



HAL
open science

Le diabète est un facteur indépendant de croissance de l'accident vasculaire cérébral ischémique durant la phase de reperfusion, menant à un mauvais pronostic clinique

Jean-Daniel Dehondt

► To cite this version:

Jean-Daniel Dehondt. Le diabète est un facteur indépendant de croissance de l'accident vasculaire cérébral ischémique durant la phase de reperfusion, menant à un mauvais pronostic clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03366117

HAL Id: dumas-03366117

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03366117v1>

Submitted on 5 Oct 2021

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.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Le diabète est un facteur indépendant de croissance
de l'accident vasculaire cérébral ischémique durant la phase de reperfusion,
menant à un mauvais pronostic clinique**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 23 Septembre 2021

Par Monsieur Jean-Daniel DEHONDT

Né le 17 février 1994 à La Garenne-Colombes (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Président

Monsieur le Professeur SUISSA Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur DUFOUR Henry

Assesseur

Monsieur le Professeur FAIVRE Anthony

Assesseur

Madame le Docteur DOCHE Emilie

Directeur

Monsieur le Docteur HAK Jean-François

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Le diabète est un facteur indépendant de croissance
de l'accident vasculaire cérébral ischémique durant la phase de reperfusion,
menant à un mauvais pronostic clinique**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 23 Septembre 2021

Par Monsieur Jean-Daniel DEHONDT

Né le 17 février 1994 à La Garenne-Colombes (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Président

Monsieur le Professeur SUISSA Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur DUFOUR Henry

Assesseur

Monsieur le Professeur FAIVRE Anthony

Assesseur

Madame le Docteur DOCHE Emilie

Directeur

Monsieur le Docteur HAK Jean-François

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

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

2001

MM. les Professeurs

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

2002

MM. les Professeurs

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

2003

M. le Professeur
Sir

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

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

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

2006

M. le Professeur

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

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Pelletier

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci de votre travail auprès des internes de neurologie pour l'accompagnement tout au long de notre cursus. Merci du travail que vous avez fait en tant que chef de service de l'unité neurovasculaire pendant plusieurs années.

A Monsieur le Professeur Laurent Suissa

Je voudrais particulièrement vous remercier pour l'exigence éclairée de votre encadrement et l'implication attentive de votre accompagnement pour ce travail de thèse ainsi que pour le mémoire du DIU de neurovasculaire. Travailler à vos côtés sur ces projets ainsi qu'au cours de l'année de Master 2 à venir est une fierté et un plaisir. Merci de toute l'énergie que vous déployez pour le service de neurovasculaire depuis votre arrivée.

A Monsieur le Professeur Henry Dufour

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre implication dans le pôle de neurosciences.

Au Docteur Emilie Doche

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions, pour tes relectures toujours précises et constructives. Merci pour ton exigence dans le travail qui m'a toujours aidé à vouloir agir au mieux. Merci pour ton accompagnement dans ma formation d'interne lors des deux semestres passés dans le service. Cela a toujours été un plaisir de travailler à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Anthony Faivre

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Travailler à vos côtés au début de mon internat, a confirmé mon désir de m'engager en neurovasculaire. Votre passion pour la neurologie dans son ensemble a été une source de motivation majeure. Avoir pu travailler dans votre service a été un honneur et une joie. Merci de la confiance que vous m'avez accordée dès le début.

Au Docteur Jean-François Hak

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci de ta gentillesse et de ta constante disponibilité. Merci de savoir si bien transmettre et partager dans la bonne humeur tes compétences en neuroradiologie à tous les internes.

Merci à tous les médecins qui ont participé à ma formation professionnelle au cours de mon internat et m'ont chacun transmis une part de leurs compétences et donné l'exemple de leur approche professionnelle et relationnelle : Pr Azulay, Pr Attarian, Pr Bartolomei et leurs équipes. J'ai eu énormément de chance de pouvoir apprendre à travailler avec vous.

Merci au Pr Mas et au Pr Calvet que j'ai côtoyés lors d'un stage d'externat au CH Sainte-Anne et qui m'ont donné le désir de pratiquer la neurologie. Merci pour tout le travail que vous assurez pour les internes de neurologie et pour l'organisation du DIU de neurovasculaire qui m'a énormément apporté.

Merci à toute l'équipe médicale de l'Unité NeuroVasculaire, merci à chacune : Nadia pour ton implication continue dans le service et pour ta gentillesse ; Caroline, d'être toujours présente et disponible ; Emmanuelle, pour ton implication et ta rigueur ; Ophélie, pour ta gentillesse et ton soutien permanent ces derniers mois, merci aussi d'apporter une touche parisienne au service ; Charline, pour ta bonne humeur et pour rappeler tous les jours qu'à midi c'est l'heure de manger ; Roxane, pour ta gentillesse, nous n'avons pas encore souvent travaillé ensemble mais cela a toujours été un plaisir.

Merci à Claire de nous accompagner lors de la visite quotidienne. Merci pour ta bonne humeur et ta grande empathie à l'égard de chacun des patients.

Merci à l'équipe paramédicale de l'Unité NeuroVasculaire : travailler avec vous est un plaisir qui repose sur la confiance partagée. Que chacune et chacun soit ici remercié : Gab, avec qui j'ai passé tant de temps à rire ; Justine, pour ta joie communicative, même si ton côté chat noir nous a apporté pas mal de travail certains jours ; Jenny et Karima, qui nous impressionnez au début mais qui êtes toujours bienveillantes ; Charlotte, toujours à l'écoute, sans toi ce service ne serait pas le même. Merci Eric, Marion, Marjorie, Bruno, Elodie, Carline, Lysiane, Julia, Jalila. Merci à l'équipe de nuit également, même si vous nous réveillez en garde.

Merci aux autres équipes paramédicales que j'ai croisées lors de mon internat. Merci Gaële pour ton dévouement, ta gentillesse, ton humanité. Merci Christine pour ta gentillesse : lorsque tu m'as vu arriver le premier jour un peu perdu, tu as tout de suite été là pour m'accueillir et m'expliquer. Merci Patrick pour ta bonne humeur légendaire. Merci Pascale pour ta gentillesse et ton humanité auprès des patients. Merci Manon pour tout ce que tu as fait pour moi durant ce semestre à Toulon, merci pour ta bonne humeur communicative : j'espère pouvoir un jour te montrer une vraie marche funambulesque.

Merci à ma team des bébés neurologues, même si maintenant nous avons grandi et nous apprêtons tous à passer notre thèse. Merci d'avoir toujours été présentes depuis le début. Je ne pouvais pas espérer mieux en arrivant à Marseille que de partager mon internat avec vous trois. Merci Zélia pour ta bonne humeur à toute épreuve. Merci de me supporter lors de nos pauses café ces dernières semaines. Merci Marine pour ta gentillesse, ton engagement et ton sérieux dans le travail qui sont remarquables. Je n'oublie pas que l'année prochaine nous devons faire le GR20, il va falloir que je me remette au sport pour cela. Merci Clémence pour ces nombreuses soirées pendant le confinement qui nous ont permis de traverser cette épreuve, pour ton soutien lorsque le courage faisait parfois défaut. Encore merci à toutes les trois. Je sais que nous partagerons encore bien des moments ensemble, des week-ends où vous mettrez vos musiques préférées à fond, des soirées de tarot et de coinche enflammées.

Merci à Cécile qui nous as rejoints depuis la Réunion, discuter et travailler avec toi a toujours été un grand plaisir. Merci pour ces nombreuses soirées où tu nous as accueillis chez toi, merci pour ton soutien ces dernières semaines.

Merci Quentin, pour tout le travail que tu as accepté de fournir pour cette thèse. Je sais que la relecture de toutes ces imageries t'a pris énormément de temps et je t'en suis très reconnaissant.

Merci aux co-internes qui maintenant sont chefs de clinique. Merci Léa de m'avoir expliqué la neurologie le premier jour de mon internat et de m'avoir conseillé de ne pas stresser (peut-être que je t'ai un peu trop écoutée). Merci pour toutes les gardes passées à tes côtés (même celles que je ne devais pas faire). Je te souhaite tout le meilleur pour la prochaine aventure qui t'attend. Merci Sofiène pour ton humanité, ta gentillesse et la qualité de ta présence. Je t'ai réellement rencontré lors du stage d'épileptologie et ce fut un réel plaisir. Je te souhaite également le meilleur dans cette aventure qui débute auprès de ta fille.

Merci à mes co-internes ce semestre : Fred, Barbara, Constance, Lisa qui ont rendu ce semestre plus agréable.

Merci à tous mes co-internes de neurologie : Florent, Tanguy, Marine M, Valentin, Salomé, Julie P, Julie R, Luce, Camille, Hélène, Sacha et Alexandre, je vous apprécie tous et c'est toujours un plaisir de partager des moments au travail ou en dehors avec vous.

Merci à ma mère qui a su transmettre sa joie d'être médecin. Merci à mon père pour sa contenance tranquille, son goût du silence, son aide concrète et efficace. Merci à vous deux qui m'avez toujours dit : « aie confiance » en toi, en l'autre, en ta possibilité d'agir au service du bien commun.

Merci à ma sœur Louise qui a toujours été un exemple pour moi. Merci d'avoir toujours soutenu ton petit frère dans les moments difficiles et aussi les moments plus joyeux. Merci pour ton intérêt permanent concernant mon travail et mon parcours. Je te souhaite plein de courage pour finir ta thèse de doctorat en littérature comparée. Nous serons bientôt tous les deux docteurs.

A la mémoire de mes grands-parents, Manou, Mamie et Papy, qui, de la Méditerranée à la Manche, des plages de la côte d'opale aux aiguilles de Bavella, ont accompagné mes jeunes années et m'ont offert leur confiance sereine.

Merci à Dominique qui a toujours été à l'écoute et présente. Tes belles peintures m'accompagnent et ton sens de la marche est une leçon de vie.

Merci à Arthur de m'avoir aidé avec bonne humeur dans ma relecture de l'anglais.

Merci à tonton Guy, Lucie et Claude, qui, avec le sourire tranquille des aînés, suivent avec le plaisir le parcours de la jeune génération.

Merci à Danielle et Jean-Marc pour toutes ces belles journées partagées en Corse, pour votre table toujours accueillante et chaleureuse, pour votre souci de l'autre.

Merci à Alain de m'avoir accueilli pendant ses consultations avant le début de mon externat.

Merci à mes amis d'enfance : Antoine, Gavin, Adèle, Julien, Marine. Même si la distance nous a éloignés, c'est toujours un plaisir d'avoir de vos nouvelles et de partager un moment avec vous.

Sommaire

RESUME DE LA THESE	3
INTRODUCTION	4
I. Epidémiologie.....	5
II. Physiopathologie de l'Infarctus Cérébral	7
A. Définition.....	7
B. Concept de cœur et pénombre ischémique	8
III. Clinique de l'infarctus cérébral par occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne	9
A. Anatomie du système carotidien.....	9
B. Anatomie de l'artère cérébrale moyenne : artère sylvienne	11
1. Segment M1.....	11
2. Segment M2.....	11
3. Segments M3 et M4.....	11
C. Présentation clinique de l'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne	12
1. AVC ischémique du territoire profond de l'artère cérébrale moyenne	13
2. AVC ischémique du territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne	14
3. AVC ischémique total du territoire de l'artère cérébrale moyenne.....	16
D. Score NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale	16
IV. Imagerie des AVC ischémiques.....	17
A. Imagerie en phase aiguë de l'infarctus cérébral	18
B. Imagerie de contrôle	22
V. Traitements curatifs des AVC ischémiques.....	23
A. Thrombolyse intra-veineuse	24
B. Thérapie combinée	25
VI. Pronostic clinique	28
A. Volume initial.....	28

B. Facteurs de croissance du volume ischémique après recanalisation	30
VII. Objectif de l'étude	31
ARTICLE VERSION ANGLAISE.....	32
ARTICLE VERSION FRANCAISE.....	55
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	74
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	80

Le diabète est un facteur indépendant de croissance de l'accident vasculaire cérébral ischémique durant la phase de reperfusion, menant à un mauvais pronostic clinique

Objectifs : Malgré la réussite de la recanalisation par la thérapie combinée, environ la moitié des patients traités pour un AVC ischémique, demeurent handicapés. Si de nombreuses études ont proposé des marqueurs cliniques prédictifs du pronostic après un AVC ischémique, de manière originale nous avons étudié les facteurs pré-thérapeutiques influençant la croissance de l'infarctus (CI) et le mauvais pronostic clinique dans les AVC secondaires à une occlusion de gros vaisseaux recanalisés avec succès.

Matériels et méthode : Nous avons inclus 87 patients consécutifs recanalisés avec succès (mTICI : 2b/2c/3) par thrombectomie mécanique (\pm thrombolyse IV) après un AVC ischémique secondaire à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (M1) dans les 6h suivant le début des symptômes, selon les recommandations de l'AHA. La croissance de l'infarctus a été définie par la soustraction du volume sur la diffusion (DWI) initiale au volume final sur le scanner (TDM) à 24h. Les associations statistiques entre le mauvais pronostic clinique (mRS \geq 2), la CI et les variables clinico-radiologiques pertinentes, ont été mesurées avec des modèles de régression logistique et linéaire.

Résultats : Parmi les 87 patients inclus (âge (années) : 68.4 \pm 17,5 ; NIHSS : 16.0 \pm 5.4), 42/87 (48,28%) patients avaient un score mRS \geq 2 à 3 mois. L'antécédent diabétique (OR : 3,70 IC95% [1,03 ; 14,29]) et le NIHSS initial (/ 1 point : OR : 1,16 IC95% [1,05 ; 1,27]) étaient associés de façon indépendante au mauvais pronostic. La CI était significativement plus importante chez les patients avec un mauvais pronostic (+7,57 \pm 4,52 vs -7,81 \pm 1,67 ; p=0,0024). Les volumes initiaux n'étaient pas significativement différents (mRS \geq 2 : 16,18 \pm 2,67 ; mRS [0-1] : 14,70 \pm 2,30 ; p=0,1618). Les variables explicatives de la CI en régression linéaire (R²=0,37) étaient l'antécédent diabétique (β : 21,26 IC95% [5,43 ; 37,09]) et le NIHSS (β : 0.83 IC95% [0,02 ; 1,64]). La croissance de l'infarctus était plus importante chez les patients diabétiques (23,54 \pm 1,43 vs -6,20 \pm 9,36 ; p=0.0061).

Conclusion : Nous avons conclu que le diabète conduisait à une persistance de la CI après une recanalisation complète, conditionnant le pronostic clinique chez des patients pris en charge pour des AVC ischémiques secondaires à une occlusion de gros vaisseaux recanalisés avec succès par thérapie combinée. Nous suggérons que l'altération de la reperfusion tissulaire liée à la microangiopathie diabétique peut expliquer ce résultat.

INTRODUCTION

Le travail de thèse présenté ici s'intéresse au pronostic des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne traités par thérapie combinée associant thrombolyse et thrombectomie mécanique.

I. Epidémiologie

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est une problématique de santé publique en France et dans le monde. Il constitue une maladie fréquente et grave. Cette pathologie touche essentiellement le sujet âgé avec une moyenne d'âge en France de 74 ans. L'incidence augmente avec le vieillissement mais concerne tous les âges de la vie, avec 10% des victimes d'AVC ayant moins de 50 ans.

Actuellement, l'incidence en France est d'environ 140 000 AVC par an, du même ordre de grandeur que l'infarctus du myocarde (1). Parmi toutes les pathologies vasculaires, seule l'incidence de l'AVC continue à augmenter, malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de la pathologie. Cette augmentation de l'incidence se manifeste paradoxalement aux extrêmes de la pyramide des âges. Chez les patients jeunes, l'impact de la banalisation de la consommation de toxiques et l'impact de la pollution atmosphérique ont été évoqués pour expliquer cette observation. Parallèlement, le vieillissement de la population entraîne une augmentation de l'incidence de la maladie. Les projections démographiques sont alarmantes. Alors que le nombre d'AVC en Europe en 2015 était de 610 000 par an environ, le rapport de 2017 de la SAFE (Stroke Alliance For Europe) prévoit environ 820 000 AVC par an en 2035, soit une augmentation de 34% (Figure 1). L'incidence mondiale estimée par l'OMS pour l'année 2030 sera de 23 millions d'AVC par an, soit une augmentation de plus de 40%, comparée à 2005 (16 millions).

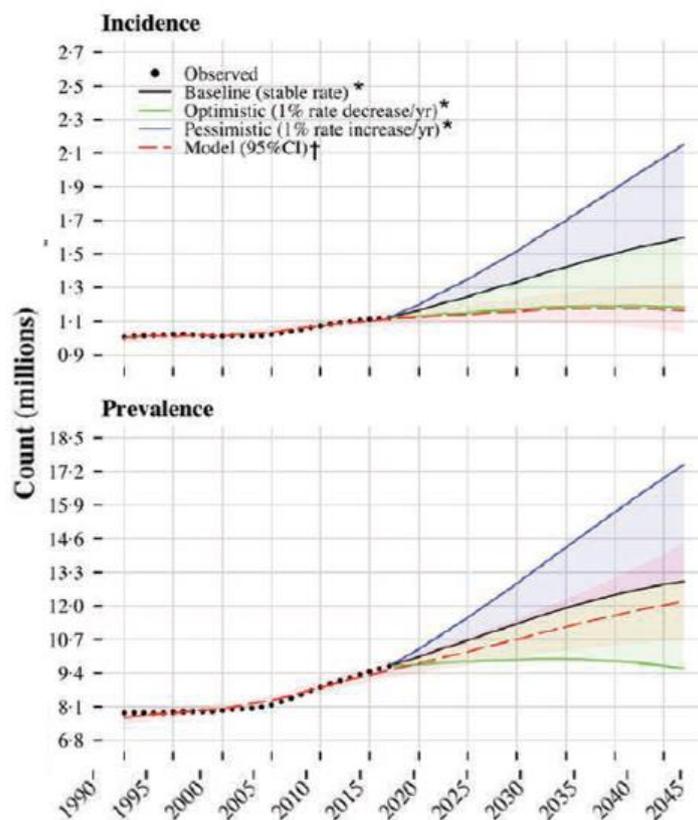


Figure 1 : Prédiction de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des AVC ischémiques en Europe à l'horizon 2045 (2).

L'augmentation de l'incidence et de la prévalence du nombre d'AVC en Europe est reliée au vieillissement de la population européenne. Ce graphique représente les différentes courbes prédictives selon des modèles basés sur les taux d'incidence et de prévalence de 2017 (taux stable en noir, taux diminué de 1% par an en vert, taux augmenté de 1% par an en bleu)

D'après Wafa *et al.* Burden of Stroke in Europe.

L'accident vasculaire cérébral est associé à un sombre pronostic fonctionnel et vital, bien plus sévère que l'infarctus du myocarde. Il représente la première cause de mortalité chez la femme, avant le cancer du sein. C'est également la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de mortalité chez l'homme (1) (Figure 2).

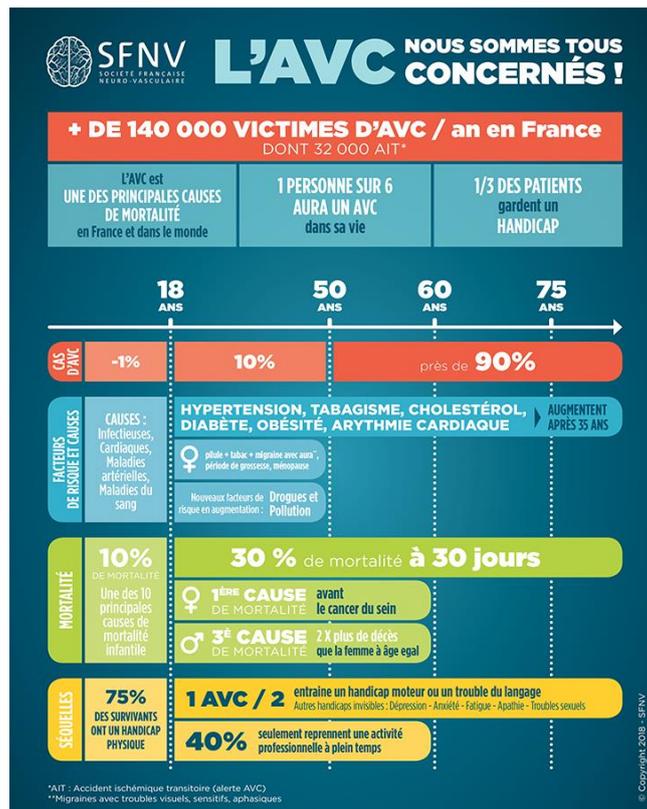


Figure 2 : Campagne de prévention de la Société Française de NeuroVasculaire en 2018 : « L'AVC nous sommes tous concernés ».

II. Physiopathologie de l'Infarctus Cérébral

A. Définition

Sous le terme d'Accident Vasculaire Cérébral sont regroupés les infarctus cérébraux (80% en France), les hémorragies cérébroméningées (20%) et les thromboses veineuses cérébrales (<1%). Cette répartition entre AVC ischémiques et hémorragiques est très variable selon les pays : on note par exemple une incidence de près de 50% d'AVC hémorragiques au Japon.

Cette étude s'intéresse à l'infarctus cérébral, causé par une occlusion artérielle des artères pré-encéphaliques et/ou encéphaliques. Le tissu cérébral en aval de cette occlusion est l'objet d'une hypoperfusion sévère liée à une baisse majeure du débit sanguin cérébral dans ce territoire. L'étendue de l'hypoperfusion sévère est inversement corrélée à la présence et à la qualité de la circulation collatérale. Le réseau de collatéralité, s'il est présent, permet de suppléer l'arrêt du flux sanguin de l'artère. L'hypoperfusion sévère est à l'origine d'une perte de la fonctionnalité neuronale, responsable du tableau clinique neurologique aigu. L'hypoperfusion sévère est à l'origine d'une crise énergétique, par défaut d'apport en oxygène et en glucose, conduisant à la destruction neuronale en quelques heures, en l'absence de recanalisation. Cette destruction

neuronale par apoptose définit l'infarctus cérébral. En moyenne, elle est estimée à la perte de 2 millions de neurones par minutes d'ischémie au niveau du parenchyme cérébral (3,4).

B. Concept de cœur et pénombre ischémique

L'hypoperfusion sévère, causée par l'occlusion artérielle, est à l'origine d'une souffrance énergétique du tissu cérébral. Dans cette zone hypoperfusée, on définit deux composantes dépendantes de la profondeur de l'hypoperfusion : le cœur et la zone de pénombre.

Le cœur ischémique est décrit dans la zone hypoperfusée comme un tissu en souffrance irréversible, évoluant inévitablement vers la mort cellulaire, même en cas de restauration du débit sanguin cérébral.

La pénombre ischémique correspond à la zone sévèrement hypoperfusée, excluant le cœur ischémique. Elle constitue une zone de souffrance neuronale symptomatique, réversible en cas de restauration du flux sanguin. Elle constitue la cible des traitements de recanalisation.

En évolution naturelle, le cœur ischémique croît aux dépens de la pénombre ischémique jusqu'à occuper au bout de quelques heures la totalité de la zone hypoperfusée (Figure 3). Ainsi, en l'absence de reperfusion, l'ensemble de la pénombre ischémique initiale va être progressivement grignotée par le cœur ischémique. Les traitements de recanalisation constituent donc une urgence, afin de sauver le maximum de la zone de pénombre (Figure 4).

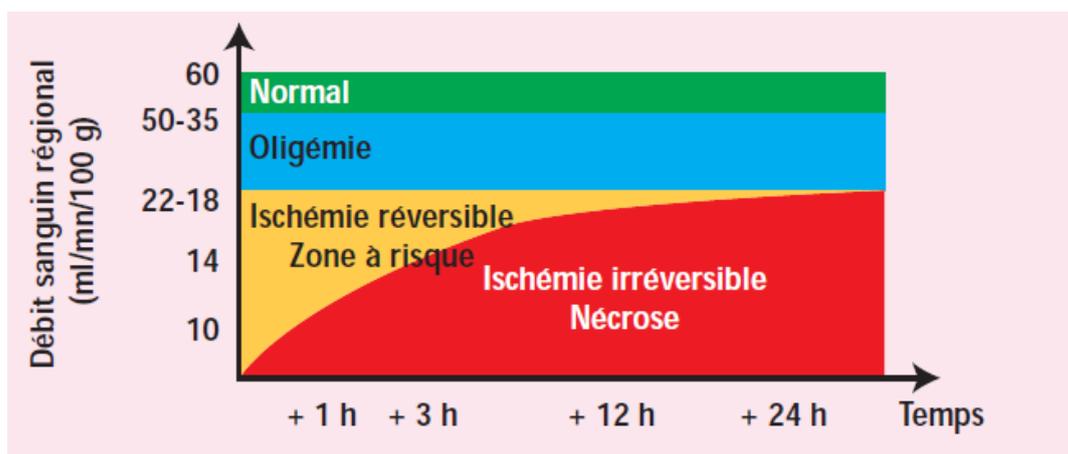


Figure 3 : Evolution des régions cérébrales au fil des heures selon leur débit sanguin régional (5). En l'absence de reperfusion cérébrale, le volume à risque défini par un débit sanguin inférieur à 18-22mL/min/100g est progressivement remplacé par un tissu nécrotique témoignant d'une ischémie irréversible. Cette croissance de l'ischémie irréversible au sein de la zone à risque traduit la croissance du cœur ischémique au sein de la pénombre. Au-delà de ces débits d'hypoperfusion sévère, il n'y a pas d'évolution vers la nécrose.

D'après Nighoghossian, Imagerie de la pénombre au cours de l'ischémie cérébrale : évolution des concepts

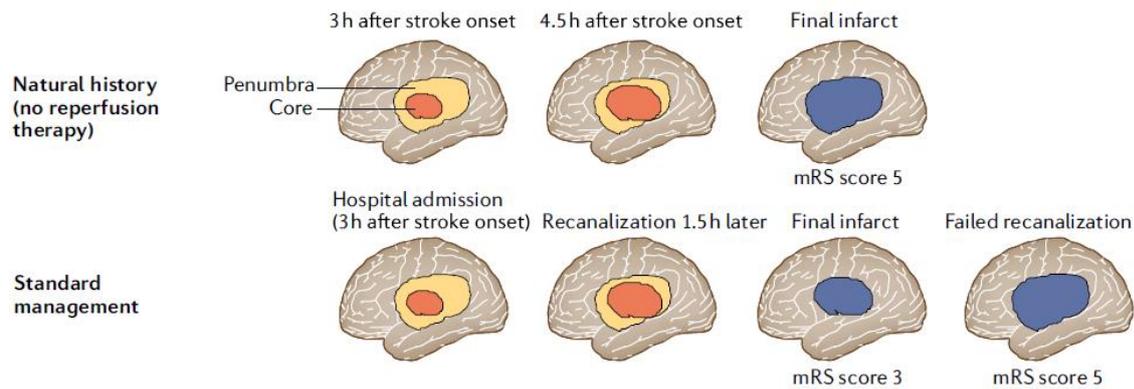


Figure 4: Evolution de la croissance du cœur ischémique au sein de la pénombre en l'absence ou après traitement de revascularisation (6).

La première partie montre l'évolution du cœur ischémique en l'absence de traitement de revascularisation. Le volume ischémique final correspond à la zone de pénombre initiale.

La seconde partie montre l'évolution du cœur ischémique après un traitement de revascularisation. En cas de revascularisation obtenue, le volume de l'infarctus final correspond au volume de cœur ischémique au moment de la recanalisation, avec épargne de la zone de pénombre persistante au même moment. En l'absence de recanalisation obtenue, le volume ischémique final correspond à la zone de pénombre initiale et est superposable au volume en l'absence de traitement de revascularisation entrepris.

D'après Baron *et al.* Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke

La vitesse de croissance du cœur ischémique est différente selon les individus, et dépend de la qualité de la collatéralité et de la tolérance à l'ischémie.

III. Clinique de l'infarctus cérébral par occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne

L'infarctus cérébral par occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne constitue l'infarctus cérébral le plus fréquemment rencontré (60-65% des AVC). Il est la cible des thérapies combinées associant thrombolyse intraveineuse et thrombectomie mécanique. Ce modèle est l'objet de notre étude.

A. Anatomie du système carotidien

La circulation cérébrale est dépendante de deux réseaux de circulation : le réseau carotido-sylvien qui est antérieur et le réseau vertébro-basilaire qui est postérieur. Les artères carotides et les artères vertébrales sont communément appelées les troncs supra-aortiques. Ces vaisseaux à destination du parenchyme cérébral naissent au niveau de la crosse de l'aorte. La crosse de l'aorte est le deuxième segment aortique après l'aorte thoracique ascendante qui naît du ventricule G après la valve aortique. La crosse aortique décrit initialement un trajet vers le haut,

l'arrière et la gauche, puis elle redescend vers l'arrière, et la gauche pour se terminer au niveau de la quatrième vertèbre thoracique par l'aorte thoracique descendante. L'artère carotide commune gauche naît directement de la crosse de l'aorte tandis qu'à droite, l'artère carotide commune naît suite à la bifurcation du tronc artériel brachio-céphalique. L'artère carotide commune se situe au niveau de la région cervicale antérieure. Elle se termine en général au niveau de la quatrième vertèbre cervicale par la bifurcation carotidienne en carotide externe (qui ne participe pas à la vascularisation cérébrale) et en carotide interne.

L'artère carotide interne est divisée en plusieurs segments. Le premier segment est cervical, il débute au bulbe carotidien qui correspond à une dilatation du diamètre du vaisseau et qui constitue la localisation préférentielle des plaques d'athérome. Le deuxième segment est le segment intra-pétreux. L'artère carotide interne passe par le trou déchiré antérieur et débute alors son trajet intra-crânien. Elle comporte ensuite un segment intra-caverneux où elle présente une double inflexion. A la sortie du sinus caverneux, elle passe dans l'espace sous-arachnoïdien. L'artère carotide interne n'a qu'une branche collatérale avant sa terminaison : l'artère ophtalmique. Au niveau de sa terminaison, elle présente quatre branches terminales : l'artère choroïdienne antérieure, l'artère communicante postérieure (qui n'est pas constante), l'artère cérébrale antérieure et l'artère cérébrale moyenne (anciennement artère sylvienne) (Figure 5).

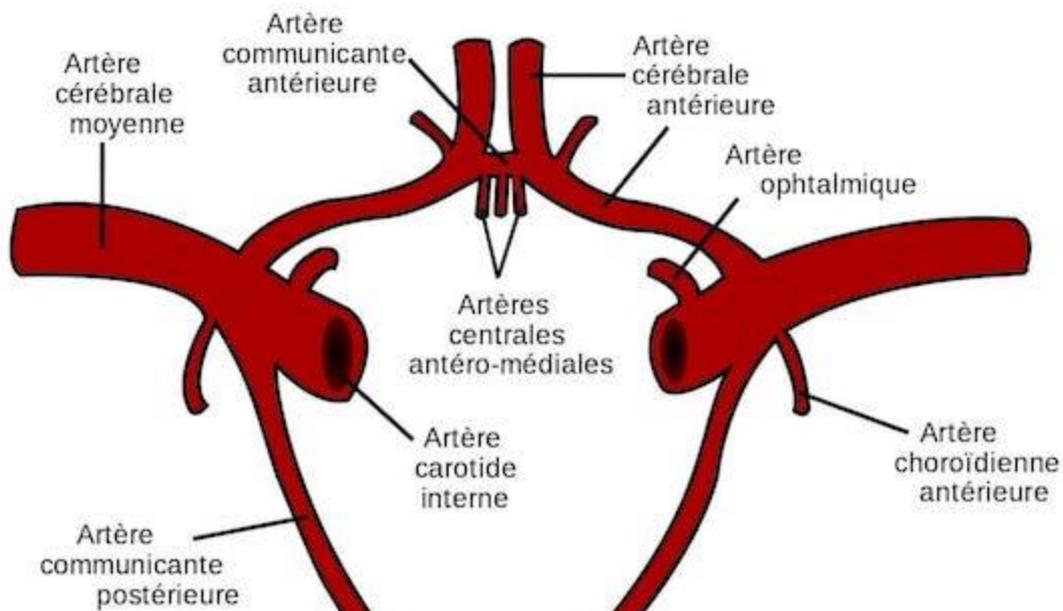


Figure 5 : Anatomie de la terminaison de la carotide interne avec ses quatre branches terminales
Les quatre branches terminales de l'artère carotide interne sont : l'Artère choroïdienne antérieure, l'Artère communicante postérieure, l'Artère cérébrale antérieure et l'Artère cérébrale moyenne. Avant de donner les quatre branches terminales, l'artère carotide interne ne donne qu'une seule collatérale : l'artère ophtalmique.

B. Anatomie de l'artère cérébrale moyenne : artère sylvienne

La description anatomique de l'artère cérébrale moyenne est classiquement divisée en 4 segments (Figure 6).

1. Segment M1

Le premier segment (M1) est le segment sphénoïdal, son trajet est horizontal au niveau de la face inférieure du cerveau. Ce premier segment donne les artères perforantes de M1 (artères lenticulo-striées, au nombre de 5 à 10). Ces artères vascularisent les structures hémisphériques profondes, notamment la tête et le corps du noyau caudé, une partie du noyau lenticulaire et la partie supérieure de la capsule interne. Le segment M1 peut également avoir des artères collatérales qui sont appelées les branches corticales précoces et sont à destination des lobes frontal et temporal. Ces artères ne sont pas systématiques, dans près de 50% des cas il n'y a pas d'artère corticale précoce naissant de M1. Le segment M1 se termine en général au niveau de son changement de direction (genou) et se divise en plusieurs branches. Dans la très grande majorité des cas, il existe deux branches de division (tronc supérieur et tronc inférieur), mais le segment M1 peut également se diviser en trois branches (moins de 10% des cas).

2. Segment M2

Ces branches de division constituent le segment M2 de l'artère cérébrale moyenne. Le segment M2 est également appelé le segment insulaire. Au niveau anatomique, le segment M2 se plaque contre l'insula avec un trajet ascensionnel pour gagner le sillon circulaire. Le segment M2 donne plusieurs collatérales qui vascularisent l'insula. Le tronc inférieur se termine par l'artère du gyrus angulaire qui vascularise le cortex en arrière du cerveau.

Au-delà de la partie proximale de ce segment, le traitement de recanalisation par voie endovasculaire n'est pas recommandé dans les études.

3. Segments M3 et M4

Le segment M3 de l'artère cérébrale moyenne aussi appelé segment operculaire se dirige vers la surface de la fissure latérale pour ensuite gagner le cortex. Le segment M4 est le segment cortical de l'artère cérébrale moyenne.

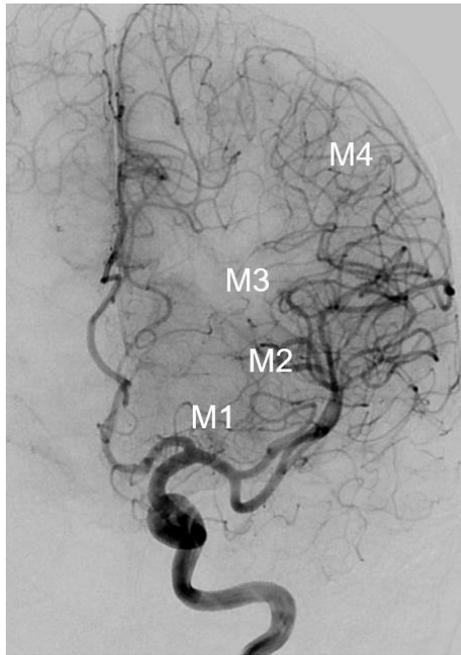


Figure 6 : Les différents segments de l'artère cérébrale moyenne représentés sur une artériographie cérébrale (vue frontale).

C. Présentation clinique de l'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne

On définit l'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne (ACM) par une occlusion localisée dans le segment M1. Ce segment, comme défini plus haut, donne les artères perforantes lenticulo-striées irrigant les noyaux gris centraux (territoire profond) puis se divise en deux ou trois branches à destinée des territoires superficiels (corticaux). Ce segment M1 peut être occlus au niveau proximal ou distal, avant ou après la naissance des artères lenticulo-striées.

L'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne entraîne une hypoperfusion dans le territoire sylvien dont l'intensité dépend de la collatéralité leptoméningée. Ainsi une occlusion proximale du segment M1 peut être à l'origine d'une hypoperfusion sévère et symptomatique de la totalité du territoire de cette artère. Cette hypoperfusion sévère peut être limitée à la localisation profonde en cas de collatéralité efficace préservant le territoire sylvien superficiel. En cas d'occlusion distale du segment M1 (après la naissance des artères lenticulo-striées), l'atteinte est limitée au territoire sylvien superficiel (Figure 7). L'atteinte du territoire profond, superficiel ou les 2 est à l'origine de tableaux cliniques variés (7).

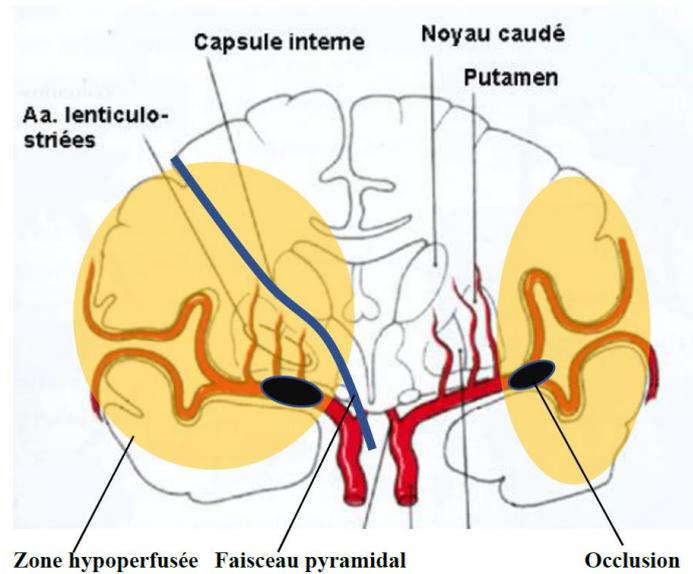


Figure 7 : Différence de volume hypoperfusé selon la localisation de l’occlusion M1

En présence d’une occlusion proximale (à gauche), le territoire des perforantes de M1 est soumis à une hypoperfusion. Les territoires sylviens profond et superficiel reçoivent des débits sanguins cérébraux diminués. Le faisceau pyramidal est au cœur de cette région, ce qui explique le tableau moteur marqué avec une hémiparésie.

En présence d’une occlusion distale (à droite), le territoire sylvien profond est épargné par l’hypoperfusion. La zone hypoperfusée correspond au territoire sylvien superficiel qui comprend l’aire motrice du bras et de la face, responsable d’un tableau clinique avec une parésie à prédominance brachio-faciale.

1. AVC ischémique du territoire profond de l’artère cérébrale moyenne

L’atteinte du territoire profond témoigne d’une occlusion proximale au niveau du segment M1 de l’artère cérébrale moyenne car il correspond au territoire des artères perforantes de M1 (artères lenticulo-striées), vascularisant la capsule interne et les noyaux gris centraux. Le tableau clinique est principalement dominé par le déficit moteur hémicorporel controlatéral proportionnel avec une atteinte sévère aux trois étages. Le déficit moteur est généralement associé à une hypotonie importante.

La capsule interne est une région de la substance blanche localisée en dehors du thalamus et du noyau caudé et en dedans du noyau lenticulaire. Elle est composée de deux bras (antérieur et postérieur), d’un genou reliant les deux bras et de deux segments sous-lenticulaire et rétro-lenticulaire. Le bras antérieur est situé entre le noyau lenticulaire et la tête du noyau caudé. Le bras postérieur est situé entre le noyau lenticulaire en dehors et le corps du noyau caudé ainsi que le thalamus en dedans. Le genou et le bras postérieur de la capsule interne sont traversés par le faisceau pyramidal (ou voie cortico-spinale). Le faisceau pyramidal constitue la voie de la motricité. Ce faisceau est composé d’axones venant du cortex moteur, du cortex pré-moteur

ainsi que de l'aire motrice supplémentaire. Les fibres constituant ce faisceau traversent le centre ovale puis se dirigent vers le bras postérieur de la capsule interne pour rejoindre le mésencéphale, traverser la réticulée protubérantielle et enfin atteindre le bulbe où elles forment le relief pyramidal. Le passage du faisceau pyramidal au niveau de la capsule interne explique la symptomatologie motrice prédominante en cas d'AVC ischémique du territoire profond.

Les symptômes sensitifs ne sont pas systématiques dans les AVC limités au territoire profond de l'artère cérébral moyenne.

2. AVC ischémique du territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne

La présentation clinique des AVC ischémiques corticaux du territoire de l'artère cérébrale moyenne est variable selon les régions atteintes.

Un déficit moteur controlatéral à prédominance brachio-faciale domine le tableau clinique et s'explique par l'atteinte des aires motrices selon le schéma de l'homonculus (Figure 8). La zone motrice correspondant à l'atteinte crurale est sous la dépendance de l'artère cérébrale antérieure.

Une atteinte sensitive, d'intensité variable et de même topographie complète le tableau moteur.

En cas d'atteinte de l'hémisphère majeur (généralement le gauche), une aphasie s'inscrit au tableau clinique. On distingue classiquement deux grands types d'aphasie : aphasie de Broca et aphasie de Wernicke.

- L'aphasie de Broca se caractérise par une diminution de la fluence verbale et une atteinte du langage spontané majeure, et s'accompagne de troubles de la compréhension du langage ainsi que de troubles de la lecture et d'une agraphie. L'aphasie de Broca est consécutive à une lésion du pied de la 3^e circonvolution frontale au niveau de l'hémisphère dominant, elle peut également se voir lors de lésions autour de la scissure de Sylvius.
- L'aphasie de Wernicke est secondaire à une altération de la réception du langage. Le langage spontané est abondant, sans diminution de la fluence mais comporte de nombreuses paraphasies sémantiques ou phonémiques. On observe également un trouble sévère de la compréhension des ordres simples et l'impossibilité de nommer les objets. Cette aphasie est souvent associée à une anosognosie de la part du patient. L'aphasie de Wernicke est consécutive à une lésion au sein de l'aire de Wernicke qui

se situe dans le lobe temporal gauche. Cette aire a une localisation plus postérieure que l'aire de Broca.

En cas d'atteinte de l'hémisphère mineur (généralement le droit), une négligence de l'hémicorps controlatéral s'inscrit au tableau clinique notamment en cas d'atteinte pariétale. La négligence correspond à une ignorance de stimulations tactiles/visuelles au niveau de l'environnement gauche lors de stimulations bilatérales. Le syndrome d'Anton-Babinski constitue l'expression clinique la plus complète de cette négligence avec une hémignégligence gauche, une hémiasomatognosie ainsi qu'une anosognosie avec anosodiaphorie. L'atteinte de l'hémisphère mineur peut également entraîner des tableaux de syndrome confusionnel avec agitation psychomotrice. Sur le plan phasique, la clinique est nettement moins marquée qu'en cas d'atteinte hémisphérique G mais une modification de la prosodie est possible.

Une dysarthrie et une dysphagie peuvent compléter le tableau en cas d'atteinte operculaire. Le syndrome operculaire est marqué par une atteinte importante du territoire supérieur du nerf facial avec une paralysie faciale mimant une atteinte périphérique. Ce tableau traduit l'atteinte du cortex pré-central.

Une hémianopsie latérale homonyme controlatérale est fréquemment mise en évidence notamment lors de l'atteinte des radiations optiques.

Une déviation oculocéphalogyre homolatérale à la lésion constitue un signe de gravité et signe l'atteinte du cortex orbito-frontal.

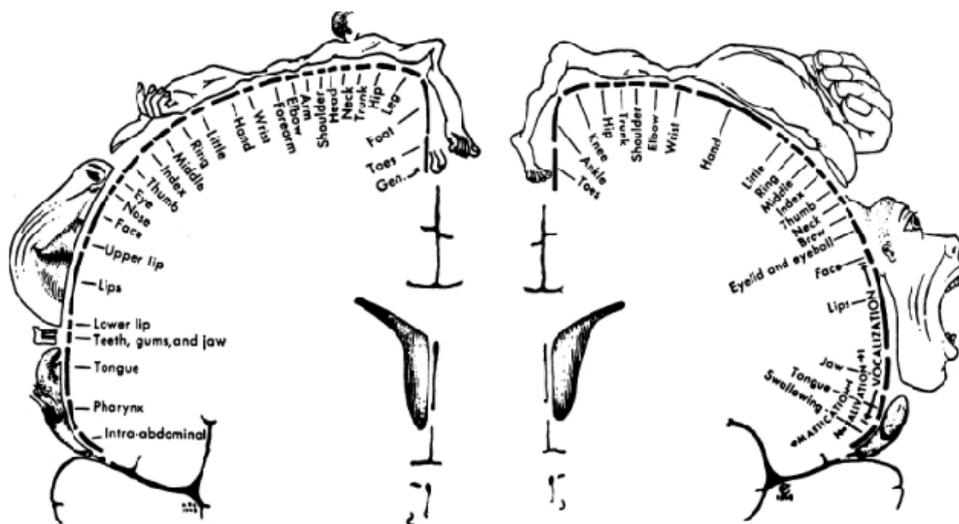


Figure 8 : Homonculus moteur et sensitif de Penfield représenté sur une coupe frontale.

3. AVC ischémique total du territoire de l'artère cérébrale moyenne

L'infarctus est étendu aux régions corticales et sous-corticales ainsi qu'aux noyaux gris centraux. Cette atteinte est secondaire à une occlusion très proximale de l'artère cérébrale moyenne.

Le tableau clinique est sévère avec une hémiparésie proportionnelle, une hémianesthésie, une hémianopsie latérale homonyme controlatérales avec une déviation oculo-céphalique vers la lésion. Les troubles phasiques en cas d'atteinte de l'hémisphère dominants sont importants avec une aphasie globale voire un mutisme. En cas d'atteinte de l'hémisphère mineur, la négligence est marquée avec souvent une hémiasomatognosie et une anosognosie.

D. Score NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

La sévérité clinique des AVC est estimée par le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (8). Ce score a été essentiellement développé pour évaluer les AVC de la circulation antérieure et notamment ceux secondaires à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

Le score est divisé en 15 items (Figure 9). Il comprend une évaluation motrice aux 3 étages (face sur 3 points, membre supérieur et membre inférieur chacun sur 4 points). L'évaluation cognitive comporte la recherche d'une désorientation temporelle (2 points), d'une compréhension des ordres simples (2 points), d'une aphasie (3 points) ainsi que d'une dysarthrie (2 points). Cette évaluation cognitive comprend également la recherche d'une négligence visuelle ou sensitive voire d'une anosognosie (2 points). Les autres items correspondent à l'évaluation de la vigilance (3 points), les signes visuels avec déviation oculocéphalique (2 points) et l'amputation du champ visuel (2 points), les troubles sensitifs (2 points) et l'ataxie (2 points). Ce score est essentiellement marqué par l'importance de l'atteinte motrice et phasique.

Le score NIHSS est utilisé pour évaluer la gravité des AVC à l'admission mais il est également utilisé dans les études pour évaluer l'amélioration neurologique précoce après traitement de recanalisation. Les AVC sont dits mineurs pour un score NIHSS compris entre 0 et 4, modérés pour un score de 5 à 14, sévères entre 15 et 20, graves au-delà de 20.

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 (mois, 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 quadranopsie 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 diplégie 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 minimale 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	

Figure 9 : New Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

IV. Imagerie des AVC ischémiques

En phase aiguë de l'infarctus cérébral, une imagerie en urgence par Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) ou scanner est réalisée pour faire le diagnostic d'AVC ischémique et poser l'indication des traitements curatifs. A 24h d'un traitement de revascularisation, une imagerie cérébrale de contrôle, habituellement scannographique, est systématiquement réalisée pour évaluer le volume final de l'infarctus cérébral et les éventuelles complications hémorragiques.

A. Imagerie en phase aiguë de l'infarctus cérébral

L'imagerie cérébro-vasculaire à l'admission d'un patient suspect d'accident vasculaire cérébral revêt une importance considérable. En effet, elle permet de distinguer en urgence les infarctus des hémorragies et de poser les indications des traitements de recanalisation. Deux modalités sont possibles : une imagerie scannographique, qui a l'avantage d'être plus largement disponible et plus rapide, mais ne permet pas d'évaluer précisément la taille de la zone infarctée en phase aiguë, et l'imagerie par résonnance magnétique, qui fournit des informations plus précises sur l'infarctus aigu et l'état sous-jacent du parenchyme cérébral, utiles pour la prise de décisions thérapeutiques. En France, l'IRM est largement utilisée en phase aiguë pour guider les indications de traitements de recanalisation. Il s'agit de la modalité utilisée dans notre étude et nous allons donc détailler les différentes séquences utilisées en phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Les séquences B1000 et ADC (Apparent Diffusion Coefficient), qui font partie des séquences de diffusion (DWI) se positivent très rapidement après le début des symptômes. Il s'agit d'une séquence clé, permettant, à la différence du scanner de poser le diagnostic positif avec certitude (Figure 10). L'hypersignal sur la séquence B1000 et l'hyposignal correspondant sur la séquence ADC, qui traduit une chute du coefficient apparent de diffusion de l'eau, signent l'œdème cytotoxique, apparenté au cœur ischémique (Figure 11). Le cœur ischémique, soit la zone sévèrement hypoperfusée évoluant irrémédiablement vers la mort cellulaire.

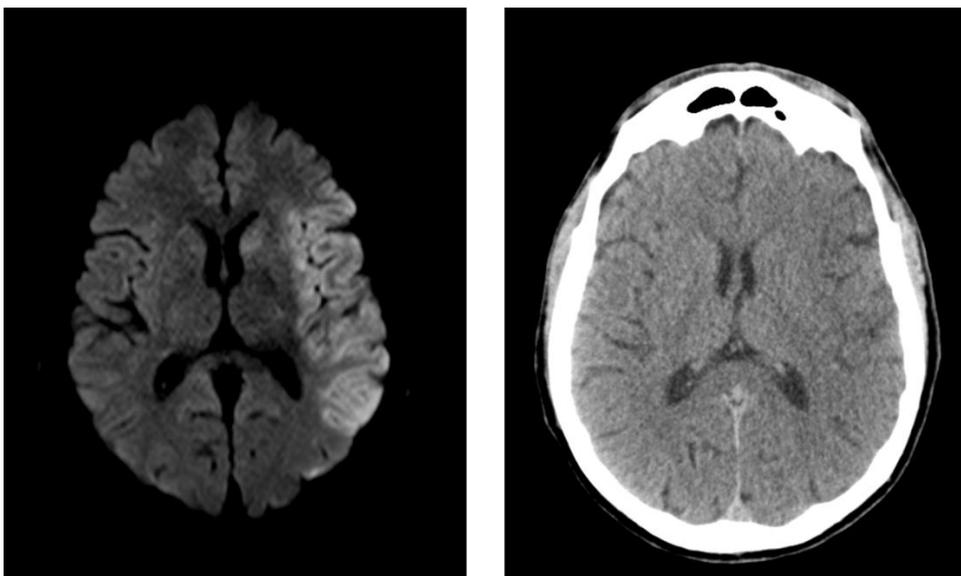


Figure 10 : IRM cérébrale et scanner cérébral à la phase aiguë d'un AVC ischémique

Imageries réalisées à 2h du début des symptômes chez le même patient. Le scanner cérébral sur la séquence sans injection (à droite) ne met pas en évidence d'anomalie. L'IRM cérébrale sur la séquence B1000 (à gauche) objective un AVC ischémique sylvien superficiel gauche.

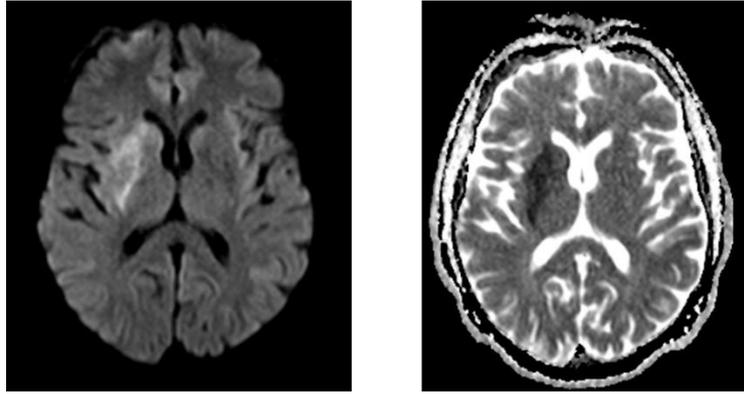


Figure 11 : Séquences de diffusion : B1000 à gauche, ADC à droite

La séquence FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) (Figure 12) montre la zone infarctique en hypersignal et se positive plus tardivement avec un délai variable selon les patients (9,10). Cette séquence se positive habituellement après les trois premières heures suivant le début des symptômes. Au-delà de 4h30, plus de la moitié des patients ont une lésion ischémique visible en FLAIR. Seuls 10% des patients ont une lésion ischémique qui n'est pas visible en FLAIR au-delà de 24h (10) (Figure 13). Elle permet donc d'estimer l'heure de début des symptômes dans le cadre d'un AVC d'heure de début inconnue (AVC du réveil notamment).

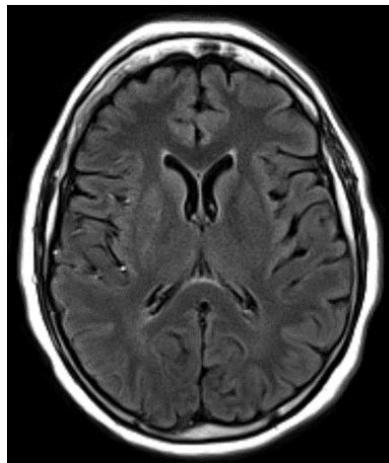


Figure 12 : Séquence FLAIR

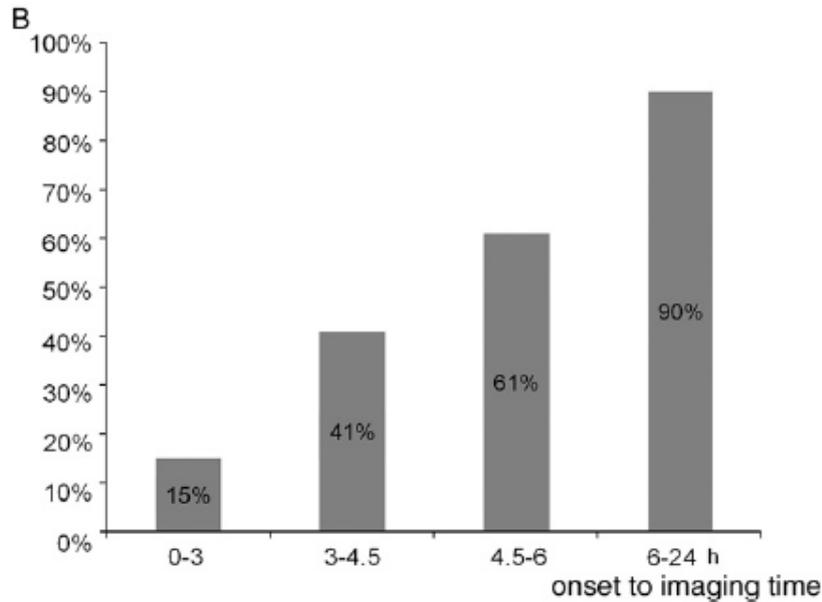


Figure 13 : Pourcentage de lésion ischémique visible en FLAIR selon le délai entre la réalisation de l'imagerie et le début des symptômes(10).

Le pourcentage de patients ayant une lésion ischémique visible sur la séquence FLAIR augmente avec le temps. Une minorité de patients ont une correspondance du cœur ischémique sur la séquence FLAIR dans les 4h30 suivant le début des symptômes.

D'après Aoki *et al.* FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients

La séquence FLAIR permet d'évaluer le parenchyme cérébral, en montrant d'éventuelles séquelles ischémiques et/ou de la leucoaraiose estimée par le score Fazekas (Figure 14) (11). Cette leucoaraiose, traduisant une atteinte des petits vaisseaux (microangiopathie), est plus étendue chez les patients hypertendus ainsi que chez les patients diabétiques (12–14).

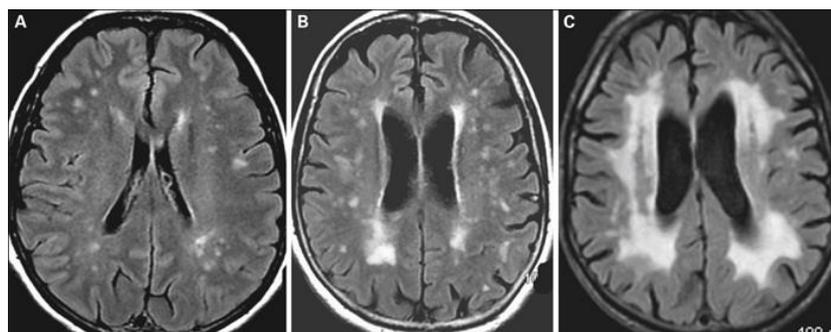


Figure 14 : Scores Fazekas sur la séquence FLAIR

A : score Fazekas 1 ; B : score Fazekas 2; C : score Fazekas 3

La séquence T2 écho de gradient (T2*) ou séquence de susceptibilité magnétique (Figure 15) met en évidence les dépôts d'hémossidérine et par conséquent le sang au niveau du parenchyme

cérébral, sous forme d'hyposignal. Des microsaignements (microbleed) peuvent être visualisés sur cette séquence, ils représentent des stigmates de maladie des petites artères. Cette séquence peut également permettre de visualiser le thrombus artériel dans certains cas.

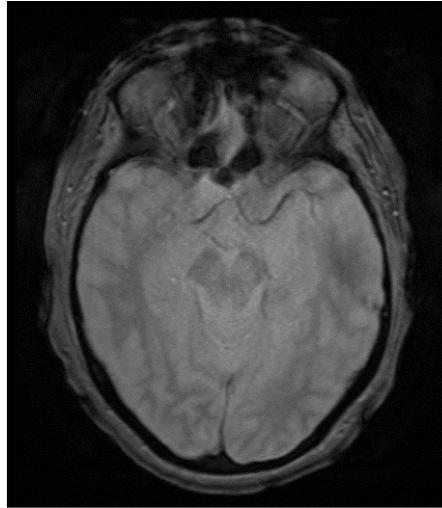


Figure 15 : Séquence T2* (T2 écho de gradient)

La séquence Time-Of-Flight (TOF) évalue le flux sanguin au sein des artères du polygone de Willis (Figure 16). Cette séquence permet d'objectiver une interruption proximale du flux sanguin, traduisant une occlusion artérielle.

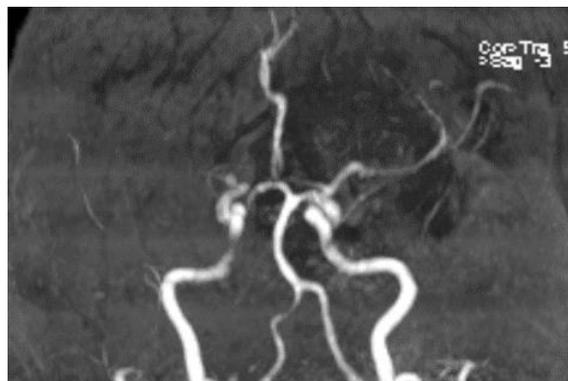


Figure 16 : Séquence Time-of-Flight

Elle met en évidence une interruption du flux au niveau du segment M1 D, signant l'occlusion artérielle.

D'autres séquences sont disponibles à la phase aiguë pour quantifier radiologiquement la zone de pénombre. Il s'agit de la séquence de perfusion (avec ou sans injection) qui permet d'appréhender la zone hypoperfusée. Le mismatch entre la zone visible en diffusion et la zone hypoperfusée permet d'estimer la pénombre (mismatch diffusion/perfusion) (Figure 17). Elle

apporte de nombreuses informations sur le débit sanguin cérébral, le temps de transit moyen, le délai maximum de perfusion. Cette séquence n'est pas recommandée en routine dans la prise en charge des patients dans les six premières heures de l'AVC. Pour ces patients, une approximation de la pénombre est réalisée par voie clinico-radiologique. La séquence de perfusion n'apportant pas d'information pertinente pour la prise de décision thérapeutique, celle-ci est jugée futile dans les six premières heures de la prise en charge.

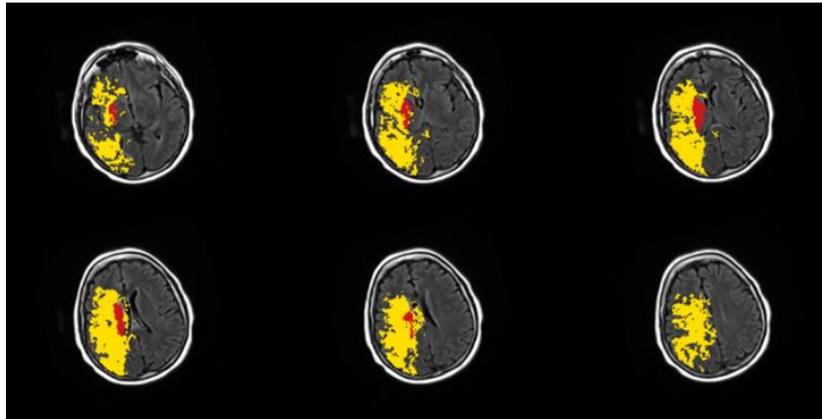


Figure 17 : Séquence de perfusion

Mise en évidence du mismatch diffusion/perfusion sur la séquence de perfusion. En rouge, le masque de l'hypersignal diffusion (représentant le cœur ischémique). En jaune, la zone hypoperfusée (représentant la pénombre).

B. Imagerie de contrôle

Après un traitement de revascularisation, la réalisation d'une imagerie cérébrale de contrôle est préconisée pour vérifier l'absence de complication des procédures. Cette imagerie est habituellement réalisée dans les 24-36h suivant le traitement de revascularisation. Cette imagerie peut être réalisée par scanner ou IRM. Dans notre centre, l'imagerie de contrôle est réalisée par un scanner.

Une des complications principales après le traitement de recanalisation est la survenue d'un remaniement hémorragique au sein de la zone ischémisée (15,16). Cette complication est visualisée en scanner sur la séquence non injectée par la mise en évidence d'une hyperdensité spontanée. L'importance du remaniement hémorragique est estimée par la classification ECASS II (17). Cependant, cette complication peut également survenir en l'absence de traitement fibrinolytique du fait d'une fragilité de la barrière hémato-encéphalique au sein de la zone ischémique (18,19). La survenue spontanée de cette complication est très variable, une étude estime jusqu'à 43% de remaniement hémorragique spontané dans le premier mois suivant

un AVC (20). L'hyperdensité spontanée sur le scanner de contrôle après un traitement endovasculaire peut également correspondre à de l'extravasation de produits de contraste iodés secondaire à la fragilité de la barrière hémato-encéphalique. Il est primordial de différencier ces deux entités, car cela a un impact sur le début du traitement de prévention secondaire dans les suites d'un AVC. L'utilisation d'un scanner double-énergie permet de différencier le remaniement hémorragique de l'extravasation de produits de contraste (21). Dans notre centre nous avons donc utilisé le scanner double-énergie de façon quasi-systématique après un traitement par thrombectomie mécanique depuis juillet 2020.

Cette imagerie de contrôle permet également d'estimer le volume ischémique constitué après la recanalisation. La croissance de l'infarctus après la recanalisation peut être appréhendée en déduisant du volume final sur l'imagerie de contrôle le volume initial de l'hypersignal diffusion. Le volume est apprécié par contourage manuel ou automatique des lésions.

V. Traitements curatifs des AVC ischémiques

Les traitements curatifs ont pour objectif de redonner une autonomie aux patients suite au déficit neurologique engendré par l'infarctus cérébral. Dans toutes les études ayant pour objectif d'étudier l'efficacité d'un traitement curatif, cette autonomie est évaluée sur une échelle de Rankin modifiée (mRS) à trois mois de l'événement ischémique. L'échelle de Rankin modifiée est une échelle aspécifique d'évaluation de l'autonomie d'un patient (Figure 18). Elle est cotée de 0 à 6, allant du patient sans plainte (mRS 0) au patient décédé (mRS 6). Un bon résultat clinique du traitement se définit par un mRS à 0-2 (patient autonome à la marche sans l'aide d'une tierce personne). Un excellent résultat se définit par un mRS 0 ou 1 (patient autonome présentant un déficit neurologique minime).

0	Asymptomatique, aucun handicap
1	Symptômes minimes, handicap très peu important <ul style="list-style-type: none"> • activités usuelles possibles
2	Handicap minime <ul style="list-style-type: none"> • restriction de certaines activités antérieures • mais activités de la vie quotidienne non limitées ou très peu
3	Handicap modéré <ul style="list-style-type: none"> • activités antérieures notablement limitées • marche, transferts et toilette sans aide : aide partielle nécessaire pour d'autres activités (habillage, bain, alimentation, etc.)
4	Handicap modérément sévère <ul style="list-style-type: none"> • marche et activités de la vie quotidienne impossible sans aide • incapable de s'occuper soi-même sans assistance
5	Handicap sévère <ul style="list-style-type: none"> • patient grabataire ou incapable de sortir du fauteuil • nécessité d'une supervision permanente
6	Inconscient ou état comateux
X	Handicap dû à d'autres facteurs <ul style="list-style-type: none"> • évaluation impossible

Figure 18 : Echelle de Rankin modifiée

A. Thrombolyse intra-veineuse

Sur les vingt dernières années, les traitements de la phase aiguë de l'AVC ischémique ont évolué, ce qui a permis de modifier considérablement le devenir des patients atteints. En 1995, le traitement thrombolytique par recombinaut tissu plasminogen activator (rt-PA) intraveineux a été évalué pour la première fois pour les AVC ischémiques évoluant depuis moins de 3h et a montré une diminution du handicap de 11% à 3 mois (15). A partir de 2012, le délai d'administration du traitement thrombolytique a été étendu à 4h30, ce qui a permis de traiter davantage de patients et de diminuer le pourcentage de personnes avec un handicap résiduel à 3 mois, sans augmenter de façon significative le risque de saignement (16) (Figure 19).

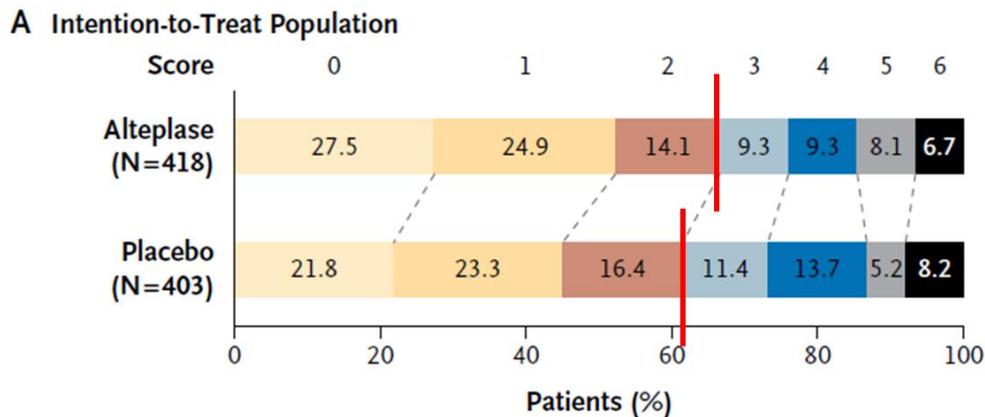


Figure 19 : Répartition des scores de l'échelle de Rankin modifiée selon l'administration d'Alteplase (rt-PA) ou d'un placebo entre 3h et 4h30 après le début des symptômes (17).

Dans le groupe ayant reçu le traitement fibrinolytique (Alteplase), 66,5% des patients ont une bonne évolution clinique (estimée par un score mRS 0-2), tandis qu'en l'absence de traitement (Placebo) seuls 61,5% des patients ont une évolution comparable. Le traitement fibrinolytique administré entre 3h et 4h30 après le début des symptômes permet un gain de 5% de patients autonomes à 3 mois.

D'après Hacke *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke

Cependant le traitement thrombolytique seul ne permet une recanalisation satisfaisante que dans moins de 50% des cas. Ce taux dépend notamment du site d'occlusion avec un plus grand pourcentage de recanalisation en cas de thrombus distal (22), soit pour les AVC de moindre sévérité clinique. Dans le cadre des AVC ischémiques avec une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne, le taux de recanalisation avec le thrombolytique seul est de 25% environ. Devant cette efficacité partielle, d'autres techniques de recanalisation ont été développées.

B. Thérapie combinée

La thérapie combinée associe séquentiellement thrombolyse intraveineuse (dans les 4h30) et thrombectomie mécanique (dans les 6 premières heures suivant le début des symptômes) en cas d'occlusion proximale des artères de la circulation antérieure.

La thrombectomie mécanique vise à l'extraction du thrombus par voie endovasculaire. Elle débute par une ponction au niveau artériel (fémorale essentiellement, radiale dans certains centres) avec un guide monté jusqu'en intra-crânien au contact du caillot. Des systèmes ont été développés pour extraire le caillot de la circulation. A ce jour, deux types de dispositifs sont classiquement utilisés : les stents retrievers et les systèmes d'aspiration (Figure 20).

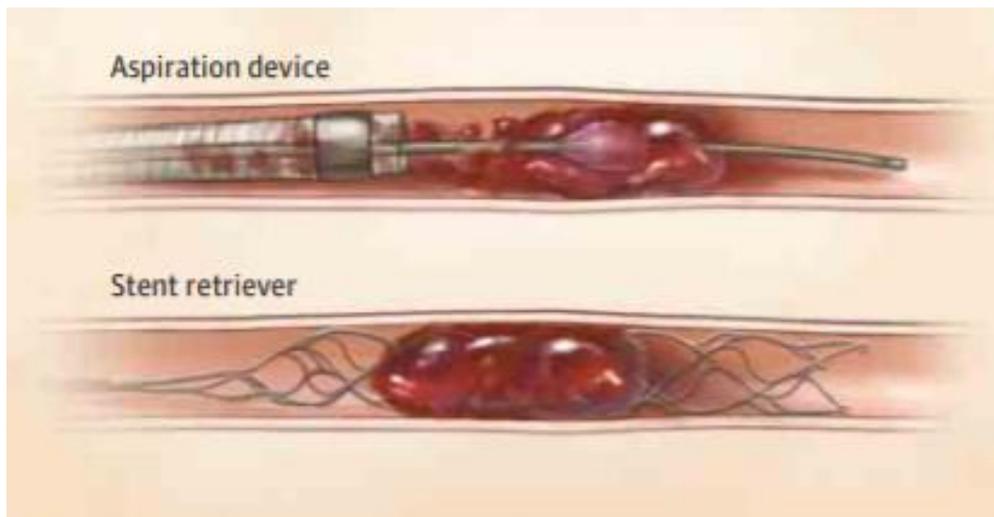


Figure 20 : Dispositifs utilisés pour la thrombectomie mécanique : Système d'aspiration et Stent retriever.

Tiré de Prabhakaran *et al.* Acute stroke intervention: A systematic Review (23).

En 2015, cinq études (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT et EXTEND-IA) ont démontré l'intérêt du traitement endovasculaire par thrombectomie mécanique associé au traitement fibrinolytique dans les AVC ischémiques secondaires à une occlusion proximale de la circulation cérébrale antérieure (24–28). Ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse (HERMES) confirmant le bénéfice de la thérapie combinée (29).

La recanalisation est appréciée par le neuroradiologue interventionnel par le score mTICI (modified Thrombolysis In Cerebral Infarction) (30,31), en post thrombectomie (Figure 21). La recanalisation est considérée comme obtenue pour des scores mTICI 2b/2c/3.

TICI Grade	Original TICI	Modified TICI	Modified TICI With 2c
0/1	No/minimal reperfusion	No/minimal reperfusion	No/minimal reperfusion
2a	Partial filling <2/3 territory	Partial filling <50% territory	Partial filling <50% territory
2b	Partial filling ≥2/3 territory	Partial filling ≥50% territory	Partial filling ≥50% territory
2c	Near complete perfusion except slow flow or few distal cortical emboli
3	Complete perfusion	Complete perfusion	Complete perfusion

TICI indicates thrombolysis in cerebral infarction.

Figure 21 : Scores TICI (32).

Le score TICI est calculé sur l'artériographie cérébrale en fin de procédure endovasculaire pour estimer la recanalisation. La différence entre le score 2a et le score 2b correspond à la différence entre une recanalisation réussie (2b ou plus) ou non (2a ou moins).

Le score TICI original distinguait le score 2a du score 2b avec un seuil de revascularisation estimé à 2/3 du territoire en aval de l'occlusion. Le score TICI modifié a baissé ce seuil à 50% de revascularisation du territoire d'aval.

Le score mTICI avec 2c (que nous avons utilisé dans notre étude) a été mis en place devant la diversité de pronostic importante au sein du groupe mTICI 2b.

D'après Tung *et al.* Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b.

Pour des taux de 70 % de recanalisation obtenus, 50% des patients traités par thérapie combinée étaient considérés comme autonomes à 3 mois. Un gain de 19,5% de patients autonomes a été obtenu comparé à un traitement fibrinolytique seul (46 vs 26,5%) (Figure 22).

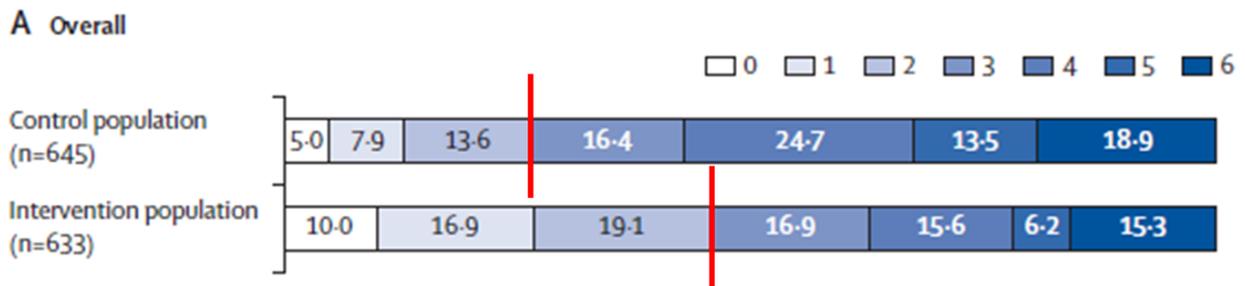


Figure 22 : Répartition des scores de l'échelle de Rankin modifiée à 3 mois, selon un traitement par thérapie combinée ou par thrombolyse seule (29).

Dans le groupe ayant bénéficié du traitement par thérapie combinée (Intervention population), 46% des patients sont autonomes à 3 mois avec un score mRS 0-2. Dans le groupe contrôle (control population) seuls 26,5% des patients sont autonomes à 3 mois. Le traitement par thérapie combinée permet une augmentation absolue du pourcentage de patients autonomes à 3 mois de 19,5%, comparé au traitement fibrinolytique seul.

D'après Goyal *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis (29)

VI. Pronostic clinique

Les patients traités par thérapie combinée bénéficient d'un traitement thrombolytique associé à une thrombectomie mécanique dans les six premières heures d'une occlusion proximale de la circulation antérieure. Malgré les excellents taux de recanalisation obtenus (72%), le taux de patients autonomes à 3 mois reste plus modeste (50%) (29). Le volume final de l'infarctus cérébral, évalué sur le scanner de contrôle à 24 heures, conditionne ce pronostic (33,34). La recanalisation est le facteur déterminant du volume final (35–37). Cependant, d'autres facteurs comme la croissance initiale de l'infarctus cérébral, évaluée par le volume initial en diffusion, et la croissance de l'infarctus cérébral après recanalisation, sont à prendre en compte.

A. Volume initial

Le volume du cœur ischémique à l'admission est un marqueur important du pronostic fonctionnel des patients à 3 mois. Il est défini dans les études par le volume en hypersignal sur la séquence de diffusion. Selon l'étude de Parsons (38), un volume seuil est défini à 18mL à l'admission. Au-delà de ce volume, seule une minorité de patients (15%) aura une bonne évolution clinique. Dans une étude sur des patients thrombectomisés, un volume maximal de cœur ischémique à 39mL a été retrouvé pour un bon résultat clinique à 3 mois (39).

Le volume du cœur est estimé sur l'imagerie initiale par le score ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score) (40) qui a initialement été développé sur des imageries réalisées par scanner, puis adapté à l'IRM avec une analyse sur la séquence de diffusion (41–43) (Figure 23). Ce score utilise deux coupes axiales : une première au niveau du thalamus et des noyaux lenticulaires et une deuxième adjacente au bord supérieur des ganglions de la base. Le territoire de l'ACM est divisé en dix régions. Chaque région compte pour un point avec la soustraction d'un point pour chaque région présentant des signes d'ischémie (hypersignal diffusion en IRM).

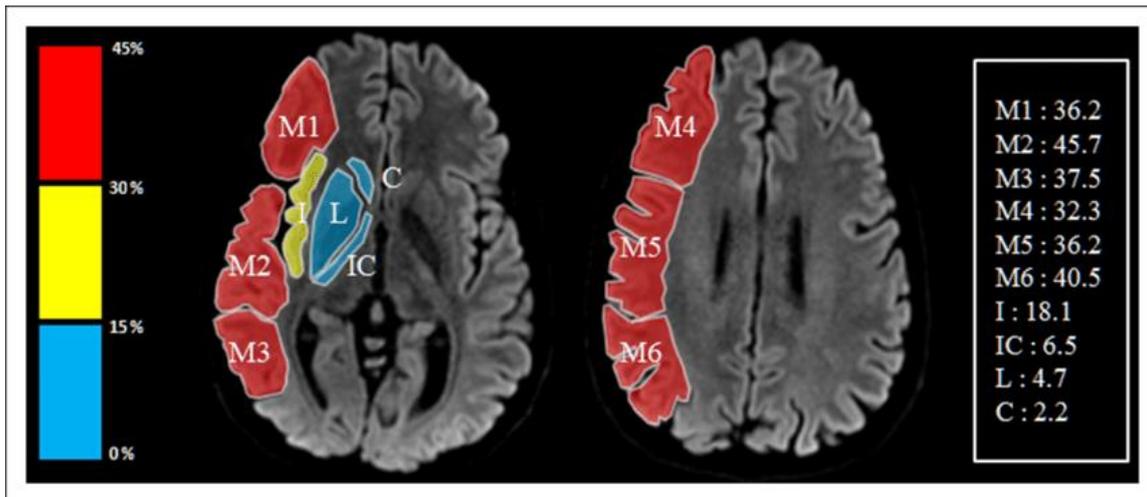


Figure 23 : Score ASPECTS en IRM sur la séquence B1000 (44).

Dix zones vascularisées par l'artère cérébrale moyenne ont été définies sur deux plans de coupe axiale en IRM. Sur la première coupe passant par le thalamus et les noyaux lenticulaires (à gauche), il est délimité la zone M1, M2, M3, le cortex insulaire (I), les noyaux lenticulaires (L), le noyau caudé (C), la capsule interne (IC). Sur la deuxième coupe qui est adjacente au bord supérieur des ganglions de la base (à droite), il est délimité la zone M4, M5 et M6.

Le score est défini par la soustraction de 1 point (sur un total de 10) par région avec un hypersignal visible sur la séquence de diffusion. Un score ASPECT à 10 correspond à l'absence d'hypersignal diffusion dans toutes les zones précédemment définies. Un score ASPECT à 0 correspond à une extension de l'hypersignal diffusion à toutes les zones précédemment définies.

D'après Lassalle *et al.* ASPECTS Assessment of the Perfusion-Diffusion Mismatch.

Parmi les facteurs étudiés responsables d'une plus grande augmentation du volume en pré-hospitalier, la majorité sont non modifiables car survenant avant la prise en charge. Plusieurs études se sont intéressées au profil des patients présentant une progression rapide comparés aux patients avec une progression lente du cœur ischémique (45-47). Le paramètre principal dans les études permettant une croissance plus lente du cœur ischémique avant la revascularisation est la qualité de la collatéralité (46). Des antécédents de maladie cardiovasculaires notamment un AVC ischémique précédent ou une coronaropathie ont été identifiés comme des facteurs favorisant une vitesse de croissance du volume ischémique moindre. Ces antécédents seraient reliés à une résilience plus importante aux conditions ischémiques avec le développement d'un réseau de collatéralité plus robuste (47).

De même, le volume ischémique à l'admission est variable selon l'étiologie identifiée de l'AVC. Les patients pour lesquels une cause cardioembolique est retenue ont tendance à avoir un volume de cœur ischémique plus important que les patients pour lesquels est mise en évidence de l'athérosclérose au niveau de la carotide interne homolatérale à l'AVC, avec une différence significative entre les sous-groupes cardio-embolique à haut risque et sténose

athéromateuse de l'artère carotide interne (48). Dans le cadre des patients présentant de l'athérosclérose intra-crânienne, le volume de cœur ischémique est significativement moindre à l'admission par rapport aux autres étiologies (cardioembolique, athérosclérose extra-crânienne) avec un mismatch diffusion/perfusion significativement plus important (49,50). Ces plus faibles volumes chez les patients athéromateux peuvent s'expliquer par une meilleure collatéralité vasculaire par rapport aux patients avec une cause cardioembolique (51).

L'un des seuls facteurs modifiables en pré-hospitalier pour limiter la croissance de l'infarctus cérébral est le délai de prise en charge des patients. En effet, la vitesse de croissance du volume des AVC n'est pas linéaire à la phase aiguë avec une vitesse de croissance plus importante dans les premières heures (52). Ceci va dans le sens de la phrase « Time is brain » où le délai minimal de prise en charge permettra de conserver un maximum de parenchyme cérébral non ischémié (4).

B. Facteurs de croissance du volume ischémique après recanalisation

Certains patients présentent une poursuite de la croissance du cœur ischémique malgré la recanalisation alors que d'autres vont avoir une croissance nulle ou une régression du volume initial. Le cœur ischémique a été longtemps considéré comme une zone de lésion irréversible qui ne peut être récupérée par les techniques de revascularisation de phase aiguë. Cependant des études récentes ont montré une potentielle réversibilité des lésions en diffusion avec un volume ischémique constitué moindre sur le contrôle final qu'à l'admission (53,54). Ces études traduisent le fait que la séquence de diffusion initiale ne reflète probablement pas exactement le cœur ischémique.

A ce jour, peu d'études se sont intéressées aux facteurs prédictifs de la croissance de l'infarctus après recanalisation (36,37,55). Les patients traités par thrombectomie mécanique pour une occlusion proximale des artères de la circulation antérieure constituent une population de choix pour l'étude de ces facteurs. En effet, pour ces patients, l'imagerie cérébrale initiale par IRM réalisée juste avant le geste de recanalisation, peut être comparée à l'imagerie de contrôle à 24h afin d'appréhender la croissance de l'infarctus après la recanalisation, soit durant la phase de reperfusion. La reperfusion tissulaire ne peut être assimilée à la recanalisation (56,57). La reperfusion dépend de la recanalisation mais également d'autres facteurs dont la qualité de la microcirculation. Ces facteurs sont aujourd'hui mal connus et font l'objet de travaux pour identifier les cibles de neuroprotection en phase aiguë.

VII. Objectif de l'étude

Dans l'étude présentée, nous nous sommes attachés à identifier les facteurs préthérapeutiques de mauvais pronostic, influant sur la croissance de l'infarctus, après recanalisation complète d'une occlusion sylvienne par thrombectomie mécanique dans les six premières heures de l'accident vasculaire cérébral ischémique.

VERSION ANGLAISE

Diabetes is an independent growth factor of ischemic stroke during reperfusion phase leading to poor clinical outcome

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases
Diabetes is an independent growth factor of ischemic stroke during reperfusion phase leading to poor clinical outcome
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Article
Section/Category:	Neurology
Keywords:	Diabetes; ischemic stroke; infarct growth; microangiopathy; mechanical thrombectomy; recanalization; reperfusion
Corresponding Author:	Emilie Doche Marseille Public University Hospital System: Assistance Publique Hopitaux deMarseille Marseille, FRANCE
First Author:	Jean-Daniel Dehondt, MD
Order of Authors:	Jean-Daniel Dehondt, MD Quentin Holay, MD Sacha Brohee, MD Hélène Mourre, MD Jean-François Hak, MD Ophélie Osman, MD Laurent Suissa, MD, PhD Emilie Doche, MD
Abstract:	<p>Objectives : Despite the success of recanalization by bridging therapy, about half of treated stroke patients remain disabled. While numerous reports propose clinical predictors of stroke clinical outcome in this context, we originally aimed to study pre- therapeutic factors influencing infarct growth (IG) and poor clinical outcome in strokes due to large vessel occlusion (LVO) successfully recanalized.</p> <p>Materials and methods: We enrolled 87 consecutives successfully recanalized patients (mTICI: 2b/2c/3) by mechanical thrombectomy (\pmrt-PA) after stroke due to middle cerebral artery (M1) occlusion within 6 hours according to AHA guidelines. IG was defined by subtracting the initial DWI volume to the final 24h-TDM volume. Statistical associations between poor clinical outcome (mRS\geq2), IG and pertinent clinico-radiological variables, were measured using logistic and linear regression models.</p> <p>Results: Among 87 enrolled patients (Age(y): 68.4\pm17.5; NIHSS: 16.0\pm5.4), 42/87(48,28%) patients had a mRS\geq2 at 3 months. Diabetic history (OR: 3.70 CI95%[1.03;14.29] and initial NIHSS (/1 point: OR: 1.16 CI95%[1.05;1.27]) were independently associated with poor outcome. IG was significantly higher in stroke patients with poor outcome (+7.57\pm4.52 vs -7.81\pm1.67; p=0.0024). Initial volumes were not significantly different (mRS\geq2: 16.18\pm2.67; mRS[0-1]: 14.70\pm2.30; p=0.1618).</p> <p>Explanatory variables of IG in linear regression were diabetic history (β: 21.26 CI95%[5.43; 37.09]) and NIHSS (β: 0.83 CI95%[0.02; 1.64]). IG was higher in diabetic stroke patients (23.54\pm1.43 vs -6.20\pm9.36; p=0.0061).</p> <p>Conclusions : We conclude that diabetes leads to continued IG after complete recanalization, conditioning clinical outcome in LVO strokes successfully recanalized by bridging therapy. We suggest that poor tissular reperfusion by diabetic microangiopathy could explain this result.</p>

Professeur L. SUISSA
RPPS : 10003443214

Docteur E. DOCHE
RPPS : 10100695864

Docteur N. LAKSIRI
RPPS : 10004390265

Docteur O. OSMAN
RPPS : 10101184389

Docteur R. PERES
RPPS : 10100983286

Docteur C. PEROT
RPPS : 10101373164

Docteur C. REY
RPPS : 10100545721

Docteur E. ROBINET-BORGOMANO
RPPS : 10100406429

Secrétariat - 12^{ème} étage
M^{me} M.-P. CHAMBON
M^{me} P. NATAF
Tél: 04.91.38.59.26
04.91.38.00.66
Fax : 04.91.38.45.68
Mail : unv@ap-hm.fr

Unités d'hospitalisation
Soins Intensifs
6^{ème} étage – Timone Adulte
Tél: 04.91.38.59.32

Hospitalisation conventionnelle
12^{ème} étage – Timone Adulte
Tél: 04.91.38.54.11

Cadres Supérieures de Santé
M^{me} C. BROUSSE
M^{me} C. RENAUD

Cadre de Santé
M^{me} N. BOUHACENE
Tél: 04.91.38.48.13

Assistante Sociale
M^{me} C. LANNAUD
Tél: 04.91.38.98.57

Infirmière coordinatrice
M^{me} C. MORET
Tél: 04.91.38.49.33

Psychologue
M^{me} C. VITALE
Tél: 04.91.38.51.2

Marseille, on the 2nd of September 2021

Dear Editor,

We submit a manuscript for your consideration, entitled: "Diabetes is an independent growth factor of ischemic stroke during reperfusion phase leading to poor clinical outcome" by Dehondt et al.

Originally, we conclude that diabetes leads to continued infarct growth after complete recanalization, influencing the clinical outcome. Poor tissular reperfusion by microangiopathic status could explain this result. We conjecture that alteration in the caliber of the microcirculation, alteration of arterial vasoreactivity or reperfusion lesion in hyperglycemic context might be at the origin of the deleterious effect of this chronic metabolic disease. This conclusion could explain the failure of ischemic stroke neuroprotection targeting only admission hyperglycemia.

All authors have read and approved the submitted manuscript, the manuscript has not been submitted elsewhere nor published elsewhere in whole or in part.

We suggest as referees:

- Nicolas GAILLARD, MD – Stroke Unit, University hospital of Montpellier (France) - n-gaillard@chu-montpellier.fr
- Anthony FAIVRE, MD, PhD – Stroke Unit, Teaching army hospital of Toulon (France) - faivreanthony@icloud.com
- Stéphane OLINDO – Stroke Unit – University Hospital of Bordeaux (France) – stephane.olindo@chu-bordeaux.fr

We thank you for your consideration.

Yours sincerely,

Jean-Daniel DEHONDT

Diabetes is an independent growth factor of ischemic stroke during reperfusion phase leading to poor clinical outcome

Jean-Daniel DEHONDT, MD, jean-daniel.dehondt@ap-hm.fr, Stroke Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France +334.91.38.59.26

Quentin HOLAY, MD, quentin.holay@ap-hm.fr, Radiology Unit, Teaching Military Hospital, Toulon, +334.83.16.20.18

Sacha BROHEE, MD, sacha.brohee@ap-hm.fr, Stroke Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France +334.91.38.59.26

Hélène MOURRE, MD, helene.mourre@ap-hm.fr, Stroke Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France +334.91.38.59.26

Jean-François HAK, MD, jean-francois.hak@ap-hm.fr, Radiology Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France +334.91.38.39.63

Ophélie OSMAN, MD, ophelie.osman@ap-hm.fr, Stroke Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France +334.91.38.59.26

Laurent SUISSA, MD, PhD, laurent.suissa@ap-hm.fr, Stroke Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France ; Center for Cardiovascular and Nutrition Research (C2VN), Aix Marseille Univ, Marseille, France, +334.91.38.59.26

Emilie DOCHE, MD, emilie.doche@ap-hm.fr, Stroke Unit, University Hospital of Marseille, AP-HM, Marseille, France ; Center for Cardiovascular and Nutrition Research (C2VN), Aix Marseille Univ, Marseille, France, +334.91.38.59.26

This study was performed in Stroke Unit, University Hospital of Marseille, France

Grant support: none

Corresponding author:

Dr Emilie DOCHE

Stroke Unit, University Hospital of Marseille (La Timone)

264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

Running title: Diabetes causes infarct growth & poor outcome

Keywords: Diabetes, ischemic stroke, infarct growth, microangiopathy, mechanical thrombectomy, recanalization, reperfusion

Diabetes is an independent growth factor of ischemic stroke during reperfusion phase leading to poor clinical outcome

Abstract

Objectives: Despite the success of recanalization by bridging therapy, about half of treated stroke patients remain disabled. While numerous reports propose clinical predictors of stroke clinical outcome in this context, we originally aimed to study pre-therapeutic factors influencing infarct growth (IG) and poor clinical outcome in strokes due to large vessel occlusion (LVO) successfully recanalized.

Materials and methods: We enrolled 87 consecutives successfully recanalized patients (mTICI: 2b/2c/3) by mechanical thrombectomy (\pm rt-PA) after stroke due to middle cerebral artery (M1) occlusion within 6 hours according to AHA guidelines. IG was defined by subtracting the initial DWI volume to the final 24h-TDM volume. Statistical associations between poor clinical outcome (mRS \geq 2), IG and pertinent clinico-radiological variables, were measured using logistic and linear regression models.

Results: Among 87 enrolled patients (Age(y): 68.4 \pm 17.5; NIHSS: 16.0 \pm 5.4), 42/87 (48,28%) patients had a mRS \geq 2 at 3 months. Diabetic history (OR: 3.70 CI95%[1.03;14.29] and initial NIHSS (/1 point: OR: 1.16 CI95%[1.05;1.27]) were independently associated with poor outcome. IG was significantly higher in stroke patients with poor outcome (+7.57 \pm 4.52 vs -7.81 \pm 1.67; p=0.0024). Initial volumes were not significantly different (mRS \geq 2: 16.18 \pm 2.67; mRS[0-1]: 14.70 \pm 2.30; p=0.1618). Explanatory variables of IG in linear regression were diabetic history (β : 21.26 CI95%[5.43; 37.09]) and NIHSS (β : 0.83 CI95%[0.02; 1.64]). IG was higher in diabetic stroke patients (23.54 \pm 1.43 vs -6.20 \pm 9.36; p=0.0061).

Conclusions: We conclude that diabetes leads to continued IG after complete recanalization, conditioning clinical outcome in LVO strokes successfully recanalized by bridging therapy. We suggest that poor tissular reperfusion by diabetic microangiopathy could explain this result.

Introduction

In stroke patients, clinical prognosis is conditioned by final infarct volume(1–3). In the setting of large vessel occlusion, ischemic core increases over time to the detriment of ischemic penumbra, depending mainly on quality of collaterality sustaining penumbra tissue until complete recanalization(4). So, final volume is determined by early recanalization and penumbra salvage(5). Bridging therapy (endovascular thrombectomy in addition to thrombolysis by rt-PA IV) leads to a significant improvement of the functional outcome within 6 hours of ischemic stroke due to higher recanalization rate of large vessel occlusion(6). Despite highest arterial recanalization rates (~72%), about half of the treated patients remain disabled at 3 months(6). This leads to the common assumption that recanalization is considered as necessary but not sufficient to determine the functional outcome at 3 months(7).

Because patients elected to these recanalization treatments in the 6 first hours are selected on initial volume (ASPECT score ≥ 6)(6), this radiological parameter is not determinant for clinical outcome in the literature(8). Thereby, clinical prognosis is conditioned by the fate of initial ischemic core after recanalization during reperfusion phase(5). Ischemic core is classically evaluated by initial diffusion-weighted imaging (DWI) hypersignal on magnetic resonance imaging (MRI) realized before recanalization treatment(9). Despite successful recanalization, increase of initial infarct core has been described, conditioning clinical prognosis(1,10). Apart from known factors influencing infarct growth before complete recanalization such as the quality of the collaterality(4,11), factors impacting infarct growth after complete recanalization are seldomly studied(10).

In this context, we aimed to determine the pretherapeutic explanatory clinico-radiological variables of infarct growth after successful recanalization. We studied a cohort of stroke patients successfully recanalized in the first 6 hours by mechanical thrombectomy for large vessel occlusion of anterior circulation.

Materials and methods

Patients and data collection

We enrolled patients admitted in mothership condition at the stroke unit of the University Hospital of Marseille (France) for an acute stroke (documented by MRI) due to a proximal occlusion of the middle cerebral artery successfully recanalized by mechanical thrombectomy within six hours of symptoms onset according to AHA guidelines(12), between January 1st, 2018 and October 31st, 2020. The success of the artery recanalization was assessed at the end

of the endovascular procedure by a modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) score equal to 2b, 2c or 3, certified by a neuroradiologist.

Individual data were collected in the ischemic stroke registry of Marseille stroke unit. The registry includes demographic data (age, sex, past medical history), the pre-therapeutic clinico-radiological characteristics of ischemic stroke (baseline NIHSS, admission glycemia, initial MRI characteristics of ischemic stroke including Fazekas scale(13)), the therapeutic data (time to admission, time to thrombolysis IV by rt-PA, time to mechanical thrombectomy, mTICI score at the end of the mechanical thrombectomy), the clinico-radiological data at 24h (NIHSS, hemorrhagic transformation according to ECASS II classification(14)) and the neurological evaluation at 3 months (modified Rankin Scale, TOAST classification).

Stroke patients with no MRI at the admission, no CT at 24h or no mRS evaluation at 3 months follow up were excluded. Stroke patients with hemorrhagic transformation on CT, 24h after the admission, classified PH1&2 (Parenchymal Hemorrhage) according to the ECASS II classification(14) or a clinically symptomatic transformation (increase in NIHSS score of at least 4 points) were also excluded.

The research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. Ethics approval was obtained from the local institutional review board. The board waived the need for patient consent in this non-interventional study.

Analyzes of admission MRI and 24h CT-scan imaging

Pre-treatment MRI was performed using a commercially available echo planar instrument operating on a 1,5 T unit (Siemens Magnetom Sola 1,5T, Siemens 1,5T or Philips Ingenia 1,5T). The neuroimaging protocol for acute stroke in our hospital is composed of a diffusion weighted (DWI), apparent diffusion coefficient (ADC), fluid-attenuated inversion recovery sequence (FLAIR), T2* gradient echo sequence and a time-of-flight MRA covering the circle of Willis. At 24h, a brain control imagery by CT-scan was performed to assessed final infarct volume and hemorrhagic complications classified according ECASS II classification.

All MRI or CT-scan imaging were analyzed by the VOI tool (Siemens). The volume (cm³) of the DWI initial hypersignal was measured by a semi-automated method. The volume of the final infarct (cm³) on the 24h-CT was calculated on the non-injected sequence with a semi-automated segmentation. All imaging were blindly reviewed by a neuroradiologist (QH). The infarct growth (cm³) was calculated by the subtraction of the volume of the DWI hypersignal on admission MRI from the volume of final infarct on the 24h CT-scan.

Statistical analysis

Continuous variables are presented adequately as the mean with standard deviation. Categorical variables are presented by absolute numbers (%). To evaluate the association between pre-therapeutic variables, radiological variables, and poor prognosis defined by mRS \geq 2 at 3 months, univariate (OR: unadjusted odd ratios) and multivariate (aOR: adjusted odd ratios) binary logistic regression models were used. A Chi-square test was used for binary variables and a t-Student test for continuous variables in univariate analysis. A threshold of $p < 0.05$ was considered as significant. The univariate analysis was completed by a multivariate analysis by using a backward stepwise logistic regression to determine independent factors associated with a poor prognosis. Variables associated with the prognosis in univariate analysis ($p < 0.1$) and the ones that were considered relevant by clinicians were included into the logistic regression model.

Linear regression model was performed to identify explanatory variables of infarct growth. In univariate analysis (β : unadjusted beta coefficient), explanatory variables which were correlated to infarct growth ($p < 0.1$) and variables considered as pertinent by clinicians were included into the linear regression model ($a\beta$: adjusted beta coefficient).

Optimal infarct growth threshold to predict clinical outcome was apprehended using a Receiver-Operating Characteristic curve (Youden Plot).

Statistical analyses were conducted using the STATA 10.0 statistical package.

Results

Characteristics of the studied population

Between January 1st, 2018 and October 31st, 2020, 617 patients were treated by mechanical thrombectomy in the Marseille stroke unit, 310 of whom (50.24%) were admitted in mothership condition. 274/310 (88.38%) had an acute proximal anterior circulation large vessel occlusion (carotid artery terminal occlusion, M1, proximal M2). After applying the inclusion and exclusion criteria, 87/617 patients (14.10%) were analyzed. (Table 1).

Characteristics of the studied population are described in Table 1. The studied population had a mean age of 68.43 ± 17.49 years and 39/87 (44.83%) were men. The mean time between onset

of symptoms and hospital admission were 98.85 ± 54.85 minutes. The mean initial NIHSS was 15.95 ± 5.38 . 24/87 (27.59%) patients had an internal carotid artery occlusion associated with a proximal middle cerebral artery occlusion. On the initial MRI (on average, achieved at 123.54 ± 55.22 min after symptoms onset), the mean hypersignal DWI volume was $15.41 \pm 16.29 \text{cm}^3$. 64/87 (73.56%) patients received IV thrombolysis before endovascular treatment (the average time between symptoms onset and rt-PA treatment was 144.34 ± 44.80 minutes). The average time for starting mechanical thrombectomy procedure after symptoms onset was 194.12 ± 56.62 minutes. At 24h, the mean NIHSS (evaluated by a neurologist) was 7.16 ± 6.18 . The average final infarct volume on 24h-CT was $15.03 \pm 32.33 \text{cm}^3$, a mean decrease of $0.39 \pm 23.08 \text{cm}^3$. 14/87 (16.09%) patients had on 24h-CT an asymptomatic hemorrhagic transformation classified HI (Hemorrhage infarction) 1 or 2, according to ECASS II classification.

At 3 months, the etiological stroke subtypes were determined using TOAST classification as follow: large vessel atherosclerosis (17/87 (19.54%)), cardioembolic origin (41/87 (47.13%)), others determined causes (3/87 (3.45%)) and undetermined causes (26/87 (29.89%)).

At 3 months, 45/87 (51.72%) had an excellent clinical outcome (mRS [0-1]) and 42/87 (48.28%) had a mRS [2-6]. 9/87 (10.34%) patients were deceased.

Pre-therapeutic variables and clinical outcome at 3 months

We performed an univariate analysis of all pretherapeutic variables to compare groups with excellent clinical outcome (mRS [0-1]) and bad clinical outcome (mRS [2-6]) (Table 1). Patients with a bad functional outcome at 3 months were more frequently diabetics (30.95% vs 8.89%; $p=0.0095$), with a higher clinical severity at admission evaluated by admission NIHSS (18.02 ± 5.04 vs 14.02 ± 4.99 ; $p=0.0004$), and a higher admission glycemia (1.47 ± 0.51 vs $1.26 \pm 0.26 \text{g/dL}$; $p=0.0221$) compared to the excellent outcome group. No statistical association was found with functional outcome for age ($p=0.0953$), time to hospital care ($p=0.7719$), time to IV thrombolysis administration ($p=0.3157$) or time to start the mechanical thrombectomy ($p=0.6904$), for an internal carotid artery occlusion ($p=0.8425$) and for initial DWI volume ($p=0.6771$).

According to methodology, patients with symptomatic hemorrhagic transformation or parenchymal hemorrhage (ECASS PH 1 & 2) were not included. No difference was found between two groups concerning hemorrhagic infarction (ECASS HI 1 & 2).

We noted that admission blood glucose was positively correlated to the diabetic history ($r=+0.57$; $p<0.0001$), in agreement with the fact that blood glucose admission was higher in diabetic patients (1.91 ± 0.57 vs 1.23 ± 0.22 ; $p<0.0001$).

The following variables were included in logistic regression model, according to methodology: age, NIHSS, diabetes and admission glycemia. The parameters independently associated with a poor functional outcome were the initial severity (NIHSS per 1 point increase: aOR: 1.16 CI 95% [1.050; 1.27]) and diabetic history (aOR: 3.70 CI 95% [1.03; 14.29]).

Evolution of the infarct volume and clinical outcome at 3 months

Then we compared the initial DWI volumes, final CT-scan volumes and infarct growth (final CT-scan volume – initial DWI volume) between patients with good (mRS [0-1]) and poor (mRS [2-6]) outcome. (Figure 1)

We found that infarct growth was significantly different between patients with good (mRS [0-1]) and poor (mRS [2-6]) outcome ($p= 0.0024$). Patients with good outcome presented a final volume on 24h-CTscan smaller than initial ischemic core on DWI (-7.82 cm^3 CI 95% [-11.17; -4.46]). On the contrary, patients with poor outcome presented a final volume on 24h-CT-scan greater than initial ischemic core on DWI ($+7.58 \text{ cm}^3$ CI95% [-1.56; +16.71]). Initial DWI volumes were not significantly different between two groups (mRS<2: 14.70 cm^3 CI95% [10.06; 19.35] and mRS \geq 2: 16.18 cm^3 [10.78; 21.57]).

The threshold of the volume of infarct growth discriminating for clinical outcome was calculated using ROC curve, at the Youden Plot. Infarct growth was a significant predictor of clinical outcome at 3 months (Area under the ROC curve: 0.701 CI 95% [0.594; 0.795]; $p=0.0003$). For a threshold of volume $\leq -1 \text{ cm}^3$ the predictive properties of an excellent outcome were: sensitivity 93.33% 95%CI [81.70; 98.50] and specificity 42.86% CI 95% [27.70; 59.00]. So, stroke patients with an increase of ischemic core after successful recanalization were associated with a higher risk of poor clinical prognosis.

Explanatory pre-therapeutic variables of infarct growth

Because infarct growth was associated with clinical prognosis, we realized a linear regression analysis to determine the pre-therapeutic variables explaining the infarct growth (Table 2). First, we measured association (unadjusted Beta coefficient) of all pretherapeutic variables with infarct growth. All following pretherapeutic variables were found significantly associated to infarct growth: diabetic history (β : 29.74 CI95% [19.03; 40.45]), hbA1C (/%, β : 8.59 CI95% [4.86; 12.33]), initial DWI volume (/cm³, β : 0.46 CI95% [0.18; 0.75]), Fazekas score (β : 7.00

CI95% [1.16; 12.85]), NIHSS (β : 1.40 CI95% [0.52; 2.27]), admission glycemia (/g/L β : 15.02 CI95% [3.43; 26.61]). The various considered times (time to admission, time to imaging, time to thrombolysis, time to groin puncture) were not explanatory variables of infarct growth. More, we observed that etiology subtypes according to TOAST classification were not explanatory variables of infarct growth.

Among these explanatory variables, only diabetic history (adjusted β : 21.26 CI95% [5.43; 37.09]) and NIHSS (adjusted β : 0.83 CI95% [0.02; 1.64]) were significantly associated to infarct growth after adjustment

We studied imaging parameters according to diabetes history (Figure 2). The diabetic patients compared to non-diabetic ones do not have significantly different initial DWI volume (21.55 ± 24.17 vs $13.92 \pm 13.56 \text{cm}^3$; $p=0.2254$), but the infarct growth ($+23.54 \pm 38.61$ vs $-6.20 \pm 11.97 \text{cm}^3$; $p=0.0061$) and final volumes (45.09 ± 61.57 vs $7.72 \pm 12.10 \text{cm}^3$; $p=0.0239$) were significantly higher.

Discussion

We demonstrated that diabetic history is an independent growth factor of ischemic core during the reperfusion phase leading to a poor functional outcome in patients successfully recanalized by bridging therapy in the six hours from stroke onset. Indeed, in stroke patients treated by mechanical thrombectomy for proximal middle cerebral artery occlusion, poor clinical outcome at 3 months was determined by diabetes history and continued growth of ischemic core despite the success of the recanalization. Originally, diabetes history was found in our study as a strong independent factor of the continued growth of ischemic core between pre-treatment MRI and control CT-scan at 24 hours supporting its deleterious role on reperfusion phase. If numerous reports propose clinical predictors of stroke clinical outcome in stroke patients treated by bridging therapy, we provide original data from clinico-radiological study allowing to associate the influence of these predictors on infarct growth.

Interestingly, we demonstrated in this cohort of stroke early recanalized patients by mechanical thrombectomy, that infarct growth during reperfusion phase (Area under the ROC curve: 0.701 CI 95% [0.594; 0.795]) was a predictive factor of clinical prognosis, while initial DWI volume is not. According AHA guidelines(12), stroke patients with symptomatic proximal middle cerebral artery occlusion treated by bridging therapy in six first hours from stroke onset were

selected on the presence of ischemic penumbra. In this context, the presence of ischemic penumbra was apprehended by clinico-radiological evaluation associating clinical gravity (NIHSS \geq 6) and small ischemic core (ASPECTS \geq 6). So, in these selected stroke patients, initial DWI volume was not identified in the literature, nor in our study, as a predictor of clinical outcome(8). We found that continued infarct growth after complete recanalization during reperfusion was significantly associated to worse prognosis according to literature(10). On the other hand, none, or negative infarct growth interpreting as the DWI initial regression (reversible ischemic core) after complete recanalization, was significantly associated to a good clinical outcome, as reported in previous studies(15,16).

In this study, diabetes history was found to be an independent predictor of poor clinical outcome (aOR: 3.70 CI 95% [1.03; 14.29]) and an independent growth factor of ischemic core during the reperfusion (a β : 21.26 CI 95% [5.43; 37.09]). Because we found that continued infarct growth was associated to clinical prognosis, our results support that diabetes history leads to poor clinical outcome in recanalized stroke patients due to its deleterious effect on infarct growth during reperfusion(17,18). Because admission hyperglycemia is classically associated to poor clinical prognosis in ischemic stroke independently of diabetes status(17–23), our results obtained in this studied population of recanalized stroke patients are discussed. The underlying mechanisms of the deleterious effect of admission hyperglycemia remain unclear and could be mediated by diabetes status(17–19). Our results argue for the hypothesis that deleterious effects on infarct growth, and consequently on the clinical outcome, were mediated by the chronic metabolic disease and not acute hyperglycemia due to diabetes. First, diabetes history was found independent of admission hyperglycemia in multivariate analysis. Stress hyperglycemia in acute stroke was determined by diabetic status supporting by the strong correlation between admission hyperglycemia and diabetes history ($r=+0.59$). In our study, only two de novo diabetic patients were diagnosed at the end of the hospitalization in stroke unit. In most studies, considering diabetes status only based on medical history could be a methodological bias and could explain this ambiguity in results. Second, in stroke patients with diabetes history, 41% had a good long term glycemic control evaluated by HbA1c \leq 7% suggesting that deleterious effect on clinical prognosis and infarct growth was mediated by the chronic metabolic disease and not its acute control. Third, we found that cerebral microangiopathy quantified by Fazekas scale(13) was related to infarct growth in univariate analysis suggesting that the deleterious effect of diabetes was a consequence of chronic disease and not a consequence of admission hyperglycemia mediated by metabolic disease(24–26). Fourth, according to our results, chronic diabetes as a predictor of clinical outcome and infarct

growth could support the failure of insulin therapy to improve the functional prognosis in acute phase(27,28).

We hypothesize that cerebral microangiopathy mediated by diabetes leads to poor tissular reperfusion after arterial recanalization(24–26). Despite the arterial recanalization, diabetes could limit the reperfusion by an alteration in the caliber of the microcirculation in relation to the diabetic microangiopathy, or to an alteration of arterial vasoreactivity mechanisms(26,29) due to biochemical phenomena involving a disruption of these regulatory systems (prostaglandins, nitric oxide) in diabetic patients(18,26). Moreover, diabetes could be responsible of direct reperfusion lesions in hyperglycemic environment, related to the oxidative stress mediated by recanalization providing oxygen and glucose in an inadequate quantity for ischemia-related mitochondrial inertia(18).

This study has several limitations as its retrospective nature and the final volume calculated on a CT at 24h. A control MRI would have been beneficial to minimize the risk of contouring error of the ischemic lesion. However, in order to minimize this risk, the analysis of ischemic lesion on CT was realized by the same experienced neuroradiologist blinded from clinical data.

Conclusion

Originally, we conclude that diabetes leads to continued infarct growth after complete recanalization, influencing the clinical outcome. Poor tissular reperfusion by microangiopathic status could explain this result. We conjecture that alteration in the caliber of the microcirculation, alteration of arterial vasoreactivity or reperfusion lesion in hyperglycemic context might be at the origin of the deleterious effect of this chronic metabolic disease. This conclusion could explain the failure of ischemic stroke neuroprotection targeting only admission hyperglycemia.

References

1. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, *et al.* Infarct Volume Is a Pivotal Biomarker After Intra-Arterial Stroke Therapy. *Stroke*. 2012;43:1323-1330
2. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, *et al.* Final Infarct Volume Is a Stronger Predictor of Outcome Than Recanalization in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion Treated With Endovascular Therapy. *Stroke*. 2012;43:3238- 3244.
3. Ribo M, Flores A, Mansilla E, *et al.* Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J NeuroIntervent Surg*. 2014;6:418- 4122.
4. Jiang B, Ball RL, Michel P, *et al.* Factors influencing infarct growth including collateral status assessed using computed tomography in acute stroke patients with large artery occlusion. *International Journal of Stroke*. 2019;14:603- 612.
5. Cho T-H, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, *et al.* Reperfusion Within 6 Hours Outperforms Recanalization in Predicting Penumbra Salvage, Lesion Growth, Final Infarct, and Clinical Outcome. *Stroke*. 2015;46:1582- 1589.
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387:1723- 1731.
7. Maas MB, Kapinos G. Recanalization for large vessel stroke: Necessary but not sufficient for reperfusion. *Neurology*. 2019;92:1127- 1128.

8. van de Graaf RA, Samuels N, Chalos V, *et al.* Predictors of poor outcome despite successful endovascular treatment for ischemic stroke: results from the MR CLEAN Registry. *J NeuroIntervent Surg.* 2021
9. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, *et al.* The Infarct Core is Well Represented by the Acute Diffusion Lesion: Sustained Reversal is Infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:50- 56.
10. Man S, Aoki J, Hussain MS, *et al.* Predictors of Infarct Growth after Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2015;24:401- 407.
11. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke.* 2017;48:2621- 2627.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50:e440-e441
13. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, *et al.* MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology.* 1987;149:351- 356.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet.* 1998;352:1245- 1251.
15. Yoo J, Choi JW, Lee S-J, *et al.* Ischemic Diffusion Lesion Reversal After Endovascular Treatment: Prevalence, Prognosis, and Predictors. *Stroke.* 2019;50:1504- 1509.

16. Nagaraja N, Forder JR, Warach S, *et al.* Reversible diffusion-weighted imaging lesions in acute ischemic stroke: A systematic review. *Neurology*. 2020;94:571- 587.
17. Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH, *et al.* Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:145- 155.
18. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, *et al.* Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*. 2012;11:261- 271.
19. Piironen K, Putaala J, Rosso C, *et al.* Glucose and Acute Stroke: Evidence for an Interlude. *Stroke*. 2012;43:898- 902.
20. Wang H, Zhang M, Hao Y, *et al.* Early Prediction of Poor Outcome Despite Successful Recanalization After Endovascular Treatment for Anterior Large Vessel Occlusion Stroke. *World Neurosurgery*. 2018;115:e312- 21.
21. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, *et al.* Multivariable Analysis of Outcome Predictors and Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316- 3322.
22. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, *et al.* Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J NeuroIntervent Surg*. 2018;10:112- 117.
23. Chamorro Á, Brown S, Amaro S, *et al.* Glucose Modifies the Effect of Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Stroke: A Pooled-Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2019;50:690- 696.
24. Ay H, Arsava EM, Rosand J, *et al.* Severity of Leukoaraiosis and Susceptibility to Infarct Growth in Acute Stroke. *Stroke*. 2008;39:1409- 1413.
25. Henninger N, Lin E, Haussen DC, *et al.* Leukoaraiosis and Sex Predict the Hyperacute Ischemic Core Volume. *Stroke*. 2013;44:61- 67.

26. Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, *et al.* Diabetic Microangiopathy: Impact of Impaired Cerebral Vasoreactivity and Delayed Angiogenesis After Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion on Stroke Damage and Cerebral Repair in Mice. *Diabetes*. 2015;64:999- 1010.
27. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Stroke Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011
28. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, *et al.* Intravenous Insulin Treatment in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Stroke*. 2014;9:489- 493.
29. Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, *et al.* Impaired Cerebrovascular Hemodynamics are Associated with Cerebral White Matter Damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:228- 234.

Tables Legends

Table 1: Baseline characteristics of studied population

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Table 2: Linear regression models of infarct growth.

Figures legends

Figure 1: Initial DWI volume, final CT scan volume and infarct growth (cm^3) according to clinical outcome

Figure 2: Initial DWI volume, final CT scan volume and infarct growth (cm^3) according to diabetic history

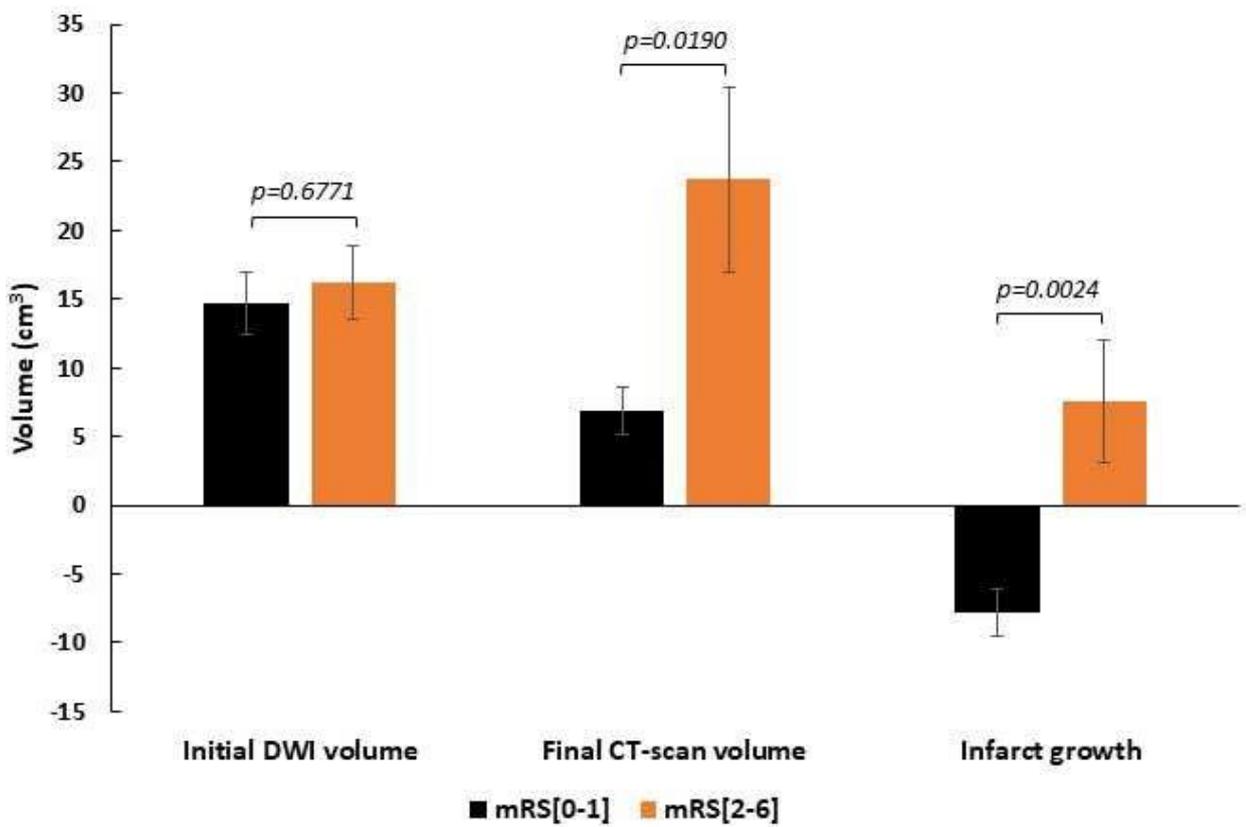


Figure 1: Initial DWI volume, final CT scan volume and infarct growth (cm³) according to clinical outcome

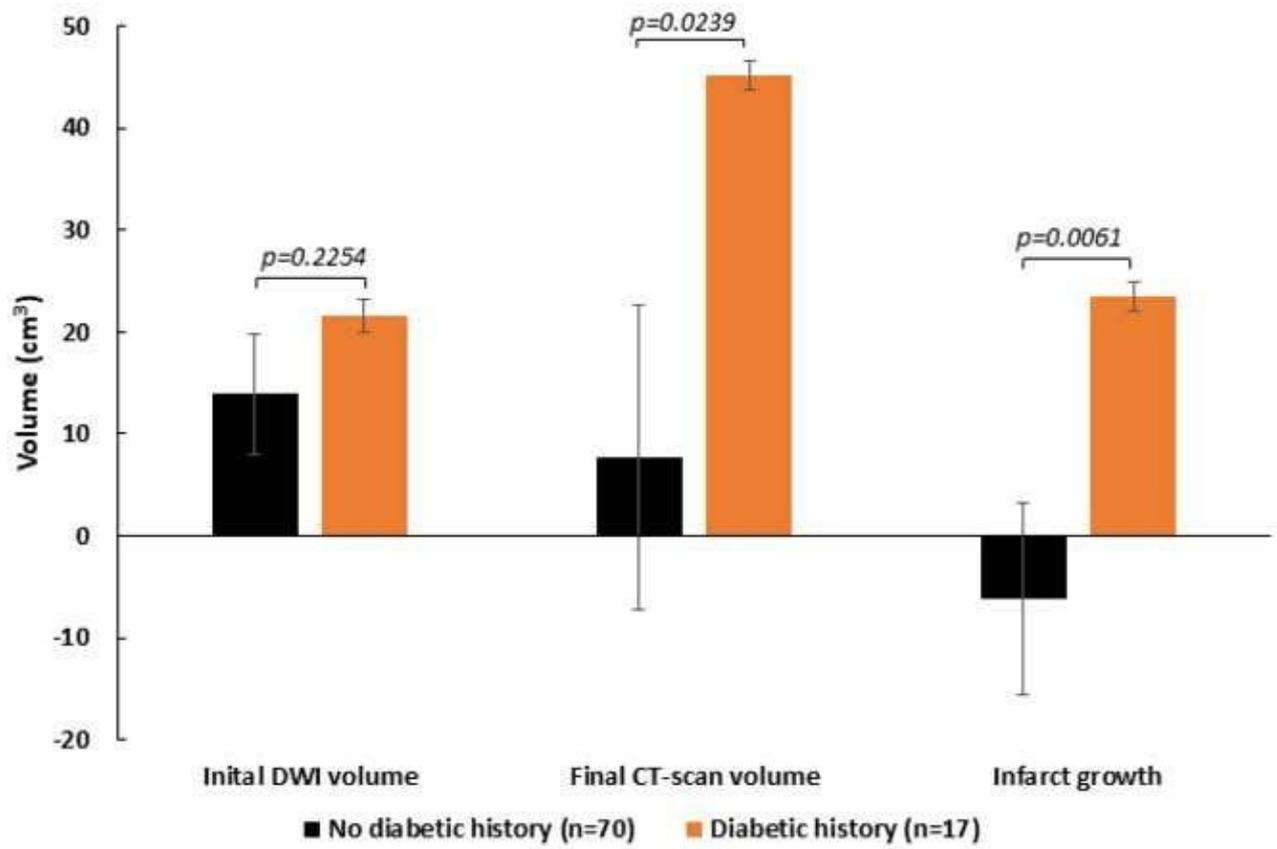


Figure 2 : Initial DWI volume, final CT scan volume and infarct growth (cm³) according to diabetic history

	All n=87	mRS [0-1] at 3 months n=45 (51.72%)	mRS [2-6] at 3 months n=42 (48.28%)	<i>p</i>
Demographic characteristics				
Age (years)	68.43±17.49	65.87±14.50	71.17±14.78	0.0953
Men	39 (44.83%)	19 (42.22%)	20 (47.62%)	0.6130
Medical History				
High Blood Pressure	47 (54.02%)	24 (53.33%)	23 (54.76%)	0.8937
Diabetic history	** 17 (19.54%)	4 (8.89%)	13 (30.95%)	0.0095
HbA1c (%)	6.11±1.18	5.86±0.66	6.39±1.55	0.0400
Dyslipidemia	33 (37.93%)	16 (35.56%)	17 (40.48%)	0.6364
Current Smoker	16 (18.39%)	8 (17.78%)	8 (19.05%)	0.8786
Atrial Fibrillation	18 (20.69%)	9 (20.00%)	9 (21.43%)	0.8694
Stroke/TIA	19 (21.84%)	10 (22.22%)	9 (21.43%)	0.9287
Coronaropathy	9 (10.34%)	4 (8.89%)	5 (11.90%)	0.6444
Vascular peripheral disease	3 (3.45%)	2 (4.44%)	1 (2.38%)	0.5981
Obesity	13 (14.94%)	8 (17.78%)	5 (11.90%)	0.4426
Treatments at admission				
Antithrombotic	37 (42.53%)	17 (37.78%)	20 (47.62%)	0.3535
Statin	22 (25.29%)	11 (24.44%)	11 (26.19%)	0.8515
Initial MRI characteristics				
Internal carotid occlusion	24 (27.59%)	12 (26.67%)	12 (28.57%)	0.8425
Initial DWI MRI volume (cm ³)	15.41±16.29	14.70±15.46	16.18±17.30	0.6771
Fazekas scale	1.25±1.08	1.16±0.12	1.36±0.88	0.2567
Clinical characteristics				
Initial NIHSS	*** 15.95±5.38	14.02±4.99	18.02±5.04	0.0004
Systolic Blood Pressure (mmHg)	149.63±25.9	148.00±27.09	151.29±4.23	0.5667
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	4			
Cardiac frequency (bpm)	82.08±15.31	81.62±13.03	82.56±17.48	0.7820
Admission glycemia (g/dL)	* 1.36±0.41	1.26±0.26	1.47±0.51	0.0221
Treatments characteristics				
Time to admission (min)	98.85±54.85	97.14±8.76	100.63±8.23	0.7719
Time to initial MRI (min)	123.54±55.22	122.18±59.11	125.00±51.41	0.8124
Time to rtPA (min)	144.34±44.80	138.94±39.67	150.47±49.98	0.3157
Time to groin puncture (min)	194.12±56.62	191.42±59.38	196.76±54.50	0.6904
IV rt-PA treatment	64 (73.56%)	34 (75.56%)	30 (71.43%)	0.6627

Table 1 : Baseline characteristics of studied population

	Non adjusted Beta [CI 95%]	<i>p</i>	Adjusted Beta [CI 95%]	<i>p</i>
Demographic characteristics				
Age (per one year)	0.13 [-0.21; 0.47]	0.444	-0.03 [-0.40; 0.33]	0.852
Men	4.43 [-5.47; 14.34]	0.376		
Medical History				
High Blood Pressure	5.57 [-4.28; 15.14]	0.264		
Diabetes	29.74 [19.03; 40.45]	<0.0001	21.26 [5.43; 37.09]	0.009
HbA1C (%)	8.59 [4.86; 12.33]	<0.0001	3.82 [-1.13; 8.76]	0.129
Dyslipidemia	- 1.05 [-11.25; 9.15]	0.838		
Current smoker	-6.90 [-19.59; 5.79]	0.283		
Atrial fibrillation	-3.30 [-15.50; 8.90]	0.592		
Stroke/TIA	1.94 [-10.04; 13.91]	0.749		
Coronaropathy	12.04 [-4.00; 28.09]	0.139		
Vascular peripheral disease	5.79 [-21.31; 32.89]	0.672		
Obesity	-6.64 [-20.45; 7.17]	0.342		
Treatments at admission				
Antithrombotic therapy	3.87 [-6.11; 13.85]	0.443		
Statin	2.34 [-9.04; 13.71]	0.684		
Initial MRI characteristics				
Carotid artery occlusion	-2.53 [-13.59; 8.53]	0.650		
Initial DWI MRI volume (cm ³)	0.46 [0.18; 0.75]	0.002	0.25 [-0.03; 0.53]	0.078
Fazekas scale	7.00 [1.16; 12.85]	0.019	3.92 [-2.27; 1.12]	0.211
Clinical characteristics				
Initial NIHSS	1.40 [0.52; 2.27]	0.002	0.83 [0.02; 1.64]	0.045
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.07 [-0.13; 0.27]	0.479		
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	0.25 [-0.08; 0.58]	0.136		
Cardiac frequency (bpm)	0.04 [-0.30; 0.39]	0.813		
Admission glycemia (g/dl)	15.02 [3.43; 26.61]	0.012	-10.16 [-27.11; 6.80]	0.237
Treatments characteristics				
Time to admission (min)	-0.08 [-0.17; 0.01]	0.085		
Time to initial MRI (min)	-0.07 [-0.16; 0.02]	0.134		
Time to rtPA (min)	0.04 [-0.04; 0.12]	0.451		
Time to groin puncture (min)	-0.05 [-0.15; 0.05]	0.298		
IV rt-PA treatment	-8.99 [-20.05; 2.06]	0.110		

Table 2 : Linear regression models of infarct growth

Highlights

- Half of the stroke patients recanalized by thrombectomy remain disabled at 3 months
- Continued infarct growth is associated to poor prognosis after recanalization
- Diabetic history is independently associated to infarct growth during reperfusion
- Diabetic history is independently associated to poor clinical outcome
- Diabetic microangiopathy leads probably to poor reperfusion despite recanalization

VERSION FRANCAISE

Le diabète est un facteur indépendant de croissance de l'accident vasculaire cérébral ischémique durant la phase de reperfusion, menant à un mauvais pronostic clinique

RESUME

Objectifs : Malgré la réussite de la recanalisation par la thérapie combinée, environ la moitié des patients traités pour un AVC ischémique, demeurent handicapés. Si de nombreuses études ont proposé des marqueurs cliniques prédictifs du pronostic après un AVC ischémique, de manière originale nous avons étudié les facteurs pré-thérapeutiques influençant la croissance de l'infarctus (CI) et le mauvais pronostic clinique dans les AVC secondaires à une occlusion de gros vaisseaux recanalisés avec succès.

Matériels et méthode : Nous avons inclus 87 patients consécutifs recanalisés avec succès (mTICI : 2b/2c/3) par thrombectomie mécanique (\pm thrombolyse IV) après un AVC ischémique secondaire à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (M1) dans les 6h suivant le début des symptômes, selon les recommandations de l'AHA. La croissance de l'infarctus a été définie par la soustraction du volume sur la diffusion (DWI) initiale au volume final sur le scanner (TDM) à 24h. Les associations statistiques entre le mauvais pronostic clinique (mRS \geq 2), la CI et les variables clinico-radiologiques pertinentes, ont été mesurées avec des modèles de régression logistique et linéaire.

Résultats : Parmi les 87 patients inclus (âge (années) : 68.4 \pm 17,5 ; NIHSS : 16.0 \pm 5.4), 42/87 (48,28%) patients avaient un score mRS \geq 2 à 3 mois. L'antécédent diabétique (OR : 3,70 IC95% [1,03 ; 14,29]) et le NIHSS initial (/ 1 point : OR : 1,16 IC95% [1,05 ; 1,27]) étaient associés de façon indépendante au mauvais pronostic. La CI était significativement plus importante chez les patients avec un mauvais pronostic (+7,57 \pm 4,52 vs -7,81 \pm 1,67 ; p=0,0024). Les volumes initiaux n'étaient pas significativement différents (mRS \geq 2 : 16,18 \pm 2,67 ; mRS [0-1] : 14,70 \pm 2,30 ; p=0,1618). Les variables explicatives de la CI en régression linéaire (R²=0,37) étaient l'antécédent diabétique (β : 21,26 IC95% [5,43 ; 37,09]) et le NIHSS (β : 0.83 IC95% [0,02 ; 1,64]). La croissance de l'infarctus était plus importante chez les patients diabétiques (23,54 \pm 1,43 vs -6,20 \pm 9,36 ; p=0.0061).

Conclusion : Nous avons conclu que le diabète conduisait à une persistance de la CI après une recanalisation complète, conditionnant le pronostic clinique chez des patients pris en charge pour des AVC ischémiques secondaires à une occlusion de gros vaisseaux recanalisés avec succès par thérapie combinée. Nous suggérons que l'altération de la reperfusion tissulaire liée à la microangiopathie diabétique peut expliquer ce résultat.

Introduction

Chez les patients présentant un AVC ischémique, le pronostic clinique est lié au volume final de l'infarctus (33,34,58). Dans le cadre des occlusions de gros vaisseaux, le cœur ischémique croît avec le temps au détriment de la pénombre ischémique, qui dépend en grande partie de la qualité de la collatéralité vascularisant le tissu cérébral dans la zone de pénombre jusqu'à la recanalisation complète (46). Donc le volume final est déterminé par la recanalisation précoce et le sauvetage de la pénombre (59). La thérapie combinée (thrombectomie mécanique et thrombolyse IV par rt-PA) dans les 6 heures suivant le début des symptômes, conduit à une amélioration significative du pronostic fonctionnel, du fait d'un taux de recanalisation des occlusions de gros vaisseaux plus important (29). Malgré des taux de recanalisation artériels inégaux (~72%), environ la moitié des patients traités restent handicapés à 3 mois (29). La recanalisation artérielle est donc nécessaire mais non suffisante pour déterminer le pronostic fonctionnel à 3 mois (60).

Les patients bénéficiant des traitements de reperfusion dans les 6 heures sont sélectionnés sur le volume ischémique initial (score ASPECT ≥ 6) (29), ce paramètre radiologique n'est donc pas déterminant pour le pronostic clinique final dans la littérature (61). Par conséquent, le pronostic clinique est conditionné par l'évolution du cœur ischémique initial après la recanalisation durant la phase de reperfusion (59). Le cœur ischémique est classiquement évalué par l'hypersignal diffusion (DWI) initial sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée avant le traitement de recanalisation (62). Malgré le succès de la recanalisation, la croissance du cœur ischémique initial a été décrite et conditionne le pronostic clinique (33,55). En dehors des facteurs connus influençant la croissance de l'infarctus avant la recanalisation complète comme la qualité de la collatéralité (45,46), les facteurs responsables de la croissance de l'infarctus après recanalisation sont peu étudiés (55).

Dans ce contexte, nous avons pour objectif de déterminer les variables pré-thérapeutiques clinico-radiologiques explicatives de la croissance de l'infarctus après une recanalisation réussie. Nous avons étudié une cohorte de patients admis pour un AVC ischémique avec occlusion des gros vaisseaux de la circulation antérieure recanalisés avec succès par thrombectomie mécanique dans les 6 premières heures suivant le début des symptômes.

Matériels et méthodes

Patients et collections des données

Nous avons inclus des patients admis en direct (« mothership ») à l'Unité NeuroVasculaire du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille (France) pour un AVC ischémique aigu (documenté par une IRM) secondaire à une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne recanalisée avec succès par thrombectomie mécanique dans les six heures suivant le début des symptômes, selon les recommandations de l'AHA (63), entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 Octobre 2020. Le succès de la recanalisation artérielle a été évalué par un neuroradiologue, à la fin du traitement endovasculaire par le score mTICI (modified Thrombolysis In Cerebral Infarction) égal à 2b, 2c ou 3.

Les données individuelles ont été collectées dans le registre des AVC ischémiques de l'Unité NeuroVasculaire de Marseille. Le registre inclut des données démographiques (âge, sexe, antécédents médicaux), les caractéristiques clinico-radiologiques pré-thérapeutiques des AVC ischémiques (NIHSS d'admission, glycémie d'admission, caractéristiques de l'AVC sur l'IRM initiale incluant le score Fazekas (11)), les données thérapeutiques (délai à l'admission, délai pour thrombolyse IV par rt-PA, délai pour thrombectomie mécanique, score mTICI à la fin de la thrombectomie mécanique), les données clinico-radiologiques à 24h (NIHSS, transformation hémorragique selon la classification ECASS II (17)) et l'évaluation neurologique à 3 mois (score mRS, classification TOAST).

Les patients présentant un AVC ischémique aigu mais n'ayant pas bénéficié d'une IRM à l'admission, d'un TDM de contrôle à 24h ou d'une évaluation clinique de suivi par le score mRS à 3 mois ont été exclus. Les patients avec une hémorragie parenchymateuse sur le TDM à 24h de l'admission évaluée PH1&2 (Parenchymal Hemorrhage) selon la classification ECASS II (17) ou une transformation cliniquement symptomatique (élévation du score NIHSS d'au moins 4 points) ont également été exclus.

L'étude a été conduite selon les principes de la déclaration d'Helsinki. L'approbation du comité éthique institutionnel local a été obtenue. Pour cette étude non interventionnelle, l'obtention d'un consentement n'a pas été jugée nécessaire.

Analyses de l'IRM d'admission et du TDM à 24h

L'IRM pré-thérapeutique a été réalisée sur une IRM 1,5T (Siemens Magnetom Sola 1,5T, Siemens 1,5T or Philips Ingenia 1,5T). Le protocole de neuroimagerie pour un AVC aigu dans notre hôpital comporte une séquence de diffusion (DWI), associée à la séquence de coefficient de diffusion apparent (ADC), une séquence d'inversion-récupération avec atténuation des fluides (FLAIR), une séquence T2 écho de gradient (T2*) et une séquence temps de vol couvrant le polygone de Willis (TOF). A 24h de l'admission, une imagerie cérébrale de contrôle par scanner (TDM) est réalisée pour évaluer le volume de l'infarctus final et les complications hémorragiques selon la classification ECASS II.

Toutes les imageries (IRM et TDM) ont été analysées grâce à l'outil VOI (Siemens). Le volume (cm³) de l'hypersignal DWI initial a été calculé par une méthode semi-automatique. Le volume de l'infarctus final (cm³) sur le scanner à 24h a été calculé sur la séquence non injectée avec une segmentation semi-automatique. Toutes les imageries ont été réanalysées par un neuroradiologue (QH) en aveugle de la clinique. La croissance de l'infarctus (cm³) a été calculée par la soustraction du volume en hypersignal diffusion initial au volume final de l'infarctus sur le scanner de contrôle à 24h.

Analyses statistiques

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne avec l'écart-type. Les variables catégorielles sont présentées par des nombres absolus (%). Pour évaluer l'association entre les variables pré-thérapeutiques, les variables radiologiques et le mauvais pronostic clinique défini par un score mRS \geq 2 à 3 mois, une analyse univariée (OR : odd ratio non ajusté) et une analyse multivariée (aOR : odd ratio ajusté) par des modèles de régression logistique ont été réalisées. Un test de Chi-2 a été utilisé pour les variables binaires et un test de *t* de Student pour les variables continues dans l'analyse univariée. Une valeur seuil de $p < 0,05$ a été considérée comme significative. L'analyse univariée a été complétée par une analyse multivariée utilisant une régression logistique pas-à-pas descendante pour déterminer les facteurs indépendants associés à un mauvais pronostic. Les variables associées au pronostic dans l'analyse univariée ($p < 0,1$) et celles considérées comme pertinentes par les cliniciens ont été incluses dans le modèle de régression logistique.

Le modèle de régression linéaire a été réalisé pour identifier les variables explicatives de la croissance de l'infarctus. En analyse univariée (β : coefficient bêta non ajusté), les variables explicatives qui étaient corrélées à la croissance de l'infarctus ($p < 0,1$) et les variables considérées comme pertinentes par les cliniciens ont été incluses dans le modèle de régression linéaire ($a\beta$: coefficient bêta ajusté).

Le seuil optimal de croissance de l'infarctus pour prédire le pronostic clinique a été appréhendé en utilisant une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) (graphique de Youden).

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le programme STATA 10.0.

Résultats

Caractéristiques de la population de l'étude

Entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 Octobre 2020, 617 patients ont été traités par thrombectomie mécanique dans l'unité neurovasculaire de Marseille, dont 310 (50,24%) ont été admis en condition « mothership ». 274/310 (88,38%) avaient une occlusion proximale de la circulation antérieure (terminaison de l'artère carotide interne, M1, M2 proximal). Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 87/617 patients (14,10%) ont été analysés (Tableau 1).

Les caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le Tableau 1. La population d'étude avait un âge moyen de $68,43 \pm 17,49$ années et 39/87 (44,83%) étaient des hommes. Le délai moyen entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital était de $98,85 \pm 54,85$ minutes. Le score NIHSS d'admission moyen était de $15,95 \pm 5,38$. 24/87 (27,59%) patients avaient une occlusion de l'artère carotide interne associée à une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne. Sur l'IRM initiale (réalisée en moyenne à $123,54 \pm 55,22$ minutes après le début des symptômes), le volume moyen en hypersignal diffusion était de $15,41 \pm 16,29 \text{cm}^3$. 64/87 (73,56%) patients ont bénéficié d'un traitement par thrombolyse IV avant le traitement endovasculaire (le temps moyen entre le début des symptômes et le traitement par rt-PA était de $144,34 \pm 44,80$ minutes). Le temps moyen pour débiter la thrombectomie mécanique après le début des symptômes était de $194,12 \pm 56,62$ minutes. A 24h de l'admission, le score NIHSS moyen (évalué par un neurologue) était de $7,16 \pm 6,18$. Le volume final moyen de l'infarctus sur le scanner cérébral réalisé à 24h était de $15,03 \pm 32,33 \text{cm}^3$, la différence moyenne entre volume final et volume initial était de $-0,39 \pm 23,08 \text{cm}^3$. 14/87 (16,09%) patients avaient un remaniement

hémorragique asymptomatique sur le scanner à 24h classé HI (Hémorragie Infarction) 1 ou 2, selon la classification ECASS II.

A 3 mois, l'étiologie des AVC ischémiques a été déterminée en utilisant la classification TOAST comme suit : athérosclérose des gros vaisseaux (17/87 (19,54%)), origine cardio-embolique (41/87 (47,13%)), autres causes déterminées (3/87 (3,45%)) et causes indéterminées (26/87 (29,89%)).

A 3 mois, 45/87 (51,72%) patients avaient une excellente évolution clinique (mRS [0-1]) et 42/87 (48,28%) avaient un score mRS [2-6]. 9/87 (10,34%) patients étaient décédés.

Variables pré-thérapeutiques et pronostic clinique à 3 mois

Nous avons réalisé une analyse univariée de toutes les variables pré-thérapeutiques pour comparer les groupes avec un excellent résultat clinique (mRS [0-1]) et un mauvais résultat clinique (mRS [2-6]). Les patients avec une mauvaise évolution fonctionnelle à 3 mois étaient plus souvent diabétiques (30,95% versus 8,89% ; $p=0,0095$), avec une plus grande sévérité clinique à l'admission évaluée par le score NIHSS ($18,02\pm 5,04$ versus $14,02\pm 4,99$; $p=0,004$), et une glycémie d'admission plus élevée ($1,47\pm 0,51$ versus $1,26\pm 0,26$ g/dL ; $p=0,0221$) comparés au groupe avec un excellent résultat clinique. Aucune corrélation statistique n'a été retrouvée sur le pronostic fonctionnel pour l'âge ($p=0,0953$), le délai de prise en charge hospitalière ($p=0,7719$), le délai d'administration du traitement par thrombolyse IV ($p=0,3157$) le délai pour débiter la thrombectomie mécanique ($p=0,6904$), la présence d'une occlusion de l'artère carotide interne ($p=0,8425$) ou le volume du cœur ischémique sur la séquence de diffusion initiale ($p=0,6771$).

Selon la méthodologie, les patients avec une transformation hémorragique symptomatique ou une hémorragie parenchymateuse (ECASS PH1 & 2) ont été exclus. Concernant la transformation hémorragique asymptomatique (ECASS HI 1 & 2), aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Nous avons remarqué que la glycémie d'admission était corrélée de façon positive à l'antécédent diabétique ($r= +0,57$; $p<0,0001$), en accord avec le fait que la glycémie d'admission était plus élevée chez les patients diabétiques ($1,91\pm 0,57$ versus $1,23\pm 0,22$; $p<0,0001$).

Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle de régression logistique, selon la méthodologie : âge, NIHSS d'admission, antécédent diabétique, glycémie d'admission. Les paramètres associés de façon indépendante à une mauvaise évolution clinique étaient la sévérité initiale (NIHSS par augmentation d'un point : aOR : 1,16 IC95% [1,05 ; 1,27]) et l'antécédent diabétique (aOR : 3,70 IC95% [1,03 ; 14,29]).

Evolution du volume de l'infarctus et résultat clinique à 3 mois

Ensuite, nous avons comparé les volumes initiaux sur la séquence DWI et les volumes finaux sur le scanner de contrôle à 24h ainsi que la croissance de l'infarctus (volume final scanner 24h – volume initial en DWI) entre les patients avec un excellent (mRS[0-1]) et un mauvais (mRS[2-6]) résultat clinique. (Figure 24)

Nous avons mis en évidence que la croissance de l'infarctus était significativement différente entre les patients avec un excellent (mRS[0-1]) et un mauvais (mRS [2-6]) résultat clinique ($p=0,0024$). Les patients avec un excellent résultat avaient un volume final sur le scanner réalisé à 24h plus petit que le cœur ischémique initial sur la séquence DWI ($-7,82 \text{ cm}^3$ IC95% [-11,17 ; -4,46]). Au contraire, les patients avec un mauvais résultat clinique présentaient un volume final sur le scanner à 24h plus important que le volume du cœur ischémique initial sur la séquence DWI ($+7,58 \text{ cm}^3$ IC95% [-1,56 ; +16,71]). Les volumes initiaux sur la séquence DWI n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (mRS<2 : $14,70 \text{ cm}^3$ IC95% [10,06 ; 19,35] et mRS \geq 2 : $16,18 \text{ cm}^3$ IC95% [10,78 ; 21,57]).

La valeur seuil de la croissance du volume ischémique discriminante pour le résultat clinique a été calculée en utilisant une courbe ROC, avec un graphique de Youden. La croissance de l'infarctus était un facteur prédictif significatif du résultat clinique à 3 mois (aire sous la courbe ROC : 0,701 IC95% [0,594 ; 0,795] ; $p=0,0003$). Pour une valeur seuil de volume $\leq -1 \text{ cm}^3$, les propriétés prédictives d'un excellent résultat clinique étaient : Sensibilité 93,33% IC95% [81,70 ; 98,50] et Spécificité 42,86% IC95% [27,70 ; 59,00]. Donc les patients avec une croissance positive du cœur ischémique après recanalisation réussie étaient associés à un risque significativement plus important de mauvais pronostic clinique.

Variables pré-thérapeutiques explicatives de la croissance de l'infarctus

La croissance de l'infarctus étant associée au pronostic clinique, nous avons réalisé une analyse en régression linéaire pour déterminer les variables pré-thérapeutiques expliquant la croissance de l'infarctus (Tableau 2). Premièrement nous avons mesuré l'association (coefficient bêta non ajusté) de toutes les variables pré-thérapeutiques avec la croissance de l'infarctus. Toutes les variables pré-thérapeutiques suivantes ont été retrouvées significativement associées à la croissance de l'infarctus : antécédent diabétique (β : 29,74 IC95% [19,03 ; 40,45], HbA1c (/%, β : 8,59 IC95% [4,86 ; 12,33], le volume initial en diffusion (/cm³, β : 0,46 IC95% [0,18 ; 0,75], le score Fazekas (β : 7,00 IC95% [1,16 ; 12,85]), le score NIHSS initial (β : 1,40 IC95% [0,52 ; 2,27]), la glycémie d'admission (/g/L, β : 15,02 IC95% [3,43 ; 26,61]). Les différents délais considérés (délai d'admission, d'imagerie, de thrombolyse IV, de début de la thrombectomie mécanique) n'étaient pas des variables explicatives de la croissance de l'infarctus. De plus, nous avons observé que les sous-catégories étiologiques selon la classification TOAST n'étaient pas des variables explicatives de la croissance de l'infarctus.

Parmi ces variables explicatives, seuls l'antécédent diabétique (β ajusté : 21,26 IC95% [5,43 ; 37,09]) et le score NIHSS (β ajusté : 0,83 IC95% [0,02 ; 1,64]) étaient significativement associés à la croissance de l'infarctus cérébral après ajustement.

Nous avons étudié les paramètres d'imagerie selon l'antécédent diabétique (Figure 25). Les patients diabétiques comparés aux non-diabétiques n'avaient pas de différence significative concernant le volume initial en Diffusion (21,55±24,17 versus 13,92±13,56cm³; p=0,2254), mais la croissance de l'infarctus (+23,54±38,61 versus -6,20±11,97cm³; p=0,0061) et le volume final sur le scanner à 24h (45,09±61,57 versus 7,72±12,10cm³; p=0,0239) étaient significativement plus importants.

Discussion

Nous avons démontré que l'antécédent diabétique était un facteur indépendant de croissance du cœur ischémique durant la phase de reperfusion conduisant à un mauvais résultat clinique chez les patients recanalisés avec succès par thérapie combinée dans les six heures suivant le début des symptômes. En effet, chez les patients avec un AVC ischémique, traités par thrombectomie mécanique pour une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne, le mauvais résultat clinique à 3 mois était déterminé par l'antécédent diabétique et la poursuite d'une croissance

du cœur ischémique malgré le succès de la recanalisation. De manière originale, l'antécédent diabétique a été identifié dans notre étude comme un facteur indépendant majeur de poursuite de la croissance du cœur ischémique entre l'IRM d'admission et le scanner de contrôle à 24h, ce qui étaye son rôle délétère durant la phase de reperfusion. Si de nombreuses études identifient des facteurs cliniques prédictifs du résultat clinique chez des patients avec un AVC traité par thérapie combinée, nous apportons des données originales par une étude clinico-radiologique permettant d'associer l'influence de ces facteurs prédictifs à la croissance de l'infarctus.

De façon intéressante, nous avons démontré dans cette cohorte de patients avec des AVC recanalisés de façon précoce par thrombectomie mécanique que la croissance du volume de l'infarctus durant la phase de reperfusion (aire sous la courbe ROC : 0,701 IC95% [0,594 ; 0,795]), et non le volume initial sur la séquence de diffusion était un facteur prédictif du pronostic clinique. Selon les recommandations de l'AHA (63), les patients avec un AVC ischémique secondaire à une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne traités par thérapie combinée dans les six heures du début des symptômes étaient sélectionnés sur la présence d'une pénombre ischémique. Dans ce contexte, la présence d'une pénombre ischémique était appréhendée par une évaluation clinico-radiologique associant la sévérité clinique (NIHSS \geq 6) et un volume de cœur ischémique restreint (ASPECT \geq 6). Donc, chez ces patients sélectionnés, le volume initial en diffusion n'était pas identifié dans la littérature et dans notre étude comme un prédicteur du résultat clinique (61). Nous avons identifié que la poursuite d'une croissance de l'infarctus après la recanalisation complète durant la phase de reperfusion était associée de façon significative à un mauvais pronostic, comme cela avait été précédemment décrit dans la littérature (55). Par ailleurs, une absence de croissance ou une régression du volume ischémique interprétée comme une régression de l'hypersignal diffusion (cœur ischémique réversible) après une recanalisation complète, étaient associées de façon significative à un bon résultat clinique, comme cela est rapporté dans des études précédentes (53,54).

Dans cette étude, l'antécédent diabétique est un facteur prédictif indépendant de mauvaise évolution clinique (aOR : 3,70 IC95% [1,03 ; 14,29]) et un facteur indépendant de croissance de l'infarctus durant la phase de reperfusion (a β : 21,26 IC95% [5,43 ; 37,09]). Puisque nous avons identifié que la poursuite de la croissance de l'infarctus était associée au pronostic clinique, nos résultats suggèrent que l'antécédent diabétique conduit à un mauvais résultat clinique chez les patients recanalisés par son effet délétère sur la croissance de l'infarctus durant la reperfusion (64,65). Puisque l'hyperglycémie d'admission est classiquement associée à un

mauvais pronostic clinique dans les AVC ischémiques de façon indépendante du statut diabétique des patients (64–70), nos résultats obtenus dans cette population de patients avec des AVC recanalisés sont discutés. Le mécanisme sous-jacent de l'effet délétère de l'hyperglycémie d'admission demeure imprécis et pourrait être expliqué par le statut diabétique des patients (64–66). Nos résultats vont dans le sens de l'hypothèse que les effets délétères sur la croissance de l'infarctus et par conséquent sur l'évolution clinique, seraient liés à la maladie métabolique chronique et non à l'hyperglycémie aiguë due au diabète. Premièrement, l'antécédent diabétique a été identifié comme indépendant de l'hyperglycémie d'admission dans les analyses multivariées. Le stress hyperglycémique dans les AVC aigus est dépendant du statut diabétique, soutenu par la corrélation forte entre l'hyperglycémie d'admission et l'antécédent diabétique ($r=+0,59$). Dans notre étude, seuls deux patients ont été nouvellement diagnostiqués diabétiques à la fin de l'hospitalisation dans l'unité neurovasculaire. Dans la plupart des études, le fait de considérer le statut diabétique uniquement sur les antécédents médicaux connus du patient peut représenter un biais méthodologique et expliquer l'ambiguïté des résultats. Deuxièmement, chez les patients diabétiques pris en charge pour un AVC ischémique, 41% ont un bon contrôle glycémique à long terme évalué par une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\leq 7\%$, suggérant que l'effet délétère sur le pronostic clinique et sur la croissance de l'infarctus est lié à la maladie métabolique chronique et non à son contrôle aigu. Troisièmement, nous avons identifié que la microangiopathie cérébrale quantifiée par le score Fazekas (11) est reliée à la croissance de l'infarctus cérébral en analyse univariée, suggérant que l'effet délétère du diabète est une conséquence de la maladie chronique et non une conséquence de l'hyperglycémie d'admission médiée par la maladie métabolique (71–73). Quatrièmement, selon nos résultats, le diabète en tant que facteur prédictif du résultat clinique et de la croissance de l'infarctus peut expliquer l'échec du traitement insulinique pour améliorer le pronostic fonctionnel à la phase aiguë (74,75).

Nous émettons l'hypothèse que la microangiopathie cérébrale médiée par le diabète conduit à une mauvaise reperfusion tissulaire après recanalisation artérielle (71–73). Malgré la recanalisation artérielle, le diabète peut limiter la reperfusion par une altération du calibre de la microcirculation en relation avec la microangiopathie diabétique, ou par une altération des mécanismes de vasoréactivité artérielle (73,76) secondaire à des phénomènes biochimiques impliquant une perturbation des systèmes de régulation (prostaglandines, oxyde nitrique) chez les patients diabétiques (65,73). De plus, le diabète peut être responsable de lésions de reperfusion dans un environnement hyperglycémique, en lien avec le stress oxydatif médié par

la recanalisation apportant de l'oxygène et du glucose dans des quantités inappropriées à l'inertie mitochondriale secondaire à l'ischémie (65).

Cette étude a de nombreuses limites comme son caractère rétrospectif et le calcul du volume ischémique sur un scanner à 24h. Un contrôle par IRM aurait été préférable pour minimiser le risque d'erreur de contourage de la lésion ischémique. Cependant, pour minimiser les risques, l'analyse de la lésion ischémique sur le scanner a été réalisée par le même neuroradiologue expérimenté en aveugle des données cliniques.

Conclusion

Nous concluons que le diabète entraîne une poursuite de la croissance de l'infarctus après une recanalisation complète, ce qui conditionne le résultat clinique. Le défaut de reperfusion tissulaire lié au statut microangiopathique pourrait expliquer ce résultat. Nous émettons l'hypothèse que l'altération du calibre de la microcirculation, l'altération de la vasoréactivité artérielle ou les lésions de reperfusion en contexte hyperglycémique pourraient être à l'origine de l'effet délétère de cette maladie métabolique chronique. Cette conclusion pourrait expliquer l'échec des stratégies de neuroprotection à la phase aiguë d'un AVC ischémique ne ciblant que l'hyperglycémie d'admission.

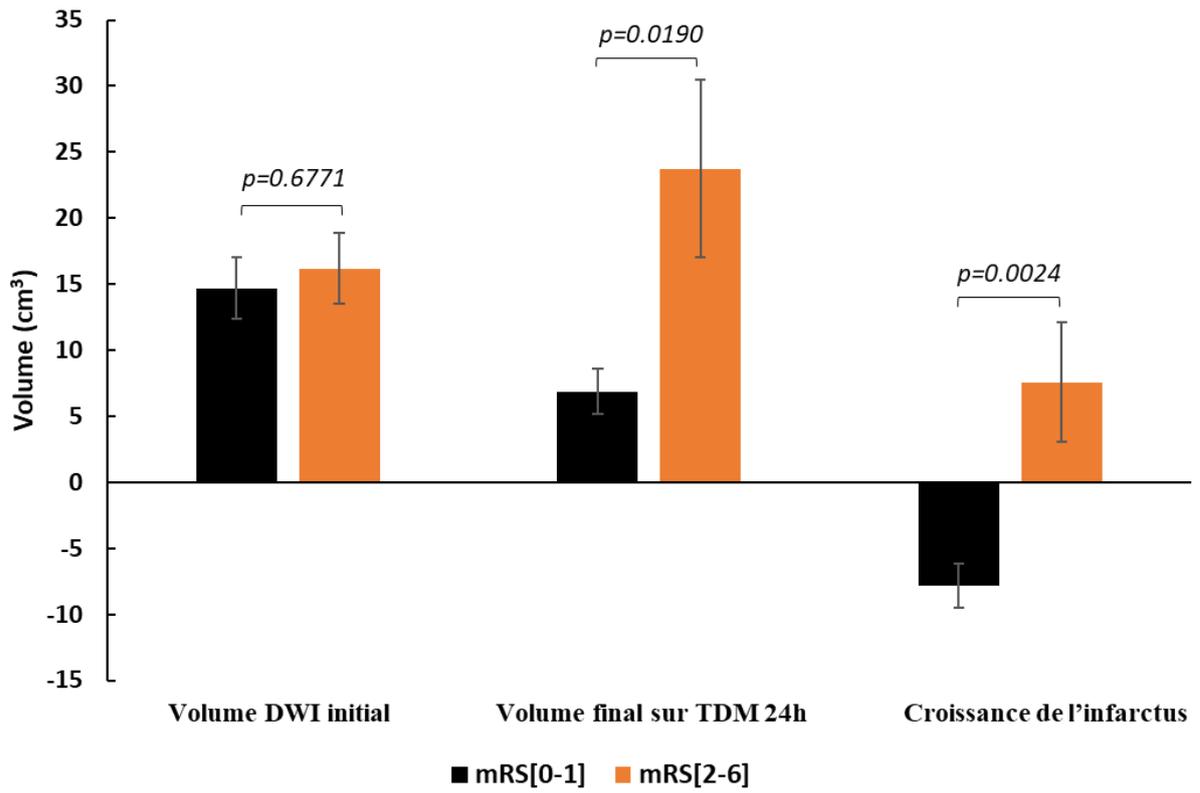


Figure 24 : Volume DWI initial, volume TDM final, croissance de l'infarctus (cm³) selon le résultat clinique

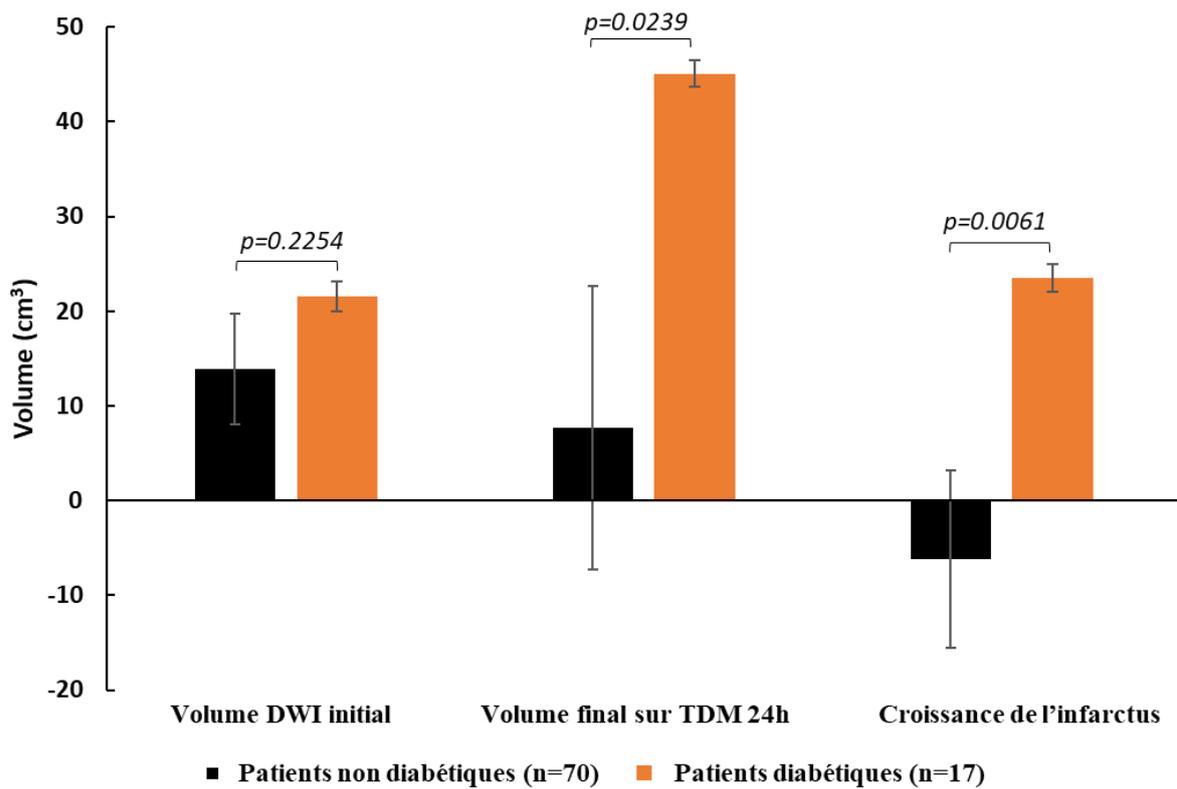


Figure 25: Volume DWI initial, volume TDM final, croissance de l'infarctus (cm3) selon l'antécédent diabétique.

		mRS [0-1]	mRS [2-6]	<i>p</i>
	Tous n=87	à 3 mois n=45 (51.72%)	à 3 mois n=42 (48.28%)	
Caractéristiques démographiques				
Âge (années)	68.43±17.49	65.87±14.50	71.17±14.78	0.0953
Hommes	39 (44.83%)	19 (42.22%)	20 (47.62%)	0.6130
Antécédents médicaux				
Hypertension artérielle	47 (54.02%)	24 (53.33%)	23 (54.76%)	0.8937
Antécédents diabétiques	** 17 (19.54%)	4 (8.89%)	13 (30.95%)	0.0095
HbA1c (%)	6.11±1.18	5.86±0.66	6.39±1.55	0.0400
Dyslipidémie	33 (37.93%)	16 (35.56%)	17 (40.48%)	0.6364
Tabagisme actif	16 (18.39%)	8 (17.78%)	8 (19.05%)	0.8786
Fibrillation auriculaire	18 (20.69%)	9 (20.00%)	9 (21.43%)	0.8694
Accident vasculaire cérébral/AIT	19 (21.84%)	10 (22.22%)	9 (21.43%)	0.9287
Coronaropathie	9 (10.34%)	4 (8.89%)	5 (11.90%)	0.6444
Maladie vasculaire périphérique	3 (3.45%)	2 (4.44%)	1 (2.38%)	0.5981
Obésité	13 (14.94%)	8 (17.78%)	5 (11.90%)	0.4426
Traitements à l'admission				
Antithrombotique	37 (42.53%)	17 (37.78%)	20 (47.62%)	0.3535
Statine	22 (25.29%)	11 (24.44%)	11 (26.19%)	0.8515
Caractéristiques initiales de l'IRM				
Occlusion de la carotide interne	24 (27.59%)	12 (26.67%)	12 (28.57%)	0.8425
Volume initial de l'IRM DWI (cm ³)	15.41±16.29	14.70±15.46	16.18±17.30	0.6771
Échelle de Fazekas	1.25±1.08	1.16±0.12	1.36±0.88	0.2567
Caractéristiques cliniques				
NIHSS initial	*** 15.95±5.38	14.02±4.99	18.02±5.04	0.0004
Tension artérielle systolique (mmHg)	149.63±25.94	148.00±27.09	151.29±4.23	0.5667
Tension artérielle diastolique (mmHg)	82.08±15.31	81.62±13.03	82.56±17.48	0.7820
Fréquence cardiaque (bpm)	80.10±16.69	79.25±15.61	80.94±17.89	0.6698
Glycémie à l'admission (g/dL)	* 1.36±0.41	1.26±0.26	1.47±0.51	0.0221
Caractéristiques des traitements				
Délai d'admission (min)	98.85±54.85	97.14±8.76	100.63±8.23	0.7719
Délai avant l'IRM initiale (min)	123.54±55.22	122.18±59.11	125.00±51.41	0.8124
Délai d'administration du rt-PA (min)	144.34±44.80	138.94±39.67	150.47±49.98	0.3157
Délai avant le début de la thrombectomie (min)	194.12±56.62	191.42±59.38	196.76±54.50	0.6904
Traitement par rt-PA IV	64 (73.56%)	34 (75.56%)	30 (71.43%)	0.6627

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.

	Bêta non ajusté [IC 95%]	<i>p</i>	Bêta ajusté [IC 95%]	<i>p</i>
Caractéristiques démographiques				
Âge (par an)	0.13 [-0.21 ; 0.47]	0.444	-0.03 [-0.40 ; 0.33]	0.852
Hommes	4.43 [-5.47 ; 14.34]	0.376		
Antécédents médicaux				
Hypertension artérielle	5.57 [-4.28 ; 15.14]	0.264		
Diabète	29.74 [19.03 ; 40.45]	<0.0001	21.26 [5.43 ; 37.09]	0.009
HbA1C (%)	8.59 [4.86 ; 12.33]	<0.0001	3.82 [-1.13 ; 8.76]	0.129
Dyslipidémie	- 1.05 [-11.25 ; 9.15]	0.838		
Tabagisme actif	-6.90 [-19.59 ; 5.79]	0.283		
Fibrillation auriculaire	-3.30 [-15.50 ; 8.90]	0.592		
Accident vasculaire cérébral/AIT	1.94 [-10.04 ; 13.91]	0.749		
Coronaropathie	12.04 [-4.00 ; 28.09]	0.139		
Maladie vasculaire périphérique	5.79 [-21.31 ; 32.89]	0.672		
Obésité	-6.64 [-20.45 ; 7.17]	0.342		
Traitements à l'admission				
Traitement antithrombotique	3.87 [-6.11 ; 13.85]	0.443		
Statine	2.34 [-9.04 ; 13.71]	0.684		
Caractéristiques initiales de l'IRM				
Occlusion de l'artère carotide	-2.53 [-13.59 ; 8.53]	0.650		
Volume initial de l'IRM DWI (cm ³)	0.46 [0.18 ; 0.75]	0.002	0.25 [-0.03 ; 0.53]	0.078
Échelle de Fazekas	7.00 [1.16 ; 12.85]	0.019	3.92 [-2.27 ; 1.12]	0.211
Caractéristiques cliniques				
NIHSS initial	1.40 [0.52 ; 2.27]	0.002	0.83 [0.02 ; 1.64]	0.045
Tension artérielle systolique (mmHg)	0.07 [-0.13 ; 0.27]	0.479		
Pression artérielle diastolique (mmHg)	0.25 [-0.08 ; 0.58]	0.136		
Fréquence cardiaque (bpm)	0.04 [-0.30 ; 0.39]	0.813		
Glycémie à l'admission (g/dl)	15.02 [3.43 ; 26.61]	0.012	-10.16 [-27.11 ; 6.80]	0.237
Caractéristiques des traitements				
Délai d'admission (min)	-0.08 [-0.17 ; 0.01]	0.085		
Délai avant l'IRM initiale (min)	-0.07 [-0.16 ; 0.02]	0.134		
Délai d'administration du rtPA (min)	0.04 [-0.04 ; 0.12]	0.451		
Temps avant la ponction de l'aïne (min)	-0.05 [-0.15 ; 0.05]	0.298		
Traitement par rt-PA IV	-8.99 [-20.05 ; 2.06]	0.110		

Tableau 2 : Modèles de régression linéaire de la croissance de l'infarctus

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude montre que l'antécédent de diabète est un facteur indépendant de croissance du volume du cœur ischémique après la recanalisation artérielle d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne par thrombectomie mécanique dans les six premières heures. Ceci explique que l'antécédent de diabète soit associé à un mauvais pronostic clinique à 3 mois de l'AVC ischémique.

Nous avons émis l'hypothèse que cette maladie métabolique chronique est à l'origine d'une atteinte structurelle et fonctionnelle de la microcirculation responsable d'une mauvaise reperfusion malgré la recanalisation (14). L'atteinte structurelle de la microcirculation est supportée par une atteinte athéromateuse des petits vaisseaux, à l'origine d'une réduction du calibre artériel, pouvant altérer la perfusion cérébrale. L'atteinte fonctionnelle de la microcirculation est portée par l'atteinte de la vasoréactivité, médiée par le monoxyde d'azote (NO) (73).

L'atteinte de la microcirculation du patient diabétique entraîne une maladie chronique cérébrale, responsable d'une altération de la substance blanche, la leucoaraïose. Cet état pathologique est évalué radiologiquement par l'échelle de Fazekas (11) et entraîne des troubles cognitifs (77) participant à la démence vasculaire.

Notre étude montre qu'en plus de cette pathologie chronique, l'atteinte de la microcirculation est responsable de l'altération de la reperfusion après recanalisation en phase aiguë d'un AVC ischémique. Nous avons envisagé que l'atteinte de la reperfusion est à l'origine de la croissance de l'infarctus malgré la recanalisation chez les patients diabétiques (71–73). Dans notre étude, nous avons trouvé que la sévérité de l'atteinte de la substance blanche (évaluée par l'échelle de Fazekas), traduisant l'atteinte chronique de la microcirculation, est associée à une croissance plus importante de l'infarctus cérébral après recanalisation. Ce résultat conforte notre hypothèse.

Ces données pourraient être une des explications à l'échec de l'insulinothérapie comme traitement neuroprotecteur en phase aiguë de l'infarctus cérébral (74,75). En effet, l'hyperglycémie d'admission a été identifiée comme un facteur prédictif robuste de mauvais pronostic clinique (64–70). Malgré l'absence de mécanisme physiopathologique clair, certaines équipes ont imaginé améliorer le pronostic fonctionnel par la correction de ce paramètre en phase aiguë. L'échec de cette stratégie a fait rediscuter l'imputabilité directe de l'hyperglycémie d'admission sur le mauvais résultat clinique. Ainsi, l'hyperglycémie

d'admission a été envisagée comme un possible biais de confusion de l'hyperglycémie de stress, elle-même dépendante du statut diabétique du patient (64,65).

Les mécanismes à l'origine d'une croissance de l'infarctus cérébral malgré la recanalisation, associés à un mauvais pronostic clinique après un infarctus cérébral traité par thérapie combinée devront faire l'objet d'études dédiées. Nos résultats devront être validés sur une cohorte prospective multicentrique. L'évaluation radiologique de routine clinique utilisée dans cette étude pourra être optimisée par le recours à l'IRM, afin d'appréhender au mieux les mécanismes physiopathologiques de la croissance de l'infarctus.

1. INSERM. AVC première cause de handicap acquis de l'adulte.
2. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, *et al.* Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51:2418-27.
3. Desai SM, Rocha M, Jovin TG, *et al.* High Variability in Neuronal Loss: Time Is Brain, Requantified. *Stroke*. 2019;50:34-7.
4. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. 2006;37:263-6.
5. Nighoghossian N. Imagerie de la pénombre au cours de l'ischémie cérébrale : évolution des concepts... 2005;5.
6. Baron J-C. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:325-37.
7. Sablot D, Belahsen F, Tatu L, *et al.* Syndromes anatomocliniques des infarctus du territoire de l'artère carotide. *EMC - Neurologie*. 2004;1:1-12.
8. Brott T, Adams HP, Olinger CP, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-70.
9. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, *et al.* Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009;65:724-32.
10. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, *et al.* FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;293:39-44.
11. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, *et al.* CT and MRI Rating of White Matter Lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:31-6.
12. Schmidt R, Fazekas F, Hayn M, *et al.* Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention study. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997;152:15-21.
13. Del Bene A, Ciolli L, Borgheresi L, *et al.* Is type 2 diabetes related to leukoaraiosis? an updated review. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:147-55.
14. Wang D-Q, Wang L, Wei M-M, *et al.* Relationship Between Type 2 Diabetes and White Matter Hyperintensity: A Systematic Review. *Front Endocrinol*. 2020;11:595962.
15. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 1995;333:7.
16. 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.
17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998;352:1245-51.

18. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, *et al.* Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: Potential Contributing Factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997;28:957-60.
19. Del Zoppo GJ, Von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;65:1-9.
20. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction--a prospective study. *Stroke*. 1986;17:179-85.
21. Almqvist H, Almqvist NS, Holmin S, *et al.* Dual-Energy CT Follow-Up After Stroke Thrombolysis Alters Assessment of Hemorrhagic Complications. *Front Neurol*. 2020;11:357.
22. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78-86.
23. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute Stroke Intervention: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313:1451.
24. for the MR CLEAN Investigators, Franssen PS, 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.
25. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al.* Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-18.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387:1723-31.
30. Higashida RT, Furlan AJ. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;34(8).
31. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, *et al.* 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J NeuroIntervent Surg*. 2014;6:83-6.
32. Tung EL, McTaggart RA, Baird GL, *et al.* Rethinking Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b: Which Thrombolysis in Cerebral Infarction Scales Best Define Near Complete Recanalization in the Modern Thrombectomy Era? *Stroke*. 2017;48:2488-93.

33. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, *et al.* Infarct Volume Is a Pivotal Biomarker After Intra-Arterial Stroke Therapy. *Stroke*. 2012;43:1323-1330
34. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, *et al.* Final Infarct Volume Is a Stronger Predictor of Outcome Than Recanalization in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion Treated With Endovascular Therapy. *Stroke*. 2012;43:3238-44.
35. Krongold M, Almekhlafi MA, Demchuk AM, *et al.* Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status. *NeuroImage: Clinical*. 2015;7:1-6.
36. Simonsen CZ, Mikkelsen IK, Karabegovic S, *et al.* Predictors of Infarct Growth in Patients with Large Vessel Occlusion Treated with Endovascular Therapy. *Front Neurol*. 2017;8:574.
37. Regenhardt RW, Etherton MR, Das AS, *et al.* Infarct Growth despite Endovascular Thrombectomy Recanalization in Large Vessel Occlusive Stroke. *Journal of Neuroimaging*. 2021;31:155-64.
38. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, *et al.* Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002;52:20-8.
39. Ribo M, Tomasello A, Lemus M, *et al.* Maximal Admission Core Lesion Compatible With Favorable Outcome in Acute Stroke Patients Undergoing Endovascular Procedures. *Stroke*. 2015;46:2849-52.
40. de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, *et al.* Can DWI-ASPECTS Substitute for Lesion Volume in Acute Stroke? *Stroke*. 2013;44:3565-7.
41. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, *et al.* Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. 2000;355:1670-4.
42. Barber PA. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76:1528-33.
43. Tei H, Uchiyama S, Usui T, *et al.* Diffusion-weighted ASPECTS as an independent marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. 2011;258:559-65.
44. Lassalle L, Turc G, Tisserand M, *et al.* ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Assessment of the Perfusion–Diffusion Mismatch. *Stroke*. 2016;47:2553-8.
45. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke*. 2017;48:2621-7.
46. Jiang B, Ball RL, Michel P, *et al.* Factors influencing infarct growth including collateral status assessed using computed tomography in acute stroke patients with large artery occlusion. *International Journal of Stroke*. 2019;14:603-12.

47. Seo W-K, Liebeskind DS, Yoo B, *et al.* Predictors and Functional Outcomes of Fast, Intermediate, and Slow Progression Among Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51:2553-7.
48. Jung J-M, Kwon SU, Lee J-H, *et al.* Difference in Infarct Volume and Patterns between Cardioembolism and Internal Carotid Artery Disease: Focus on the Degree of Cardioembolic Risk and Carotid Stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:490-6.
49. Kim SJ, Seok JM, Bang OY, *et al.* MR Mismatch Profiles in Patients with Intracranial Atherosclerotic Stroke: A Comprehensive approach Comparing Stroke Subtypes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29:1138-45.
50. Kim SJ, Ryoo S, Kim G-M, *et al.* Clinical and Radiological Outcomes after Intracranial Atherosclerotic Stroke: A Comprehensive Approach Comparing Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:427-34.
51. Guglielmi V, LeCouffe NE, Zinkstok SM, *et al.* Collateral Circulation and Outcome in Atherosclerotic Versus Cardioembolic Cerebral Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2019;50:3360-8.
52. Gonzalez RG, Silva G, He J, *et al.* Abstract T P30: Logarithmic Growth of Ischemic Lesions in Major Anterior Circulation Ischemic Strokes. *Stroke* 2015;46(suppl_1).
53. Yoo J, Choi JW, Lee S-J, *et al.* Ischemic Diffusion Lesion Reversal After Endovascular Treatment: Prevalence, Prognosis, and Predictors. *Stroke*. 2019;50:1504-9.
54. Nagaraja N, Forder JR, Warach S, *et al.* Reversible diffusion-weighted imaging lesions in acute ischemic stroke: A systematic review. *Neurology*. 2020;94:571-87.
55. Man S, Aoki J, Hussain MS, *et al.* Predictors of Infarct Growth after Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:401-7.
56. Khatri P, Neff J, Broderick JP, *et al.* Revascularization End Points in Stroke Interventional Trials: Recanalization Versus Reperfusion in IMS-I. *Stroke*. 2005;36:2400-3.
57. Angermaier A, Langner S. Recanalization and Reperfusion in Acute Stroke - More Often Different than Alike. *Clin Neuroradiol*. 2016;26:375-6.
58. Ribo M, Flores A, Mansilla E, *et al.* Age-adjusted infarct volume threshold for good outcome after endovascular treatment. *J NeuroIntervent Surg*. 2014;6:418-22.
59. Cho T-H, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, *et al.* Reperfusion Within 6 Hours Outperforms Recanalization in Predicting Penumbra Salvage, Lesion Growth, Final Infarct, and Clinical Outcome. *Stroke*. 2015;46:1582-9.
60. Maas MB, Kapinos G. Recanalization for large vessel stroke: Necessary but not sufficient for reperfusion. *Neurology*. 2019;92:1127-8.
61. van de Graaf RA, Samuels N, Chalos V, *et al.* Predictors of poor outcome despite successful endovascular treatment for ischemic stroke: results from the MR CLEAN Registry. *J NeuroIntervent Surg*. 2021.

62. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, *et al.* The Infarct Core is Well Represented by the Acute Diffusion Lesion: Sustained Reversal is Infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:50-6.
63. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e440-e441.
64. Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH, *et al.* Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:145-55.
65. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, *et al.* Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology.* 2012;11:261-71.
66. Piironen K, Putaala J, Rosso C, *et al.* Glucose and Acute Stroke: Evidence for an Interlude. *Stroke.* 2012;43:898-902.
67. Wang H, Zhang M, Hao Y, *et al.* Early Prediction of Poor Outcome Despite Successful Recanalization After Endovascular Treatment for Anterior Large Vessel Occlusion Stroke. *World Neurosurgery.* 2018;115:e312-21.
68. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, *et al.* Multivariable Analysis of Outcome Predictors and Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke.* 2008;39:3316-22.
69. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, *et al.* Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J NeuroIntervent Surg.* 2018;10:112-7.
70. Chamorro Á, Brown S, Amaro S, *et al.* Glucose Modifies the Effect of Endovascular Thrombectomy in Patients With Acute Stroke: A Pooled-Data Meta-Analysis. *Stroke.* 2019;50:690-6.
71. Ay H, Arsava EM, Rosand J, *et al.* Severity of Leukoaraiosis and Susceptibility to Infarct Growth in Acute Stroke. *Stroke.* 2008;39:1409-13.
72. Henninger N, Lin E, Haussen DC, *et al.* Leukoaraiosis and Sex Predict the Hyperacute Ischemic Core Volume. *Stroke.* 2013;44:61-7.
73. Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, *et al.* Diabetic Microangiopathy: Impact of Impaired Cerebral Vasoreactivity and Delayed Angiogenesis After Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion on Stroke Damage and Cerebral Repair in Mice. *Diabetes.* 2015;64:999-1010.
74. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Stroke Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014

75. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, *et al.* Intravenous Insulin Treatment in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Stroke*. 2014;9:489-93.
76. Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, *et al.* Impaired Cerebrovascular Hemodynamics are Associated with Cerebral White Matter Damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:228-34.
77. Hu H-Y, Ou Y-N, Shen X-N, *et al.* White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;120:16-27.

Figure 1 : Prédiction de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des AVC ischémiques en Europe à l'horizon 2045.....	6
Figure 2 : Campagne de prévention de la Société Française de NeuroVasculaire en 2018 : « L'AVC nous sommes tous concernés ».....	7
Figure 3 : Evolution des régions cérébrales au fil des heures selon leur débit sanguin régional.....	8
Figure 4: Evolution de la croissance du cœur ischémique au sein de la pénombre en l'absence ou après traitement de revascularisation.....	9
Figure 5 : Anatomie de la terminaison de la carotide interne avec ses quatre branches terminales.....	10
Figure 6 : Les différents segments de l'artère cérébrale moyenne représentés sur une artériographie cérébrale (vue frontale).....	12
Figure 7 : Différence de volume hypoperfusé selon la localisation de l'occlusion M1.....	13
Figure 8 : Homunculus moteur et sensitif de Penfield représenté sur une coupe frontale.....	15
Figure 9 : New Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	17
Figure 10 : IRM cérébrale et scanner cérébral à la phase aiguë d'un AVC ischémique.....	18
Figure 11 : Séquences de diffusion : B1000 à gauche, ADC à droite.....	19
Figure 12 : Séquence FLAIR.....	19
Figure 13 : Pourcentage de lésion ischémique visible en FLAIR selon le délai entre la réalisation de l'imagerie et le début des symptômes.....	20
Figure 14 : Scores Fazekas sur la séquence FLAIR.....	20
Figure 15 : Séquence T2* (T2 écho de gradient).....	21
Figure 16 : Séquence Time-of-Flight.....	21
Figure 17 : Séquence de perfusion.....	22
Figure 18 : Echelle de Rankin modifiée.....	24
Figure 19 : Répartition des scores de l'échelle de Rankin modifiée selon l'administration d'Alteplase (rt-PA) ou d'un placebo entre 3h et 4h30 après le début des symptômes.....	25
Figure 20 : Dispositifs utilisés pour la thrombectomie mécanique : Système d'aspiration et Stent retriever.....	26
Figure 21 : Scores TICL.....	27
Figure 22 : Répartition des scores de l'échelle de Rankin modifiée à 3 mois, selon un traitement par thérapie combinée ou par thrombolyse seule.....	27
Figure 23 : Score ASPECTS en IRM sur la séquence B1000.....	29

Figure 24 : Volume DWI initial, volume TDM final, croissance de l'infarctus (cm ³) selon le résultat clinique	67
Figure 25: Volume DWI initial, volume TDM final, croissance de l'infarctus (cm ³) selon l'antécédent diabétique.....	68
Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.....	69
Tableau 2 : Modèles de régression linéaire de la croissance de l'infarctus	70

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le diabète est un facteur indépendant de croissance de l'infarctus cérébral ischémique durant la phase de reperfusion, menant à un mauvais pronostic clinique

Objectifs : Malgré la réussite de la recanalisation par la thérapie combinée, environ la moitié des patients traités pour un AVC ischémique, demeurent handicapés. Si de nombreuses études ont proposé des marqueurs cliniques prédictifs du pronostic après un AVC ischémique, de manière originale nous avons étudié les facteurs pré-thérapeutiques influençant la croissance de l'infarctus (CI) et le mauvais pronostic clinique dans les AVC secondaires à une occlusion de gros vaisseaux recanalisés avec succès.

Matériels et méthode : Nous avons inclus 87 patients consécutifs recanalisés avec succès (mTICI : 2b/2c/3) par thrombectomie mécanique (\pm thrombolyse IV) après un AVC ischémique secondaire à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (M1) dans les 6h suivant le début des symptômes, selon les recommandations de l'AHA. La croissance de l'infarctus a été définie par la soustraction du volume sur la diffusion (DWI) initiale au volume final sur le scanner (TDM) à 24h. Les associations statistiques entre le mauvais pronostic clinique (mRS \geq 2), la CI et les variables clinico-radiologiques pertinentes, ont été mesurées avec des modèles de régression logistique et linéaire.

Résultats : Parmi les 87 patients inclus (âge (années) : 68.4 \pm 17,5 ; NIHSS : 16.0 \pm 5.4), 42/87 (48,28%) patients avaient un score mRS \geq 2 à 3 mois. L'antécédent diabétique (OR : 3,70 IC95% [1,03 ; 14,29]) et le NIHSS initial (/ 1 point : OR : 1,16 IC95% [1,05 ; 1,27]) étaient associés de façon indépendante au mauvais pronostic. La CI était significativement plus importante chez les patients avec un mauvais pronostic (+7,57 \pm 4,52 vs -7,81 \pm 1,67 ; p=0,0024). Les volumes initiaux n'étaient pas significativement différents (mRS \geq 2 : 16,18 \pm 2,67 ; mRS [0-1] : 14,70 \pm 2,30 ; p=0,1618). Les variables explicatives de la CI en régression linéaire (R²=0,37) étaient l'antécédent diabétique (β : 21,26 IC95% [5,43 ; 37,09]) et le NIHSS (β : 0.83 IC95% [0,02 ; 1,64]). La croissance de l'infarctus était plus importante chez les patients diabétiques (23,54 \pm 1,43 vs -6,20 \pm 9,36 ; p=0.0061).

Conclusion : Nous avons conclu que le diabète conduisait à une persistance de la CI après une recanalisation complète, conditionnant le pronostic clinique chez des patients pris en charge pour des AVC ischémiques secondaires à une occlusion de gros vaisseaux recanalisés avec succès par thérapie combinée. Nous suggérons que l'altération de la reperfusion tissulaire liée à la microangiopathie diabétique peut expliquer ce résultat.

Mots-clés : Diabète, AVC ischémique, croissance de l'infarctus, microangiopathie, thrombectomie mécanique, recanalisation, reperfusion.