyac SM, Reynolds RB, Yonas H, Kerr ME. Identification and quantification of the hydroxyeicosatetraenoic acids, 20-HETE and 12-HETE, in the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Methods* 2005;144(2):257–63.
105. Vangaveti V, Baune BT, Kennedy RL. Hydroxyoctadecadienoic acids: novel regulators of macrophage differentiation and atherogenesis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1(2):51–60.
106. Yigitkanli K, Pekcec A, Karatas H, et al. Inhibition of 12/15-lipoxygenase as therapeutic strategy to treat stroke. *Ann Neurol* 2013;73(1):129–35.
107. Khanna S, Roy S, Slivka A, et al. Neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol. *Stroke* 2005;36(10):2258–64.
108. van Leyen K, Kim HY, Lee S-R, Jin G, Arai K, Lo EH. Baicalein and 12/15-lipoxygenase in the ischemic brain. *Stroke* 2006;37(12):3014–8.
109. van Leyen K. Lipoxygenase: An Emerging Target for Stroke Therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12(2):191–9.
110. Li Y, Maher P, Schubert D. A role for 12-lipoxygenase in nerve cell death caused by glutathione depletion. *Neuron* 1997;19(2):453–63.
111. Pallast S, Arai K, Pekcec A, et al. Increased nuclear apoptosis-inducing factor after transient focal ischemia: a 12/15-lipoxygenase-dependent organelle damage pathway. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(6):1157–67.
112. Jin G, Arai K, Murata Y, et al. Protecting against cerebrovascular injury: contributions of 12/15-lipoxygenase to edema formation after transient focal ischemia. *Stroke* 2008;39(9):2538–43.
113. Tran Dinh YR, Debdi M, Couraud JY, Creminon C, Seylaz J, Sercombe R. Time course of variations in rabbit cerebrospinal fluid levels of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivity in experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25(1):160–4.
114. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001;2(7):612–9.
115. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2002;2(10):787–95.
116. David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(7):388–99.
117. Guo Z, Hu Q, Xu L, et al. Lipoxin A4 reduces inflammation through formyl peptide receptor 2 /p38MAPK signaling pathway in subarachnoid hemorrhage rats. *Stroke J Cereb Circ* 2016;47(2):490–7.
118. Shirao S, Fujisawa H, Kudo A, et al. Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: possible involvement of a sphingosylphosphorylcholine-rho-kinase pathway. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2008;26(1):30–7.
119. Yin J, Li H, Meng C, et al. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats: Possible involvement of G protein-coupled receptor 120/ β -arrestin2/TGF- β activated kinase-1 binding protein-1 signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2016;75:11–22.

ANNEXES

Figure 1 :

Protocole expérimental distinguant les groupes A évalués cliniquement et B par imagerie

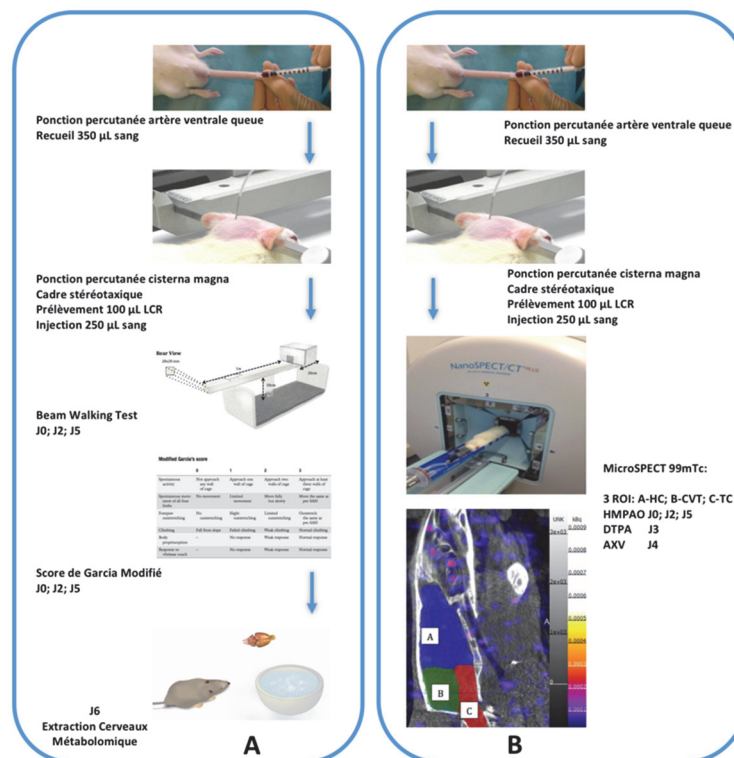


Figure 2a :

Protocole du training pré-opératoire : BWT: Beam walking test; Open Field (score de Garcia)

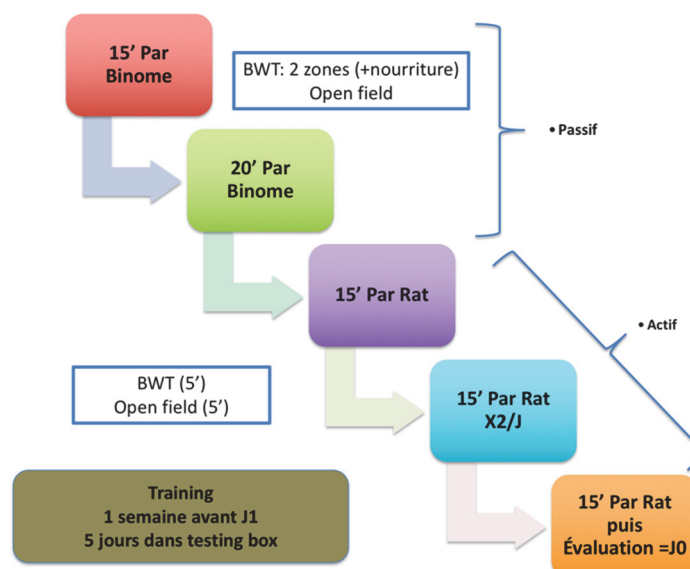
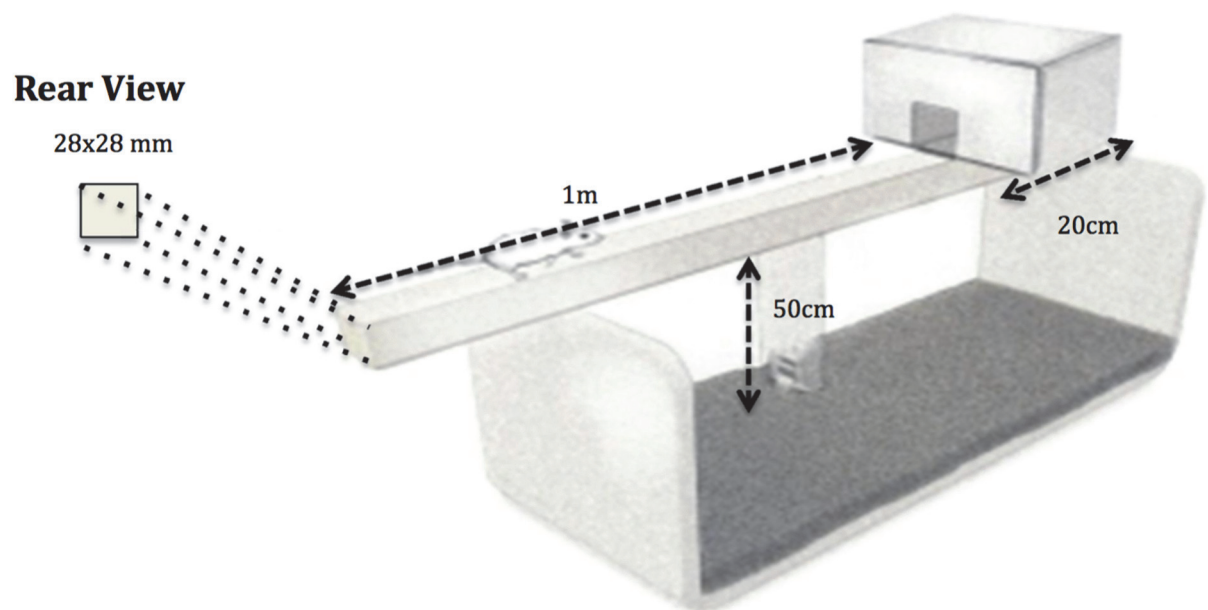


Figure 2b : Score de Garcia modifié réalisé à J0, J2, J5

	0	1	2	3
Spontaneous activity	Not approach any wall of cage	Approach one wall of cage	Approach two walls of cage	Approach at least three walls of cage
Spontaneous movement of all four limbs	No movement	Limited movement	Move fully but slowly	Move the same as pre-SAH
Forepaw outstretching	No outstretching	Slight outstretching	Limited outstretching	Outstretch the same as pre-SAH
Climbing	Fall from slope	Failed climbing	Weak climbing	Normal climbing
Body proprioception	–	No response	Weak response	Normal response
Response to vibrissae touch	–	No response	Weak response	Normal response

Figure 2c : Schéma du Beam walking Test réalisé à J0, J2, J5



Investigations par Imagerie microSPECT :

Chaque acquisition a suivi un même protocole préalablement défini et organisé en 3 séquences :

- Radiographie « Scout » : en corps entier (topogramme).
- CT-scan de la région encéphalique avec reconstruction de coupes TDM de 0,8mm.
- Pinhole SPECT de la région encéphalique à 20 projections par rotation. Une reconstruction post-acquisition intégrée aux coupes TDM était réalisée grâce au logiciel de reconstruction SciVis HiSPECT 1.4.3049®.
- Les mesures SPECT ont été réalisées à l'aide du logiciel de traitement d'image Bioscan InVivoScope 2.00®. Une mesure globale de la fixation en encéphale entier (EE) a été réalisée d'abord, suivie d'une mesure en fosse postérieure (FP).

Le repérage anatomique des ROIs était réalisé à l'aide des coupes TDM obtenues avec le CT-scan. Les ROIs ont été dessinées avec une taille de voxel fixe de façon à maintenir une comparabilité entre les groupes. Chaque mesure était corrigée par la dose injectée (dose tirée – dose restante dans la seringue après injection, mesurée par un activimètre) et la décroissance physique du ^{99m}Tc .

Figure 3 : Baisse des ingesta à J3 en pourcentage des ingesta à J1

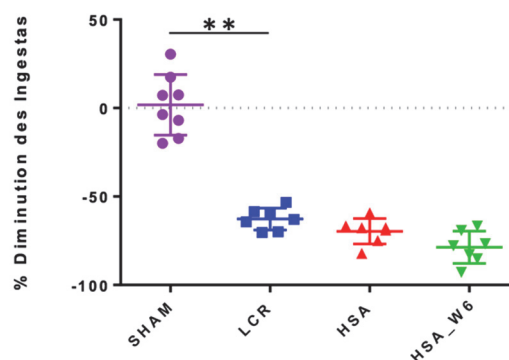


Figure 4a : Poids en gramme des rats présents dans chaque groupe à J1

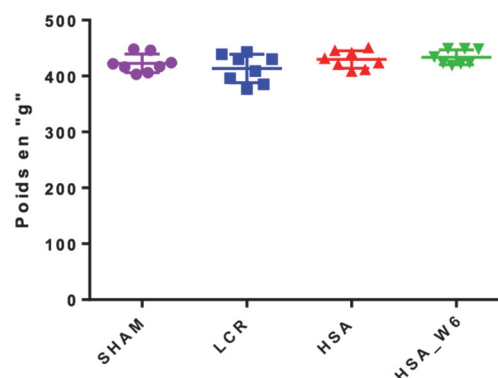


Figure 4b : Perte de poids à J3 en pourcentage du poids à J1

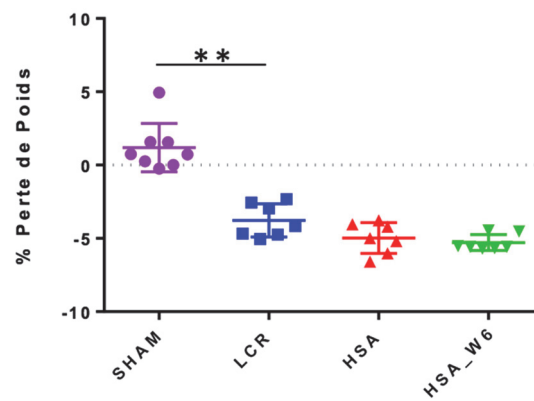


Figure 5 : Test de Garcia modifié réalisé à J2 (A) et à J5 (B) et exprimé en score sur 18

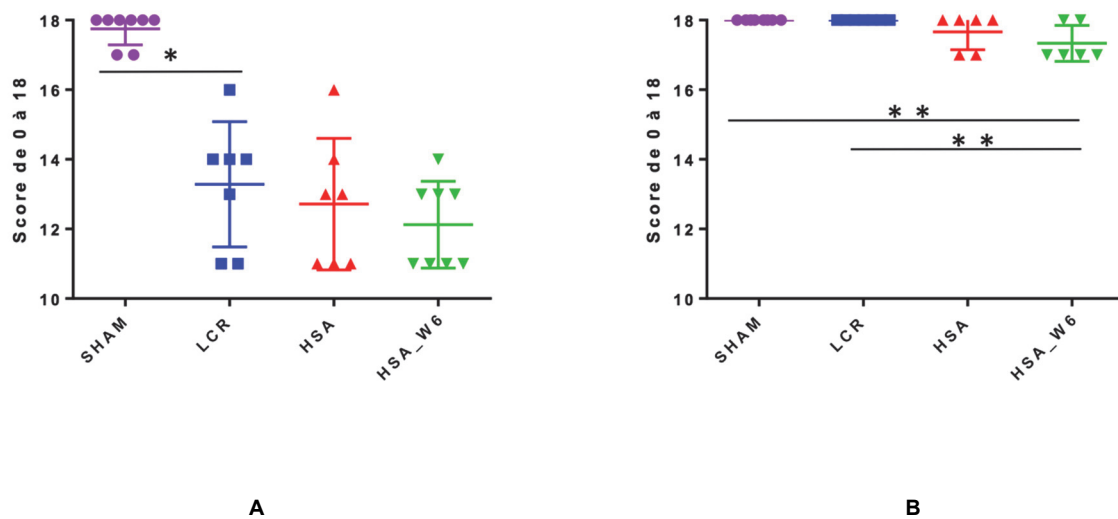
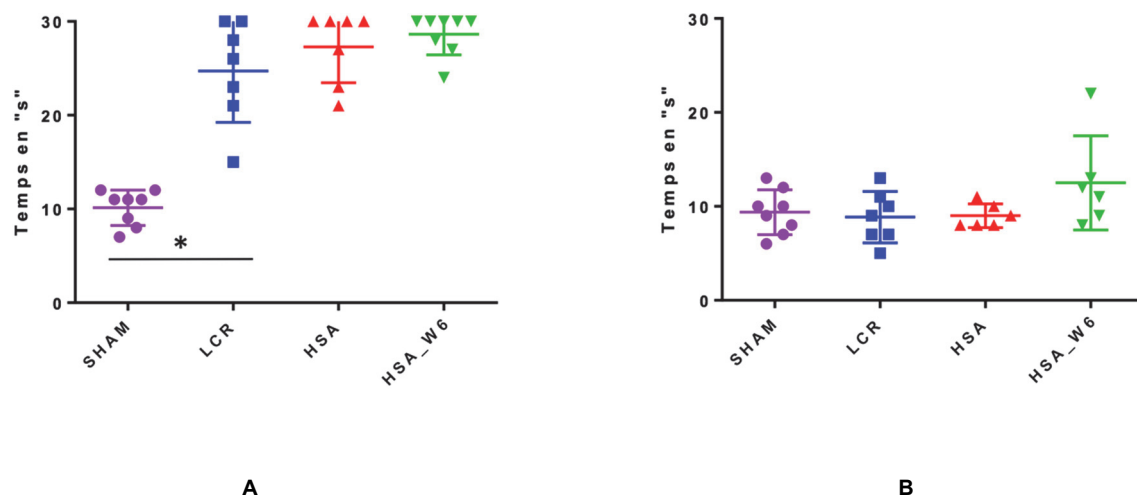


Figure 6 : Epreuve du Beam walking test réalisée à J2 (A) et à J5 (B) et exprimée en secondes



A: Analyse de la concentration à J6 en différents types d'AGL plasmatiques des séries w6 ou w3 en proportion des acides gras totaux et du ratio w6/w3 (*= $p<0.05$ et **= $p<0.001$).
B: Profils d'expression des AGL (ordonnée) dans les cerveaux (abscisse) exprimés selon une classification hiérarchique ascendante



Figure 10 :

Représentation des différents éicosanoïdes discriminants détectés dans le cerveau à J6 selon leur voie de synthèse.

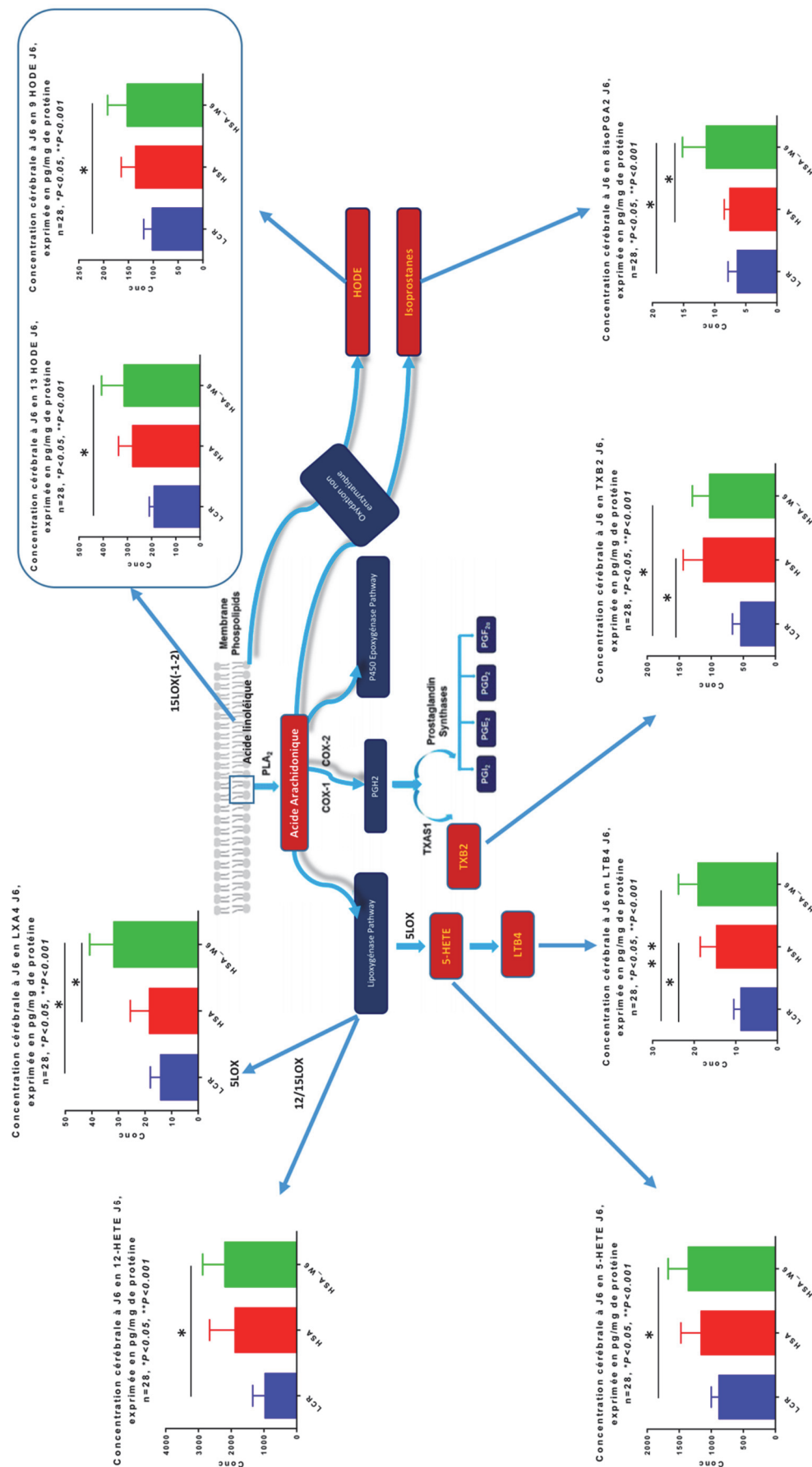
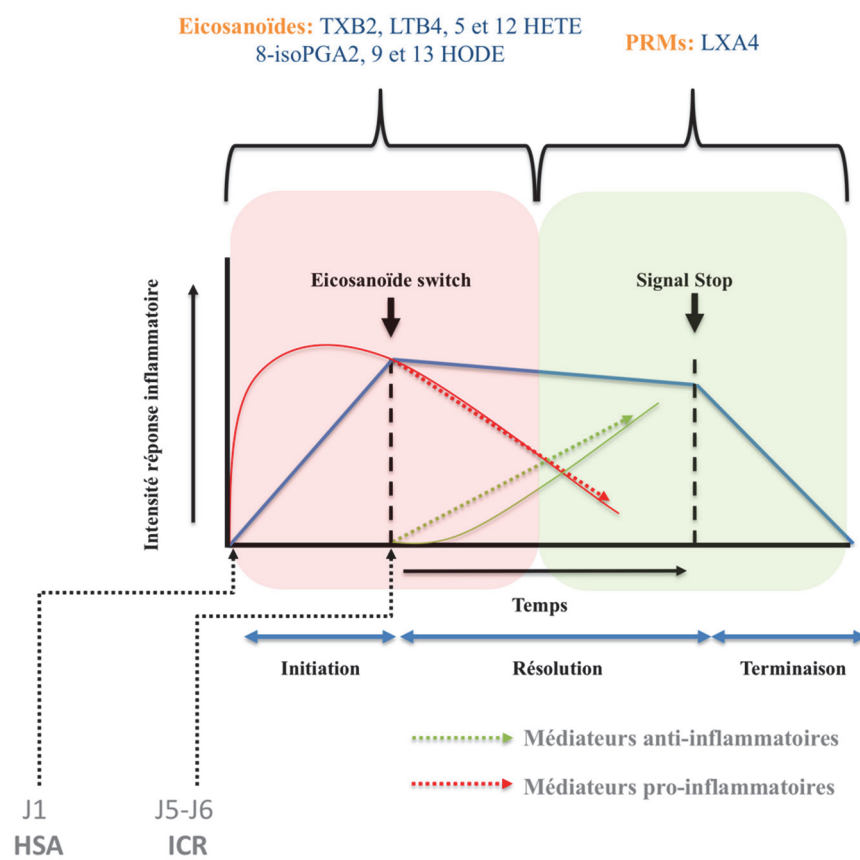


Figure 11 : Chronologie des évènements inflammatoires menant à l'ICR. Les éicosanoïdes : de l'initiation de l'inflammation à la résolution de l'inflammation.



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

RESUME

INTRODUCTION : L'ischémie cérébrale retardée (ICR) [1] est la première cause de morbi-mortalité chez les patients survivants à une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). Différents éicosanoïdes ont été retrouvés dans le LCR de patients atteints d'ICR. Ces métabolites de l'acide arachidonique (AA), par leurs effets vasoconstricteurs et pro-agrégants plaquettaires et pro-inflammatoires participent à la genèse de l'ICR. L'objectif est d'évaluer l'effet d'un régime enrichi en oméga6 (w6) sur l'ICR et d'identifier les éicosanoïdes responsables. **MATERIELS ET METHODES:** Soixante rats Wistar adultes mâles ont été répartis en 4 groupes (n=15 par groupe). Une double injection intra-cisternale de 250 µL a été réalisée avec du sang artériel autologue dans les groupes HSA et HSA_w6 ou avec du LCR (groupe LCR). Le groupe HSA_w6 a été nourri pendant 6 semaines avant l'HSA avec un régime enrichi en w6. L'étude par imagerie microSPECT/CT de la fixation encéphalique de 2 traceurs [99mTc]-radiomarqués a permis d'étudier : HMPAO à J0 et J5 pour le débit sanguin cérébral (DSC), Annexin V-128 (AXV) à J4 pour l'activité apoptotique/microthrombotique. Cerveaux et plasma ont été extraits à J6 pour étude lipidomique ciblée. **RESULTATS :** Le DSC à J5 était significativement plus faible dans le groupe HSA_w6 que dans le groupe HSA et la fixation de l'AXV significativement plus élevée dans le groupe HSA_w6. Le ratio w6/w3 plasmatique à J6 était significativement accru dans le groupe HSA_w6 par rapport aux autres groupes. Les éicosanoïdes significativement plus élevés dans le groupe HSA_w6 comparativement au groupe HSA étaient le 8isoPGA2 et la LXA4. **CONCLUSION:** Pour la première fois, un modèle d'HSA chez le rat a permis de souligner le rôle délétère d'une alimentation riche en w6 dans la physiopathologie de l'ICR. Les éicosanoïdes issus du métabolisme de l'AA semblent, par leurs effets pléiotropes, être largement impliqués.

BACKGROUND AND GOAL OF STUDY: Delayed cerebral ischaemia (DCI) [1] is the first cause of morbidity after subarachnoid haemorrhage (SAH). A growing body of evidence suggests that arachidonic acid (AA) metabolism is a driving force behind the patho-physiology of DCI. Several eicosanoids were found in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with DCI. These potent vasoconstrictors induce platelet aggregation and mediate inflammation which in turn leads to ischemic brain injury. The aim of our study was first to estimate the occurrence of DCI in a pro-inflammatory state using a high-omega 6 polyunsaturated fatty acids diet (w6) and second to identify eicosanoids underlying this trend. **MATERIALS AND METHODS:** Sixty rats (400g) were randomly assigned to one of 4 groups: (n=15 *per* group: a double 250µL intracisternal injection of autologous arterial blood (SAH groups) or artificial CSF (CSF group) was performed. To induce a proinflammatory state animals were fed with w6 during 6 weeks before SAH procedure (SAH_w6). Evaluation of uptakes of 3 [99mTc]-radiolabeled agents was achieved using microSPECT/CT imaging: HMPAO at D5 for cerebral perfusion quantification and AnnexinV at D4 for apoptotic activity study. Brain and plasma were harvested at D6 for further lipidomics analysis. **RESULTS AND DISCUSSION:** W6 enriched diet state before SAH dramatically decreased HMPAO uptake compared to SAH group. AnnexinV uptake was also significantly increased in the SAH_w6 group compared to SAH group. w6/w3 plasma ratio was significantly higher in the SAH_w6 group compared to others. Brain concentrations of 8isoPGA2 and LXA4 were higher in the SAH_w6 group compared to SAH group. **CONCLUSION:** For the first time, a SAH rat model served to highlight the deleterious role of w6 in the pathophysiology of DCI. Arachidonic-acid-derived eicosanoids seem to be involved through their pleiotropic effects.

[1] Vergouwen, M. D. I. et al. Stroke 42, 924–929 (2011)

Mots-Clés : Lipidomique - microspect - Hémorragie sous-arachnoïdienne - ischémie cérébrale retardée - éicosanoïdes - acides gras polyinsaturés omega 6