



HAL
open science

La myéloperoxydase : biomarqueur diagnostique de l'accident vasculaire cérébral ischémique ?

Mathilde Larghi

► **To cite this version:**

Mathilde Larghi. La myéloperoxydase : biomarqueur diagnostique de l'accident vasculaire cérébral ischémique ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02414544

HAL Id: dumas-02414544

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02414544>

Submitted on 16 Dec 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse N°3005

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 Janvier 2019

Par **Mathilde LARGHI**

Née le 12 avril 1988 à Amiens (80)

**LA MYELOPEROXYDASE : BIOMARQUEUR DIAGNOSTIQUE
DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE ?**

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur David COURET

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

Président du Jury

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

Rapporteur

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Membre du Jury

Monsieur le Professeur Arnaud WINER

Membre du Jury

Monsieur le Docteur Antoine GRADEL

Membre du Jury

Résumé

Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), 130000 nouveaux cas par an en France, représentent la principale cause de handicap acquis de l'adulte et la deuxième cause de décès. La population réunionnaise y est particulièrement exposée en raison d'une prévalence plus importante de facteurs de risques cardiovasculaires comme le diabète et l'HTA. La prise en charge de l'AVC est une urgence thérapeutique. En 2016, seulement 14% des patients ont eu accès à la thrombolyse par rt-PA. La plupart du temps, les contre-indications reposaient sur un dépassement du délai de prescription du rt-PA. Le diagnostic d'infarctus cérébral est donc une urgence absolue. Il a été montré que les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont un effet protecteur dans l'ischémie cérébrale. Or, les HDL perdent leurs fonctionnalités dans les maladies cardiovasculaires, notamment par modification de l'apo-A1 induite par la myéloperoxydase (MPO). Notre hypothèse est que des taux élevés de MPO à la phase aigüe de l'infarctus cérébral pourraient impacter la fonctionnalité des HDL et donc constituer un biomarqueur permettant de les différencier des hématomes intracrâniens spontanés et des mimics.

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective, non interventionnelle, multicentrique, entre novembre 2017 et avril 2018 dans le Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion. Les patients majeurs avec des signes cliniques évocateurs d'un AVC depuis moins de 12 heures étaient inclus. Les patients ont été classés en 3 groupes : infarctus cérébral (IC), hématome intracrânien spontané (HIS) et mimics. Nous avons analysé le taux plasmatique de MPO par la méthode ELISA sur prélèvement sanguin réalisé à l'admission du patient.

Résultats

Notre étude a inclus 127 patients dont 79 ont pu bénéficier d'un dosage de MPO. Les valeurs de MPO étaient plus élevées mais sans atteindre la significativité statistique dans le groupe IC que dans les deux autres groupes avec $120,3 \pm 91,28$ ng/mL vs $70,03 \pm 15,67$ ng/mL ($p=0,15$) pour le groupe HIS et $120,3 \pm 91,28$ ng/mL vs $95,12 \pm 80,98$ ng/mL pour le groupe mimics ($p=0,22$).

Conclusion

Nous avons mis en évidence une faible tendance à un taux plus élevé de MPO chez les patients victimes d'IC. La MPO, associée à d'autres biomarqueurs, semble être intéressante dans le tri des patients au sein de la filière AVC aux urgences.

Sommaire

RESUME	1
SOMMAIRE.....	4
LISTES DES ABREVIATIONS.....	7
I. INTRODUCTION.....	8
I.1. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	8
<i>I.1.a. Définitions.....</i>	<i>8</i>
<i>I.1.b. Epidémiologie</i>	<i>8</i>
<i>I.1.c. La Réunion</i>	<i>9</i>
I.2. IC	11
<i>I.2.a. Physiopathologie</i>	<i>11</i>
<i>I.2.b. Prise en charge diagnostique</i>	<i>13</i>
<i>I.2.c. Prise en charge thérapeutique.....</i>	<i>14</i>
<i>I.2.d. Lésions de reperfusion</i>	<i>16</i>
<i>I.2.e. Traitements neuroprotecteurs.....</i>	<i>19</i>
<i>I.2.f. HDL</i>	<i>20</i>
<i>I.2.g. Biomarqueurs</i>	<i>22</i>
I.3. MYELOPEROXYDASE.....	24
<i>I.3.a. Maladies cardiovasculaires.....</i>	<i>25</i>
<i>I.3.b. Dysfonction endothéliale.....</i>	<i>25</i>
<i>I.3.c. LDL et HDL.....</i>	<i>26</i>
<i>I.3.d. IC.....</i>	<i>27</i>
II. MATERIEL ET METHODES	28
II.1. DESIGN DE L'ETUDE	28
II.2. OBJECTIF PRINCIPAL	28
II.3. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	28
II.4. POPULATION	28
II.5. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES.....	29
II.6. DONNEES CLINIQUES.....	30
II.7. DONNEES BIOLOGIQUES	30
II.8. DIAGNOSTIC DE L'AVC.....	32

II.9.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	33
II.10.	DEFINITION DES GROUPES	33
II.11.	ANALYSE STATISTIQUE	33
III.	RESULTATS.....	35
III.1.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	35
III.2.	DONNEES CLINIQUES.....	37
III.3.	DONNEES BIOLOGIQUES	39
III.4.	MPO	40
III.5.	IC.....	43
	<i>III.5.a. Prise en charge diagnostique.....</i>	<i>43</i>
	<i>III.5.b. Prise en charge thérapeutique</i>	<i>43</i>
	<i>III.5.c. Transformation hémorragique.....</i>	<i>44</i>
	<i>III.5.d. Evolution</i>	<i>44</i>
III.6.	HIS	45
	<i>III.6.a. Prise en charge diagnostique.....</i>	<i>45</i>
	<i>III.6.b. Prise en charge thérapeutique</i>	<i>45</i>
	<i>III.6.c. Evolution.....</i>	<i>45</i>
III.7.	MIMICS	47
	<i>III.7.a. Prise en charge diagnostique.....</i>	<i>47</i>
	<i>III.7.b. Prise en charge thérapeutique</i>	<i>47</i>
	<i>III.7.c. Evolution.....</i>	<i>47</i>
IV.	DISCUSSION	48
IV.1.	MPO	48
	<i>IV.1.a. Avancée diagnostique.....</i>	<i>48</i>
	<i>IV.1.b. Avancée pronostique</i>	<i>49</i>
	<i>IV.1.c. Avancée thérapeutique</i>	<i>49</i>
IV.2.	AUTRE BIOMARQUEUR : LA CRP	50
IV.3.	IC A LA REUNION	50
	<i>IV.3.a. Epidémiologie.....</i>	<i>50</i>
	<i>IV.3.b. Prise en charge diagnostique.....</i>	<i>51</i>
	<i>IV.3.c. Prise en charge thérapeutique</i>	<i>51</i>
	<i>IV.3.d. Evolution</i>	<i>53</i>
IV.4.	MIMICS	53

IV.5. LIMITES DE L'ETUDE	54
IV.6. PERSPECTIVES	55
V. CONCLUSION	56
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	57
VII. ANNEXES	66

Listes des abréviations

AIT : Accident ischémique transitoire
ApoA-1 : Apolipoprotéine A-I
AVC : Accident vasculaire cérébral
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BNP : Brain Natriuretic Peptide
BPM : Battement par minute
CRP : C-reactive protein
DSC : Débit sanguin cérébral
HDL : High-density lipoprotein
HTA : Hypertension artérielle
IC : Infarctus cérébral
HIS : Hématome intracrânien spontané
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LDL : Low-density lipoprotein
MMP-9 : Métalloprotéinase matricielle 9
MPO : Myéloperoxydase
NIHSS : National Institutes of Health Stroke scale
PAS : Pression artérielle systolique
rt-PA : Recombinant tissue Plasminogen Activator
TCA : Temps de céphaline activée
TH : Transformation hémorragique
TIV : Thrombolyse intraveineuse
TM : Thrombectomie mécanique
TP : Taux de prothrombine
UNV : Unité neuro-vasculaire

I. Introduction

I.1. Accident Vasculaire Cérébral

I.1.a. Définitions

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini comme « le développement rapide de signes localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ». Cette définition est classiquement considérée comme incluant l'infarctus cérébral (IC), l'hématome intracrânien spontané (HIS) et l'hémorragie méningée. Dans cette étude, nous avons exclu les hémorragies méningées.

Selon l'American Stroke Association (ASA) et l'American Heart Association (AHA), un accident ischémique transitoire (AIT) est défini comme un épisode transitoire de dysfonctionnement neurologique causé par une ischémie focale du cerveau, de la moelle épinière ou de la rétine, sans infarctus aigu.

Un « mimic » est un symptôme initial évoquant un AVC non confirmé par l'imagerie. Par exemple, les AIT, la migraine avec aura, l'épilepsie, certains troubles psychiatriques sont considérés comme des mimics.

I.1.b. Epidémiologie

Les AVC sont la principale cause de handicap acquis chez l'adulte dans le monde et la deuxième cause de décès dans les pays développés ^{1 2}. Chaque année en France, environ 130000 personnes sont victimes d'un AVC. Parmi elles, 30000 personnes décèdent et 50000 gardent de lourdes séquelles ³.

Par ailleurs, les dépenses sanitaires et médico-sociales annuelles sont estimées, d'après un rapport réalisé en France en 2009, à 8,4 milliards d'euros ⁴.

La proportion de patients hospitalisés en unité neuro-vasculaire (UNV) atteint seulement 51,5% pour les IC et 33,2% pour les HIS. De 2008 à 2014, le taux de patients hospitalisés pour IC a augmenté de 14,3% chez les moins de 65 ans ⁵. Ces derniers représentent un quart des patients hospitalisés pour AVC et 30% de ceux

hospitalisés pour AIT. Le taux de patients hospitalisés est de 112,8 pour 100 000 habitants pour les IC et 39,9 pour 100 000 habitants pour les HIS ⁵.

Quel que soit le type d'AVC, les hommes sont hospitalisés en moyenne six ans plus tôt que les femmes (70,4 vs 76,7 ans), avec un écart particulièrement plus important pour les IC (70,9 vs 77,8 ans). Le taux d'AVC est 1,5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes, quel que soit le type d'AVC ⁵.

La durée moyenne de séjour des patients hospitalisés est plus courte pour les IC que pour les HIS (11,5 jours vs 13,6 jours, $p < 0,0001$) ⁵.

L'espérance de vie est en constante augmentation en France. En 2017, elle atteint 79,5 ans pour les hommes et 85,4 ans pour les femmes ⁶. Selon les projections de population de l'Insee, si les tendances démographiques observées jusqu'ici se maintiennent, l'âge moyen de la population française passerait à 45 ans en 2060, contre 41,2 ans en 2016. Jusqu'en 2035, la proportion de personnes de plus de 60 ans progresserait fortement ⁷. De plus, l'incidence de l'AVC augmente avec l'âge ⁵. Ces changements démographiques entraîneront donc une augmentation du nombre de patients victimes d'AVC ⁸. L'AVC sera dans le futur encore plus qu'actuellement un problème majeur de santé publique.

I.1.c. La Réunion

La population réunionnaise est particulièrement exposée aux AVC. En effet les facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, obésité, hypertension artérielle) ont une prévalence plus importante qu'en métropole. Ainsi, 7,5% de la population réunionnaise est atteinte par des maladies cardiovasculaires. Ce taux est bien plus élevé qu'en métropole où il varie de 1,6 à 7,7% selon les régions ⁹. L'enquête Obépi 2003 révélait qu'en métropole, 30% des adultes sont en surpoids et 11% en situation d'obésité, contre respectivement 35% et 15% sur notre île ¹⁰. Il existe 2,3 fois plus de patients traités pour un diabète à La Réunion ^{11 12}. La surmortalité associée au diabète est 3,5 fois plus importante qu'en métropole. En effet, on recense 62 décès pour 100 000 habitants contre 17 pour 100 000 habitants en Métropole, sur la période 2008-2010 ¹³. Certains facteurs prédictifs d'AVC chez les patients diabétiques ont été décrits. Parmi eux une hyperglycémie $> 13,4$ mmol/L ou une HbA1C $> 10,7\%$ ¹⁴ et une hypertension artérielle qui touchent près de 60% des patients diabétiques ¹⁵.

La distribution des AVC présente, elle aussi, des différences régionales. Ainsi, pour des taux standardisés sur l'âge et le sexe pour 100000 habitants, la Réunion a le taux le plus élevé d'AVC avec 1,8% ⁹ (**figure 1**). De même, La Réunion présente les taux standardisés les plus élevés, supérieurs de plus de 28% à la moyenne nationale pour les patients hospitalisés pour IC et pour HIS ⁵ (**figure 2**).

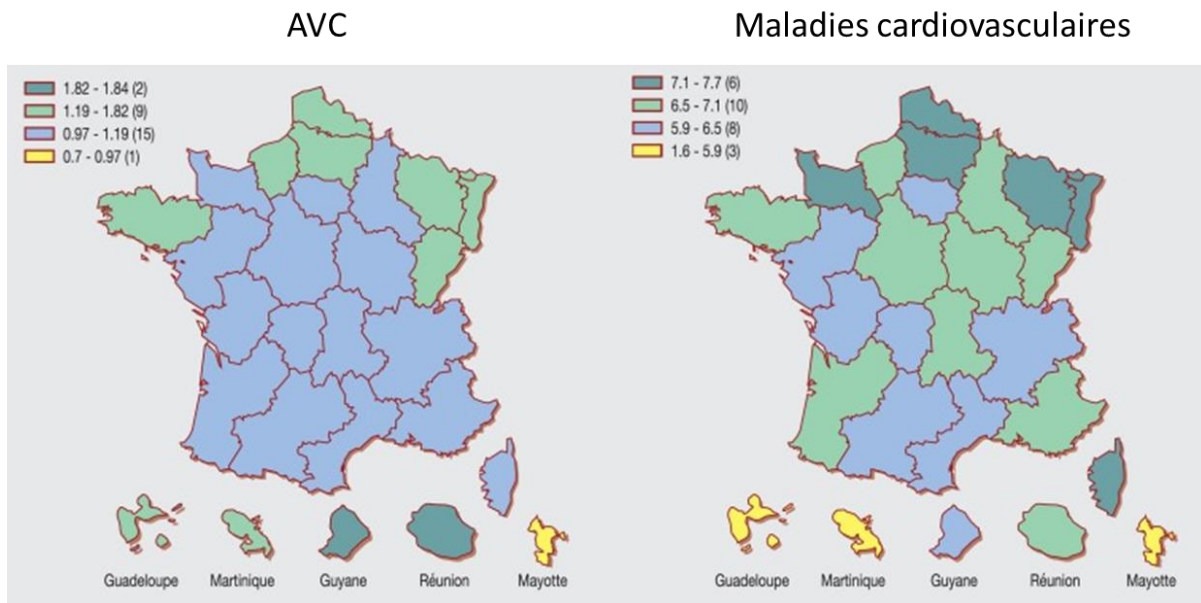


Figure 1. Taux* des personnes ayant reçu des soins pour des maladies cardiovasculaires et les AVC parmi les bénéficiaires du régime de santé général par région française en 2014, Tuppin et al. ⁹

**Ces taux sont standardisés sur l'âge et le sexe pour 100000 habitants.*

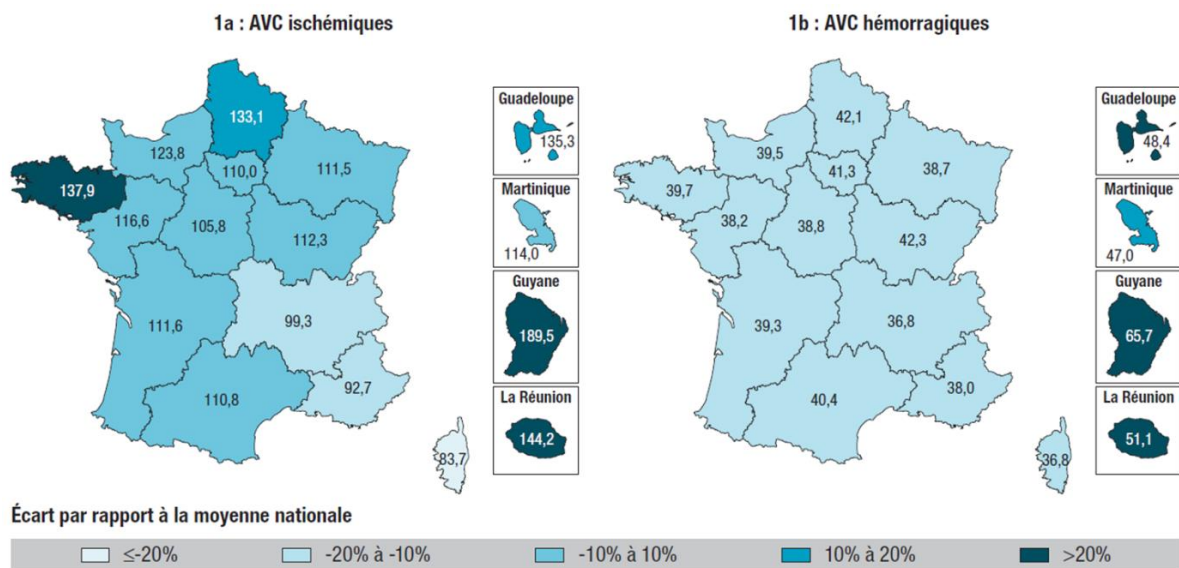


Figure 2. Taux* régionaux des patients hospitalisés pour AVC en France en 2014 par type ischémique 1a et hémorragique 1b, Lecoffre et al. ⁵.

*Ces taux sont standardisés sur l'âge pour 100000 habitants.

I.2. IC

I.2.a. Physiopathologie

L'IC est la conséquence d'un défaut d'apport de sang artériel dans un territoire cérébral, aboutissant à une dette en oxygène et en glucose, à une diminution de la clairance des métabolites toxiques et à un métabolisme cellulaire altéré conduisant à la mort des cellules cérébrales.

Il peut se manifester sous forme d'AVC thrombotique, d'AVC embolique, d'hypoperfusion systémique (AVC dans les territoires jonctionnels) ou de thrombose veineuse. Une faible réserve respiratoire et une dépendance complète du métabolisme aérobie rendent le tissu cérébral particulièrement vulnérable aux effets de l'ischémie. Le débit sanguin cérébral (DSC) normal est de 50 ml/100g de tissu/min. En dessous de 20 ml/100g de tissu/min, la cascade délétère des phénomènes liés à l'ischémie débute ¹⁶. L'ischémie s'accompagne rapidement d'un phénomène de nécrose tissulaire dans les zones les plus hypoperfusées (appelées cœur de l'infarctus) où se mettent en place des processus pathologiques excitotoxiques médiés par le calcium et le glutamate ainsi que des phénomènes de

dépolarisation péri-infarctus (cortical spread depolarisation). En périphérie de cette région apparaît une zone de souffrance neuronale dépendante du gradient d'hypoperfusion (zone de pénombre) où la mort cellulaire résulte principalement de l'apoptose (**figure 3**).

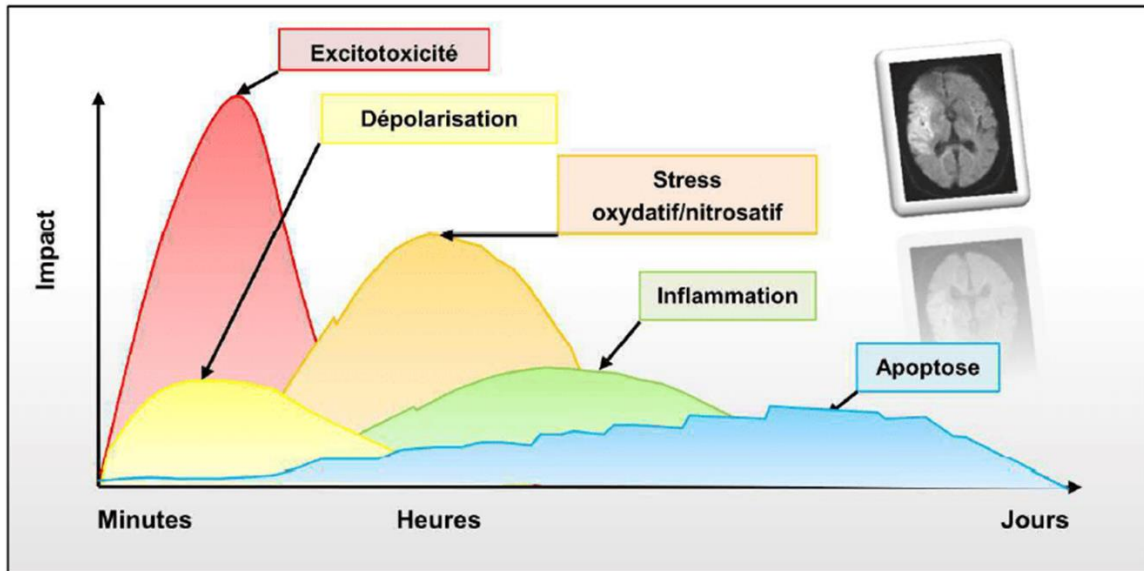


Figure 3. Cinétique des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale, Dirnagl *et al.* ¹⁷

Un facteur déterminant des complications athéro-thrombotiques chez l'homme réside dans la présence d'hémorragies intra-plaques ¹⁸. Chez les diabétiques, alors que l'artériogénèse (responsable de la formation de vaisseaux collatéraux) est diminuée, l'angiogénèse intra-plaque est augmentée. Il existe une augmentation du vasa vasorum de l'adventice en réponse à l'hypoxie induite par l'augmentation de la taille de la plaque. C'est la rupture de ces néo-vaisseaux qui pourrait favoriser les hémorragies intra-plaques menant ainsi à la rupture de la plaque et aux complications cliniques ¹⁹. La présence d'hémorragies intra-plaques implique l'accumulation des polynucléaires neutrophiles. Ces derniers sont responsables d'une libération accrue de protéases comme la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) et l'élastase, ou bien d'enzymes pro-oxydantes comme la myéloperoxydase (MPO) qui sont des facteurs importants dans l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) Cette altération au cours de l'ischémie cérébrale représente la première étape vers la transformation hémorragique (TH).

I.2.b. Prise en charge diagnostique

I.2.b.i. Clinique

Il existe des signes cliniques évocateurs d'un AVC : hémiparésie ou hémiplégie, troubles sensitifs unilatéraux, aphasie, dysarthrie, troubles de l'équilibre, vertiges, altération du champ visuel.

Le score clinique d'évaluation de la gravité des IC est le « National Institutes of Health Stroke scale » ou score NIHSS. Il représente le meilleur indicateur du pronostic (**Annexe 1**). Un score inférieur à 7 témoigne d'un IC mineur. Un score supérieur à 15 est un signe de gravité de l'IC. Quand le score dépasse 22, le patient est à très haut risque d'aggravation clinique. Le risque de TH est alors élevé et la thrombolyse est le plus souvent contre-indiquée.

I.2.b.ii. Paraclinique

□ Imagerie

L'imagerie cérébrale peut être soit le scanner soit l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ²⁰.

○ Le scanner

De par sa rapidité et son faible coût, le scanner représente l'examen d'imagerie de première intention en cas de signes cliniques d'AVC ²⁰. Les signes scannographiques d'IC précoce sont la dédifférenciation cortico-sous-corticale au niveau du cortex ou dans les noyaux gris centraux, un œdème des gyri produisant un effacement des sillons corticaux, une artère sylvienne trop dense évoquant un thrombus. La performance du scanner a été améliorée par l'utilisation d'un score radiologique : ASPECTS ²¹ (Alberta Stroke Program Early CT Score). C'est un score de 10 points permettant d'évaluer les IC dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne sur un scanner cérébral sans injection en coupe axiale. L'artère cérébrale moyenne est divisée en 10 territoires, 3 régions profondes ou sous-corticales et 7 régions superficielles ou corticales. Un point correspond à l'absence d'hypodensité dans le territoire. Un score inférieur à 7 est de pronostic péjoratif tant en termes de handicap résiduel que de risque de transformation hémorragique.

- *L'IRM*

Le plus souvent lorsque la suspicion clinique d'AVC est élevée, l'IRM est réalisée d'emblée, en urgence immédiate lorsqu'il existe une indication potentielle de revascularisation ²⁰. Les séquences utilisées dans la prise en charge de l'IC doivent permettre une interprétation des images n'excédant pas 20 minutes. Elles regroupent des séquences pondérées en diffusion, T2*, Flair, ARM temps de vol. Une séquence FLAIR permet le diagnostic des lésions anciennes (plusieurs heures). La séquence de diffusion montre un hypersignal qui correspond à la zone de nécrose. La séquence de perfusion permet de visualiser la zone hypoperfusée. La soustraction de ces deux volumes permet d'identifier le parenchyme encore viable (mismatch), mais à risque de nécrose (estimation de la zone de pénombre). De plus, elle fournit une analyse du réseau artériel cérébral et permet la visualisation de l'occlusion artérielle. Tout ceci apporte des informations diagnostiques et pronostiques importantes sur le bénéfice potentiel des techniques de recanalisation.

- *Biologie*

Actuellement il n'existe aucun marqueur biologique recommandé en routine pour le diagnostic de l'IC.

I.2.c. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est une urgence extrême et constitue un véritable enjeu de santé publique. Le principal mécanisme des IC étant une occlusion artérielle thromboembolique, l'élément clef de toute stratégie thérapeutique est la levée la plus précoce possible de l'occlusion artérielle. Ce qui permet la reperfusion du territoire artériel ischémié en arrêtant l'extension de la zone de nécrose et en sauvegardant les zones d'hypoperfusion. Deux techniques sont maintenant recommandées, la thrombolyse intraveineuse (TIV) par le recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) et la thrombectomie mécanique (TM) ²⁰.

1.2.c.i. TIV

Jusqu'en 2015, le traitement de l'IC reposait essentiellement sur la recanalisation rapide de l'artère occluse par l'utilisation intraveineuse du rt-PA qui a l'AMM en France depuis 2002. Le rt-PA est un agent fibrinolytique qui active le plasminogène en plasmine afin de dégrader les thrombi riches en fibrine. Les recommandations américaines l'ont approuvé depuis 1996 à la suite de l'étude NINDS rt-PA ²², qui a retrouvé une bonne efficacité du traitement quand celui-ci était injecté dans les 3 heures suivant l'épisode ischémique à la dose de 0.9mg/kg. L'amélioration neurologique était rapide dès les premières 24 heures, avec une amélioration clinique confirmée à 3 mois. En revanche le risque de TH était plus élevé dans le groupe rt-PA (6,4% contre 0,6% dans le groupe placebo). Cependant malgré ce sur-risque, la mortalité à 3 mois ne différait pas selon les groupes (17% groupe rt-PA versus 21% dans le groupe placebo). L'étude ECASS III en 2008 a permis d'étendre la fenêtre d'administration du rt-PA à 4h30 ²³, confirmé dans les nouvelles recommandations ²⁰. En 2014, une méta-analyse de la Cochrane retrouvait qu'un traitement par rt-PA permettait d'augmenter de 12% le taux de patients autonomes à 3 mois et d'abaisser d'environ 5% la mortalité ²⁴.

Dans les études observationnelles internationales multicentriques publiées au début des années 2000, le taux de patients thrombolysés se situait entre 1,2 et 13,6% ²⁵. Des travaux plus récents ont montré que les taux nationaux restaient bas : de 3,4% aux États-Unis à 14,6% en Hollande ^{26 27}. La plupart des auteurs ont estimé que si les patients étaient pris en charge dans un délai optimal, 22 à 24% des patients ayant un IC constitué devraient pouvoir bénéficier d'un traitement par TIV ^{28 29}. Ce traitement est trop rare en France, principalement par un dépassement des délais de prise en charge, certainement dû à une mauvaise information des patients et une mauvaise organisation des filières de soins. Dans une étude française, Schnitzler *et al.* ont montré que le taux de patients thrombolysés a significativement augmenté entre 2011 et 2016, pour atteindre 14,3% de l'ensemble des patients et 32% des patients arrivés dans un délai compatible avec la réalisation d'un traitement par fibrinolyse ³⁰.

1.2.c.ii. TM

L'arrivée de la TM a permis d'élargir l'arsenal thérapeutique de l'IC et d'en modifier la prise en charge. La TM consiste à recanaliser une artère cérébrale occluse à la phase aiguë d'un IC, à l'aide d'un dispositif mécanique de retrait de caillot introduit par voie endovasculaire sous contrôle radioscopique. Cette recanalisation artérielle permet la reperfusion et la revascularisation du parenchyme cérébral en souffrance. En 2015, 5 essais randomisés ont permis de démontrer clairement l'intérêt de l'utilisation de la TM comme traitement de première intention associé au rt-PA IV dans le traitement des IC avec une occlusion proximale d'une artère cérébrale (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire). En effet, dans ces 5 études, MR CLEAN ³¹, ESCAPE-TRIAL ³², SWIFT-PRIME ³³, EXTEND-IA ³⁴ et REVASCAT ³⁵, les groupes avec TM avaient un meilleur devenir neurologique à 3 mois par comparaison aux différents groupes contrôles.

Aujourd'hui, la TM dans les 6 heures suivant le début des signes est recommandée en cas d'occlusion proximale des artères cérébrales, en complément de la TIV, lorsqu'elle est indiquée ou d'emblée en cas de contre-indication à cette dernière (Grade A, Niveau 1a) ²⁰.

L'approche vasculaire de recanalisation dans le traitement de l'IC s'est étoffée ces 3 dernières années avec l'apport incontestable de la TM. Cette nouvelle thérapeutique est génératrice de lésions de reperfusion probablement différentes des lésions induites par le rt-PA seul. Les modèles expérimentaux animaux d'étude dans le domaine de l'IC devront prendre en compte le caractère brutal et total de la restauration du débit sanguin cérébral en cas de réussite de la procédure afin de permettre une étude approfondie des mécanismes impliqués dans ces lésions de reperfusion ³⁶.

1.2.d. Lésions de reperfusion

L'altération de la BHE joue un rôle central dans la genèse de la TH en situation d'IC. Cette atteinte de la BHE au cours de l'IC repose sur un concept récent, la notion d'unité neurovasculaire (**figure 4**). Ce concept insiste sur l'importance des interactions entre l'endothélium cérébral, les neurones, les cellules gliales et la matrice extracellulaire ³⁷. Chacun de ces acteurs de l'unité neurovasculaire est affecté par l'activation des différentes voies physiopathologiques déclenchées par

l'IC. Les interactions cellulaires qui existent au sein de l'unité neurovasculaire expliquent pourquoi les altérations post-ischémiques de l'un des compartiments cellulaires ont des répercussions sur les autres compartiments. Cette BHE très étanche permet de maintenir l'homéostasie du microenvironnement cérébral. Elle limite l'entrée des cellules sanguines du système immunitaire dans le milieu interstitiel cérébral, lui conférant un statut immun privilégié³⁸. Son altération au cours de l'IC chez l'homme a été documenté dans les 2 à 6 heures suivant le début des symptômes d'AVC³⁹. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette altération précoce de la BHE et peuvent conduire aux TH. L'IC induit une activation importante du système immunitaire. Dans les 30 minutes suivant une ischémie cérébrale focale, les leucocytes circulants adhèrent aux cellules endothéliales vasculaires⁴⁰. Six heures après l'IC, les neutrophiles commencent à pénétrer dans les cerveaux de rats atteints d'une occlusion temporaire de l'artère cérébrale moyenne⁴¹. L'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales et leur migration au travers de la BHE activent de nombreuses cascades aboutissant à l'augmentation de la perméabilité de la BHE⁴⁰. L'une des cascades est la libération de la MPO lors de la dégranulation des neutrophiles.

La reperfusion cérébrale est à la base des différentes thérapeutiques de l'IC. Ces effets ne sont pas uniquement bénéfiques. En effet, en raison de la correction trop rapide de l'hypoxie secondaire à l'ischémie, la reperfusion s'accompagne d'une majoration des processus oxydatifs avec exacerbation des voies du stress oxydant⁴¹, d'un afflux d'éléments figurés du sang (en particulier les leucocytes) contribuant au développement de processus inflammatoire et d'une altération des capacités fonctionnelles de l'endothélium ainsi que des cellules musculaires lisses (altération de la réactivité vasculaire). Cet ensemble de conséquences aboutit à la désorganisation de l'unité neurovasculaire et à la mort neuronale. Cela se traduit par une augmentation de la perméabilité de la BHE et une probabilité accrue de TH.

La TH correspond à un saignement intracrânien faisant suite à un IC et ce quel que soit son retentissement clinique. Cependant les définitions des TH au cours de l'IC utilisées dans les études sont nombreuses. La majorité des études évaluent le saignement sur un scanner sans injection, alors que pour d'autres celui-ci est déterminé sur l'IRM cérébrale, où là encore en fonction des séquences utilisées (T2*, SWI...) la sensibilité peut varier et donc entraîner des différences dans les incidences retrouvées. En raison d'une hétérogénéité des définitions choisies par les études, le

taux de TH en cas d'IC reste variable. On considère que l'incidence de TH spontanée au cours des grandes études récentes varie entre 0,2% et 3,5% ^{23 42}. L'apparition d'une TH entraîne une aggravation du pronostic des patients victimes d'un AVC ^{43 44}. Le diabète et l'hyperglycémie sont connus pour favoriser les lésions de reperfusion et donc engendrer les TH ⁴⁵.

Une meilleure compréhension de ces lésions de reperfusion induites par les différentes thérapeutiques de recanalisation de l'IC permettrait de diminuer l'incidence des TH et d'améliorer le pronostic neurologique des patients. Une approche dite cellulaire protectrice et pléiotropique permettrait de diminuer l'impact de ces lésions de reperfusion ⁴⁶.

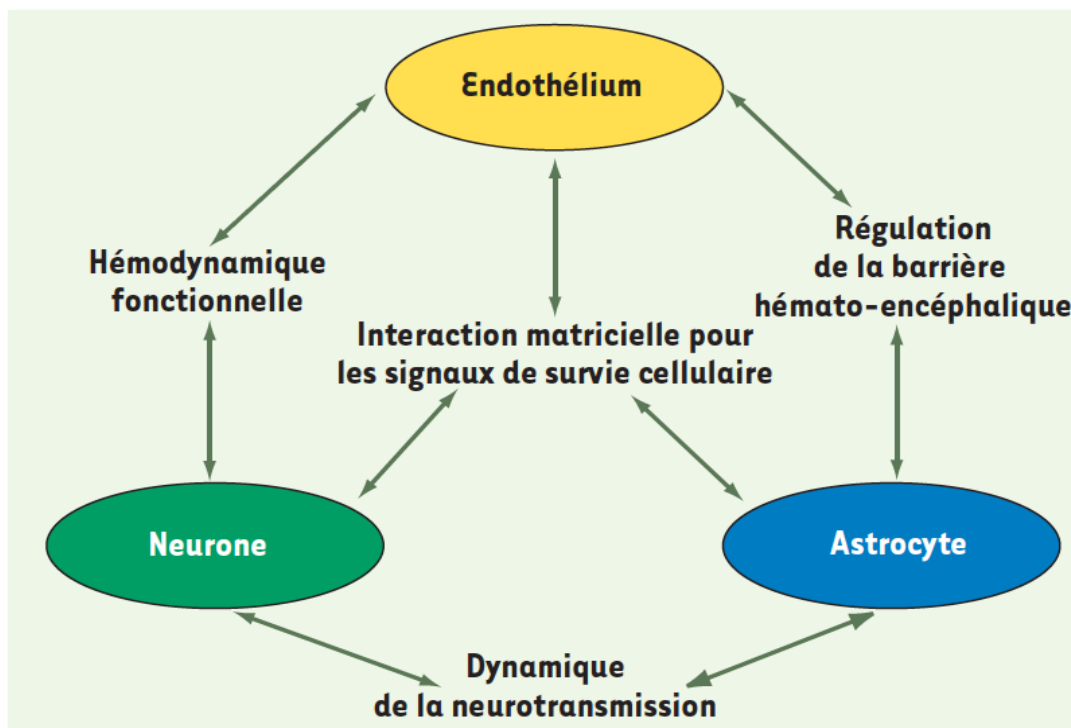


Figure 4. Unité neurovasculaire. Régis Bordet, Ischémie cérébrale : les pistes de demain. Médecine/Science, Volume 25, Octobre 2009

Les neurones sont fonctionnellement et anatomiquement liés aux astrocytes et aux cellules endothéliales vasculaires au sein de l'unité neurovasculaire.

I.2.e. Traitements neuroprotecteurs

En dépit des importants progrès faits dans la compréhension des mécanismes de l'IC, aucun traitement neuroprotecteur n'a montré son efficacité chez l'homme jusqu'à présent. Malgré quelques pistes prometteuses sur des modèles animaux comme les antagonistes du récepteur NMDA, les inhibiteurs des canaux calciques ou les antioxydants, aucun n'a fait sa preuve chez l'homme. Les raisons de ces échecs résident en partie dans le caractère inapproprié des animaux utilisés : jeunes et sans comorbidité cardiovasculaire. De plus, les critères d'efficacité de ces études sont surtout la taille de l'infarctus et non les conséquences fonctionnelles qui représentent le critère principal chez l'homme ⁴⁷.

Les stratégies neuroprotectrices se définissent par toutes les thérapeutiques s'opposant ou ralentissant la mort neuronale. A la différence des thérapeutiques destinées à rétablir le flux sanguin par leur action sur la vascularisation cérébrale et/ou le caillot, ces traitements sont neuroprotecteurs par leur action hémodynamique plutôt que métabolique. La neuroprotection dans les lésions cérébrales ischémiques n'est apparue que récemment comme sujet de recherche biomédicale. Une enquête MEDLINE en 2007 ne révélait pratiquement aucune publication sur ce sujet avant le début des années 1990 mais une augmentation importante des publications au cours des 25 dernières années. En 2006, une importante revue de la littérature a publié 7554 résultats provenant de 1082 études sur des traitements neuroprotecteurs ⁴⁸. La conclusion des auteurs était que de très nombreux traitements neuroprotecteurs fonctionnent chez l'animal mais pas chez l'homme. Les raisons évoquées pour expliquer ce manque d'efficacité des différentes molécules testées chez l'homme étaient multiples : fenêtre d'administration trop tardive, manque de contrôle des facteurs confondants (température cérébrale), durée trop courte d'observation, concentrations insuffisantes chez l'homme ⁴⁹.

Toutes les voies métaboliques impliquées dans la mort neuronale sont des cibles thérapeutiques potentielles. Les principales molécules utilisées dans les études sur la neuroprotection ces dernières années sont la Nimodipine (inhibiteur calcique), les antagonistes au récepteur NMDA au Glutamate, le magnésium, les antioxydants et les inhibiteurs des leucocytes. De plus certaines études épidémiologiques sur les patients victimes d'IC ont permis de proposer de nouveaux agents potentiellement neuroprotecteurs. En effet Amarenco *et al.* ont retrouvé une association inverse entre

le taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) et le risque de développer un IC ⁵⁰. Cette étude a permis d'émettre l'hypothèse que les HDL avaient un effet protecteur dans la survenue de l'ischémie cérébrale. De façon surprenante, la même équipe a publié en 2006 l'étude SPARCL, qui retrouvait que le traitement par statines en réduisant fortement le taux de LDL-cholestérol des patients les exposait à un risque accru d'HIS ⁵¹.

I.2.f. HDL

Les HDL constituent la fraction des lipoprotéines les plus petites avec une forte concentration en protéines (>30%) par rapport aux autres classes. Les HDL discoïdales sont les plus petites des HDL et sont composées d'apolipoprotéines A-I (apoA-1) avec une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre. Les HDL sphériques sont plus grosses avec un cœur hydrophobe formé avec du cholestérol estérifié et une petite quantité de triglycérides, le tout entouré d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre ⁵². Il n'y a pas de cholestérol libre dans le plasma. Il existe un transport inverse du cholestérol, qui est la seule façon d'éliminer le cholestérol en excès et de l'effluer vers le foie, jouant un rôle clé dans la prévention de l'athérome. Les propriétés principales utilisées pour distinguer les différentes classes d'HDL sont la densité, la taille et la charge électrique. La nomenclature concernant la charge électrique se calque sur la migration des protéines plasmatiques en électrophorèse. Il existe des HDL de type α , des HDL de type pré-bêta (pré- β) et de type pré-alpha (pré- α). Cette classification permet d'analyser de façon approfondie la transformation métabolique d'une fraction de HDL en une autre, et de définir les mécanismes de cette transformation en fonction des différents acteurs métaboliques (récepteurs, enzymes plasmatiques) impliqués. Ortiz-Munoz *et al.* ont démontré qu'au cours d'une ischémie cérébrale la distribution des HDL était modifiée ⁵³. En effet, ils ont retrouvé une proportion plus importante de grosses HDL dans la population présentant une ischémie cérébrale en comparaison au groupe contrôle. Cette modification du profil lipidique était également associée à une modification des protéines de surface de ces HDL à l'origine d'une perte de la fonction de protection endothéliale de ces particules.

L'apoA-1 est la principale apolipoprotéine des HDL (70%). Elle est synthétisée par le foie et l'intestin. Son absence dans un modèle de souris transgénique majore les lésions athéromateuses par rapport aux souris exprimant l'apoA-1 malgré la même

concentration de HDL ⁵⁴. Une mutation naturelle de l'apoA-1, l'apoA-1 Milano a été découverte dans une famille italienne du village de Limonesul Garde. Cette famille présentait un risque cardiovasculaire plus faible que la population générale malgré un taux de HDL très bas. L'apport d'HDL reconstituées avec de l'apoA-1 Milano a permis de diminuer l'athérome chez l'homme ⁵⁵. Au-delà de la concentration de HDL, leur composition et leur fonctionnalité semblent donc importantes pour limiter le risque cardiovasculaire.

L'apolipoprotéine A2 est la deuxième apolipoprotéine représentée dans les HDL (15-20%). Elle joue un rôle important dans la régulation du métabolisme des HDL ⁵⁶.

Les paraoxonases (PON1, PON2, PON3) constituent une famille d'enzymes dépendantes du calcium synthétisées principalement dans le foie. La PON1 est la plus représentée à la surface des HDL où elle est associée à l'apoA-1. La PON1 possède des propriétés anti-oxydantes vis-à-vis de l'oxydation des LDL *in vitro*. Elle hydrolyse une grande variété de substrats oxydatifs. L'activité de la PON1 est diminuée dans les maladies associées à un stress oxydatif élevé telles que le diabète⁵⁷.

En plus de l'estérification du cholestérol et du transport inverse, les HDL ont de nombreuses fonctions anti-athéromateuses réalisées en grande partie par l'apoA-1. Les HDL ont des propriétés de réparation endothéliale, de vasodilatation et des effets anti-apoptotiques sur les cellules endothéliales mais aussi des propriétés anti-thrombotiques, anti-oxydantes et anti-inflammatoires ⁵⁸⁻⁶¹.

De très nombreuses études épidémiologiques ont montré que des taux faibles de HDL étaient associés à un risque de maladie cardiovasculaire accru ^{50 62}. Partant de cette hypothèse, de nombreuses classes médicamenteuses visant à augmenter le taux sanguin de HDL ont été étudiées mais ont échoué à diminuer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires voire même pour certains ont entraîné une surmortalité ⁶³⁻⁶⁶. Plus récemment, une étude de randomisation mendélienne a montré que l'augmentation des HDL chez des patients porteurs de certains gènes n'est pas associée à un risque diminué d'infarctus du myocarde ⁶⁷. Dans un modèle embolique chez le rat, Lapergue *et al* ont injecté des HDL en intraveineux. Ils ont démontré l'effet protecteur des HDL sur la taille de l'infarctus et sur l'atteinte neurologique ⁶⁸. De plus, en 2013, la même équipe a montré que l'injection de HDL diminuait la transformation hémorragique induite par le rtPA dans des modèles

d'AVC chez le rat. Les résultats *in vivo* et *in vitro* confirmaient l'action protectrice des HDL sur la BHE dans un contexte d'ischémie ⁶⁹.

Toutes ces études indiquent que la relation entre les HDL et le risque cardiovasculaire est plus compliquée qu'il n'y paraît. Il semblerait que ce ne soit pas le taux global des HDL mais plutôt leur capacité à exercer leur fonction de protection endothéliale qui est important dans la prévention des complications vasculaires. La notion de fonctionnalité des HDL est donc fondamentale dans la stratégie thérapeutique de neuroprotection. La qualité et la fonctionnalité des HDL dépendent de leur composition lipidique et protéique. Les propriétés fonctionnelles des HDL semblent être altérées dans les maladies métaboliques. En effet, des HDL dysfonctionnelles ont été retrouvées chez des patients diabétiques de type 2 ⁶⁰. Les HDL semblent subir des modifications oxydatives lors du diabète ou d'autres situations pathologiques comme l'ischémie. En effet, au cours de l'IC la morphologie des HDL semble être modifiée ⁵³. Dans l'étude d'Ortiz-Munoz *et al.*, les HDL des patients du groupe ischémie cérébrale présentaient un taux plus bas d'apoA-1 et de PON1. De façon intéressante les HDL des patients du groupe ischémie cérébrale possédaient un taux plus important de MPO. Cette enzyme libérée par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages semble jouer un rôle dans l'oxydation des protéines de surface des HDL ⁷⁰. L'oxydation de l'apoA-1 est une des causes de la perte de fonctionnalité des HDL. Les HDL oxydées deviennent pro-inflammatoires ⁷¹. L'oxydation des HDL est également toxique pour le tissu cérébral. En effet Keller *et al.* ont montré *in vitro* sur un modèle de culture de neurones embryonnaires de rat que les HDL oxydées entraînaient une mort neuronale par production de radicaux libres oxygénés ⁷².

I.2.g. Biomarqueurs

Le rt-PA intraveineux a montré son utilité dans le traitement de l'IC. L'avantage de ce traitement est fortement dépendant du délai d'apparition du symptôme à l'administration. L'administration pré-hospitalière du rt-PA a montré sa faisabilité ⁷³, à condition d'éliminer une hémorragie intracérébrale. Dans cette étude, des scanners portables ont été utilisés mais une large généralisation de ces outils coûteux ne semble pas réalisable dans un proche avenir.

Au-delà de la différenciation des sous-types d'AVC, il existe les mimics, simulant un AVC. La fréquence des mimics peut atteindre 20% à 30% des patients entrant dans la filière AVC au niveau pré-hospitalier ⁷⁴. Bien que certaines études aient révélé des taux importants de mimics chez les patients traités par TIV, il a été démontré que ce traitement était relativement sûr pour cette catégorie de patients ⁷⁵. Une distinction précise entre AVC et mimics pourrait être utile, non seulement en termes de sécurité, mais également en épargnant des ressources thérapeutiques, telles que des transferts médicaux coûteux, des imageries cérébrales en urgence, des admissions dans des UNV.

Le diagnostic d'AVC peut être difficile et dépend fortement des techniques de neuro-imagerie, ce qui complique le diagnostic pré-hospitalier. Contrairement au syndrome coronarien aigu, l'AVC ne peut être diagnostiqué avec un outil aussi simple que l'ECG. Un test permettant d'obtenir une sensibilité et une spécificité suffisantes pour faire la distinction entre IC, HIS et mimics pourrait être utile pour guider la prise en charge pré-hospitalière de l'AVC, comme l'affectation du patient et les traitements de reperfusion pré-hospitaliers. Les biomarqueurs représentent un outil intéressant d'aide au diagnostic de l'AVC.

De nombreuses études ont recherché un biomarqueur permettant d'aider au diagnostic de l'AVC. La MMP-9, les D-Dimères, le Brain Natriuretic Peptide (BNP), la protéine S100B, ont été étudiés comme marqueurs de souffrance cérébrale en phase aiguë d'un IC ⁷⁶. A part la protéine S100B, qui est un marqueur d'activation astrocytaire, les autres biomarqueurs ne sont pas spécifiques d'une atteinte du système nerveux central ⁷⁷. Bien que déjà démontré dans l'AVC à la phase aiguë ⁷⁸, les D-dimères sont élevés dans toutes les circonstances cliniques dans lesquelles la formation de caillots et la fibrinolyse sont impliquées : la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, la coagulation intravasculaire disséminée, l'infarctus du myocarde, la chirurgie et les traumatismes. La MMP-9 est une protéase essentiellement leucocytaire, principalement libérée par les neutrophiles activés, capable de dégrader certains composants de la matrice extracellulaire. Une élévation plasmatique de la MMP-9 a été observée dans l'AVC dans des études cliniques et expérimentales ^{79 80}. Son activation fait également partie d'une réponse inflammatoire et est impliquée dans divers états pathologiques comme l'athérosclérose, la sclérose en plaques, la croissance tumorale et les métastases. Des élévations du BNP ont

également été signalées dans les premières 24 heures après l'IC ⁸¹. Les mécanismes exacts de cette augmentation restent non définis.

Dans l'étude Stroke-Chip, Bustamante *et al.* ont montré qu'un panel de 21 biomarqueurs n'était pas suffisant pour le diagnostic de l'IC versus mimics et IC versus HIS. Ce panel incluait les biomarqueurs tels que MMP-9, S100B, NT-proBNP, D-dimères, mais pas la MPO ⁸².

1.3. Myéloperoxydase

Il y a près de 80 ans, Agner ⁸³ a décrit une protéine contenant du fer et dotée d'une activité peroxydase, à partir du liquide purulent de patients atteints d'empyème tuberculeux. En raison de sa couleur verte, la protéine s'appelait initialement la verdoperoxydase, mais comme des études ultérieures ont montré que l'expression de cette peroxydase était limitée aux cellules de la lignée myéloïde, elle a rapidement été remplacée par la myéloperoxydase. La MPO est une peroxydase contenant un hème, exprimée en abondance dans les neutrophiles et, dans une moindre mesure, dans les monocytes. La MPO, avec le peroxyde d'hydrogène et le chlorure, produit le puissant oxydant : l'acide hypochloreux (HOCL). Après la description initiale de la MPO par Agner, il a fallu près de 30 ans avant que le rôle fonctionnel de la MPO ne soit élucidé. Dans les études fondamentales de Klebanoff ⁸⁴, la MPO s'est révélée être un système antimicrobien puissant, composant essentiel de l'activité microbicide des neutrophiles. Pendant longtemps, la MPO a été considérée uniquement comme une enzyme bactéricide. Cependant, des preuves récentes ont élargi ce point de vue en démontrant que la MPO est également étroitement impliquée dans l'homéostasie cellulaire et constitue un facteur important dans l'initiation et la progression de diverses maladies inflammatoires. Dans ce contexte, la MPO a suscité un intérêt considérable pour diverses maladies inflammatoires, notamment les maladies cardiovasculaires. De plus, la MPO est un marqueur précoce et fiable de l'activation des neutrophiles. Il est plus facile à doser que d'autres marqueurs tel que l'élastase.

I.3.a. Maladies cardiovasculaires

Premièrement, plusieurs études ont montré le lien entre les taux de MPO et l'étendue de la maladie coronarienne. Dans une étude cas-témoins, Zhang *et al.* ont étudié l'association entre les taux de MPO et la maladie coronarienne ⁸⁵. Les taux élevés de MPO dans les leucocytes et dans le sang étaient associés à la présence de coronaropathie, indiquant que la MPO pouvait être impliquée dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Conformément à ces résultats, il a été montré récemment qu'il existait une corrélation claire entre les taux de MPO et l'ampleur de la plaque athéromateuse évaluée par angiographie coronaire ⁸⁶. Dans une étude cas-témoins parmi les participants à l'étude EPIC-Norfolk, 3 500 individus en bonne santé, appariés pour l'âge et le sexe, ont été analysés pour déterminer le taux MPO ⁸⁷. Après un suivi de 8 ans, une partie de ce groupe a développé une coronaropathie et une partie est restée en bonne santé. Les taux initiaux de MPO constituaient un facteur prédictif du risque de coronaropathie, montrant que ce marqueur inflammatoire précédait la présentation des symptômes de la coronaropathie.

En outre, plusieurs articles ont décrit la relation entre le taux de MPO et l'évolution clinique défavorable chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu. Dans une étude portant sur un groupe de patients souffrant de douleurs thoraciques, il a été montré que le taux de MPO prédisait le risque d'infarctus du myocarde, à la fois tôt après les premiers symptômes et à six mois ⁸⁸. Chez les patients présentant des syndromes coronariens aigus, les taux de MPO semblaient également être un facteur prédictif de décès ou de récurrence à six mois ⁸⁹.

De plus, chez les patients coronariens, la MPO est considérée comme un marqueur de vulnérabilité de plaque ^{89 90}. Les taux circulants de MPO sont inversement corrélés à ceux de PON1 liée aux HDL, particulièrement chez les patients avec une coronaropathie, suggérant un déséquilibre anti-pro-oxydant contribuant à la formation de la plaque et à sa déstabilisation ⁹¹.

I.3.b. Dysfonction endothéliale

Une fonction endothéliale adéquate est essentielle à la régulation du tonus vasculaire, à la réduction de l'agrégation plaquettaire, à l'inhibition des réponses inflammatoires endothéliales et au contrôle de la prolifération des cellules de l'intima. La dysfonction endothéliale systémique et la dysfonction endothéliale coronaire

locale ont été associées à un risque accru de maladie cardiovasculaire ⁹². Un médiateur essentiel de la fonction endothéliale est le monoxyde d'azote (NO). Il a été démontré que la MPO affecte considérablement la fonction endothéliale en inhibant le NO ⁹³.

Une étude de Vita *et al.* a confirmé le rôle direct que joue la MPO dans la régulation de la fonction endothéliale et que les taux de MPO sont d'excellents facteurs prédictifs de la dysfonction endothéliale chez l'homme ⁹⁴.

I.3.c. LDL et HDL

L'athérosclérose est la principale cause des maladies cardiovasculaires. Les lipoprotéines sont considérées comme des médiateurs essentiels de la formation de cellules spumeuses et de l'athérogenèse. Plusieurs mécanismes ont été impliqués dans la génération des lipoprotéines oxydées, dont la modification des lipoprotéines par la MPO.

Dans un premier temps, la MPO modifie les LDL. L'une des premières observations de MPO dans les maladies cardiovasculaires était dans les lésions artérioscléreuses humaines. Daugherty *et al.* ont montré la présence de MPO dans des artères athéromateuses humaines ⁹⁵. Par la suite, il a été montré que la 3-chlorotyrosine, un marqueur spécifique de l'oxydation médiée par la MPO, était élevée dans les LDL isolées à partir de lésions athéroscléreuses par rapport aux LDL de la circulation ⁹⁶. Ces données ont montré que la MPO modifiait activement les LDL dans les lésions athéroscléreuses. Il a ensuite été montré que la modification des LDL par la MPO génère une forme de LDL qui induit la formation de cellules spumeuses, aboutissant à la formation de plaques athéromateuses ⁹⁷.

Dans un deuxième temps, il existe de nouvelles preuves suggérant que les oxydants générés par la MPO jouent un rôle dans le développement de la dysfonction HDL au sein de la plaque d'athérosclérose humaine. Les HDL des plaques d'athérosclérose ont montré des niveaux très élevés de protéines oxydées par rapport aux HDL circulants. De plus, les HDL en circulation des patients atteints de coronaropathie ont montré davantage de protéines oxydées que les HDL en circulation chez des témoins sains ^{70 98}. Plus spécifiquement, il a été démontré que la modification de l'apoA-1 par chloration inhibait la fonction des HDL et nuisait à l'efflux de cholestérol ⁹⁹⁻¹⁰¹.

Ainsi, la modification des lipoprotéines par la MPO est une arme à double tranchant. Elle intervient non seulement dans la formation de particules pro-athéroscléreuse de LDL oxydés, mais également dans l'inhibition de la fonction des HDL anti-athéroscléreuse. La perte des propriétés fonctionnelles athéroprotectrices des HDL induite par la MPO pourrait donc fournir un nouveau mécanisme reliant l'inflammation et le stress oxydatif à la pathogenèse de l'athérosclérose.¹⁰²

I.3.d. IC

Une des seules études ayant étudié la MPO dans le diagnostic de l'IC est l'étude de Cojocar *et al.* Cette étude incluait 78 patients ayant subi un IC et 72 témoins appariés sur le sexe et l'âge. Des prélèvements veineux étaient réalisés pour mesurer la MPO dans les 24 heures suivant le début de l'IC. La concentration plasmatique moyenne de MPO était plus élevée chez les patients ayant subi un IC par rapport aux témoins ¹⁰³.

C'est dans ce contexte que nous avons conçu notre étude. Trouver un biomarqueur permettant de différencier les AVC, IC ou HIS, et les mimics est une priorité pour une meilleure prise en charge des AVC. La MPO semble avoir un intérêt dans la compréhension physiopathologique des IC en étant un marqueur fiable et précoce de l'activation des neutrophiles. Elle semble également faire le lien entre l'IC et la dysfonction des HDL. Notre objectif était donc d'étudier l'intérêt de la MPO comme biomarqueur diagnostique de l'IC.

II. Matériel et méthodes

II.1. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective, non interventionnelle, multicentrique, entre novembre 2017 et avril 2018 dans le Centre Hospitalier Universitaire de la Réunion. Le protocole a été approuvé par le Comité de protection des personnes (Ile de France III n° : 2016-A01928-43, 3487 -NI). Un consentement éclairé oral a été obtenu pour tous les patients.

II.2. Objectif principal

Notre hypothèse est que des taux importants de MPO à la phase aigüe de l'IC pourraient impacter la fonctionnalité des HDL et donc constituer un marqueur permettant de les différencier des HIS et des mimics.

Notre objectif principal était de comparer, à la phase aigüe de l'AVC, le taux plasmatique de MPO selon le mécanisme de l'AVC (IC ou HIS) ou son absence (mimics).

II.3. Objectifs secondaires

Nos objectifs secondaires étaient :

- D'analyser la filière AVC au CHU de la Réunion.
- De réaliser un focus sur l'épidémiologie des patients réunionnais victimes d'AVC.
- De constituer une plasmathèque de patients victimes d'AVC.

II.4. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge \geq 18 ans,
- Signes cliniques évocateurs d'un AVC depuis moins de 12 heures :
 - Hémiparésie ou hémiplégie,

- Troubles sensitifs unilatéraux,
- Troubles du langage,
- Troubles de l'équilibre,
- Vertiges,
- Perte de vision (totale / partielle / bilatérale monoculaire).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Grossesse en cours,
- Traumatisme crânien datant de moins de 3 mois
- Antécédent d'AVC de moins de 3 mois
- Antécédent d'infarctus du myocarde de moins de 3 mois,
- Patients ou proches s'opposant à la recherche,
- Patients sous tutelle ou privés de liberté par décision judiciaire ou administrative.

II.5. Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets requis pour l'étude a été calculé pour répondre à notre objectif principal : la comparaison des taux plasmatiques de MPO entre deux groupes, IC et HIS. Nos hypothèses pour effectuer ce calcul sont les suivantes : résultats d'une étude préliminaire donnant les concentrations plasmatiques de MPO chez les patients ayant subi un IC : 583 ± 48 $\mu\text{mol/L}$ (versus 425 ± 36 $\mu\text{mol/L}$ chez les témoins) ¹⁰³. Parmi les sujets présentant des symptômes évocateurs d'un AVC, la répartition entre les IC et les HIS est généralement bien connue à la Réunion, il y a 85% d' IC et 15% d'HIS ⁵. En revanche, le taux de mimics est mal connu. Nous émettons l'hypothèse que la distribution obtenue entre IC, HIS et mimics sera respectivement de 70%, 15% et 15% (rapport groupe IC / groupe HIS = 4,6 / 1). Nous prenons une erreur de type I de 5%, une erreur de type II de 90%, un test de Student pour la comparaison des deux moyennes, un taux de refus de 20%.

Dans ces conditions, un total de 112 sujets éligibles consécutifs serait suffisant pour démontrer une différence de 15% de taux plasmatiques de MPO entre les IC et les HIS (65 IC, 14 HIS et 14 mimics, pour un total de 93 AVC inclus).

II.6. Données cliniques

Pour chaque patient, les antécédents d'hypertension artérielle, d'IC ou HIS, de diabète, de fibrillation auriculaire, d'infarctus du myocarde, d'intoxication par tabac ou alcool non sevrés, de dyslipidémie, d'insuffisance rénale chronique, de dysthyroïdie étaient recueillis. Les traitements comme les statines, les antidiabétiques oraux, les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants étaient colligés. Des données cliniques étaient recueillies, tant sur le plan cardiovasculaire : pression artérielle non invasive, fréquence cardiaque, que sur le plan neurologique : score NIHSS, score de l'échelle de Glasgow (**Annexe 2**).

II.7. Données biologiques

Les données biologiques recueillies étaient les suivantes : glucose capillaire et plasmatique, numération formule sanguine, coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène), créatinine, CRP, β -HCG.

Au même moment, 1 tube de sang a été prélevé, système BD Vacutainer P100 (**figure 5**). Ce tube était muni d'un système permettant de séparer un plus grand nombre de protéines et de mieux les préserver grâce au contact immédiat du sang avec des inhibiteurs de protéase exclusifs. De plus les tubes étaient couverts d'un anticoagulant EDTA.

Les inhibiteurs de protéase inclus dans le tube BD TM P100 modulent et suppriment les activités intrinsèques de protéases et de peptidases au moment de la collecte de sang, fournissant ainsi la meilleure source de protéines plasmatiques pour la découverte de biomarqueurs et la recherche clinique. Les inhibiteurs de protéases améliorent la stabilité plasmatique des protéines sanguines. La comparaison de la stabilité des protéines dans le plasma EDTA et les tubes BD TM P100 montre une stabilité améliorée des protéines au moment de la collecte de sang ^{104 105}.

Puis les tubes étaient centrifugés à 2500G pendant 15 minutes à température ambiante, puis congelés directement à -20 ° C. Les tubes ont ensuite été transférés au laboratoire DÉTROI. Ils ont été analysés en aveugle.

Les analyses effectuées ont consisté à déterminer le taux plasmatique de MPO. Le taux plasmatique de MPO a été évalué par méthode ELISA (Kit Human MPO HK324) sur les échantillons de plasmas dilués au 1/10^{ème} (**figure 6**). Les résultats sont

exprimés en ng/mL de plasma. Le test MPO ELISA humain est un dosage reposant sur le principe sandwich avec un anticorps de capture et un anticorps de détection. Les échantillons et les standards sont incubés dans des puits de microtitration revêtus d'anticorps reconnaissant la MPO humaine. Un anticorps de détection biotinylé se lie à la MPO humaine capturée. Le conjugué streptavidine-peroxydase se lie à l'anticorps traceur biotinylé. Le conjugué streptavidine-peroxydase réagit avec le substrat chromogène, la tétraméthylbenzidine (TMB). La réaction enzymatique est arrêtée par addition d'acide oxalique. L'absorbance à 450 nm est mesurée avec un spectrophotomètre.

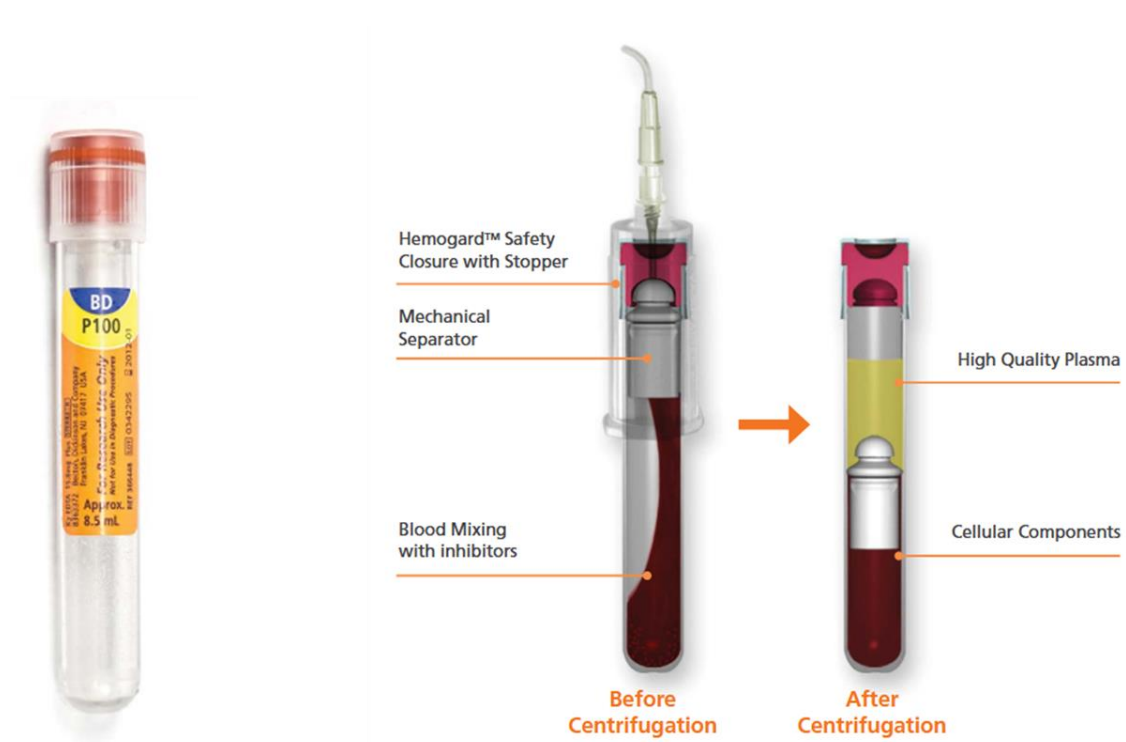


Figure 5. Les tubes BD Vacutainer P100 utilisés pour les prélèvements, manuel du Laboratoire BD Biosciences®

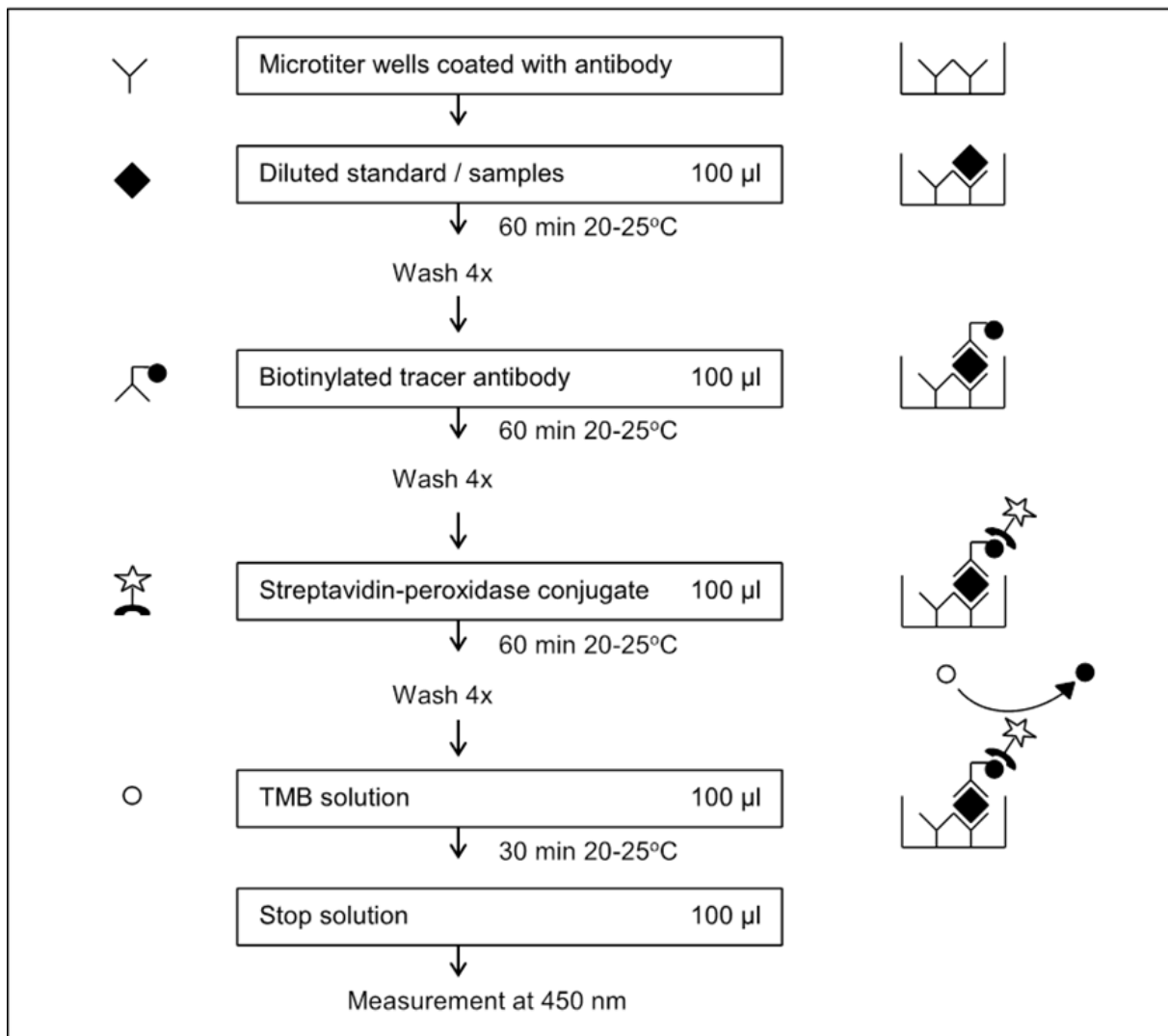


Figure 6. Le protocole de réalisation de l'ELISA MPO, manuel d'information Human MPO, HycultBiotech®

II.8. Diagnostic de l'AVC

Chaque patient a bénéficié d'une imagerie cérébrale par résonance magnétique et/ou d'un angioscanner cérébral avec scanner de perfusion pour déterminer s'il s'agissait d'un IC, d'un HIS ou de mimics.

II.9. Prise en charge thérapeutique

L'IC a été traité par TIV et/ou TM, ou administration d'aspirine, selon l'avis d'un neurologue spécialisé. Ensuite, le patient ayant un AVC a été hospitalisé dans une UNV ou une unité de réanimation neurochirurgicale ou un service de médecine.

Les mimics bénéficiaient soit d'une hospitalisation en médecine, soit d'un retour à domicile.

II.10. Définition des groupes

Les patients ont été classés en fonction du diagnostic retenu par les médecins prenant part à la prise en charge selon l'examen clinique et l'imagerie cérébrale :

- Groupe IC : signes cliniques d'AVC et lésions ischémiques à l'imagerie cérébrale réalisée en urgence à la prise en charge initiale.
- Groupe HIS : signes cliniques d'AVC et présence d'hématome à l'imagerie cérébrale réalisée en urgence à la prise en charge initiale.
- Groupe mimics : signes cliniques d'AVC sans lésion à l'imagerie cérébrale et non considérée comme un AVC par le médecin en charge (exemple : migraine avec aura, épilepsie, conversion hystérique).

Un comité d'adjudication, composé de deux neurologues et de deux neuro-réanimateurs, a examiné tous les dossiers dans un second temps afin de s'assurer que les patients étaient dans le bon groupe : IC, HIS ou mimics.

II.11. Analyse statistique

Les données sont exprimées en médiane [intervalle interquartile : 25%-75%] ou moyenne \pm écart-type, le cas échéant.

Nos données entre les 3 groupes ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis avec un risque α à 5%. Quand une différence significative était montrée, une analyse en comparant les groupes a été réalisée, en utilisant soit le test de Wilcoxon, soit le test de Fischer ou le test du Chi².

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer deux moyennes.

Le test de Wilcoxon, a été utilisé pour les variables quantitatives discrètes et les variables continues lorsque les conditions d'utilisation du test t de Student n'étaient pas remplies.

Le test du Chi2 a été utilisé pour les variables qualitatives quand chaque effectif était supérieur à 5. Si cette condition n'était pas vérifiée, le test exact de Fisher était utilisé.

Pour les comparaisons 2 à 2, le risque α était égal à 1,67% car les tests post-hoc nécessitent une correction de Bonferroni pour le seuil de significativité, soit 5% divisé par 3.

La relation entre les variations de MPO et le volume des AVC a été testée en utilisant une corrélation non linéaire de Spearman.

Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SAS, version 9.4.

III. Résultats

III.1. Caractéristiques des patients

Notre étude a inclus 127 patients, 43 femmes et 84 hommes, l'âge moyen était de $62,0 \pm 17,4$ ans. Parmi eux, 3 patients ont été exclus. La répartition des patients était : 64 patients dans le groupe IC, 13 patients dans le groupe HIS et 47 patients dans le groupe mimics. Certains patients n'ont pas pu être analysés car les tubes de prélèvement étaient inexploitable ou hémolysés, seuls 79 patients ont donc pu bénéficier du dosage de MPO : 40 patients dans le groupe IC, 7 patients dans le groupe HIS et 32 dans le groupe mimics (**figure 7**).

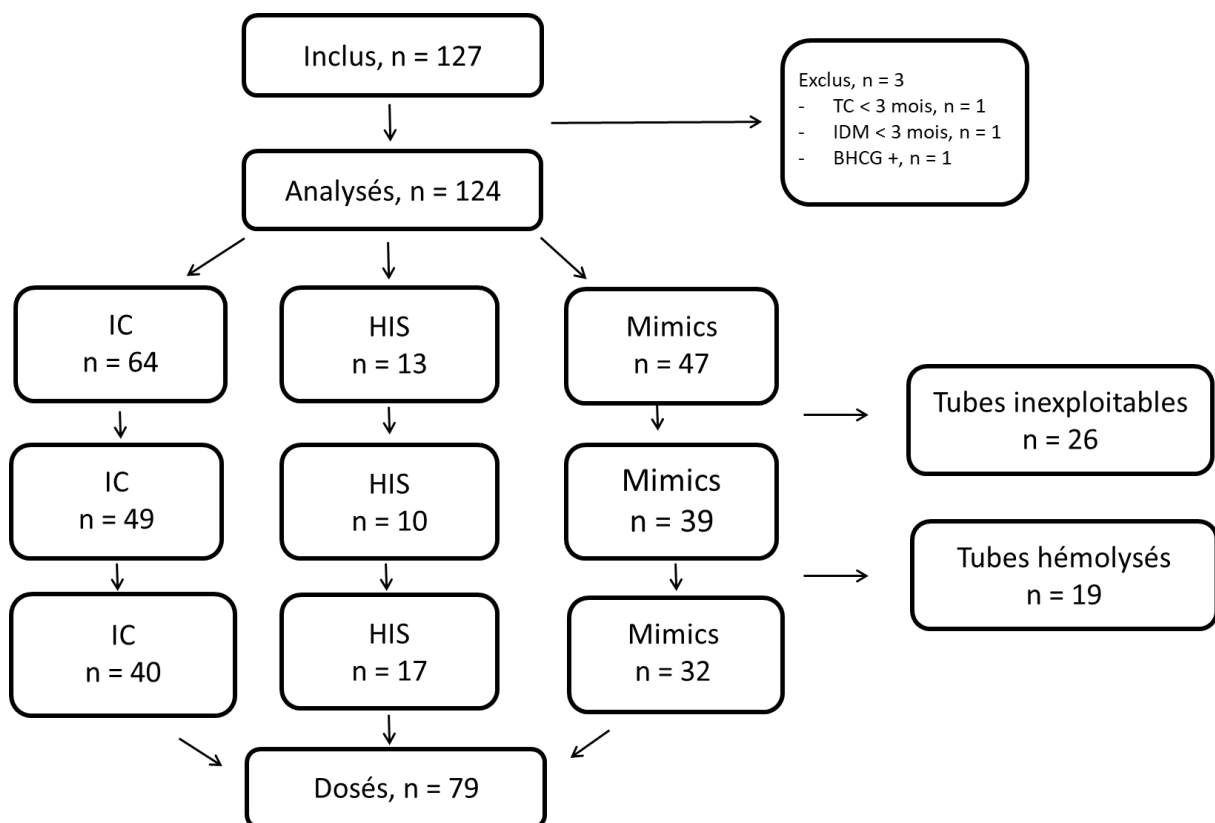


Figure 7. Diagramme de flux

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont indiquées dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques des patients

	IC (n=64)	HIS (n=13)	Mimics (n=47)
Sexe H/F	45/19	10/3	27/20
Age (années)	66,9*	63,3	54,9*
Antécédents	n (%)	n (%)	n (%)
HTA	47 (73,4)*	10 (76,9)	23 (48,9)*
Dyslipidémie	19 (29,7)	5 (41,7)	12 (25,5)
Diabète	23 (36,5)	7 (53,9)	12 (25,5)
FA	9 (14,1)	2 (15,4)	1 (2,3)
Tabac non sevré	19 (29,7)	3 (23,1)	13 (27,7)
Ethylisme chronique non sevré	11 (17,5)	4 (33,3)	8 (17,0)
IDM	7 (10,9)	2 (15,4)	0 (0,0)
Insuffisance rénale chronique	7 (10,9)	1 (7,7)	1 (2,1)
Dysthyroïdie	4 (6,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
AVC ischémique	21 (32,8)	4 (30,8)	14 (29,8)
HIS	1 (1,6)	2 (15,4)	2 (4,3)

Pour le sexe : H = homme et F = femme

Pour l'âge, les données sont des moyennes.

Pour les antécédents, le pourcentage parmi les patients est noté entre parenthèses.

**Différence significative entre deux groupes*

- test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec $p < 0,05$

- test de Wilcoxon entre les 2 groupes pour l'âge, $p < 0,0167$ (correction de Bonferroni)

- test du Chi2 entre les 2 groupes pour l'antécédent d'HTA, $p < 0,0167$ (correction de Bonferroni)

Notre groupe IC (n=64) était majoritairement composé d'hommes (n=45). Ils étaient significativement plus âgés que ceux du groupe mimics ($66,9 \pm 14,9$ ans vs $54,9 \pm 19,0$ ans $p < 0,0167$). Concernant les antécédents, l'HTA était significativement plus retrouvée dans le groupe IC que dans le groupe mimics (73,4% vs 48,9% $p < 0,0167$). Parmi les patients, 34% étaient traités par statines, 34% par antidiabétiques oraux, 34% par antiagrégants plaquettaires, 12,5% par anticoagulants.

Notre groupe HIS (n=13) était composé aux trois quarts d'hommes, âgés en moyenne de $63,3 \pm 15,5$ ans. Ils étaient majoritairement hypertendus (n=10) et diabétiques (n=7) avec un antécédent d'IC dans un tiers des cas. Parmi ces patients, 23% étaient traités par statines, 38% par antidiabétiques oraux, 46% par antiagrégants plaquettaires. Les patients du groupe HIS bénéficiaient plus souvent d'un traitement anticoagulant que les patients du groupe mimics (23,0% vs 2,1%) mais la différence n'était pas significative, $p > 0,0167$.

Notre groupe mimics (n=47) était significativement plus jeune ($54,9 \pm 19,0$ ans vs $66,9 \pm 14,9$ ans $p < 0,0167$). Les femmes représentaient 40% de la population. Un antécédent d'IC était retrouvé dans un tiers des cas. Parmi les patients, 21% étaient traités par statines, 14,9% par antidiabétiques oraux, 38,3% par antiagrégants plaquettaires, 2,1% par anticoagulants.

III.2. Données cliniques

Concernant l'examen clinique à l'arrivée de nos patients au service des urgences, les principales données sont résumées dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Données cliniques des patients à l'entrée aux urgences

	IC (n=64)	HIS (n=13)	Mimics (n=47)
Constantes			
Fréquence cardiaque (BPM)	78,6	83,7	78,2
Pression artérielle systolique (mmHg)	159	171	154
Pression artérielle diastolique (mmHg)	84	94	86
Température (°C)	36,8	37,0	36,8
Examen neurologique			
NIHSS	9,6*	16,3‡	4,3*‡
Score de Glasgow	13,7	12*	14,3*

Données en moyenne

* Différence significative entre deux groupes, après test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec $p < 0,05$ puis Wilcoxon entre les 2 groupes avec $p < 0,0167$ (correction de Bonferroni)

‡ Différence significative entre deux groupes, après test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec $p < 0,05$ puis Wilcoxon entre les 2 groupes avec $p < 0,0167$ (correction de Bonferroni)

Le groupe IC présente significativement un score NIHSS plus élevé que le groupe mimics ($9,6 \pm 8,0$ vs $4,3 \pm 4,8$ $p < 0,0167$). Les patients sont normocardes (78,6 BPM en moyenne), hypertendus (PAS à 159 mmHg en moyenne) et apyrétiques à la prise en charge initiale.

Le groupe HIS a un examen neurologique plus grave à la prise en charge initiale que le groupe mimics avec un score NIHSS significativement plus élevé ($16,3 \pm 13,2$ vs $4,3 \pm 4,8$ $p < 0,0167$) et un score de Glasgow significativement inférieur ($12,0 \pm 4,2$ vs $14,3 \pm 1,8$ $p < 0,0167$).

Le groupe mimics est normocarde (78,2 BPM de moyenne), hypertendu (PAS à 154 mmHg de moyenne). Il présente un examen neurologique moins grave à la prise en charge initial que les 2 autres groupes, avec un NIHSS moyen à $4,3 \pm 4,8$ et un score de Glasgow moyen à $14,3 \pm 1,8$.

III.3. Données biologiques

Les principales caractéristiques biologiques de la population sont indiquées dans le **tableau 3**.

Les patients du groupe IC ont significativement une CRP plus élevée que les patients du groupe HIS ($13,7 \pm 34,8$ vs $1,9 \pm 1,5$ $p < 0,0167$).

Tableau 3. Données biologiques des patients à l'entrée aux urgences.

	IC (n=64)	HIS (n=13)	Mimics (n=47)
Globules blancs (G/L)	8,9	9,2	8,3
Hémoglobine (g/dL)	13,9	14,5	14,0
Plaquettes (G/L)	237	214	246
TP(%)	88	89	93
TCA (secondes)	32,3	34	32
Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	104	119	90
CRP (mg/L)	13,7*	1,9*	8,5

Données en moyenne

**Différence significative entre deux groupes, après test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes avec $p < 0,05$ puis test de Wilcoxon entre les 2 groupes avec $p < 0,0167$ (correction de Bonferroni)*

III.4. MPO

Les valeurs de MPO étaient plus élevées, mais de façon non significative, dans le groupe IC que dans les 2 autres groupes avec respectivement IC $120,3 \pm 91,28$ ng/mL vs mimics $95,12 \pm 80,98$ ng/mL $p=0,22$, et IC $120,3 \pm 91,28$ ng/mL vs HIS $70,03 \pm 15,67$ ng/mL $p=0,15$. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe mimics et le groupe HIS ($95,12 \pm 80,98$ ng/mL vs $70,03 \pm 15,67$ ng/mL $p=0,42$) (figure 8).

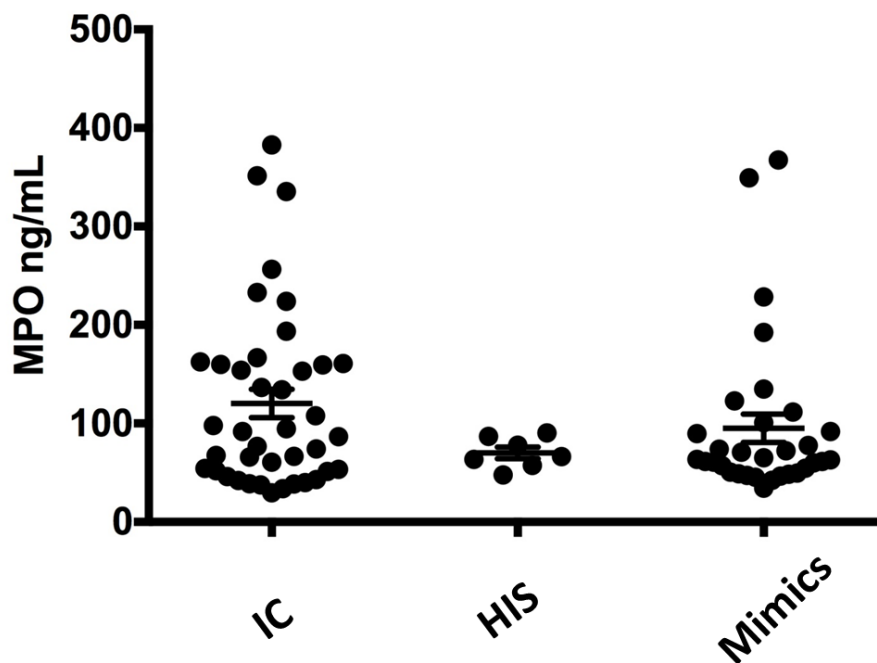


Figure 8. Dosage MPO par la méthode ELISA, en ng/ml, réparti selon les 3 groupes

Chez les 2 patients décédés à J30 ayant pu bénéficier du dosage de la MPO, les taux étaient de 232,83 ng/mL et 166,73 ng/mL.

Dans le groupe IC, la MPO n'était pas plus élevée chez les patients se compliquant de TH par rapport aux autres, $160,87 \pm 115,06$ ng/mL vs $115,0 \pm 87,65$ ng/mL.

La corrélation entre le taux de MPO et la taille de l'IC est faible avec un coefficient de Spearman $r = 0,39$, $p = 0,0145$ (figure 9).

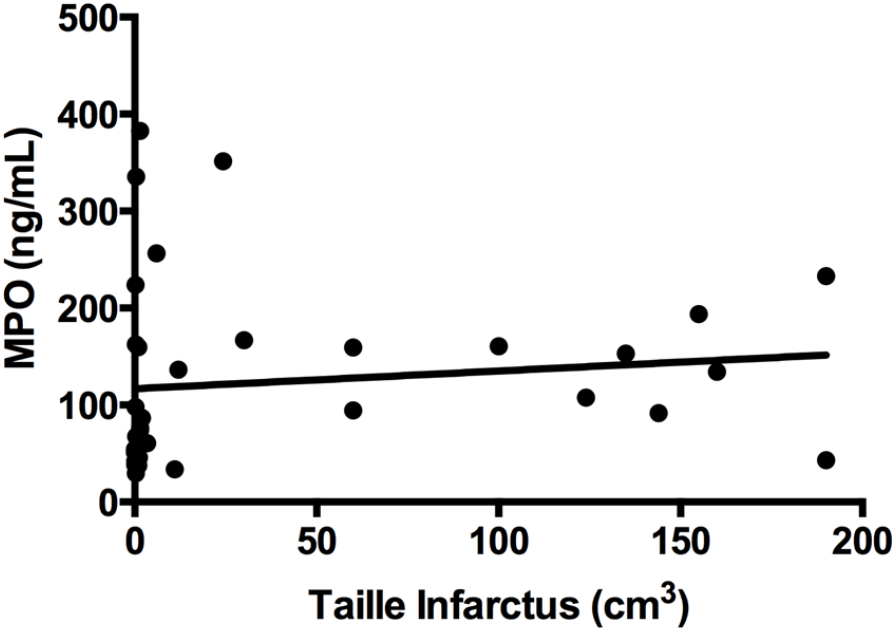


Figure 9. Corrélation de Spearman $r = 0,39$ entre volume d'AVC et dosage de MPO, $p = 0,0145$.

Par ailleurs, la **figure 10** est une photographie de notre plaque d'échantillon avant dosage de la MPO. On peut y voir la disparité de la qualité de nos prélèvements, allant du limpide au rouge selon le degré d'hémolyse.

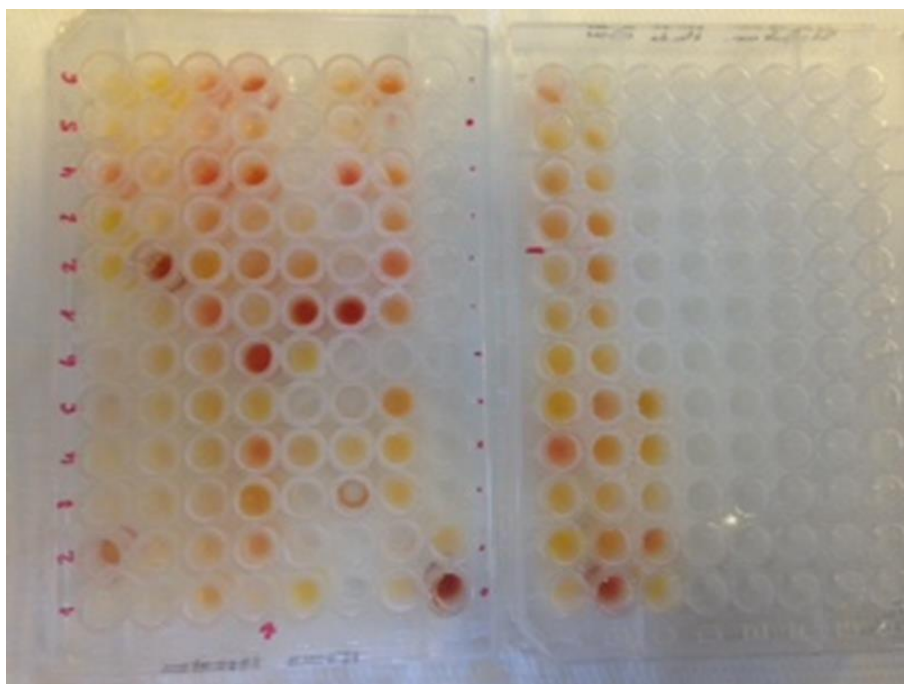


Figure 10. Plaque des échantillons plasmatiques des 98 patients dont les tubes ont été techniqués

III.5. IC

Le groupe IC représente 52% des patients (n=64).

III.5.a. Prise en charge diagnostique

Parmi les 64 patients, 42 ont bénéficié d'une IRM (65,6%) à la phase aiguë de la prise charge et 43 d'un scanner (67,2%). Vingt-et-un patients (32,8%) ont eu les 2 types d'imagerie.

III.5.b. Prise en charge thérapeutique

Vingt-quatre patients ont bénéficié d'une TIV (37,5%). Le délai entre les premiers symptômes et la TIV était en moyenne de 177 minutes, IC 95% [156-198]. Le délai entre les premières images et la TIV était de 36 minutes, IC 95% [23-49]. Huit patients ont bénéficié d'une TM (12,5%). Le délai entre le début de la TIV et la TM était de 59 minutes, IC 95% [15-104]. Trente-sept patients ont reçu un bolus d'aspirine (57,8%). Un patient a été pris en charge chirurgicalement pour une craniectomie décompressive (1,6%). Deux patients sont décédés à la phase aiguë de la prise en charge, soit 3,1% des IC. Parmi les 62 patients vivants, 60 ont été hospitalisés dans un service spécialisé de type USINV ou neuro-réanimation (96%) (figure 11).

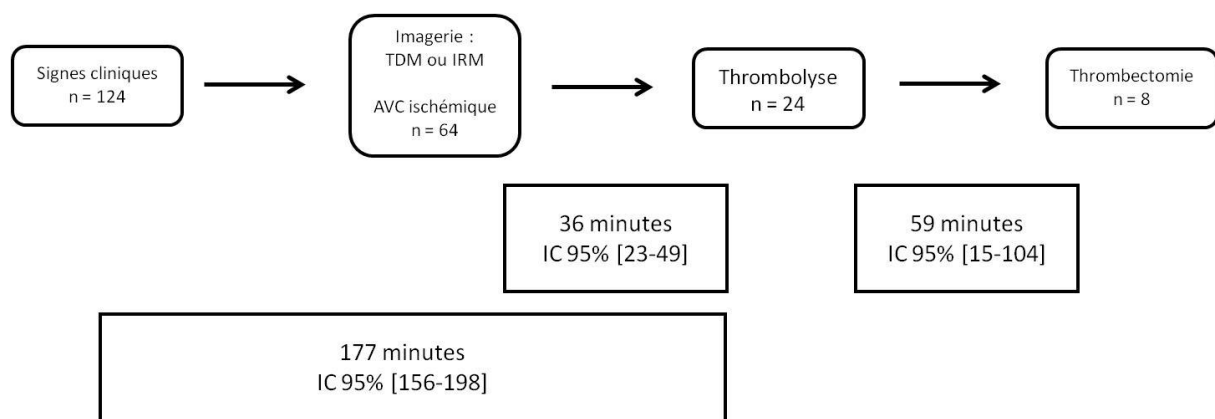


Figure 11. Délai de prise en charge des IC par TIV et TM

Les valeurs (en minutes) sont des moyennes avec intervalle de confiance à 95%

III.5.c. Transformation hémorragique

L'incidence de la survenue d'une TH dans notre cohorte est de 12,5%. Parmi les 8 patients se compliquant de TH, 5 avaient été thrombolysés. Parmi les 24 patients thrombolysés, 5 se sont compliqués de TH (20,8%). Les caractéristiques et l'évolution des patients s'étant compliqués de TH sont décrites dans le **tableau 4**. Le taux de mortalité à J30 était de 25%.

Tableau 4. Transformation hémorragique dans le groupe IC

	NIHSS avant	Taille AVC	Thérapeutique	Transformation hémorragique	NIHSS après	Evolution
Cas 1	13	160cc	thrombolyse	Hématome 55cc	16	Décès J130
Cas 2	19	144cc	thrombolyse	Remaniements hémorragiques	17	Décès J35
Cas 3	10	12cc	aspirine	minime	7	Sortie d'hospitalisation NIHSS 3
Cas 4	17	1,5cc	Thrombolyse + thrombectomie	minime	4	Sortie d'hospitalisation NIHSS 2, asymptomatique à M3
Cas 5	17	300cc	Aspirine + craniectomie	minime	20	Décès J88
Cas 6	3	0,2cc	Aspirine + plavix HBPM curative J2 Apixaban J5	Hématome 13mm Découvert J15	5	Asymptomatique à M6
Cas 7	4	1cc	thrombolyse	Hématome + hémorragie intraventriculaire	Coma Glasgow 5*	Décès J6
Cas 8	16	30cc	thrombolyse	Hématome 10cc Découvert J14	16	Décès J30

*NIHSS non cotable

III.5.d. Evolution

Le taux de décès était de 10,9% à J30, soit 7 décès sur 64 patients.

III.6. HIS

Le groupe HIS représente 10% des patients (n=13).

III.6.a. Prise en charge diagnostique

Parmi les 13 patients, 4 ont bénéficié d'une IRM (30,8%) à la phase aiguë de la prise en charge et 12 d'un scanner (92,3%). Trois patients (23%) ont eu les 2 types d'imagerie.

III.6.b. Prise en charge thérapeutique

Un seul patient a nécessité une prise en charge chirurgicale, avec pose de dérivation ventriculaire externe dans un contexte d'hypertension intracrânienne sur une inondation tétra-ventriculaire. Il n'y a eu aucun décès pendant la phase aiguë de la prise en charge.

III.6.c. Evolution

Le taux de mortalité à J30 dans le groupe HIS était de 30,8%, soit 4 patients sur 13.

Tableau 5. HIS : score de gravité à la prise en charge et évolution à 3 mois

	Age (ans)	Score de Glasgow	Volume de l'hématome (cc)	Hémorragie intraventriculaire	Localisation Sous-tentorielle	score ICH	Evolution à 3 mois
Cas 1	60	3	15	non	oui	3	décès J5
Cas 2	64	15	5	non	non	0	mRS = 4
Cas 3	46	15	5	non	non	0	mRS = 0
Cas 4	41	14	10,5	non	non	0	mRS = 1
Cas 5	55	12	5,7	oui	non	2	mRS = 5
Cas 6	84	11	135	oui	non	4	décès J13
Cas 7	54	12	64	non	non	2	mRS = 4
Cas 8	80	15	Punctiforme	non	non	1	mRS = 4
Cas 9	69	3	55	oui	non	4	décès J3
Cas 10	76	15	40	non	non	0	mRS = 2
Cas 11	41	13	57	non	non	1	mRS = 3/4
Cas 12	80	13	87	non	non	2	décès J8
Cas 13	72	14	1.6	non	oui	1	mRS = 4

Score ICH (Intracerebral Hemorrhage) = score de Hemphill, cf Annexe 3

mRS : échelle de Rankin modifiée, cf Annexe 4

III.7. Mimics

Le groupe mimics représente 38% des patients (n=47). Il n'y avait pas de différence de taux de MPO entre les patients fumeurs $125,8 \pm 127,3$ ng/mL et non-fumeurs $106,6 \pm 104$ ng/mL (p=0,90).

III.7.a. Prise en charge diagnostique

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie. Parmi les 47 patients, 28 ont eu une IRM (59,6%) et 29 ont eu un scanner (61,7%). Dix patients ont eu les 2 imageries (21,3%).

III.7.b. Prise en charge thérapeutique

Parmi les 47 patients, 11 ont reçu de l'aspirine (23,4%). Trente-deux patients sur 47 ont été hospitalisés (68%) dont 24 patients (51%) dans un service spécialisé, neuro-réanimation ou USINV.

III.7.c. Evolution

Le taux de mortalité à J30 dans le groupe mimics était de 0%.

Parmi les 47 patients, 2 ont présenté un IC dans le mois suivant, soit 4,25%. Chez ces 2 patients, les taux de MPO étaient de 61,47 ng/mL et 192,49 ng/mL.

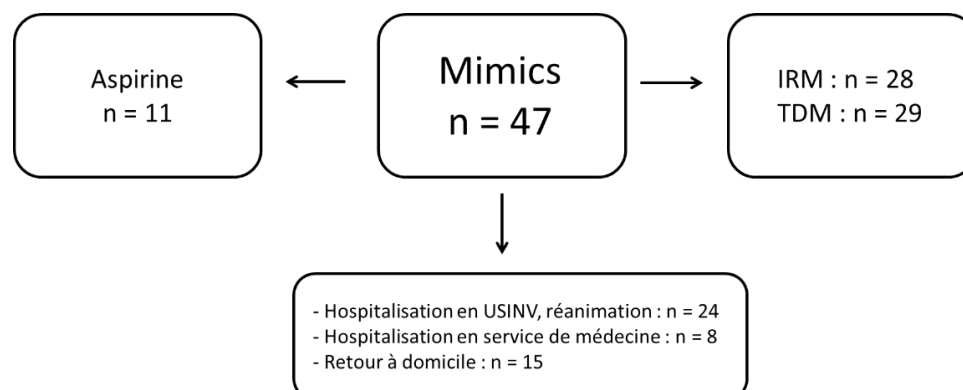


Figure 12. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des mimics.

IV. Discussion

IV.1. MPO

IV.1.a. Avancée diagnostique

La faible différence de taux de MPO que nous avons mise en évidence entre le groupe IC et les deux autres groupes, HIS et mimics, n'est pas statistiquement significative. De plus, nous observons un chevauchement important des valeurs de MPO entre les 3 groupes. Ce qui correspond à une zone d'incertitude (zone grise) diagnostique.

Une seule étude avait étudié ce marqueur dans l'IC. Cojocar *et al.* trouvaient une différence significative entre les patients victimes d'un IC et un groupe témoin ¹⁰³. L'étude incluait 78 patients ayant subi un IC, 46 femmes et 32 hommes, avec un âge moyen de $74,3 \pm 6,8$ ans. Soixante-douze patients ont servi de témoins appariés sur l'âge et le sexe : 43 femmes et 29 hommes, âge moyen $71,3 \pm 6,4$ ans. Des échantillons de sang pour la mesure de la MPO ont été prélevés dans les 24 heures suivant le début de l'AVC. La MPO a été mesurée dans le plasma en utilisant la plate-forme Abbott Architect (Abbott Diagnostics Inc., Abbott Park IL). Cette technique de dosage immunologique par microparticules marquées est différente de la méthode ELISA utilisée dans notre étude. La concentration plasmatique moyenne de MPO était chez les patients ayant subi un AVC 583 ± 48 $\mu\text{mol/L}$ (soit $48,82 \pm 4,02$ ng/ml). Soixante et onze patients sur soixante-dix-huit patients ayant subi un AVC ont présenté des taux plasmatiques moyens de MPO supérieurs à la normale supérieure (425 ± 36 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$). Le prélèvement était réalisé 24 heures après le début des symptômes contre 12 heures dans notre étude.

Par ailleurs, notre population est plus jeune que leur cohorte. En effet, à la Réunion les AVC touchent des patients plus jeunes. Les autres caractéristiques de la population ne sont pas décrites. Il est donc difficile de pouvoir comparer nos deux cohortes.

De plus, concernant la méthodologie, il manque des informations concernant le nombre de sujets nécessaires avec la différence sur le taux de MPO attendue. Nous ne pouvons pas conclure concernant la puissance de cette étude.

Enfin, Cojocar *et al.* déterminent un taux normal de MPO et concluent que 91% des patients victimes d'un IC ont un taux supérieur à la normale. Mais nous n'avons aucune explication sur la méthode utilisée pour déterminer le taux normal de MPO.

L'ensemble de ces observations rend difficile la comparaison de ces résultats avec ceux que nous avons obtenu dans notre étude.

IV.1.b. Avancée pronostique

Chez les 2 patients décédés à J30 ayant pu bénéficier du dosage, les taux de MPO étaient de 232,83 ng/mL et 166,73 ng/mL, supérieurs au taux moyen de MPO du groupe IC ($120,3 \pm 91,28$ ng/mL). Il nous est impossible de conclure sur un si petit effectif. Néanmoins, le taux de MPO à la phase aiguë de l'IC pourrait être corrélé à la gravité de l'atteinte cérébrale et représenté un marqueur pronostic.

IV.1.c. Avancée thérapeutique

En plus de son intérêt diagnostique, la MPO pourrait aussi avoir un rôle dans la prise en charge thérapeutique de l'IC. En effet plusieurs études ont montré les effets délétères de la MPO.

Kim *et al.* ont montré le rôle préjudiciable de l'activité de la MPO dans la neurogenèse post-ischémique et le fait qu'une stratégie thérapeutique visant à inhiber l'activité de la MPO permettrait d'augmenter la prolifération cellulaire et d'améliorer la neurogenèse après un IC ¹⁰⁶.

L'arsenal thérapeutique est très limité une fois la zone de pénombre disparue. Or l'inhibition de la MPO pourrait être un traitement débuté au-delà de la phase aiguë de l'IC.

Plusieurs études ont été réalisées chez le rat, montrant que l'inhibition de l'activité de la MPO au stade subaigu de l'AVC, c'est-à-dire dans les jours suivants l'AVC, déterminait l'essentiel du bénéfice thérapeutique. Ce qui suggère que les traitements ciblés sur la MPO pourraient être utiles 24 heures après la survenue d'un AVC ^{107 108}.

Les inhibiteurs de la MPO, comme la N-acetyl lysyltyrosylcysteine amide, diminue considérablement les scores de sévérité neurologique, la taille de l'infarctus, l'extravasation d'immunoglobulines, l'infiltration de neutrophiles, l'apoptose et l'activation des macrophages dans le cerveau de souris ¹⁰⁹.

La MPO pourrait ainsi avoir un avenir dans la prise en charge non seulement diagnostique mais aussi thérapeutique.

IV.2. Autre biomarqueur : la CRP

Dans notre étude, la CRP était significativement plus élevée dans le groupe IC que dans les 2 autres groupes. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. La CRP comme facteur prédictif de premier IC reste un sujet controversé. En effet, dans l'étude d'Andersson *et al.*, la CRP semble prédire de manière indépendante le risque de premier IC ¹¹⁰. Or, on ne retrouve pas l'intérêt de la CRP comme biomarqueur prédictif d'IC dans l'étude prospective d'Elkind *et al.* chez 2240 participants ¹¹¹. Par ailleurs, son intérêt comme biomarqueur à la phase aiguë de l'IC reste lui controversé. Dans une autre étude d'Elkind *et al.*, la CRP est un facteur prédictif de mauvais pronostic et de mortalité chez les patients victimes d'un IC ¹¹². La CRP est un facteur prédictif de récurrence chez les patients victimes d'IC ¹¹³.

IV.3. IC à la Réunion

IV.3.a. Epidémiologie

Notre cohorte d'IC réunionnaise est plus jeune $66,9 \pm 14,9$ ans que la cohorte nationale $74,3 \pm 14,6$ ans. Cela est un résultat qui semblait attendu. En effet, 7,5% de la population réunionnaise est atteinte par des maladies cardiovasculaires. Ce taux est bien plus élevé qu'en métropole où il varie de 1,6 à 7,7% selon les régions ⁹. De plus, l'espérance de vie à la Réunion est plus basse qu'en métropole autant chez les hommes 77,3 vs 79,3 ans que chez les femmes 83,8 vs 85,3 ans ¹¹⁴. La population réunionnaise est exposée aux AVC plus tôt que la population française générale.

IV.3.b. Prise en charge diagnostique

Parmi les 64 patients, 42 ont bénéficié d'une IRM (65,6%) à la phase aiguë de la prise charge et 43 d'un scanner (67,2%). Vingt-et-un patients (32,8%) ont eu les 2 types d'imagerie.

En France, le pourcentage de recours à l'IRM en première intention a augmenté de 16 points entre 2011 et 2016 ³⁰ (respectivement 18,1% et 33,8%). Dans notre CHU, le recours à l'IRM est possible 24h/24, ce qui peut expliquer ce taux élevé.

Dans notre cohorte, il est souvent réalisé les 2 types d'imagerie. Cela pourrait engendrer un retard de prise en charge. Néanmoins nos délais de prise en charge sont similaires à la cohorte nationale ³⁰. Dans notre étude, l'IRM complète le scanner le plus souvent quand le scanner est normal lors d'une prise en charge très précoce. Dans certains cas, l'IRM complète le scanner avant thrombectomie.

IV.3.c. Prise en charge thérapeutique

IV.3.c.i. TIV

Dans notre étude, 24 patients ont bénéficié d'une TIV (37,5%). En France, le taux de TIV a augmenté entre 2011 et 2016, pour atteindre 14,3% en 2016. Nous avons donc plus du double de patients traités par TIV dans notre cohorte. Nous pouvons expliquer ces taux élevés de différentes manières. Premièrement, les patients arrivent rapidement après les premiers symptômes, ainsi le taux de patients éligibles est plus important. Cela est certainement dû aux différentes campagnes de sensibilisation aux symptômes de l'AVC et à la nécessité de consulter en urgence. De plus, nous sommes un CHU avec un recours à l'imagerie et à l'avis d'un neurologue très rapide. Le délai entre les premiers symptômes et la TIV était en moyenne de 177 minutes. Le délai entre les premières images et la TIV était de 36 minutes. Ces délais sont semblables aux délais de la cohorte nationale ³⁰.

IV.3.c.ii. TM

Dans notre étude, 12,5% des patients ont bénéficié d'une TM. Lors de la dernière campagne épidémiologique française de 2016 ³⁰, 4% des patients bénéficiaient d'une TM. Nous avons donc 3 fois plus de TM dans notre cohorte. Ceci est probablement due à l'intérêt croissant pour cette technique depuis les études parues en 2015. Dans notre étude, 75% des patients ont été inclus dans le centre ayant le plateau technique de neuroradiologie interventionnelle. Dans notre hôpital, un accès à la thrombectomie est favorisé et protocolisé permettant de rester dans le délai des 6 heures.

IV.3.c.iii. TH

Dans notre étude, l'incidence de TH était de 12,5, associée à un taux de mortalité à J30 de 25%. Notre taux de TH post-TIV est de 20,8%.

Or, dans les principales études récentes, la TH varie entre 0,2% et 3,5% ^{23 42}. La moyenne globale de l'incidence des TH symptomatiques ressortant de l'ensemble d'une méta-analyse de 2012 est un taux post-TIV évalué à 5,6% et une moyenne de mortalité de 14,7% ¹¹⁵. Cela est un problème majeur car l'apparition de TH entraîne une aggravation du pronostic des patients présentant un AVC ^{43 44}. Ces complications sont probablement corrélées à notre taux plus important de TIV. De plus, notre cohorte réunionnaise a une prévalence du diabète plus importante, ce qui peut aussi expliquer une fréquence accrue des TH. Un élément intéressant serait d'avoir l'évolution à J90 de ces patients. Ceci fait l'objet d'un recueil qui est en cours actuellement.

IV.3.c.iv. Hospitalisations

Dans notre étude, 96% des patients victimes d'un IC ont été hospitalisés dans un service spécialisé de type USINV ou neuro-réanimation. Ceci est un très bon taux par rapport à la cohorte nationale au sein de laquelle seulement 59,7% des patients étaient hospitalisés en UNV ³⁰. Cela s'explique essentiellement par le fait qu'au sein de notre CHU, les 2 sites d'inclusion sont dotés d'USINV.

IV.3.d. Evolution

Dans le groupe IC, le taux de décès est de 10,9% à J30. En France en 2014, 78633 patients ont été hospitalisés pour IC. Parmi eux, 7125 sont décédés. Cela correspond à une létalité hospitalière standardisée sur l'âge de 9,1% pour les IC ⁵. Notre cohorte a une mortalité plus élevée. Le score NIHSS de la cohorte nationale n'est pas renseigné. Il est difficile de comparer la gravité initiale de nos patients. Par ailleurs, notre taux de TH est plus élevé que la moyenne nationale avec un taux de mortalité plus important chez ces patients. Il est possible que notre mortalité plus élevée soit principalement expliquée par cela.

IV.4. Mimics

Dans notre cohorte, nous avons 38% de patients « mimics ». Dans la littérature, on retrouve une proportion de 20% à 30% de ces patients entrant dans la filière AVC au niveau pré-hospitalier ⁷⁴. De façon intéressante, 68% des patients du groupe mimics ont été hospitalisés et tous ont bénéficié d'une imagerie (28 patients ont eu une IRM et 10 patients ont eu les 2 imageries). Ce taux important de mimics est un argument supplémentaire dans l'intérêt de trouver un moyen simple pour diagnostiquer un IC et le différencier d'un mimics. Le but est une meilleure prise en charge des IC, en accélérant leur prise en charge en réduisant le délai jusqu'à la TIV. Cela est possible en désengorgeant la filière AVC par réduction du nombre de patients. Ceci permettrait également de baisser les coûts d'hospitalisation de ces patients. Certaines études ont révélé des taux importants de mimics, jusqu'à 14,5%, chez les patients traités par TIV ⁷⁵. Dans notre cohorte, aucun patient du groupe mimics n'a été thrombolysé. Ceci suggère une rationalisation efficace de l'utilisation de la TIV dans notre CHU. Parmi les 47 patients, 2 ont présenté un IC dans le mois suivant, soit 4,25%. Les valeurs de MPO chez ces 2 patients sont malheureusement ininterprétables (61,47 ng/mL et 192,49 ng/mL). L'effectif de la cohorte est trop faible pour tirer une conclusion mais cette piste de recherche demeure intéressante.

IV.5. Limites de l'étude

Nous avons mis en évidence une différence sur le taux de MPO entre le groupe IC et les 2 autres groupes, HIS et mimics. Mais elle n'est pas significative d'un point de vue statistique. Cela peut s'expliquer par différents points.

Une des plus grandes limites de notre étude est la mauvaise qualité de nombreux prélèvements. Cela est dû à une mauvaise réalisation du protocole de prise en charge des tubes de prélèvement. Notre étude a été réalisée aux urgences, dans deux sites différents avec des équipes paramédicales et médicales très nombreuses. Il a été difficile de former chaque intervenant pouvant réaliser ce protocole. Chaque intervenant a le plus souvent réalisé seulement une ou deux inclusions. De plus cette étude est réalisée dans un contexte d'urgence de prise en charge de l'AVC, où chaque minute compte. Ce protocole de recherche ne fait pas partie habituellement de la filière AVC. Cela explique essentiellement la mauvaise réalisation et la mauvaise gestion des prélèvements sanguins. En effet, après le prélèvement veineux, la première étape était la centrifugation du tube. Or de nombreux tubes ont été centrifugés trop tardivement après le prélèvement veineux ou non centrifugés. La séparation entre plasma et cellules sanguines a donc été incomplète, rendant impossible la récupération du plasma au moment de la réalisation du dosage de MPO. Le deuxième temps était la congélation des tubes à -20°C. Certains tubes ont été congelés trop tardivement après centrifugation, la séparation entre cellules et plasma a donc été une nouvelle fois absente. Nous avons donc 26 tubes inexploitable. Par ailleurs, parmi les 98 tubes techniques, de nombreux tubes étaient hémolysés (**figure 10**). Or l'hémolyse libère de grande quantité de MPO à cause de la lyse de l'ensemble des cellules sanguines, incluant les neutrophiles. Le taux de MPO chez ces patients est donc faussement très élevé. Nous avons donc gardé les tubes non ou peu hémolysés, c'est-à-dire 79 patients.

Une autre de nos limites est le nombre important de mimics dans notre cohorte. Dans le groupe IC, nous attendions 65 patients et nous n'avons que 40 patients dont le taux de MPO a pu être analysé. Il est donc possible que notre différence ne soit pas significative par manque de puissance.

IV.6. Perspectives

Le diagnostic clinique de l'AVC est difficile, de nombreuses pathologies miment les signes de l'AVC. L'imagerie cérébrale permet de faire le diagnostic. Or un marqueur biologique, réalisable au lit du patient, pourrait permettre de mieux trier en urgence les patients dans la filière AVC. Premièrement, cela permettrait ainsi de diminuer les coûts de prise en charge, tant sur le diagnostic (imageries) que sur la thérapeutique (coûts d'hospitalisation). Deuxièmement, cela permettrait de gagner du temps précieux dans la prise en charge des patients ayant réellement un IC. Les patients pourraient ainsi bénéficier plus rapidement de la thérapeutique, TIV ou TM, améliorant ainsi leur évolution. Le dosage de MPO pourrait être réalisé rapidement au lit du patient. En effet, le dosage de MPO est fait par un test ELISA, qui pourrait être rapidement interprétable par colorimétrie. Un test aussi simple qu'une bandelette urinaire serait une avancée intéressante pour la prise en charge des IC aux urgences. Les techniques multiplexées reposant sur des détections immunologiques (comme l'ELISA MPO) permettent de doser simultanément plusieurs biomarqueurs et pourrait permettre de mieux stratifier les patients.

Par ailleurs, la MPO, seule ou en combinaison, pourrait éventuellement être un facteur pronostique de l'IC intéressant à valider dans une cohorte plus nombreuse. En effet, il s'agit d'un marqueur sensible reflétant l'activation des neutrophiles, un phénomène qui intervient rapidement après l'ischémie et qui semble assez spécifique de ce phénomène contrairement à d'autres marqueurs plus "inflammatoires" comme la CRP.

Nous poursuivons donc actuellement notre étude pour inclure de nouveaux patients. Nous allons former de nouveau tout le personnel à la gestion des tubes prélevés et sensibiliser les équipes aux difficultés précédemment rencontrées. Nous avons un amendement du comité de protection des personnes nous permettant de réaliser de nouvelles inclusions.

V. Conclusion

Au sein de notre cohorte réunionnaise, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative concernant le taux de MPO chez les patients victimes d'un IC. Cependant, la tendance plus élevée dans ce groupe nous incite à poursuivre les inclusions afin d'augmenter la puissance de notre étude. De plus, la proportion anormalement élevée de patients se compliquant de TH est probablement due à un taux élevé de TIV et une forte prévalence du diabète dans notre population.

Par ailleurs, on retrouve un taux important de mimics dans notre cohorte. La MPO, dosable en phase aigüe, associée à d'autres biomarqueurs dans des techniques multiplexées semble être intéressante dans le tri des patients au sein de la filière AVC aux urgences.

VI. Bibliographie

1. Summers D, Leonard A, Wentworth D, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; **40**: 2911–44
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; **135**: e146–603
3. Lecoffre C. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2017; **95** -100 : 6
4. Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/094000505/index.shtml>
5. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke* 2017; **48**: 2939–45
6. Espérance de vie - Mortalité – Insee - Edition 2018
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303354?sommaire=3353488>
7. Population par âge – Insee - Edition 2018
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>
8. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017; **120**: 439–48
9. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; **109**: 399–411
10. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. (I.N.S.E.R.M.). Unité 258. Villejuif. FRA, Institut Roche de l'Obésité. Neuilly sur Seine. FRA, Sociétés Françaises d'Enquêtes et de Sondages. (S.O.F.R.E.S.). Paris. FRA. Obépi 2003 : Le surpoids et l'obésité en France. Enquête épidémiologique réalisée dans un échantillon représentatif de la population française, adulte. Neuilly-sur-Seine: Roche; 2003.
11. Filipovic-Pierucci A, Rigault A, Fagot-Campagna A, Tuppin P. [Health status of populations living in French overseas territories in 2012, compared with metropolitan France: An analysis of the national health insurance database]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016; **64**: 175–83

12. Favier F, Jaussent I, Moullec NL, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; **67**: 234–42
13. CESER - Conseil Economique Social et Environnemental Regional. Rapport sur le diabète à la Réunion - Edition 2014 https://www.ceser-reunion.fr/fileadmin/user_upload/tx_pubddb/14.05.27_Rapport_diabete_nouvelle_mise_en_forme.pdf
14. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; **27**: 63–8
15. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 593–602
16. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; **36**: 557–65
17. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; **22**: 391–7
18. Michel J-B, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J* 2011; **32**: 1977–85, 1985a, 1985b, 1985c
19. Hayden MR, Tyagi SC. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetol* 2004; **3**: 1
20. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; **49**: e46–110
21. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet Lond Engl* 2000; **355**: 1670–4
22. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1581–7
23. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1317–29
24. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000213

25. Eissa A, Krass I, Bajorek BV. Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *J Clin Pharm Ther* 2012; **37**: 620–9
26. Skolarus LE, Meurer WJ, Shanmugasundaram K, Adelman EE, Scott PA, Burke JF. Marked Regional Variation in Acute Stroke Treatment Among Medicare Beneficiaries. *Stroke* 2015; **46**: 1890–6
27. Scherf S, Limburg M, Wimmers R, Middelkoop I, Lingsma H. Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: is bigger better? *BMC Neurol*
28. Boode B, Welzen V, Franke C, van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2007; **23**: 294–8
29. Lahr MMH, Luijckx G-J, Vroomen PCAJ, van der Zee D-J, Buskens E. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke* 2012; **43**: 1336–40
30. Schnitzler A. Impact du plan AVC sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques continus: évolution 2011-2016 des indicateurs d'évaluation de la Haute Autorité de Santé http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018_5_2.html
31. Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; **15**: 343
32. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1019–30
33. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2285–95
34. Campbell BCV, Mitchell PJ, Yan B, et al. A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2014; **9**: 126–32
35. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2296–306
36. Couret D, Bourane S, Catan A, et al. A hemorrhagic transformation model of mechanical stroke therapy with acute hyperglycemia in mice. *J Comp Neurol* 2018; **526**: 1006–16
37. del Zoppo GJ. Inflammation and the Neurovascular Unit in the Setting of Focal Cerebral Ischemia. *Neuroscience* 2009; **158**: 972–82

38. Pachter JS, de Vries HE, Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; **62**: 593–604
39. Latour LL, Kang D-W, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol* 2004; **56**: 468–77
40. Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis* 2008; **32**: 200–19
41. Zhang RL, Chopp M, Chen H, Garcia JH. Temporal profile of ischemic tissue damage, neutrophil response, and vascular plugging following permanent and transient (2H) middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurol Sci* 1994; **125**: 3–10
42. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2012; **379**: 2352–63
43. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; **30**: 2280–4
44. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; **32**: 1330–5
45. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 261–71
46. Heiss WD, Thiel A, Grond M, Graf R. Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke* 1999; **30**: 1486–9
47. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM, Heart and Stroke Foundation of Ontario Centre of Excellence in Stroke Recovery. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002; **33**: 2123–36
48. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; **59**: 467–77
49. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; **55**: 363–89
50. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis* 2009; **204**: 515–20

51. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; **355**: 549–59
52. Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications. *Trends Endocrinol Metab TEM* 2014; **25**: 329–36
53. Ortiz-Munoz G, Couret D, Lapergue B, et al. Dysfunctional HDL in acute stroke. *Atherosclerosis* 2016; **253**: 75–80
54. Moore RE, Kawashiri M, Kitajima K, et al. Apolipoprotein A-I deficiency results in markedly increased atherosclerosis in mice lacking the LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1914–20
55. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; **290**: 2292–300
56. Maïga SF, Kalopissis A-D, Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes. *Biochimie* 2014; **96**: 56–66
57. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 473–80
58. Mineo C, Shaul PW. Role of high-density lipoprotein and scavenger receptor B type I in the promotion of endothelial repair. *Trends Cardiovasc Med* 2007; **17**: 156–61
59. Aviram M, Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; **30**: 61–72
60. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; **58**: 342–74
61. Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation* 2005; **111**: 1543–50
62. Karadag MK, Akbulut M. Low HDL levels as the most common metabolic syndrome risk factor in heart failure. *Int Heart J* 2009; **50**: 571–80
63. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; **297**: 499–508
64. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1620–30

65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2089–99
66. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1301–10
67. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet Lond Engl* 2012; **380**: 572–80
68. Lapergue B, Moreno J-A, Dang BQ, et al. Protective effect of high-density lipoprotein-based therapy in a model of embolic stroke. *Stroke* 2010; **41**: 1536–42
69. Lapergue B, Dang BQ, Desilles J-P, et al. High-density lipoprotein-based therapy reduces the hemorrhagic complications associated with tissue plasminogen activator treatment in experimental stroke. *Stroke* 2013; **44**: 699–707
70. Pennathur S, Bergt C, Shao B, et al. Human atherosclerotic intima and blood of patients with established coronary artery disease contain high density lipoprotein damaged by reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 2004; **279**: 42977–83
71. Undurti A, Huang Y, Lupica JA, Smith JD, DiDonato JA, Hazen SL. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle. *J Biol Chem* 2009; **284**: 30825–35
72. Keller JN, Hanni KB, Kindy MS. Oxidized high-density lipoprotein induces neuron death. *Exp Neurol* 2000; **161**: 621–30
73. Ebinger M, Winter B, Wendt M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**: 1622–31
74. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006; **37**: 769–75
75. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015; **46**: 1281–7
76. Glickman SW, Phillips S, Anstrom KJ, Laskowitz DT, Cairns CB. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department. *J Emerg Med* 2011; **41**: 333–9
77. Saenz AJ, Lee-Lewandrowski E, Wood MJ, et al. Measurement of a plasma stroke biomarker panel and cardiac troponin T in marathon runners before and after the 2005 Boston marathon. *Am J Clin Pathol* 2006; **126**: 185–9

78. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; **35**: 1421–5
79. Montaner J, Rovira A, Molina CA, et al. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2003; **23**: 1403–7
80. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; **29**: 1020–30
81. Iltumur K, Yavavli A, Karabulut A, et al. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006; **151**: 1115–22
82. Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, et al. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study. *Stroke* 2017; **48**: 2419–25
83. Agner K. Verdoperoxidase : a ferment isolated fromleucocytes. *Acta Chem Scand* 1941;
84. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system. *J Bacteriol* 1968; **95**: 2131–8
85. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; **286**: 2136–42
86. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest* 2008; **38**: 90–6
87. Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 159–65
88. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1595–604
89. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; **108**: 1440–5
90. Schaub N, Reichlin T, Meune C, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2012; **58**: 246–56
91. Yunoki K, Naruko T, Inaba M, et al. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated

- paraoxonase-1 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013; **231**: 308–14
92. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003; **107**: 2805–9
 93. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide modulates the catalytic activity of myeloperoxidase. *J Biol Chem* 2000; **275**: 5425–30
 94. Vita JA, Brennan M-L, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004; **110**: 1134–9
 95. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994; **94**: 437–44
 96. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest* 1997; **99**: 2075–81
 97. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest* 1999; **103**: 1547–60
 98. Zheng L, Nukuna B, Brennan M-L, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; **114**: 529–41
 99. Shao B, Bergt C, Fu X, et al. Tyrosine 192 in apolipoprotein A-I is the major site of nitration and chlorination by myeloperoxidase, but only chlorination markedly impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *J Biol Chem* 2005; **280**: 5983–93
 100. Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW. Myeloperoxidase: an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol* 2006; **21**: 322–8
 101. Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 2010; **23**: 447–54
 102. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc Med* 2005; **15**: 212–9
 103. Cojocaru IM, Cojocaru M, Iliescu I, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne* 2010; **48**: 101–4

104. Yi J, Kim C, Gelfand CA. Inhibition of intrinsic proteolytic activities moderates preanalytical variability and instability of human plasma. *J Proteome Res* 2007; **6**: 1768–81
105. Craft D, Yi J, Gelfand CA. Time-Dependent and Sample-to-Sample Variations in Human Plasma Peptidome are Both Minimized Through Use of Protease Inhibitors. *Anal Lett* 2009; **42**: 1398–406
106. Kim H, Wei Y, Lee JY, et al. Myeloperoxidase Inhibition Increases Neurogenesis after Ischemic Stroke. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; **359**: 262–72
107. Forghani R, Kim HJ, Wojtkiewicz GR, et al. Myeloperoxidase propagates damage and is a potential therapeutic target for subacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2015; **35**: 485–93
108. Kim HJ, Wei Y, Wojtkiewicz GR, Lee JY, Moskowitz MA, Chen JW. Reducing myeloperoxidase activity decreases inflammation and increases cellular protection in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2018; 271678X18771978
109. Yu G, Liang Y, Huang Z, Jones DW, Pritchard KA, Zhang H. Inhibition of myeloperoxidase oxidant production by N-acetyl lysyltyrosylcysteine amide reduces brain damage in a murine model of stroke. *J Neuroinflammation* 2016; **13**: 119
110. Andersson J, Johansson L, Ladenvall P, et al. C-reactive protein is a determinant of first-ever stroke: prospective nested case-referent study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2009; **27**: 544–51
111. Elkind MSV, Luna JM, Moon YP, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2009; **73**: 1300–7
112. Elkind MSV, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 2073–80
113. Woodward M, Lowe GDO, Campbell DJ, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2005; **36**: 2143–7
114. Touzet CLaude, Varin Brigitte. Insee Réunion - 2016
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/3582806>
115. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2012; **34**: 106–14

VII. Annexes

Annexe 1. Score NIHSS

Item	Intitulé	cotation	score
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice	
1b	orientation (mot, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse	
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué	
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard	
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadransopie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (la=3)	
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplopie faciale	
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus	
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minime à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale	
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible	
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	
		TOTAL	

Annexe 2. Score de Glasgow

OUVERTURE DES YEUX (4)	Spontanée	4
	Sur ordre	3
	A la douleur	2
	Aucune	1
REPONSE MOTRICE (6)	Sur ordre	6
	Chasse la douleur	5
	Retrait à la douleur	4
	Flexion stéréotypée à la douleur	3
	Extension stéréotypée à la douleur	2
	Aucune	1
REPONSE VERBALE (5)	Orientée	5
	Réponses confuses	4
	Mots inappropriés	3
	Mots incompréhensibles	2
	Aucune	1

**Annexe 3. Score de Hemphil (ICH : Intracerebral Hemorrhage) :
score de gravité de l'HIS**

Score de Hemphil (ICH)		
CRITERES		POINTS
Glasgow	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Volume de l'hématome	≥ 30 ml	1
	< 30 ml	0
Hémorragie intraventriculaire	Oui	1
	Non	0
Age	≥ 80 ans	1
	< 80 ans	0
Topographie sous-tentorielle	Oui	1
	Non	0

SCORE ICH	MORTALITE A 1 MOIS
5 ou 6	100 %
4	97 %
3	72 %
2	26 %
1	13 %
0	0 %

Annexe 4. Score de Rankin modifié

Degré de handicap	Score
I Pas de symptômes	0
I Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
I Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
I Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
I Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
I Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5