



HAL
open science

Intérêt du dosage des D-dimères comme marqueur pronostique de l'infarctus cérébral du sujet jeune après procédure de revascularisation

Julia Loeillot

► **To cite this version:**

Julia Loeillot. Intérêt du dosage des D-dimères comme marqueur pronostique de l'infarctus cérébral du sujet jeune après procédure de revascularisation. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03537837

HAL Id: dumas-03537837

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03537837v1>

Submitted on 20 Jan 2022

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année Universitaire 2020-2021

N° de thèse: 2021 – 186

**Intérêt du dosage des D-dimères comme marqueur pronostique de l'infarctus cérébral
du sujet jeune après procédure de revascularisation**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE : NEUROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 14 octobre 2021 à 16h

Par Julia LOEILLOT

Le Président de jury : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Les juges :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY,

Monsieur le Professeur Jean Marc CONSTANS,

Madame la Professeure Marie Antoinette SEVESTRE.

Le directeur de thèse : Le Docteur Audrey ARNOUX-COURSELLE.

A mon maitre

Monsieur le Professeur Olivier Godefroy

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, pour votre disponibilité et vos suggestions si précieuses dans ce travail.

Je vous exprime ma profonde gratitude pour votre encadrement au cours de l'internat ainsi que vos enseignements. C'est un honneur de continuer à me former auprès de vous dans cette belle spécialité qu'est la neurologie.

Veillez croire en ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A mon maitre

Monsieur le Professeur Jean Marc Constans

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Faces

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury et de critiquer mon travail de thèse.

Ainsi que pour les connaissances que vous m'avez apportées dans le domaine de la neuro-radiologie, en particulier lors des staffs.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et ma gratitude.

A mon maître

Madame la Professeure Marie Antoinette Sevestre

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine vasculaire

Chef du Service de Médecine Vasculaire

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury et d'évaluer mon travail de thèse.

Veillez croire en ma sincère gratitude et mon profond respect.

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur Audrey Arnoux Courselle

Praticien Hospitalier

Service de Neurologie Vasculaire

Merci de m'avoir confié ce sujet qui te tenait tant à cœur. Je ne te remercierai jamais assez pour ton expertise, ta gentillesse et ta bienveillance tout au long de ce projet. Travailler avec toi est un véritable plaisir.

Tu m'as inspiré par tes connaissances, ta bonne humeur et ta patience à toute épreuve envers les patients, les familles, les membres de l'équipe. Ces qualités j'espère les reproduire dans mon futur exercice.

Sois assurée de ma reconnaissance sincère et de toute ma sympathie.

Aux neurologues du CHU d'Amiens,

Le Docteur Lamy Chantal, je vous remercie sincèrement pour votre participation au recueil de données dans ce travail. Votre implication et votre rigueur dans la prise en charge de chaque patient sont une véritable source d'inspiration.

Le Docteur Canaple Sandrine, vos connaissances et votre expertise clinique sont exemplaires.

Le Docteur Leclercq Claire, je te remercie pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Le Docteur Wiener Emmanuel, tu m'as appris que l'on devait exiger le meilleur de soi-même quel que soit le jour de la semaine et quel que soit l'heure de la journée.

Le Docteur Perron Alexandre, j'ai fait mes premiers pas dans la neurologie en tant qu'externe à tes côtés. Ton implication dans la formation des externes et des internes est précieuse.

Le Docteur Masmoudi-Champagne Ines, je te remercie pour ton esprit d'équipe et ta bonne humeur. Tes lumières en biostatistiques ont été précieuses dans ce travail.

Le Docteur Barbay Mélanie, avec toi la médecine est amusante, merci pour ton originalité.

Le Docteur Andriuta Daniela, ta spontanéité et ton dynamisme sont motivants !

Le Docteur Thibault William, j'admire ta curiosité permanente et ta capacité à rendre toute chose intéressante. Merci pour tout ce que tu m'as appris, et notamment tes partages musicaux !

Le Docteur Tir Melissa, la finesse de votre examen clinique et votre empathie envers les patient sont un véritable modèle.

Le Docteur Pottecher Felix, je vous remercie pour votre enthousiasme !

Le Docteur Al Khedr, je vous remercie pour votre bienveillance.

Le Professeur Szurhaj William, Le Docteur Perin Bertille, Le Docteur Merle Philippe Edouard, Le Docteur Chen Simone, Le Docteur Mercier-Bryczman Mélodie. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la neurophysiologie clinique, vos enseignements sont très formateurs.

A l'ensemble des infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, technicien(n)e(s), assistantes sociales : vos connaissances, vos conseils et votre travail sont indispensables à la formation d'un médecin.

A mes parents, Maman merci de m'avoir transmis ton sens de l'écoute, Papa de m'avoir appris à ne pas perdre son sang-froid. Votre soutien tout au long de ces années m'a été essentiel, merci de m'avoir offert la possibilité de réaliser ces études et d'atteindre mes objectifs, et pour tous les moments de ressourcement qui m'ont été indispensables. Je vous aime.

A mon frère, Hugo, malgré ta discrétion tu as toujours été présent et attentif, tu as su me redonner le sourire dans les moments difficiles. Sois assuré que j'en ferai autant pour toi.

A mes grands-parents, merci pour votre présence et votre bienveillance tout au long de ce cursus. Merci à toi Mamy de m'avoir fait découvrir petite les livres « sur le corps humain », cela n'a pas été sans conséquence ! Papy, merci pour ta générosité et tes conversations toujours enrichissantes, j'aimerais être aussi cultivée ! A ma grand-mère Denise qui nous a déjà quitté.

A mes oncles, tantes et cousins (tous !). En particulier Benoit, Paul, Théo, Laura, Nadège, Claude, Sandrine, Damien, Emma, Lily et Liam. Merci pour ces instants chaleureux en famille.

A ma belle-famille : Philippe, Valérie et Gaele, merci pour votre soutien et votre générosité.

A mes amis d'enfance : Bérénice, ma chérie ! tu es la personne avec qui il m'est arrivé les aventures les plus improbables et avec qui j'ai partagé les plus grand fous-rires, merci de ta présence constante et ton soutien, je suis tellement fière de t'avoir comme amie. Florian, merci pour ton amitié fidèle, ta patience, ton humour, ton soutien durant les moments compliqués m'a été d'une grande aide, et tous les petits souvenirs que tu ramènes à chacun de tes voyages ! ton amitié m'est si précieuse.

A mes amis d'Amiens : Camille, merci pour ta gentillesse, ton écoute et ta patience, car on sait que tu m'as beaucoup écoutée me plaindre ! ta présence dans mes grands moments d'hésitation m'a été d'une grande aide pour ne pas dire indispensable, tu as toute ma confiance. Cécile, tu es une des rares personnes à m'avoir envoyée promener dans les moments de stress et vraiment je t'en remercie ! J'admire vraiment ta force de caractère et ta douceur pourtant si présente ... Promis un jour je répondrai dans un délai raisonnable à tes SMS. Claire, merci d'être aussi petite que moi, c'est toujours agréable de faire un footing en papotant sans s'esouffler ! merci pour ton écoute et ta gentillesse, mon petit Tirelipimpom ! Et Jean-Benoît, Sylvain, Florence, Lucie, Thomas. L, Mathilde, Thomas. P, Jérôme, Juliette, Romain, Paul : des grosses galères aux fous-rires, votre présence m'a été indispensable.

A mes co-interne de promo : Alexis merci pour ta gentillesse et ton sens de l'humour (je serai toujours bon public !). Lydia (oui, tu es merveilleuse ! il fallait que je le mentionne) les discussions avec toi sont toujours très enrichissantes. Eva merci pour tous ces fou-rire depuis la PACES !

A mes autres (anciens et nouveaux) co-interne, Mickael, Elisa, Clara, Jeanne, Fred, Carole, Claire, Bryan, Ismael, Cherifa, Pierre Andrea, Valentine, Cédric, Niles. Merci pour votre esprit d'équipe et votre bonne humeur même dans les moments difficiles.

A Maxime Leroy, mon professeur de batterie, merci pour ces moments d'évasion qui ont rythmé mon quotidien !

A Monsieur Emmanuel Pouyat, mon ancien professeur de SVT du lycée, qui m'a fait aimer les sciences naturelles et m'a donné envie de poursuivre dans cette voie.

Au Docteur Roos-Weil Richard, qui m'a tout simplement donné envie de choisir la neurologie.

A Cédric, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien inconditionnel durant toutes ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir supportée dans les moments difficiles et dans mes projets parfois farfelu ! Tu es mon principal pilier.

Table des matières.

I.	INTRODUCTION	12
A.	Contexte épidémiologique.....	12
B.	Facteurs pronostiques.....	12
C.	Intérêt et physiopathologie des biomarqueurs de la coagulation.....	15
D.	Objectifs de l'étude.....	17
II.	MATERIEL ET METHODE	17
A.	Population.....	17
B.	Définition des critères de jugement	18
C.	Analyse en sous-groupe chez les patients traités par thrombectomie.....	19
D.	Recueil de données	19
E.	Tests statistiques	20
III.	RESULTATS	20
A.	Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de la population	20
B.	Etude de corrélation entre le score mRS à 3-6 mois et les variables d'étude.....	22
C.	Etude de corrélation entre le score NIHSS à 3-6 mois et les variables d'étude.....	25
D.	Analyse en sous-groupe chez les patients traités par thrombectomie.....	26
IV.	DISCUSSION	28
A.	Principaux résultats de notre étude.....	28
B.	Limites et points forts de notre étude.....	31
C.	Les perspectives.....	34
V.	CONCLUSION	35
VI.	ANNEXES	36
A.	Annexe 1 : la fibrinolyse	36
B.	Annexe 2 : échelle de Rankin modifiée	37

C. Annexe 3 : score NIHSS38

VII. VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 39

ABBREVIATIONS :

IC : infarctus cérébraux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CRP : protéine C-réactive

IMC : indice de masse corporelle

MPR : médecine physique et réadaptative

mRS : modified Rankin Scale

OR : odds ratio

PAS : pression artérielle systolique

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

T3 : hormone thyroïdienne triiodothyronine

TICI : Trombolysis In Cerebral Infarction

USINV : unité de soins intensifs de neurologie vasculaire

I. INTRODUCTION

A. Contexte épidémiologique

En France, les infarctus cérébraux (IC) constituent un véritable enjeu de santé publique et représentent environ 150 000 cas par an, dont environ 85% sont d'origine ischémique [1]. Il s'agit de la première cause de mortalité chez la femme et de la troisième cause de mortalité après les cancers et les maladies cardiovasculaires. C'est également la première cause de handicap acquis de l'adulte et la deuxième cause de déclin intellectuel [2]. On estime qu'après un IC, 40% des patients gardent des séquelles importantes. Les patients jeunes de moins de 65 ans sont concernés dans ¼ des cas et 10% des patients ont moins de 45 ans [3]. Les données sur l'épidémiologie des IC du sujet jeune restent hétérogènes dans la littérature. Une revue systématique de la littérature a tenté de déterminer l'incidence des IC chez les sujets de moins de 45 ans, les résultats ont mis en évidence des taux d'incidence standardisés allant de 6.14/10 000 à 48.51/100 000 [4]. Ces chiffres soulignent donc que l'IC du sujet jeune et les conséquences du handicap constituent une problématique fréquente. En effet, l'impact économique n'est pas négligeable, dans une revue de la littérature de 2007, il est établi qu'en France les dépenses liées aux soins après l'IC représenteraient environ 65% du coût de la prise en charge [5]. Chez ces sujets d'âge jeune, la reprise de l'activité professionnelle est donc une problématique majeure, d'où un intérêt marqué pour la recherche de facteurs pronostiques de la récupération.

B. Facteurs pronostiques

Tout d'abord, le déficit clinique secondaire à l'IC est directement lié au pronostic fonctionnel et donc à la reprise de l'activité professionnelle. C'est le cas d'une étude réalisée entre 2005 et 2007, chez des patients pris en charge en service de médecine physique et réadaptative (MPR) après leur IC, où les facteurs pronostiques identifiés comme péjoratifs pour une reprise professionnelle étaient la gravité des séquelles fonctionnelles et l'existence de troubles du langage [6]. Cependant, une évaluation clinique des déficits n'est pas suffisante pour apprécier le pronostic fonctionnel. Par exemple, un déficit langagier ou moteur affectent simultanément d'autres fonctions qui leurs sont indissociables et sont déterminantes dans l'évaluation de la récupération après un IC. Des échelles d'évaluation clinique ont permis une approche plus globale. Le score NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) [7] est reconnu depuis 1989 comme facteur pronostique majeur après un IC. En effet, une élévation du score NIHSS à la phase aiguë prédit une récupération clinique de moins bon pronostic. D'autres échelles ont été déterminées dans le but d'évaluer le pronostic après un IC : l'échelle de Rankin modifiée

(*modified Rankin Scale* ou mRS), l'indice de Barthel (BI) et le *Stroke Impact Scale* (SIS). Cependant, une étude suggère qu'à ce jour il n'existe pas d'évaluation unique capable de prévoir toutes les dimensions du rétablissement et de l'invalidité après un IC, et qu'une mesure composite de plusieurs échelles semble utile [8]. Ces résultats soulignent donc les limites de la clinique dans l'appréciation du pronostic de récupération après un IC.

Par ailleurs, le traitement de l'IC tient une place importante dans le pronostic de récupération. La thrombolyse intra-veineuse par Alteplase-rt-PA (Actilyse®) et la thrombectomie mécanique sont à l'heure actuelle les seuls traitements spécifiques, en dehors de l'aspirine, validés pour la prise en charge en phase aiguë de l'ischémie cérébrale [9] [10]. Son efficacité lors d'une administration précoce sur la réduction des symptômes à trois mois de l'IC ischémique a été démontrée [11]. Par la suite, d'autres études ont confirmé que l'administration de l'Alteplase-rt-PA dans les 4h30 suivant le début des symptômes d'infarctus apportait un bénéfice fonctionnel [12]. Une étude plus récente sur 279 patients ayant présenté un infarctus cérébral, recrutés entre 2007 et 2013, a montré l'influence du traitement par thrombolyse sur la reprise de l'activité professionnelle. Cette étude a prouvé que le fait de bénéficier d'un traitement par thrombolyse était un facteur prédictif indépendant du retour à un emploi à temps plein [13]. Concernant la thrombectomie, en 2015, l'étude MR CLEAN (*Multi center Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands*) [14] [15] a montré que l'ajout de la thrombectomie mécanique au traitement par thrombolyse, lorsqu'il existait une occlusion artérielle proximale intra-crânienne, améliorait le pronostic fonctionnel des patients après l'IC.

De plus, l'étiologie de l'IC semble jouer un rôle dans le pronostic. Plusieurs études ont montré que parmi les patients ayant présenté un IC, ceux de type lacunaire présentaient un meilleur pronostic fonctionnel à long terme [16]. C'est notamment le cas de cette étude de 2004 réalisée sur 356 patients ayant présenté un IC, dont les étiologies étaient réparties selon la classification TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) [17], et qui a montré que le score de Rankin déterminé à la sortie d'hospitalisation puis à 6 mois était meilleur pour les infarctus de type lacunaires comparativement aux autres causes [18]. Cette relation s'explique en partie par le faible volume de ces infarctus et par leur localisation épargnant plus souvent le cortex.

De la même manière, les résultats d'imagerie constituent une donnée intéressante dans l'évaluation du pronostic. En effet, si la relation entre le volume de l'infarctus et l'importance du déficit est évidente (puisque'il reflète la région cérébrale ischémisée) la question peut se poser à la phase aiguë quant à l'interprétation de l'imagerie en séquence de diffusion à l'IRM dans le pronostic de récupération. En effet, la zone de pénombre, correspondant à la différence entre la

région cérébrale hypoperfusée et la zone déjà infarctée, constitue tout l'enjeu thérapeutique à la phase aiguë de l'IC [19] (**Figure1**). Une étude s'est intéressée à la valeur pronostique de l'imagerie en comparant la taille de la lésion entre séquence de perfusion et séquence de diffusion en IRM à phase aiguë de l'IC. Il a été mis en évidence que cette différence de taille entre les deux séquences apportait une précision pour prédire la taille de la lésion sur une imagerie de suivi et prédire les résultats cliniques. Plus récemment, une étude s'est intéressée à l'apport de l'imagerie dans la précision du pronostic chez les patients ayant présenté un IC traité par procédure de vascularisation (thrombolyse et/ou thrombectomie). Pour cela les auteurs ont introduit les données de l'imagerie dans un modèle de prévision clinique du pronostic, les résultats ont montré que les données de l'imagerie n'amélioraient pas la précision du pronostic chez ces patients et que l'amélioration clinique restait le meilleur indicateur [20]. D'autres études sont en cours afin d'exploiter les données de l'imagerie dans le pronostic post-IC.

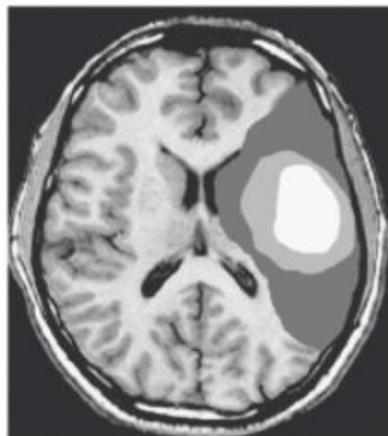


Figure1 : Schéma de la zone de pénombre ischémique. En gris foncé, est représentée la zone cérébrale dont l'hémodynamique est perturbée ; en blanc, est représentée la zone cérébrale ischémisée ; en gris clair la zone de pénombre ischémique.

Depuis plusieurs années, la recherche de biomarqueur prédictif du pronostic dans la pathologie neurovasculaire est devenue prépondérante. Par exemple, une étude a montré que l'augmentation de la titine urinaire, protéine du muscle intervenant dans l'assemblage des sarcomères, après un IC était associée à une moindre récupération à la sortie d'hospitalisation [21]. De même, il a été démontré que de faibles valeurs de l'hormone thyroïdienne triiodothyronine (T3) chez les patients victimes d'un IC était un marqueur efficace de mauvais pronostic fonctionnel et de risque de mortalité globale plus élevé [22]. Par ailleurs, l'intérêt des biomarqueurs de

l'inflammation (leucocytes, polynucléaires neutrophiles) a été suggéré dans une étude rétrospective portant sur 208 patients traités par thrombolyse [23]. Cette étude démontre que des niveaux accrus de biomarqueurs inflammatoires sont indépendamment associés à de mauvais résultats fonctionnels, évalués par le score de Rankin à 3 mois. Enfin, des études sont encore en cours concernant l'intérêt de nouveaux biomarqueurs (*Glial Fibrillary Acidic Protein* ou GFAP, *Mast Cell Expressed Membrane Protein 1* ou MCEMP1) prédictifs du pronostic post IC, mais dont le dosage n'est pas généralisé en pratique courante [24] [25].

C. Intérêt et physiopathologie des biomarqueurs de la coagulation

Les biomarqueurs de la coagulation et l'activation plaquettaire occupent également une place importante dans la recherche. En effet sur le plan physiopathologique, les D-dimères correspondent au produit de dégradation de la fibrine, leur élévation reflète ainsi une fibrinolyse excessive médiée par la plasmine traduisant une activation de la coagulation quelle qu'en soit la cause (événement thrombo-embolique aigu, inflammation, infection, cancer). Les mécanismes physiopathologiques de la fibrinolyse ont été schématisés en **Annexe 1** [26].

Différentes études ont suggéré une relation entre le taux de D-dimères et certaines étiologies d'infarctus cérébral, c'est le cas notamment des IC d'origine cardio-embolique pour lesquels les taux plasmatiques de D-dimères étaient plus élevés comparativement aux autres étiologies [27]. Il a même été démontré que la présence de taux faibles de D-dimères au cours des premières heures de l'IC rendaient une origine cardio-embolique improbable [28]. Le mécanisme physiopathologique sous-tendu par ces études supposait une relation entre le taux de D-dimères et le risque de formation de thrombus dans l'oreillette gauche ou le ventricule gauche : il y avait davantage de risque de formation de thrombus intra-cardiaque si le taux de D-dimères était élevé [29]. Il a été démontré que les patients présentant un infarctus d'origine cardio-embolique liée à une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire non valvulaire, avaient un taux plasmatique de D-dimères dosé à l'admission qui était corrélé au volume de l'infarctus et au résultat fonctionnel [30].

Ainsi, des précédentes études ont exploré cette possible relation entre les D-dimères et le pronostic de récupération. C'est le cas d'une étude de 2006 qui a démontré une relation positive entre le taux de D-dimères et le risque de dégradation clinique précoce après un IC [31], cependant cette étude ne portait que sur les IC non traités par thrombolyse. En revanche, d'autres études ont démontré l'absence de corrélation entre le taux de D-dimères et le taux de mortalité, ou le taux de récurrence d'IC. Néanmoins, leurs résultats suggéraient une relation avec le pronostic de récupération mesuré par le score de Rankin [32] [33]. Plus récemment, des travaux se sont intéressés au dosage combiné du CD62p (protéine de type sélectine exprimée à

la surface des plaquettes) et des D-dimères dans l'évaluation de la gravité et du pronostic à trois mois chez les patients ayant présenté un IC d'origine thrombotique [34] . Pour cela, les auteurs ont recruté 268 patients ayant présenté un infarctus cérébral entre février 2015 et février 2019, et les ont classés en trois catégories (léger, modéré, sévère) en fonction du score NIHSS. Les résultats de cette étude montraient que les taux de CD62p et de D-dimères étaient significativement plus élevés chez les patients de la catégorie sévère, et qu'ils constituaient des facteurs de risque indépendants de mauvais pronostic post-IC. Ces résultats étaient concordants avec ceux d'une autre étude qui s'intéressait à la valeur pronostique durant l'hospitalisation et à plus long terme (3, 6 et 12 mois) du dosage combiné des D-dimères et de la numération plaquettaire chez les patients ayant présenté un IC. La combinaison du niveau de D-dimères et de la numération plaquettaire avait également une valeur pronostique significative sur l'aggravation neurologique aigüe, la mortalité hospitalière, la récupération à la sortie et à long terme [35]. Enfin, une étude chinoise a montré récemment que l'élévation des D-dimères constituait un facteur de risque de réocclusion après une thrombectomie chez les patients ayant présenté un IC [36]. Cependant, peu d'études sont disponibles concernant l'intérêt du dosage des D-dimères et leur lien éventuel avec le taux de recanalisation et donc le pronostic fonctionnel après un infarctus cérébral. En cardiologie, les résultats semblent encourageants quant à la valeur pronostique des D-dimères après procédure de revascularisation dans les coronaropathies [37]. Par analogie avec la pathologie cardiaque, il nous a donc paru intéressant d'utiliser ce biomarqueur simple et disponible en pratique courante, et qui pourrait être le reflet du degré de recanalisation chez les patients présentant un infarctus cérébral traité par procédure de revascularisation, et permettant donc d'être utilisé comme biomarqueur pronostique de la récupération.

La mise en évidence d'une telle relation avec le degré de récupération permettrait, chez cette population de patients jeunes, pour la plupart encore en activité, une optimisation de la prise en charge en phase aigüe, une meilleure anticipation des complications et par conséquent une meilleure orientation du patient dans une structure de rééducation afin de favoriser la reprise professionnelle ultérieure, entre autre.

D. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de rechercher une relation entre le pronostic évalué par le score de Rankin modifié à 3-6 mois des patients de moins de 65 ans ayant présenté un IC ischémique traité par procédure de revascularisation (thrombolyse et/ou thrombectomie) et le taux de D-dimères.

L'objectif secondaire était de rechercher une relation entre le taux des D-dimères et le score NIHSS à 3-6 mois, reflet de la récupération clinique, chez ces mêmes patients.

Enfin, une analyse en sous-groupe des patients traités par thrombectomie, avec ou sans thrombolyse complémentaire, a été réalisée afin de rechercher s'il existe une corrélation entre le taux de D-dimères et le degré de récupération évalué par la différence de score NIHSS entre l'entrée et la sortie.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population

Nous avons inclus un total de 102 patients issus d'une cohorte rétrospective de patients traités par thrombolyse et/ou thrombectomie, réalisée dans le service de neurologie vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, de janvier 2015 à décembre 2020. Les patients dont la prise en charge initiale a été réalisée dans les hôpitaux périphériques (Centre Hospitalier de l'Arrondissement de Montreuil s/mer, Abbeville, Compiègne et Saint Quentin) et qui ont été transféré au CHU d'Amiens pour la réalisation d'une thrombectomie ou pour la surveillance en unité de soins intensifs neurovasculaires (USINV) ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient les suivants : les patients âgés de 18 à 65 ans ; ayant présenté un infarctus cérébral bénéficiant d'une procédure de revascularisation par thrombolyse et/ou thrombectomie ; et dont le dosage des D-dimères a été effectué durant leur séjour. Nous avons exclu de notre étude les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans ; les patients pour lesquels nous ne disposions pas du dosage des D-dimères ni du score mRS à 3 à 6 mois ; les patients s'opposant à ce que les données personnelles soient utilisées dans le cadre de la recherche. Le diagramme de flux a été représenté **figure 2**.

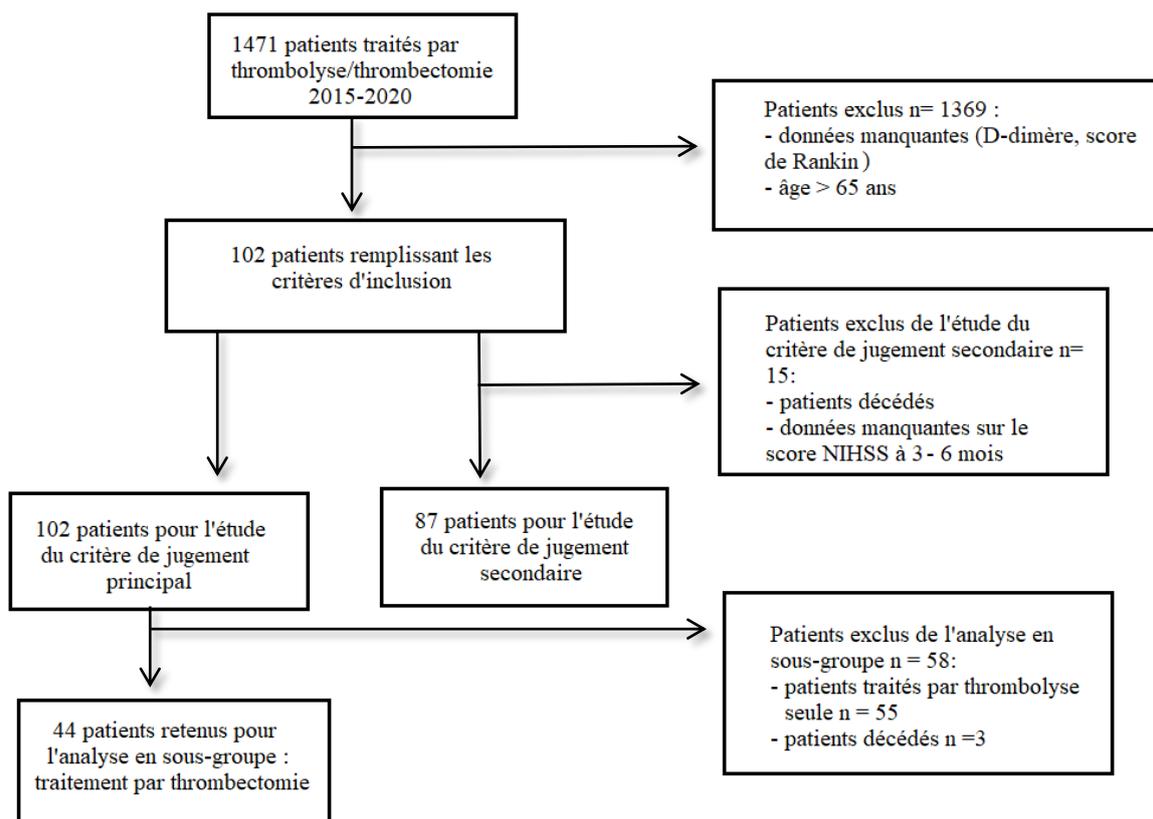


Figure2. Diagramme de flux.

B. Définition des critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation du score de Rankin modifié (mRS) (**Annexe 2**) lors de la consultation de suivi entre 3 et 6 mois après l'évènement ischémique. Celui-ci a été évalué sur les 102 patients. Compte tenu de la taille de notre échantillon de population, nous avons fait le choix de dichotomiser le score mRS en deux niveaux à partir d'un seuil fréquemment retrouvé dans la littérature [38] : un premier niveau considéré comme de bon pronostic lorsque le score mRS était inférieur ou égal à 3 (comprenant les scores mRS 0, 1, 2 ou 3), et un deuxième niveau considéré comme de mauvais pronostic lorsque le score mRS était strictement supérieur à 3 (comportant les mRS 4, 5 ou 6).

Le critère de jugement secondaire était l'évaluation du score NIHSS (**Annexe 3**) lors d'une consultation de suivi entre 3 et 6 mois après l'hospitalisation. Nous avons exclu de cette analyse les patients décédés, en raison de l'impossibilité d'interpréter le score NIHSS dans cette situation, ainsi que les patients pour lesquels nous ne disposions pas du score NIHSS à l'entrée ou du score NIHSS à 3-6 mois. Cette analyse a donc été réalisée sur 87 patients.

C. Analyse en sous-groupe chez les patients traités par thrombectomie

Nous avons effectué une analyse spécifique du taux de D-dimères sur les patients traités par thrombectomie comprenant les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie seule ou associée à une thrombolyse.

Pour cela, nous avons utilisé comme critère de jugement la différence entre le score NIHSS d'entrée et le score NIHSS de sortie (soit $\Delta\text{NIHSS} = \text{NIHSS d'entrée} - \text{NIHSS de sortie}$), permettant d'apprécier la récupération clinique du patient entre l'entrée dans le service et sa sortie.

D. Recueil de données

Le recueil de données cliniques a été établi selon le protocole systématique de tout patient entré en USINV [39], à partir des dossiers médicaux des patients du CHU d'Amiens et des hôpitaux périphériques.

Les variables suivantes ont été recueillies :

- les facteurs de risque cardiovasculaires : âge ; sexe ; tabagisme actif ou sevré depuis moins d'un mois ; consommation excessive d'alcool (supérieure à deux verres par jour); poids, IMC (surpoids 25-30 kg/m²; obésité >30 kg/m²), dyslipidémie (triglycérides >1.5g/L ; cholestérol total > 2g/L ; HDL > 0.85 g/L ; LDL > 1.88 g/L), hypertension artérielle (PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg documentée antérieurement ou constatée au monitoring tensionnel durant l'hospitalisation), diabète.
- les variables cliniques : la valeur du score NIHSS à l'entrée puis à la sortie d'hospitalisation ; la valeur du score mRS à la sortie d'hospitalisation. Les valeurs des scores mRS et NIHSS entre 3 et 6 mois après l'hospitalisation ont été recueillis sur les courriers de consultation de suivi systématique.
- les variables biologiques : dosage durant l'hospitalisation des D-dimères, du fibrinogène, de la Protéine C-réactive (CRP), de la troponine. A noter que le dosage des D-dimères réalisé au CHU d'Amiens utilisait un test immunoturbidimétrique sur particules, sur des automates de coagulation.
- les variables relatives à la procédure de revascularisation à la phase aigüe : réalisation d'une thrombolyse seule, d'une thrombectomie, ou d'une thrombolyse puis d'une thrombectomie.

E. Tests statistiques

Une analyse de corrélation bivariée non paramétrique de Spearman a été utilisée pour étudier la relation entre le score mRS dichotomisé au seuil de bon pronostic (score mRS ≤ 3 ou >3). Concernant le critère de jugement secondaire, une analyse de corrélation bivariée de Pearson a permis d'étudier le lien entre le score NIHSS à 3 mois et les différentes variables cliniques, biologiques et radiologiques.

Les variables explicatives significatives ayant une valeur de $p < 0.05$ en analyse bivariée ont été sélectionnées et soumises à une étape complémentaire en analyse multivariée avec une régression logistique et linéaire respectivement pour le critère de jugement principal et secondaire.

Enfin, concernant l'analyse en sous-groupe des patients traités par thrombectomie, la recherche d'une corrélation entre le Δ NIHSS et les variables explicatives a été étudiée à l'aide d'un test de corrélation de Pearson. Une analyse multivariée complémentaire sur les valeurs significatives ($p < 0.05$) avec une régression linéaire a été appliquée.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de la population

Nous avons inclus dans notre étude un total de 102 patients, l'âge moyen était de 45 ans, le score NIHSS moyen à l'entrée était de 8.91, à trois mois le score NIHSS moyen était de 2.87. Au total, 55 patients ont été traités par thrombolyse seule, 17 patients traités par thrombectomie seule et 30 patients ont bénéficié des deux traitements. Soixante-neuf patients avaient un dosage positif des D-dimères, le dosage moyen des D-dimères avait lieu à 2.1 jours après le début de l'hospitalisation. Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques de la population d'étude ont été détaillées dans le **Tableau 1**.

Patients (N= 102)		
	Pourcentage	Nombre
Homme	49	50
Dyslipidémie	17.6	18
Surpoids/obésité	35.3	36
Tabac	48	49
Ethylisme	9.8	10
Diabète	5.9	6
Hypertension artérielle	26.5	27
Moyenne [min-max]		
Age	45.70 [19-65]	
IMC*	27.30 [17-49]	
Caractéristiques biologiques		
	Pourcentage	Nombre
Positivité D-dimères	67.6	69
Positivité CRP	46.1	47
Positivité fibrinogène	36.3	37
Troponine	9.8	10
Moyenne [min-max]		
Valeur D-dimères (µg/mL)	2.1987 [0 -35]	
Valeur CRP (mg/L)	10.505 [0 -166.7]	
Valeur fibrinogène (g/L)	3.356 [0 -7.9]	
Délai moyen du dosage des D-dimères (jours)	2.1 [0-23]	

Traitement		
	Pourcentage	Nombre
Thrombolyse	83.3	55
Thrombectomie	46.1	17
Thrombolyse et thrombectomie	29.4	30
Caractéristiques cliniques		
Moyenne [min-max]		
NIHSS à l'entrée	8.91 [0-29]	
NIHSS à la sortie	4.60 [0-42]	
Rankin modifié à la sortie	2.05 [0-6]	
Rankin modifié à 3 mois	1.73 [0-6]	
NIHSS à 3 mois	2.87 [0-42]	

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude. Résultats exprimés en moyenne ou en pourcentages. *IMC : indice de masse corporelle.

B. Etude de corrélation entre le score mRS à 3-6 mois et les variables d'étude

Après analyse de corrélation non paramétrique de Spearman, les variables d'étude qui étaient associées de façon significative au mRS dichotomisé à 3-6 mois étaient la valeur des D-dimères ($p=0.049$), le score NIHSS à l'entrée ($p=0.000$), la valeur du fibrinogène ($p=0.031$), la thrombectomie (0.001), la thrombolyse associée à la thrombectomie (0.003). Les résultats ont été synthétisés dans le **Tableau 2**.

	Coefficient de cor- rélation	P ($\alpha=0.05$)
Valeur des D-dimères	0.195	0.049
Score NIHSS d'entrée	0.472	0.000
Sexe	0.100	0.318
Age	0.142	0.154
Dyslipidémie	-0.123	0.219
Surpoids	-0.048	0.662
Tabac	0.035	0.730
Ethylisme	0.004	0.968
Diabète non insulino-dépendant	-0.89	0.376
Hypertension artérielle	0.151	0.129
Valeur de CRP	0.070	0.482
Valeur du fibrinogène	4.646	0.031
Troponine	0.122	0.227
Traitement par thrombolyse	-0.083	0.410
Traitement par thrombectomie	0.330	0.001
Traitement par thrombolyse et thrombecto- mie	0.294	0.003

Tableau 2 : analyse bivariée avec test de corrélation de Spearman entre le score mRS dichotomisé à 3-6 mois et les variables étudiées. α : risque alpha 5%.

Après régression logistique des facteurs significatifs ainsi obtenus, deux variables apparaissent comme corrélées de façon significative à un score mRS de mauvais pronostic à 3-6 mois et étaient les suivantes :

- La valeur des D-dimères avec un OR (*odds ratio*) à 1.424 ; IC95% [1.003-2.020] ; $p < 0.048$
- Le score NIHSS à l'entrée avec un OR à 1.169 ; IC95% [1.048-1.304] ; $p < 0.005$

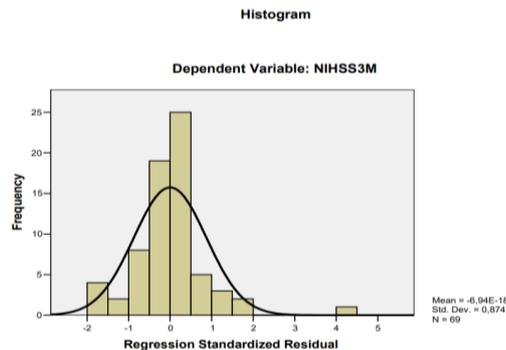
Ces résultats suggéraient donc une corrélation positive entre le taux de D-dimères à la phase aiguë et un score mRS de mauvais pronostic à 3-6 mois, indépendamment du score NIHSS à l'entrée. La régression logistique sur les variables ayant des valeurs significatives a été résumée dans le **Tableau 3**.

	OR*	IC 95%	P ($\alpha=0.05$)
Valeur des D-dimères	1.424	[1.003-2.020]	0.048
NIHSS à l'entrée	1.169	[1.048-1.304]	0.005
Valeur du fibrinogène	1.234	[0.674-2.260]	0.496
Traitement par thrombectomie	0.293	[0.031-2.764]	0.284
Traitement par thrombolyse et thrombectomie	5.293	[0.573-49.918]	0.142

Tableau 3. Régression logistique des variables présentant une corrélation significative avec le score mRS à 3-6 mois lors de l'analyse bivariée. **odds ratio*.

C. Etude de corrélation entre le score NIHSS à 3-6 mois et les variables d'étude.

Concernant le critère de jugement secondaire à savoir, la valeur du score NIHSS à 3 mois, une analyse de variance par le test ANOVA a été réalisée permettant de décrire une distribution suivant une loi normale **Graphique 1**. Nous avons réalisé une première analyse bivariée avec un test de corrélation de Pearson, puis une analyse multivariée des résultats significatifs avec une régression linéaire.



Graphique 1 : répartition gaussienne du score NIHSS à 3-6 mois, suivant une loi normale.

Après analyse de corrélation de Pearson, il était mis en évidence une corrélation significative entre le score NIHSS à 3-6 mois et la valeur du dosage des D-dimères ($p=0.00$), la valeur du dosage du fibrinogène ($p=0.00$), le score NIHSS d'entrée ($p=0.00$), le traitement par thrombectomie ($p=0.010$). Les premiers résultats en analyse bivariée ont été synthétisés dans le **Tableau 4**.

	Coefficient de corrélation	P ($\alpha=0.05$)
Age	0.163	0.065
Valeur des D-dimères	0.714	0.00
Valeur du fibrinogène	0.369	0.00
NIHSS d'entrée	0.450	0.00
Traitement par thrombectomie	0.319	0.001

Tableau 4. Analyse bivariée avec test de corrélation de Pearson entre le score NIHSS à 3-6 mois et les variables d'étude.

Après avoir soumis les variables significatives ainsi obtenues à une régression linéaire complémentaire, l'analyse mettait en évidence une corrélation positive et significative entre les score NIHSS à 3-6 mois et la valeur des D-dimères ($p=0.00$), la valeur du fibrinogène ($p=0.001$) et le score NIHSS à l'entrée ($p=0.005$). Les résultats ont été synthétisés dans le

Tableau 5.

	Coefficient de cor- rélation	R²	P ($\alpha=0.05$)
Age	0.081		0.254
Valeur des D-dimères	0.594	0.510	0
Valeur du fibrinogène	0.232	0.080	0.001
NIHSS d'entrée	0.221	0.046	0.005
Traitement par thrombectomie	0.070		0.357

Tableau 5. Régression linéaire sur les variables présentant une corrélation significative avec le score NIHSS à 3-6 mois lors de l'analyse bivariée

D. Analyse en sous-groupe chez les patients traités par thrombectomie

Pour les 44 patients traités par thrombectomie, nous avons effectué une première analyse bi-variée avec un test de corrélation de Pearson. Les résultats ont été synthétisés dans le **Tableau 6.**

	Coefficient de corrélation	P ($\alpha=0.05$)
Sexe	-0.131	0.380
Age	-0.191	0.200
Dyslipidémie	0.146	0.328
Surpoids	-0.018	0.211
Tabac	0.042	0.777
Ethylisme	0.007	0.964
Diabète non insulino dépendant	0.110	0.460
Hypertension artérielle	-0.040	0.788
Valeur des D-dimères	-0.513	0.000
Valeur de la CRP	0.130	0.383
Valeur du fibrinogène	-0.298	0.050
Troponine	0.247	0.097
NIHSS à l'entrée	0.282	0.055

Tableau 6. Analyse bivariée avec test de corrélation de Pearson entre le Δ NIHSS et les variables explicatives.

Les résultats ont mis en évidence une corrélation négative et significative entre le Δ NIHSS et la valeur des D-dimères et du fibrinogène. Ces résultats ont ensuite été soumis à l'analyse de régression linéaire complémentaire révélant que le Δ NIHSS diminuait lorsque la valeur des D-dimères augmentait (la valeur du coefficient de corrélation était -0.516, le coefficient de détermination R^2 était 0.226, $p = 0.000$). En d'autres termes, la valeur des D-dimères augmentait de façon significative lorsque le Δ NIHSS diminuait, c'est-à-dire lorsque les patients s'aggravaient (Δ NIHSS négatif) ou présentaient une faible amélioration clinique (Δ NIHSS faible).

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats de notre étude

Notre étude a mis en évidence une corrélation significative entre l'élévation du taux de D-dimères et un pronostic fonctionnel altéré chez les patients jeunes ayant présenté un infarctus traité par procédure de revascularisation. En effet, nous avons montré par cette étude qu'une élévation du taux de D-dimères dosé précocement après l'infarctus était corrélée de façon significative à un score mRS de mauvais pronostic lors de l'évaluation clinique à distance, entre 3 et 6 mois après l'IC. Nous avons supposé que ce lien ainsi mis en évidence, entre l'altération du pronostic et l'élévation des D-dimères, était un reflet de l'efficacité de la revascularisation par thrombolyse et/ou thrombectomie. En d'autres termes, que l'élévation des D-dimères témoignerait d'une moindre efficacité du traitement par revascularisation. Cette hypothèse semblait être confortée par les résultats sur le critère de jugement secondaire puisque notre étude suggérait une corrélation positive entre l'élévation du taux de D-dimères et le score NIHSS à 3-6 mois. Par ailleurs, nous avons observé une corrélation à la limite de la significativité entre le score NIHSS d'entrée et le Δ NIHSS, toutefois nous avons supposé que cette corrélation était en partie artéfactuelle car les patients présentant un faible score NIHSS initial avaient une marge d'amélioration plus faible. Une corrélation entre le taux de D-dimères et la qualité de la reperméabilisation chez les patients traités par thrombectomie était suggérée d'après les résultats de notre analyse en sous-groupe. En effet, les résultats de cette analyse chez les patients traités, au moins, par thrombectomie étaient concordants avec l'analyse sur le critère de jugement principal. Nous avons mis en évidence une différence de score NIHSS entre l'entrée et la sortie plus importante chez les patients ayant un taux de D-dimères plus faible après la thrombectomie. Ce résultat suggérait que les patients présentant une différence de score faible voire négative, donc une altération clinique, avaient un taux de D-dimères et de fibrinogène plus élevé. L'un des mécanismes que nous avons évoqué afin d'expliquer ces résultats était que le taux de D-dimères reflétait la fibrinolyse naturelle, et par conséquent un taux plus faible en post procédure serait en faveur d'un meilleur résultat de la thrombectomie car refléterait une bonne ablation du thrombus, et une moindre nécessité de mise en jeu de la fibrinolyse naturelle.

Ainsi, les résultats de notre étude étaient concordants avec ceux de la littérature puisque de précédentes études ont aussi montré une relation entre des taux de D-dimères élevés et une évolution clinique défavorable, notamment chez les patients non traités par procédure de revascularisation [40][41]. En effet, peu d'études se sont intéressées au dosage des D-dimères

chez les patients traités par thrombolyse et/ou thrombectomie. C'est néanmoins le cas par exemple d'une méta-analyse de 2019 portant sur 9 études et qui a démontré que l'élévation du taux de D-dimères dosé dans les 24 heures était associée à une récurrence radiologique à 5 jours en IRM de diffusion et à un mauvais résultat fonctionnel à 30 jours et à 90 jours [42]. De même, une étude rétrospective portant sur 347 patients a montré qu'un taux plus élevé de D-dimères dosé dans les 24 H après la réalisation de la thrombolyse était significativement associé à un résultat fonctionnel péjoratif et à la survenue d'une complication hémorragique symptomatique [43]. Ces résultats sont donc concordants avec ceux obtenus dans notre population d'étude, cependant nous n'avons pas pris en compte les complications hémorragiques cérébrales. Il aurait pu être intéressant de les intégrer dans notre analyse afin de préciser le profil des patients dont le pronostic fonctionnel était défavorable.

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendaient cette augmentation du taux de D-dimères chez les patients dont le pronostic fonctionnel était défavorable demeuraient incertains jusqu'à ce jour. Un des mécanismes qui a été évoqué est que l'augmentation des taux de D-dimères reflétait la formation de thrombus dans la circulation intracérébrale ou traduisait un état d'hypercoagulabilité systémique. En effet, l'élévation des D-dimères aurait pu témoigner d'une coagulopathie ou de la formation de thrombus au niveau systémique comme au niveau cérébral [44]. Cette relation corroborait notre hypothèse initiale selon laquelle le taux de D-dimères était un reflet indirect de l'efficacité du traitement par revascularisation en traduisant la persistance d'un thrombus. A titre d'exemple, une précédente étude a démontré que l'élévation du taux de D-dimères constituait un marqueur prédictif de réocclusion après réalisation d'une thrombectomie [45]. Ceci aurait pu laisser supposer que le taux de D-dimères était également lié à la taille du thrombus intracérébral, comme c'était le cas avec les thromboses veineuses profondes [46], et que par conséquent leur élévation en post-procédure traduisait une mauvaise efficacité de la thrombolyse ou de la thrombectomie. Aussi, il aurait pu être intéressant dans notre analyse en sous-groupe de tenir compte du volume du thrombus retiré. De plus, il a été supposé que les D-dimères avaient un rôle dans l'inflammation en participant à l'activation des monocytes et donc indirectement à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [47]. La relation inverse, c'est-à-dire la perturbation de la coagulation en faveur d'un état pro-thrombotique en présence d'un syndrome inflammatoire est connue de longue date [48]. En ce sens, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique et d'un état d'hypercoagulabilité semblaient liés et les résultats de notre étude confortaient cette relation puisque nous avons mis en évidence une valeur élevée de la CRP chez la majorité de nos patients.

Par ailleurs, le lien entre le taux de D-dimères et la taille de l'infarctus était également évoqué dans la littérature : une étude a montré une corrélation positive entre le taux de D-dimères et le volume de l'infarctus à la phase aiguë de l'IC et donc indirectement à la gravité clinique et au pronostic fonctionnel évalués par le score NIHSS et le score de Rankin [49]. Dans notre étude, il aurait pu être intéressant de tenir compte du volume de l'infarctus.

Enfin, concernant le délai du dosage des D-dimères, une précédente étude s'était intéressée au dosage des D-dimères à l'admission, à 24H et à 72H dans le pronostic fonctionnel des patients ayant présenté un IC. Les auteurs ont mis en évidence des variabilités entre la mesure à l'admission, à 24H et à 72H [50]. Une autre étude a montré qu'il existait un profil cinétique différent du dosage des D-dimères en fonction de l'évolution clinique des patients : les dosages étaient réalisés régulièrement jusqu'à 96 heures après la réalisation de la thrombolyse. Dans le groupe de patients dont l'évolution clinique était favorable, le taux de D-dimères atteignait un pic plasmatique à la 3^e heure après la thrombolyse, puis restait élevé pendant 24 heures avant de diminuer progressivement. Les patients dont l'évolution clinique était moins favorable avaient un taux de D-dimères inférieur, le pic était atteint à la 6^e heure et restait élevé jusqu'à 40 heures après la thrombolyse. L'hypothèse évoquée pour expliquer de tels résultats serait que plus la thrombolyse était efficace plus la lyse du thrombus agissait précocement et rapidement et qu'à l'inverse la persistance de taux de D-dimères élevés de façon prolongée après la thrombolyse traduisait la persistance d'un processus thrombotique. Cette hypothèse n'a pu être vérifiée dans notre étude car nous avons recueilli le taux de D-dimères à l'entrée avec un délai moyen de 2.1 jours sans tenir compte de la cinétique. Pour deux patients le délai dépassait les 15 jours : pour le premier patient le dosage a été réalisé pour rechercher une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), pour le second patient le dosage a été effectué en raison d'une suspicion de thrombose veineuse profonde du membre inférieur. Il est également important de noter que nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le pronostic et la positivité des D-dimères, cependant elle existait avec la valeur du taux de D-dimères confortant les données de cette étude puisque la relation entre le taux de D-dimères et le score mRS était significative même pour des valeurs de D-dimères en dessous du seuil de positivité [51].

B. Limites et points forts de notre étude.

Il s'agissait d'une cohorte rétrospective, étudiant un nombre relativement faible de patients comparativement à d'autres études, et posant le problème du manque de puissance de nos résultats, expliquant probablement l'absence de corrélation mise en évidence entre le taux de D-dimères et les patients traités par thrombolyse seule. Néanmoins, il s'agissait d'une des rares études s'intéressant au dosage des D-dimères comme marqueur pronostique dans les IC traités par thrombolyse et/ou thrombectomie.

De plus, dans la plupart des études portant sur le dosage des D-dimères chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral, l'âge moyen était supérieur à 65 ans (l'âge moyen était de 72 ans dans une étude prospective de 2012 ou 67.6 ans pour une autre étude rétrospective de 2016) [52] [53]. Or, la moyenne d'âge de notre population (45.7 ans) était globalement plus jeune que celle retrouvée dans la littérature. Le choix de cette tranche d'âge de population d'étude a été justifié par la disponibilité quasi constante du dosage des D-dimères (dans le cadre du bilan standard d'entrée des patients jeunes ayant présenté un infarctus cérébral) et afin de s'affranchir d'un biais de confusion bien connu et décrit dans la littérature lié à l'augmentation significative du taux de D-dimères en lien avec l'âge du patient, expliqué par une plus grande fréquence de pathologie inflammatoire, d'anomalies lipidiques, d'anémie ou d'obésité dans cette population [54]. Certains auteurs ont suggéré que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents étaient liés à une augmentation de l'activité de coagulation et de fibrinolyse, en particulier chez les sujets âgés présentant de l'athérome [55].

Par ailleurs, un possible biais de mesure lié au délai du dosage des D-dimères ne pouvait être exclu puisque le caractère dynamique du dosage, avec un taux potentiellement plus élevé dès les premières heures après la thrombolyse ou la thrombectomie, n'a pas pu être mesuré dans notre analyse.

Notre population d'étude comportait une part importante de sujets tabagiques, avec un pourcentage de 48% en lien avec les facteurs de risque bien connus de la population étudiée puisqu'ayant présenté un accident vasculaire [56]. Cependant, cela ne constituait pas un biais de sélection dans notre étude puisque nous n'avons pas montré d'association entre le tabagisme et le taux de D-dimères. Ces résultats étaient concordant avec ceux retrouvés dans la littérature comme, par exemple, dans la cohorte prospective MESA (*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*) qui a étudié la relation entre l'intensité du tabagisme et les biomarqueurs précoces des lésions cardiovasculaires dont les D-dimères. Il ressortait de cette étude qu'il y avait une association limitée entre l'intensité du tabagisme et les D-dimères notamment [57].

De la même manière, 35.3% des patients de notre étude présentaient un surpoids. Le surpoids et l'obésité, facteurs de risque vasculaire connus de longue date, étaient donc davantage représentés dans notre population à risque vasculaire [58]. Notre étude n'a cependant pas montré de corrélation entre la valeur de l'IMC et le taux de D-dimères ou le score NIHSS ni le score mRS. Ces résultats sont concordants avec une étude portant sur 237 sujets d'âge jeune (en moyenne 44 ans) qui a mis évidence une relation significative entre l'IMC et le taux de cholestérol, l'état inflammatoire reflété par la CRP. Il n'a pas été montré d'association significative avec la valeur des D-dimères [59].

Comme nous l'avons déjà évoqué le taux de D-dimères était influencé par la présence d'un syndrome inflammatoire quel qu'en soit l'origine, et dans le cas particulier des patients ayant présenté un IC, il s'agissait le plus souvent de complications infectieuses bactériennes et de thromboses veineuses profondes. Une étude a montré qu'une élévation du taux de D-dimères liée à une de ces complications était rarement perceptible avant une semaine [60]. Or, le délai moyen du dosage des D-dimères dans notre étude était relativement précoce et permettait de s'affranchir d'un éventuel biais de confusion lié à une autre pathologie.

La valeur de la CRP était positive chez près de la moitié des patients de notre étude mais avec une valeur moyenne basse à 10.505 mg/l et il n'existait pas de corrélation significative entre le taux de D-dimères et la valeur de la CRP. Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre la valeur de la CRP et des valeurs de score mRS de mauvais pronostic lors de l'analyse bivariée. Ces données différaient d'une étude prospective de 2002 portant sur 790 patients qui révélait que la CRP, comparativement aux D-dimères et au fibrinogène, était plus fortement associée au risque de récurrence après un IC, avec une significativité d'autant plus forte que la valeur était élevée. Les seuils de CRP utilisés étaient : < 5 mg/L ; 5-33 mg/L ; > 33 mg/L [61]. La valeur médiane de CRP était de 12 mg/L, soit une valeur comparable à celle de notre étude. Le mécanisme physiopathologique supposé était l'existence d'un lien entre les marqueurs d'inflammation, l'hypercoagulabilité et le renouvellement de la fibrine chez les patients qui présentaient de l'athérosclérose avec des plaques instables, augmentant ainsi fortement le risque cardiovasculaire [61] [62]. Néanmoins, tout comme nous ils n'ont pas démontré de corrélation entre la CRP et les D-dimères ou le fibrinogène. De cette étude, ont été exclus les patients présentant une pathologie cancéreuse, une infection en cours, d'autres pathologies concomitantes (vascularite, arthrite non septique), ce qui n'a pas été le cas pour notre analyse et cela pourrait potentiellement constituer un biais de confusion. En effet, nous n'avons pas pris en compte dans nos critères d'exclusion les pathologies sous-jacentes sus-

ceptibles d'expliquer une élévation du taux de D-dimères avant l'évènement ischémique cérébral, telles que la présence d'une néoplasie sous-jacente ou d'une infection. Cependant, il était important de préciser que dans le cadre du protocole de thrombolyse ou thrombectomie, la présence d'une hyperthermie, ou d'un syndrome inflammatoire importants associés à un souffle cardiaque, contre-indiquait la procédure de revascularisation. Une étude récente a suggéré que des taux élevés de D-dimères étaient associés à un risque plus élevé de présenter un IC ischémique [63]. Ces résultats laissent donc supposer que l'élévation du taux de D-dimères était en fait antérieure à l'évènement ischémique. Ainsi, la valeur prédictive du taux de D-dimères a été démontrée chez des patients atteints d'un cancer et présentant un IC cryptogénique, l'explication apportée par les auteurs était que les D-dimères reflétaient un état d'activation de la coagulation, et que leur élévation était en lien avec les complications thromboemboliques se traduisant par de nouvelles lésions lors des IRM de contrôle, et donc par une dégradation clinique [64]. Toutefois, aucun des patients inclus dans notre étude n'avait déclaré de cancer dans le cadre de leur suivi à 3-6 mois. Nous avons donc retenu que l'élévation de la CRP dans le cadre de notre analyse s'expliquait davantage par le mécanisme vasculaire et nécrotique lié à l'infarctus [65].

Concernant notre critère de jugement principal et secondaire, nous avons utilisé des scores d'évaluation bien connus et validés par les sociétés savantes dans l'évaluation clinique des patients ayant présenté un IC, avec une bonne reproductibilité intra et inter-observateur. Cependant, il a bien été décrit dans la littérature qu'il persistait quelques biais de mesure avec le score de Rankin [66]. De plus, nous avons parfois été amenés à estimer quelque uns de ces scores en raison du manque d'information disponible dans certains courriers, cette difficulté n'ayant été rencontrée que pour un très faible nombre de patient. Le choix de l'utilisation du score NIHSS dans l'analyse en sous-groupe s'expliquait par le fait que nous ne disposions pas des scores mRS avant l'IC afin de mesurer une différence de score mRS entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation (Δ mRS) comme nous l'avons fait pour le score NIHSS. Par ailleurs, l'évaluation clinique s'effectuait sur une période relativement courte puisqu'il s'agissait de la comparaison entre l'état clinique à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation. Ainsi, le score NIHSS, et ici le Δ NIHSS, nous a paru être critère de jugement plus pertinent et adapté que le score de Rankin utilisé comme critère de jugement principal pour mener cette analyse de sous-groupe.

C. Les perspectives

Aux vues des résultats de notre étude et des différentes données de la littérature, il apparaît indispensable et intéressant de poursuivre notre étude afin de recueillir un plus grand nombre de patients et d'augmenter ainsi la puissance de nos résultats. A la lumière des différentes études, et avec l'apport de l'imagerie (mesure du volume de l'infarctus) couplée à la clinique qui reste un élément clé du pronostic post infarctus cérébral, nous pourrions imaginer un algorithme décisionnel, incluant le dosage du taux des D-dimères et à fortiori la cinétique de celui-ci, qui nous permettrait de prédire au mieux le pronostic du patient bénéficiant d'une procédure de revascularisation. Ceci pourrait être une aide précieuse afin de guider le neurologue ou le neuro-radiologue interventionnel dans la prise en charge en phase aiguë mais également pour orienter au mieux les patients dans les structures de rééducation. L'inclusion de patients plus âgés permettrait également de gagner en puissance et de permettre d'étendre davantage les résultats de l'étude à la population à laquelle nous sommes majoritairement confrontés en pratique clinique.

Enfin, concernant notre analyse en sous-groupe, malgré un faible nombre de patients étudiés, il apparaît intéressant de poursuivre les études et de s'attacher à la corrélation possible entre le taux de D-dimères, le degré de reperméabilisation évalué par un score radiologique tel que le score TICI (*Thrombolysis In Cerebral Infarction*) [67][68]. L'intérêt d'une telle corrélation pourrait permettre de guider notre choix dans l'indication d'une thrombectomie, lors de certaines situations complexes.

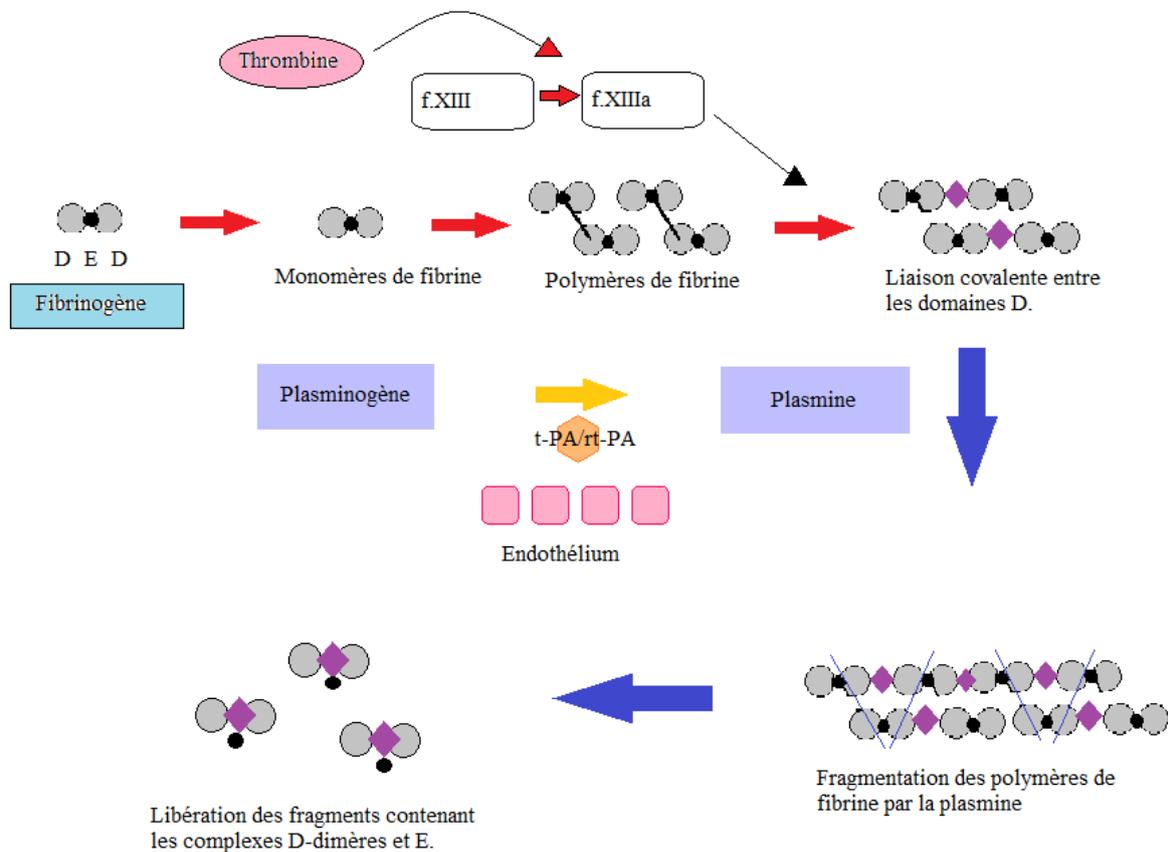
V. CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence l'existence d'une corrélation significative entre l'élévation du taux de D-dimères et l'altération du pronostic fonctionnel évalué par le score de Rankin modifié à 3-6 mois chez les sujets de moins de 65 ans ayant présenté un infarctus cérébral traité par procédure de revascularisation. Cette relation semble exister également lorsque le pronostic est évalué par le score NIHSS. L'étude en sous-groupe des patients traités par thrombectomie suggère une relation entre l'élévation du taux de D-dimères et une aggravation du pronostic fonctionnel évalué par la différence de score NIHSS entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation.

La poursuite d'études complémentaires s'intéressant aux D-dimères comme biomarqueurs à partir de cohortes plus larges et couplées aux données de l'imagerie pourrait constituer un élément clé dans les déterminants pronostiques des patients après un IC traité par procédure de revascularisation et apporter de l'aide pour l'orientation du patient.

VI. ANNEXES

A. Annexe 1 : la fibrinolyse



Fibrinolyse : La molécule de fibrinogène est clivée par la thrombine pour produire des monomères de fibrine. Ces monomères sont maintenus ensemble par des forces non covalentes entre le domaine D et E. Le Facteur XIIIa activé par la thrombine crée des liaisons covalentes entre les domaines D représentées sur le schéma par le losange violet. La plasmine doit dégrader la fibrine sur plusieurs sites pour libérer les produits de dégradation de la fibrine, qui exposent ensuite l'épitope de l'antigène D-dimère. La plasmine est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de liaisons peptidique intervenant ainsi dans la lyse de la fibrine. Le précurseur de cette enzyme, le plasminogène, est activé par deux facteurs dont un facteur tissulaire du plasminogène, le t-PA. Les dérivés de l'activateur tissulaire du plasminogène obtenus par recombinaison génétique à partir du gène codant le t-PA, comme le rt-PA, activent le plasminogène en plasmine en mimant l'action du t-PA. La dégradation de la fibrine par la plasmine participe à la lyse des thrombus et libère des produits de dégradation comme les D-dimères.

B. Annexe 2 : échelle de Rankin modifiée

(17 bis) Échelle de Rankin modifiée (traduction libre)

Réf : Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale : Recovery of motor function after stroke. Stroke 1988 ; 19 (12) : 1497-1500.

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

C. Annexe 3 : score NIHSS

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 ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophtalmoplégie 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 (1a=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 minime à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale	
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible	
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	
		TOTAL	

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Les signes de l'AVC. *Ministère des Solidarités et de la Santé*, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/les-signes-de-l-avc> (2021, accessed 18 September 2021).
- [2] Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) | Agence régionale de santé Ile-de-France, <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/accidents-vasculaires-cerebraux-avc> (accessed 4 April 2021).
- [3] Les AVC - fréquence. *fondation pour la recherche sur les AVC*, <http://www.fondation-recherche-avc.org/fr%C3%A9quence>.
- [4] Marini C, Russo T, Felzani G. Incidence of Stroke in Young Adults: A Review. *Stroke Res Treat* 2010; 2011: 535672.
- [5] Masson E. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *EM-Consulte*, <https://www.em-consulte.com/article/1039064/cout-de-la-prise-en-charge-des-accidents-vasculaire> (accessed 19 June 2021).
- [6] Doucet T, Muller F, Verdun-Esquer C, et al. Returning to work after a stroke: a retrospective study at the Physical and Rehabilitation Medicine Center La Tour de Gassies. *Ann Phys Rehabil Med* 2012; 55: 112–127.
- [7] Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–870.
- [8] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; 5: 603–612.
- [9] Deplanque D, Gautier S, Caron J, et al. Thrombolyse par le rt-PA au cours de l'infarctus cérébral. 2003; 17: 8.
- [10] Gropen TI, Gagliano PJ, Blake CA, et al. Quality improvement in acute stroke: the New York State Stroke Center Designation Project. *Neurology* 2006; 67: 88–93.
- [11] Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967–973.
- [12] 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: 1317–1329.

- [13] Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, et al. Return to Paid Work after Ischemic Stroke in Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 114–117.
- [14] Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.
- [15] Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 343.
- [16] Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol* 2003; 2: 238–245.
- [17] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- [18] Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2002; 22: 449–454.
- [19] Elsevier. Imageries de diffusion et de perfusion. *Elsevier Connect*, <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/imagerie-medicale/imageries-de-diffusion-et-de-perfusion-dans-lischemie-cerebrale-en-phase-aigue> (accessed 18 September 2021).
- [20] Prognostic yield of imaging before and after recanalization treatments in ischemic stroke - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858586/> (accessed 18 September 2021).
- [21] Ishihara M, Nakanishi N, Tsutsumi R, et al. Elevated Urinary Titin and its Associated Clinical Outcomes after Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2021; 30: 105561.
- [22] Suda S, Shimoyama T, Nagai K, et al. Low Free Triiodothyronine Predicts 3-Month Poor Outcome After Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2018; 27: 2804–2809.
- [23] Hu D, Ding C, Jiang X, et al. Elevated Levels of Inflammation Markers Predict Poor Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2021; 30: 105587.

- [24] Liu G, Geng J. Glial fibrillary acidic protein as a prognostic marker of acute ischemic stroke. *Hum Exp Toxicol* 2018; 37: 1048–1053.
- [25] Wood H. Stroke: MCEMP1--a new prognostic and diagnostic biomarker for stroke? *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 127.
- [26] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878–2887.
- [27] Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 986–992.
- [28] Isenegger, Niklaus Meier, Bernhard Lämmle, Lorenzo Alberio, Urs Fischer, Krassen Nedeltchev., « D-Dimers Predict Stroke Subtype When Assessed Early ». *Cerebrovasc Disc.* 2010;29(1):82-6. doi: 10.1159/000256652. Epub 2009 Nov 10.
- [29] Liu L-B, Li M, Zhuo W-Y, et al. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke. *PLoS One* 2015; 10: e0118301.
- [30] Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2013; 35: 64–72.
- [31] Barber, Peter Langhorne, PhD, FRCP; Ann Rumley, PhD; Gordon D.O. Lowe et al. « D-dimer Predicts Early Clinical Progression In Ischemic Stroke »
- [32] Squizzato A, Ageno W, Finazzi S, et al. D-dimer is not a long-term prognostic marker following acute cerebral ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2006; 17: 303–306.
- [33] Dieplinger B, Bocksrucker C, Egger M, et al. Prognostic Value of Inflammatory and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of 90-Day All-Cause Mortality after Acute Ischemic Stroke-Results from the Linz Stroke Unit Study. *Clin Chem* 2017; 63: 1101–1109.
- [34] Xu M, He X, Huang P. The Value of Combined Detection of D-dimer and CD62p in Judging the Severity of Acute Cerebral Infarction and Short-Term Prognosis. *BioMed Res Int* 2021; 2021: 6620311.

- [35] Liu Y, Li F, Sun H, et al. Combined prognostic significance of D-dimer level and platelet count in acute ischemic stroke. *Thromb Res* 2020; 194: 142–149.
- [36] Li W, Ding J, Sui X, et al. Prognosis and risk factors for reocclusion after mechanical thrombectomy. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 420–428.
- [37] Bai Y, Zheng Y-Y, Tang J-N, et al. D-Dimer to Fibrinogen Ratio as a Novel Prognostic Marker in Patients After Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* 2020; 26: 1076029620948586.
- [38] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30: 1538–1541.
- [39] Bugnicourt J-M, Chillon J-M, Canape S, et al. Stroke secondary prevention and blood pressure reduction: an observational study of the use of PROGRESS therapy. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 217–222.
- [40] Hou H, Xiang X, Pan Y, et al. Association of Level and Increase in D-Dimer With All-Cause Death and Poor Functional Outcome After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018600.
- [41] Wang J, Ning R, Wang Y. Plasma D-dimer Level, the Promising Prognostic Biomarker for the Acute Cerebral Infarction Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2016; 25: 2011–2015.
- [42] Zhang J, Liu L, Tao J, et al. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke. *PloS One* 2019; 14: e0211458.
- [43] Hsu P-J, Chen C-H, Yeh S-J, et al. High Plasma D-Dimer Indicates Unfavorable Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2016; 42: 117–121.
- [44] Hsu P-J, Chen C-H, Yeh S-J, et al. High Plasma D-Dimer Indicates Unfavorable Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2016; 42: 117–121.
- [45] Li W, Ding J, Sui X, et al. Prognosis and risk factors for reocclusion after mechanical thrombectomy. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 420–428.

- [46] Kurklinsky AK, Kalsi H, Wysokinski WE, et al. Fibrin d-dimer concentration, deep vein thrombosis symptom duration, and venous thrombus volume. *Angiology* 2011; 62: 253–256.
- [47] Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *Br J Haematol* 1994; 86: 322–326.
- [48] Innocenti F, Gori AM, Giusti B, et al. Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2019; 14: 459–466.
- [49] Park Y-W, Koh E-J, Choi H-Y. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50: 89–94.
- [50] Sienkiewicz-Jarosz H, Gałęcka-Wolska M, Bidziński A, et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol* 2009; 43: 126–133.
- [51] Meng R, Ji X, Li B, et al. Dynamical levels of plasma F(1+2) and D-dimer in patients with acute cerebral infarction during intravenous urokinase thrombolysis. *Neurol Res* 2009; 31: 367–370.
- [52] Wang J, Ning R, Wang Y. Plasma D-dimer Level, the Promising Prognostic Biomarker for the Acute Cerebral Infarction Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2016; 25: 2011–2015.
- [53] Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 986–992
- [54] Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, et al. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 20–23.
- [55] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Which factors affect high D-dimer levels in the elderly? *Thromb Res* 1991; 62: 501–508.

- [56] SPF. Bulletin de santé publique tabac dans les Hauts-de-France. Février 2021., <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/hauts-de-france/documents/bulletin-regional/2021/bulletin-de-sante-publique-tabac-dans-les-hauts-de-france.-fevrier-2021> (accessed 23 September 2021).
- [57] Al Rifai M, DeFilippis AP, McEvoy JW, et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2017; 258: 119–130.
- [58] Obésité · Inserm, La science pour la santé. *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/> (accessed 23 September 2021).
- [59] Orenes-Piñero E, Pineda J, Roldán V, et al. Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 610–617.
- [60] Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; 35: 1421–1425.
- [61] Di Napoli M, Papa F, Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 1763–1771.
- [62] Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 986–992.
- [63] Yuan B, Yang T, Yan T, et al. Relationships Between D-Dimer Levels and Stroke Risk as Well as Adverse Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2021; 12: 670730.
- [64] Nam K-W, Kim CK, Kim TJ, et al. D-dimer as a predictor of early neurologic deterioration in cryptogenic stroke with active cancer. *Eur J Neurol* 2017; 24: 205–211.
- [65] Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22: 391–397.
- [66] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; 5: 603–612.

[67] Randall T Higashida 1, Anthony J Furlan, Heidi Roberts, Thomas Tomsick, Buddy Connors, John Barr. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* . 2003 Aug;34(8):e109-37. doi:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09. Epub 2003 Jul 17.

[68] Osama O. Zaidat, MD, Albert J. Yoo, MD, Pooja Khatri, MD, Thomas A. Tomsick, MD. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke. Published in final edited form as: *Stroke*. 2013 September ; 44(9): 2650–2663. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001972

Intérêt du dosage des D-dimères comme marqueur pronostique de l'infarctus cérébral du sujet jeune après procédure de revascularisation

Introduction : des facteurs cliniques ou radiologiques sont décrits comme marqueur pronostique après un IC. Peu d'études se sont intéressées à l'intérêt des D-Dimères, disponibles en pratique courante, dans l'évaluation pronostique après un IC traité par procédure de revascularisation.

Objectif : les objectifs principal et secondaire étaient respectivement la recherche de relation entre le score de Rankin et NIHSS et les D-dimères, après un IC traité par revascularisation chez le patient jeune.

Méthode : 102 patients de moins de 65 ans, ayant présenté un IC au CHU d'Amiens entre janvier 2015 et décembre 2020, avec un dosage des D-dimères disponible, ont été inclus rétrospectivement. Nous avons étudié la relation entre le dosage des D-dimères et les scores de Rankin et NIHSS à 3-6 mois.

Résultats : nous avons démontré une relation significative entre l'élévation des D-dimères et le score de Rankin. Cette relation était valable avec le score NIHSS. L'étude en sous-groupe a suggéré une relation entre l'élévation des D-dimères et une diminution de la différence de score NIHSS entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation.

Discussion : nos résultats étaient concordants avec les données de la littérature et portaient sur les IC des patients jeunes ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation. La poursuite d'investigations concernant les D-dimères dans le pronostic post IC paraît intéressante afin d'optimiser la prise en charge de tels patients.

Conclusion : notre travail permet de montrer l'intérêt du dosage des D-dimères dans l'évaluation pronostique des IC du sujet jeune.

Mots clefs : D-dimère ; infarctus cérébral ; pronostic ; NIHSS ; Rankin ; thrombolyse ; thrombectomie.

Interest of the D-dimer assay as a prognostic marker of cerebral infarctus in young subjects after revascularization procedure

Introduction: clinical or radiological factors are described as a prognostic marker after stroke. Few studies are interested to D-dimers, available in current practice, in the prognostic evaluation after stroke treated by revascularization procedure.

Objective: the main and secondary objectives were respectively the search for a relationship between the Rankin and NIHSS score and the D-dimers, after a stroke treated by revascularization in young patients.

Method: 102 patients under 65 years of age, having presented a stroke at the Amiens University Hospital between January 2015 and December 2020, with a dosage of available D-dimers, were retrospectively included. We investigated the relationship between D-dimer assay and Rankin and NIHSS scores at 3-6 months.

Results: we demonstrated a significant relationship between the elevation of D-dimers and the Rankin score. This relationship was valid with the NIHSS score. The subgroup study suggested a relationship between elevation of D-dimers and a decrease in the difference in NIHSS score between admission and discharge.

Discussion: Our results were consistent with the data in the literature and related to strokes in young patients who had undergone a revascularization procedure. The continuation of investigations concerning D-dimers in the post-stroke prognosis seems interesting in order to optimize the management of such patients.

Conclusion: our work makes it possible to show the interest of the D-dimers assay in the prognostic evaluation of stroke in young subjects.

Keywords: D-dimer; cerebral infarction; prognosis ; NIHSS; Rankin; thrombolysis; thrombectomy.