



**HAL**  
open science

# Étude en spectrométrie de masse de l'activité fibrinolytique du rt-Pa et ses déterminants sur les thrombi cérébraux

Constance Sulowski

► **To cite this version:**

Constance Sulowski. Étude en spectrométrie de masse de l'activité fibrinolytique du rt-Pa et ses déterminants sur les thrombi cérébraux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04259539

**HAL Id: dumas-04259539**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04259539v1>**

Submitted on 26 Oct 2023

**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.

**Etude en spectrométrie de masse de l'activité fibrinolytique du rt-Pa et ses  
déterminants sur les thrombi cérébraux**

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 20 Octobre 2023**

**Par Madame Constance SULOWSKI**

**Née le 10 juin 1995 à Saint-Cloud (92)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur SUISSA Laurent**

**Président**

**Madame le Professeur ALESSI Marie-Christine**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur FAIVRE Anthony**

**Assesseur**

**Madame le Docteur DOCHE Emilie**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur HILEZIAN Frédéric**

**Assesseur**



**Etude en spectrométrie de masse de l'activité fibrinolytique du rt-Pa et ses  
déterminants sur les thrombi cérébraux**

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 20 Octobre 2023**

**Par Madame Constance SULOWSKI**

**Née le 10 juin 1995 à Saint-Cloud (92)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur SUISSA Laurent**

**Président**

**Madame le Professeur ALESSI Marie-Christine**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur FAIVRE Anthony**

**Assesseur**

**Madame le Docteur DOCHE Emilie**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur HILEZIAN Frédéric**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ 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

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ 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<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> 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	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
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  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
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  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## 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

## EMERITAT

### 2016

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

### 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
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 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

## EMERITAT

### 2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

### 2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
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	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

### 2020

### 2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
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	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS 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.)



<b>1990</b>		<b>DOCTEURS HONORIS CAUSA</b>
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

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

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

**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)

APPAY Romain (MCU-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)

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

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

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

**ANGLAIS 11**

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)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**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)

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)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-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)

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 Médicale  
 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)

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)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (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)

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)

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (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)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (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)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (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)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

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

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
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)



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) Retraite au 1/10/2022*

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

**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/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**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)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**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 PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

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

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

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

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***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)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (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)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

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 5401**

ANDRE 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)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH) *Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS 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) *Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Laurent SUISSA,**

Merci d'avoir généreusement accepté de présider ma thèse. Merci de votre disponibilité, de votre bienveillance, de votre soutien et de votre accompagnement attentif pour ce travail et tout au long de ma formation et ce, depuis mon passage dans votre service alors encore jeune interne. Travailler avec vous sur ce projet et celui du Master 2 à venir est un honneur et un plaisir.

### **A Monsieur le Professeur Anthony FAIVRE,**

Merci de m'avoir enseigné la neurologie d'un œil pratique et pertinent. Les gardes avec vous sont et resteront toujours de grandes leçons de neurologie tout autant que les fameux syndromes que vous aimez retrouver dans ce que vous appelez « vos grimoires ». Je suis honorée d'avoir pu apprendre dans votre service tant sur le plan humain que médical.

### **A Madame le Professeur Marie Christine ALESSI,**

Je vous ai rencontrée grâce à ce sujet de thèse. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury et d'apporter votre expertise sur le côté hématologique. J'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau à vos côtés dans le futur.

### **Au Docteur Emilie DOCHE,**

Travailler avec toi sur ce projet a été un plaisir. Merci pour ton écoute, tes conseils, tes multiples relectures, ton implication, ta bienveillance et surtout pour ta disponibilité que ce soit par mail, téléphone ou SMS y compris pendant tes vacances. Merci pour ton accompagnement dans ma formation d'interne tant sur le plan clinique que scientifique.

### **Au Docteur Frédéric HILEZIAN,**

Merci d'avoir accepté d'éclairer mon jury de thèse d'une âme amicale. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et ta bienveillance, et ce depuis le premier jour de mon internat. Par ton écoute et tes conseils, j'ai pu avancer au fil des années plus sereinement dans cette arène qu'est La Timone. Merci pour ta bonne humeur, tes jeux de mots et ton débit de parole toujours plus rapide chaque jour. Enfin, merci d'avoir su me rassurer dans les moments de doutes, et Dieu sait qu'il y en a eu beaucoup. Tu es un véritable modèle.

Merci à vous tous de l'honneur que vous me faites de siéger au sein de mon Jury de thèse.

*A mes collègues :*

Merci à tous les acteurs,rices qui ont participé à ma formation professionnelle durant mon internat et qui m'ont transmis leurs savoirs, compétences et amour de l'hôpital : Aux Pr AZULAY, Pr SUISSA, Pr PELLETIER, Pr BARTOLOMEI, Pr FAIVRE, Pr CECCALDI, Pr ATTARIAN et l'ensemble de leurs équipes. Je prends conscience de la chance que j'ai de pouvoir évoluer à vos côtés, et l'aventure tant humaine que professionnelle n'en a été que meilleure.

Aux assistants qui m'ont formée, conseillée, rassurée dans mes moments d'anxiété. Merci d'avoir supporté une interne parfois trop impatiente, qui adore courir dans les couloirs de l'hôpital pour ne pas perdre de temps. J'essayerai de garder de vous chacune des qualités que vous m'avez enseignées. Je pense particulièrement à **Stéphan** et nos nombreuses nocturnes hospitalières pour brancarder les patients, à **Sofiene** pour ton sérieux, ta rigueur et ta vaillance face aux multiples adversités de l'hôpital sans jamais oublier de me rappeler qu'il n'y a pas que la médecine dans la vie et à **Grégoire**, nos discussions captivantes en garde et durant le stage qui m'ont fait passer ce semestre de thèse d'une façon plus douce. Enfin à toi **Fred**, même si je ne t'ai pas facilité la tâche à toquer à ton bureau pour te raconter mes mésaventures, c'est un honneur que tu m'as fait en acceptant d'être dans mon jury (oui j'aime beaucoup le répéter) ! Merci de m'avoir toujours conseillée jusqu'au choix de l'endroit du pot de thèse.

Petite pensée à au Dr Lagarde, **Stan** qui m'a tant appris, à la fois sur l'épileptologie et sur le métier de médecin. Tu es un exemple que j'aimerais suivre.

Merci aux (presque) militaires, **Marie et Noëlle**, qui ont tenté de m'apprendre en plus de la neurologie, le nombre de barrettes sur les uniformes et les badges selon les grades. Merci pour les jus d'orange rapportés les lendemains de garde.

Aux co-internes devenus (bientôt) chefs : **Florent** calme et serein en toutes circonstances, **Valentin et Zélia** toujours entre deux voyages, **Tanguy** vrai globe-trotter désormais parti à l'aventure.

Merci aux copains de promo, **Hélène, Sacha, Alexandre et Lisa**, je suis la dernière à rejoindre la team des Docteurs ! Une pensée particulière à **Sacha** avec qui j'ai partagé durant ce semestre

la co-référence et l'écriture de la thèse. Ton humour et ton absence (parfois) de lobe frontal m'ont valu beaucoup de fou rire. Profite bien de ta dispo, tu l'as tellement mérité !

Merci au Docteur Billette, **Camille**, coup de foudre amical et professionnel. Dans la même fac nous étions à Paris, mais il aura fallu attendre mon premier semestre marseillais pour faire connaissance ! Soutien indéfectible depuis cette date, tu as su me rassurer, m'écouter et me guider lors de mes moments de doutes. Sans oublier tes folles péripéties vétérinaires (big up pour Oupsie) ou les chutes dans les escaliers (à quand le déambulateur ?). Même si désormais il y a plus que quelques rues nous séparent, j'essayerai d'être toujours là pour toi ! Avec une petite préférence pour des retrouvailles autour de la piscine accompagnées d'une bonne dégustation de rhum !

Merci au Docteur Dehondt, à toi **JD**, qui m'a transmis ta passion pour le neuro-vasculaire. A la patience que tu as eue pour m'apprendre à lire et reconstruire les imageries cérébrales, m'expliquer comment remplir la base de données. Merci pour tes photo-montages qui m'ont valu beaucoup de rires, jusqu'à celui pour ma thèse. Ami fidèle quand on propose des verres, j'espère et suis sûre que malgré les départements qui nous séparent, nos folles soirées continueront. La chambre d'ami te sera toujours ouverte lors de tes futures venues à Marseille.

Merci au Docteur Leclercq, **Barbie**, toujours là pour mettre une bonne ambiance et la bonne humeur dans le bureau. Cette rencontre durant le semestre en Neurovasculaire a marqué le début d'une belle amitié. Même si tes capacités attentionnelles sont parfois (très) courtes, tu as toujours répondu présente quand j'en avais besoin. Merci pour les pauses café/confidences dans la salle des échographies. Hâte de partager ma paillasse de laboratoire avec toi l'an prochain.

Merci au Docteur Monnier, **Marie**, tout n'a pas été toujours facile mais tu es revenue sur le champ de bataille plus forte. Nos longues discussions autour des mugs de café (ou parfois de thé quand tu entrais en période de sevrage), tes goûts musicaux (parfois douteux) sont des bons souvenirs dans ce bureau gigantesque du 5<sup>ème</sup> étage.

Aux co-internes avec qui j'ai partagé mes journées de dur labeur (et de franche rigolade) au fil des semestres : **Julie R, Laura, Ophélie**. Merci à **Salomé et Lucas**, de m'avoir supportée durant ce semestre de thèse et d'avoir égayé ces journées passées dans le bureau.

Merci à mes co-internes, jeunes et moins jeunes avec qui je n'ai pas (encore) eu la chance de partager mon exercice : **Clémence** (merci de m'avoir remplacée in-extremis en garde un jour

de Noël), **Julie P, Luce, Alexandre, Hélène, Camille R, Ibrahim, Lucile, Mahé, Alessia, Veronica et Eva.**

Merci à toute l'équipe médicale de l'unité de Neuro-vasculaire de La Timone : **Nadia** pour ton implication continue dans le service, ta rigueur et ton énergie, **Caroline** pour ta gentillesse, **Manu** pour tes encouragements, tes conseils et ta rigueur, **Cécile** nous n'avons pas (encore) eu beaucoup l'occasion de travailler ensemble mais nos discussions passionnées et passionnantes en garde ont toujours été un plaisir. Et enfin, les deux parisiennes du service, **Ophélie** pour ton écoute, tes conseils et nos débats engagés sur Marseille ou Paris (rive droite sans aucune hésitation), **Roxane** pour ton humour pince sans rire, ton efficacité et ta disponibilité.

Pensée au Dr PEROT, **Charline**, partie de l'hôpital mais dont la patience, la bienveillance et la gentillesse sont restées dans ma mémoire. J'ai trouvé en toi non seulement une cheffe remarquable mais aussi un compagnon d'estomac pour rappeler que le déjeuner c'est à midi pile !

Merci à l'équipe paramédicale de l'UNV de La Timone, tant aux anciens qu'aux nouveaux !

Merci aux autres équipes paramédicales que j'ai croisées durant mon cursus.

A **Gaëlle**, intemporelle dans ce service du 9<sup>ème</sup> étage, tu m'as connue à mes débuts (assez mémorables) et c'est toujours un plaisir de te recroiser quand je viens pointer le bout de mon nez. Ton dévouement envers les patients est un exemple tout autant que ta patience en attendant mes prescriptions quelque peu laborieuses au début. Inébranlable dans la tempête, tu as tellement de casquettes, dont celle de conseillère en immobilier que j'apprécie particulièrement.

A **Justine**, que ce soit en train de chanter à tue-tête, courir en alerte thrombolyse, retaper un appartement, enfin des appartements, tu fais toujours les choses à fond et c'est ce que j'adore chez toi. Depuis ce retour de tour du monde tu ne t'arrêtes pas, mais tu prends toujours le temps pour les copains et je suis fière de faire partie de ta bande. Je ne sais pas où le vent te mènera, mais sache que tu resteras toujours un exemple d'humanité pour moi.

Aux infirmières des explo, **Mumu et Mimi**, toujours attentives et à l'écoute tant des patients que des internes. Merci de m'avoir appris à reconnaître une poly-pointe d'un artéfact oculaire. Vos sourires et votre joie de vivre ne cessent d'enseigner le service.



A **Charlotte**, pour ta bonne humeur quotidienne, y compris lorsque tu découvres la nouvelle décoration hebdomadaire de ton bureau.

A **Sandra** pour tes chocolatinas si réconfortantes en repos de garde et à **Cathy** (Paupiette) pour ta gaieté et tes histoires rocambolesques.

*A ma famille :*

**Maman**, à toi, qui depuis le CP me fais réciter mes cours. Même après le bac, alors que tu pensais en être débarrassée, ça a continué avec des termes médicaux toujours plus abracadabrantesques. Si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi, tu m'as poussée et soutenue dans tous les choix que j'ai fait. Ne t'en fais pas, je compte bien continuer à t'appeler 3 fois par semaine (au minimum) pour te raconter toutes mes péripéties tant hospitalières que marseillaises. Je suis fière d'avoir une maman comme toi.

Papa, mon **Tatus**, toi qui faisais les aller-retours de la maison au foyer pour m'éviter de faire les courses ou de passer du temps dans les transports. Toujours là moi, jusqu'à me tenir compagnie à l'Ibis hôtel la veille des concours de P1 ou m'aider à déménager à Marseille. Des exemples comme ce là, j'en ai des milliers. Merci d'être mon papa. Cette thèse est pour vous, je suis si heureuse que vous soyez là.

A ma sœur, **Mathilde**, de deux ans mon aînée. Grande sœur que j'admire depuis que je sais marcher, que je collais comme de la glue quand elle invitait des copines à la maison. Tu as toujours été très patiente avec moi, y compris lorsque « j'empruntais pour une durée indéterminée » l'ensemble de ta garde-robe. Même si tu m'en as voulu d'avoir annoncé tes heures de colle à maman (je te rappelle que j'ai été punie avec toi pour la peine), merci de toujours me faire confiance, y compris pour ton mariage.

A mon frère Guillaume, **p'tit Bidou** même si ça fait bien longtemps que tu me dépasses en taille. Grande sœur exigeante, jusque dans les plongeurs au bord de la piscine (les vidéos peuvent en témoigner), tu n'as pourtant jamais bronché. Merci de m'accueillir désormais dans ton appartement quand je remonte à la capitale et de toujours m'aider quand j'ai un problème. Ton optimisme permanent force l'admiration.

Merci à **mon Parrain et ma Marraine**, vous qui m'accompagnez depuis 28 ans que ce soit à Nice ou à Paris. Merci de prendre soin de moi depuis ma naissance, de m'écouter, de me conseiller et de me faire bien rigoler. Vous êtes des parrain et marraine d'exception. A **Coco**, t'appeler Corinne me paraîtra toujours étrange. Chevelure de feu, toujours souriante et pétillante, tu es d'une humanité inépuisable.

Merci à **Maman Lucie**, ma ptite Maman Lu qui n'a pu venir aujourd'hui. Merci pour les crêpes, les bonnes galettes bretonnes, les litres de confiture, les réceptions de Noël, les vacances passées avec les cousins à faire des batailles d'eau. Merci de m'avoir appris à cuisiner, coudre, bricoler, jardiner, ... et tout ça avec une patience et une gentillesse infinies. Des souvenirs avec toi, j'en ai plein la tête et ils y resteront à jamais gravés.

A la mémoire de **Bon Papa, Bonne Maman et Tante Brigitte**, vous qui me voyez depuis le ciel. Merci de m'avoir tant transmis et de veiller sur nous. J'espère que de là-haut vous fêtez ça !

A **Charlou et Juju**, qui supportez ma sœur et mon frère. Je sais que ce n'est pas toujours une chose facile, vu que j'ai ce rôle depuis 28 ans. Merci d'être des joueurs aux tactiques indétrônables qui viennent bousculer les habitudes familiales. Vivement la revanche au Time Bomb !

*A mes copains de lycée,*

**Kéké, Dona, Marin, Olivia, Lucile, Fanny et Cam(om)ille** : merci pour ces heureux moments passés à Blanche-de-Castille (faut qu'on retourne voir à quoi ressemble le lycée désormais). Merci pour toutes ces aventures, depuis Le Chesnay jusqu'à Budapest. Vous êtes des copains en or. A toi ma **Camo** pour notre correspondance épistolaire, nos calendriers de l'Avent et toutes ces petites attentions qui sont si chères à mon cœur. Je sais les ciels gris, les journées sombres mais je sais aussi le soleil revenu éclairant ton visage. Tu es pleine de courage, n'en doute pas.

*Aux anciens,*

Merci aux copains de médecine, fidèles au poste depuis la première année pour certains,es et qui sont toujours partants,es pour descendre visiter le Sud ou manger des mozza sticks à Mon Café :

**Solenne**, notre rencontre premier semestre de P1 et depuis on ne s'est jamais quittée ! Que ce soit à la coloc rue Popincourt où tu as découvert et surtout adoré le fromage (je ne t'ai pas épargnée avec le camembert), tes débuts de relation avec Mamour (il fallait que son surnom soit officialisé). Puis mon départ vers la cité phocéenne avec nos vocaux (quasi) quotidiens. Merci de répondre toujours présente et de me laisser dormir sur ton canapé.

**Alba**, mon espagnole préférée (enfin espagno-franco-américaine), tu alternes entre les trois langues aussi vite que tu parles. Voisine d'en face à Paris (littéralement), tu prenais toujours le temps pour passer une tête à l'appartement (généralement avec une bonne bouteille de vin blanc). Merci de m'avoir soutenue quand j'en avais besoin, de savoir déceler quand ça ne va pas (tu as un sixième sens pour ça). Merci de me reconforter, de me faire rire et d'être tout simplement là. Merci de m'envoyer des messages tous les jours et de me relancer lorsque j'oublie de répondre. Merci d'être toujours ce petit grain de folie dans ma vie.

**Marion**, mon rayon de soleil. Sirène ou surfeuse on ne sait que choisir. Merci pour tes bons petits plats lors des révisions de partiels, merci pour ces moments de confessions autour d'une bonne burrata. Merci de m'avoir appris à me maquiller (élève indisciplinée que je suis). Merci de toujours me faire rire, même quand c'est compliqué. Tu es bien plus solide que tu ne le penses, ne l'oublie jamais.

Merci à vous trois, d'être toujours là pour moi dans les bons comme dans les moins bons moments.

A Raphaël, **Raph** mon Luxo préféré. Même si en choisissant le Sud Marseille n'est pas ta ville de cœur, je suis tellement contente de pouvoir poursuivre mon internat avec toi. Toujours à 3000 à l'heure, tu arrives néanmoins à garder du temps pour tes (vieux) copains. Merci d'être l'oreille qui sait me modérer et me reconforter.

*A mes copains Marseillais,*

**Camcam**, toujours en train de courir entre l'Hôpital Nord, Paris et Marseille, je suis tellement contente de t'avoir rencontrée le tout premier jour dans ce vétuste internat. Entre nos jogging-papotages ou nos folles soirées à danser sur Diams et K.Maro, des souvenirs avec toi j'en ai plus d'un millier. Tu mérites tout le bonheur du monde, à la hauteur de celui que tu donnes aux gens et à tes patients. J'essayerai d'être toujours là pour toi comme tu l'as été pour moi.

**Chacha**, petit bout de personne qui ne lâche jamais rien. Tu me montres tous les jours que quand on veut on peut. Présente pour les apéros vin ou les diners entre filles, tu ne rates jamais une occasion de nous montrer tes talents de chanteuse (et quelle playlist !). Même si, comme tu dis, c'est dur d'être une adulte, je trouve qu'on s'en sort très bien !

**Axel et Emilie**, mes fidèles copains de jogging et de soirée. Votre bonne humeur et vos bêtises légendaires sont une vraie bouffée d'air frais. Promis j'accélère la rééducation de la cheville pour reprendre les entraînements sur la corniche. En attendant, toujours partante pour vous suivre à vélo.

A **Odile**, petit poulpe, toujours en vadrouille.

Au reste des Marseillais :

-les gens du 8 (meilleur étage de l'internat) : **Maxime** qui file à travers la ville avec sa fusée, **Françoise** et ses déguisements recyclés, **Paupau** toujours sur-excité, **Louise, Camille G, Clémence** (en espérant que tu rentres des îles un jour), **David** et **Marc** même si vous n'avez pas vraiment vécu au 8 vous faites désormais partie de la bande !

-**Codrin** et **Jérémie** (premier co-interne de pharma, jamais égalé à ce jour) toujours présents dans les moments de fête et qui ne manquent pas une occasion de me faire rire.

-**Ivann** et **Julia**, présents dans les bons moments

-**Clément** même si ton passage à Marseille a été de courte durée

A **Théo**, mon amour, soutien quotidien et ce depuis notre rencontre sur les bancs de la fac en ce premier jour de P2 comme tu aimes le raconter. Ecrire ces quelques lignes s'est révélé être un travail ardu. Comment exprimer correctement exactement ce que je ressens ? Tu as su me montrer que rien n'était impossible. Merci de toujours assurer mes arrières, de savoir me pousser au-delà de mes limites. D'une sensibilité pudique, tu sais toujours trouver les mots justes pour me reconforter ou m'aider à me relever. Merci de m'avoir suivie dans cette folle aventure marseillaise malgré ta peau pas toujours propice aux rayons du soleil. Merci de rendre chaque jour plus agréable, avec ce bonheur de rentrer chaque soir pour te retrouver et de te raconter ma journée tout en profitant de tes papouilles. Je ne sais pas ce que la vie me réserve, mais je sais qu'à tes côtés elle n'en sera que meilleure. Tout simplement, je t'aime.



## **ABREVIATIONS**

AVC : accident vasculaire cérébral

TIV : thrombolyse intraveineuse

rt-PA : recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène

TM : thrombectomie mécanique

UNV : unité neurovasculaire

vWF : facteur de von Willebrand

FT : facteur tissulaire

GR : globules rouges

GB : globules Blancs

NETs : pièges de neutrophiles extracellulaires

PNN : polynucléaire neutrophile

LC-MS : spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide

<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>I- ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL</b>	<b>3</b>
1- ÉPIDEMIOLOGIE	3
2- ÉTIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE L'AVC	4
3- VASCULARISATION CEREBRALE	6
4- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFARCTUS CEREBRAL	6
5- TRAITEMENTS CURATIFS DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES	7
<b>II- LE THROMBUS DE SA FORMATION A SON ELIMINATION</b>	<b>13</b>
1- GENERALITES	13
2- FORMATION DU THROMBUS	13
3- DEGRADATION DU THROMBUS	18
4- LE THROMBUS DANS L'INFARCTUS CEREBRAL	20
<b>OBJECTIFS</b>	<b>26</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>27</b>
<b>I- POPULATION ETUDIEE</b>	<b>27</b>
<b>II- COLLECTION DES DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES</b>	<b>27</b>
<b>III- COLLECTION DES THROMBI CEREBRAUX</b>	<b>28</b>
<b>IV- CARACTERISATION MACROSCOPIQUE DES THROMBI CEREBRAUX</b>	<b>28</b>
<b>V- SOLUBILISATION DES THROMBI CEREBRAUX POUR ANALYSE LC-MS</b>	<b>29</b>
<b>VI- ANALYSE PROTEOMIQUE DES THROMBI</b>	<b>30</b>
<b>VII- MESURE DE L'ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE</b>	<b>31</b>
1- A LA SURFACE DU THROMBUS	31
2- A L'INTERIEUR DU THROMBUS	31
<b>VIII- ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>32</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>34</b>
<b>I- DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE</b>	<b>34</b>
<b>II- COMPOSITION PROTEIQUE DU THROMBUS</b>	<b>36</b>
1- MATRICES DE CORRELATION	36
2- DETERMINANTS DE LA FIBRINE	38
<b>III- ACTIVITES FIBRINOLYTIQUES</b>	<b>39</b>
1- A LA SURFACE DU THROMBUS	39
2- A L'INTERIEUR DU THROMBUS	41
<b>III- RT-PA IV, ACTIVITES FIBRINOLYTIQUES ET EVALUATIONS CLINICO-RADIOLOGIQUES</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>44</b>
<b>COMPOSITION DES THROMBI CEREBRAUX</b>	<b>44</b>
<b>ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE ET SES DETERMINANTS</b>	<b>45</b>
<b>RT-PA IV, ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE ET PRONOSTIC CLINIQUE</b>	<b>47</b>
<b>LIMITES DE L'ETUDE</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>49</b>

Touchant chaque année plus de 150 000 nouveaux patients en France, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie fréquente et grave. Concernant les infarctus cérébraux causés par une occlusion d'artère, l'essor récent des traitements de recanalisation (thrombolyse intraveineuse puis thrombectomie mécanique) a permis d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel des patients. Malgré ces progrès essentiels, environ 50% des patients traités garderont un handicap et 27% décéderont dans l'année qui suit. La thrombectomie mécanique, en retirant mécaniquement le thrombus, offre l'opportunité d'analyser ce matériel biologique, afin de mieux comprendre la physiopathologie des infarctus cérébraux et les réponses aux traitements.

Le travail de thèse présenté ici est issu de la collaboration entre le service de Neurovasculaire de La Timone du Pr SUISSA et le laboratoire du Centre de recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN) et a été dirigé par le Dr DOCHE.

Notre objectif est d'analyser l'activité fibrinolytique au sein du thrombus et d'en caractériser les déterminants clinico-biologiques. Après présentation des résultats de l'analyse protéomique du thrombus, l'activité fibrinolytique sera évaluée à l'extérieur du thrombus par le dosage des D-Dimères dans l'eau de rinçage du thrombus, et à l'intérieur du thrombus par le ratio de dégradation du fibrinogène alpha, évalué par analyse protéomique après Western Blot. Cette activité fibrinolytique sera corrélée aux données cliniques, biologiques et à l'analyse protéomique du thrombus. Enfin, afin d'évaluer l'impact de la thrombolyse sur le pronostic, dans une population sélectionnée comparable, l'activité fibrinolytique sera corrélée à l'évolution clinique et radiologique des patients.

En introduction, nous rappellerons la physiopathologie de l'accident vasculaire cérébral et sa prise en charge en phase aiguë, ainsi que les grands principes de formation et d'élimination du thrombus, et les données récentes de la littérature concernant la composition du thrombus cérébral. Nous présenterons ensuite les méthodes et protocoles expérimentaux utilisés dans notre étude. Enfin, les résultats expérimentaux seront présentés et discutés.



# Introduction

## I- Accident vasculaire cérébral

### 1- Épidémiologie

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini comme un déficit neurologique brutal secondaire à une occlusion ou une rupture vasculaire. Son incidence ne cesse d'augmenter avec 150 000 nouveaux cas par an, soit un AVC toutes les 4 minutes. Avec un âge moyen de survenue à 73 ans, une personne sur six aura un AVC dans sa vie. L'AVC ne touche pas uniquement les personnes âgées puisque 25% des patients hospitalisés pour ce motif sont encore en activité professionnelle (moins de 65 ans) (1) et <1% concernent des enfants (données de la Société Française de neuro-vasculaire 2018) (Figure 1).

En France, l'AVC est (Santé Publique France 2018) :

- la première cause de handicap acquis de l'adulte (500 000 personnes vivent avec des séquelles) (1)
- la deuxième cause de mortalité chez l'homme et première chez la femme, devant l'infarctus du myocarde et le cancer
- la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer

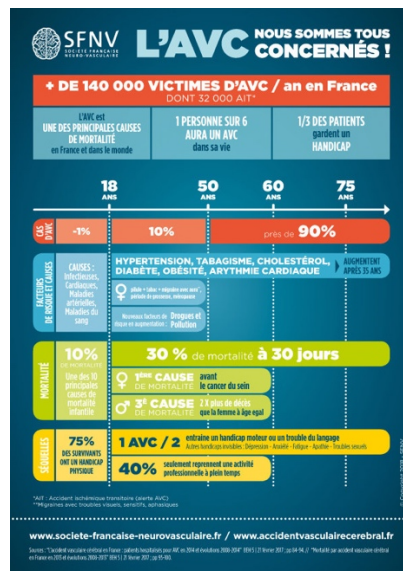


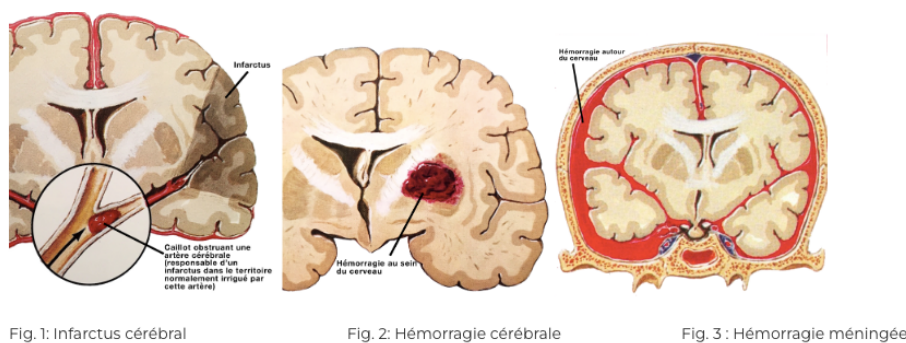
Figure 1 : Affiche Société Française de Neuro-Vasculaire - Congrès annuel 2018 sur la thématique "AVC, nous sommes tous concernés"

Le coût économique de l'AVC est évalué à 5,3 milliards d'euros par an en France, (environ 3% des dépenses de santé la sécurité sociale) incluant les soins hospitaliers comme les dépenses liées au handicap avec 40% des patients qui gardent des séquelles importantes (arrêt de travail, décès précoce, mise en invalidité, ...) (2).

La prévention primaire comme secondaire sont donc des enjeux majeurs de santé publique, tout comme la prise en charge en phase aiguë dans des unités de soins adaptées.

On distingue au sein des accidents vasculaires cérébraux : les infarctus (78%), les hémorragies (22%) intra parenchymateuses ou sous arachnoïdiennes et les thromboses veineuses cérébrales (<1%) (Santé Publique France 2018) (Figure 2).

Notre étude s'intéressera aux AVC ischémiques, c'est-à-dire aux infarctus cérébraux, causés par l'occlusion d'une artère cérébrale par un thrombus.



**Figure 2 : Les accidents vasculaires cérébraux, Fondation AVC France**

## 2- Étiologie et facteurs de risque de l'AVC

Les causes des AVC ischémiques sont multiples et plusieurs peuvent être présentes en même temps chez un même patient (3). Les infarctus cérébraux peuvent être dus à l'atteinte des grosses artères (macroangiopathie) (25%) (comme l'athérosclérose ou la dissection), la maladie des petites artères cérébrales (microangiopathie) (responsable de petits AVC dits lacunaires - 25% des AVC) et les cardiopathies emboligènes (25%), au premier rang desquelles figure la fibrillation atriale. Dans 25% des cas environ, l'AVC restera d'origine indéterminée.

Les facteurs de risques sont nombreux. On distingue les facteurs de risques modifiables et non modifiables. On retiendra essentiellement comme facteurs non modifiables : l'âge, le sexe masculin, l'origine ethnique, le petit poids de naissance et les facteurs génétiques.

A l'inverse, les facteurs modifiables, objectifs principaux des campagnes de prévention et contrôlés de façon régulière en consultation médicale, correspondent à :

- l'hypertension artérielle, définie comme un antécédent auto-déclaré d'hypertension artérielle ou une pression artérielle mesurée  $>140/90$ mmHg. Ce n'est pas le seuil de la pression artérielle en tant que tel qui est lié au surrisque d'AVC. En effet, on observe une relation continue log linéaire où chaque augmentation de la pression systolique de 20mmHg ou diastolique de 10mmHg multiplie le risque d'AVC par deux (4).

- la dyslipidémie : notamment le cholestérol non HDL qui augmente le risque d'AVC de 12%, même si cette relation demeure moins forte que pour les infarctus du myocarde (5).

- le diabète : défini comme deux glycémies à jeûn  $>1.26$ g/l. Il majore le risque d'infarctus cérébral, notamment chez les sujets âgés de 40 à 59 ans. Le risque est dépendant de sa sévérité (accru en cas d'HbA1c  $> 9\%$ ) (6,7)

- le tabagisme actif : double le risque relatif d'AVC avec une relation dose-effet démontrée mais non linéaire (8), tout comme le tabagisme passif associé lui aussi à un risque accru (9).

- le syndrome métabolique : défini comme un périmètre abdominale majoré ( $>102$ cm chez l'homme et  $>88$ cm chez la femme), des anomalies lipidiques (Triglycérides  $\geq 1,5$  g/l et HDL-cholestérol  $< 0,4$  g/l (homme)  $< 0,5$  g/l (femme)), une pression artérielle  $\geq 130/ \geq 85$  mmHg et une glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/l (HAS 2015)

- les autres facteurs liés à l'hygiène de vie tels que l'alimentation déséquilibrée, la consommation d'alcool et autres toxiques, la sédentarité.

De ce fait, une hygiène de vie saine avec une consommation modérée d'alcool, un sevrage tabagique avant 45-50 ans (10), une pratique régulière d'activité physique et un régime alimentaire équilibré, est associée à une réduction du risque d'infarctus cérébral.

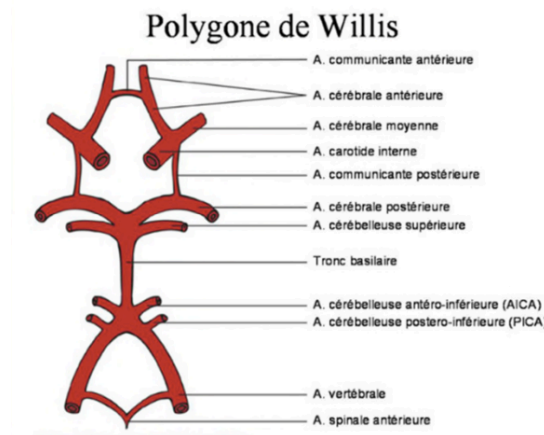
### 3- Vascularisation cérébrale

La vascularisation cérébrale est divisée en deux systèmes, antérieur et postérieur, naissant tous deux au niveau de la crosse de l'aorte. Chaque système possède deux composants : droit et gauche.

La vascularisation antérieure (ou carotidienne) est composée des artères carotides communes donnant la carotide interne. Celle-ci devient dans sa portion intracrânienne l'artère cérébrale moyenne (ou artère sylvienne) et l'artère cérébrale antérieure.

La vascularisation postérieure (ou vertébro-basilaire) issue des artères vertébrales (naissant à droite du tronc artériel brachio-céphalique et à gauche de la crosse de l'aorte) se rejoignant en intracrânien pour donner le tronc basilaire. Il donne ensuite les artères cérébrales postérieures et cérébelleuses droites et gauches.

Ces deux systèmes (droit et gauche, antérieur et postérieur) communiquent entre eux par un réseau anastomotique composé des communicantes antérieures et postérieures. Ces anastomoses contribuent à la protection du parenchyme cérébral y compris en cas d'occlusion ou lésion d'une artère. L'ensemble du système artériel vascularisant le cerveau forme le polygone de Willis (Figure 3).



**Figure 3 : Anatomie de la vascularisation cérébrale : le polygone de Willis**

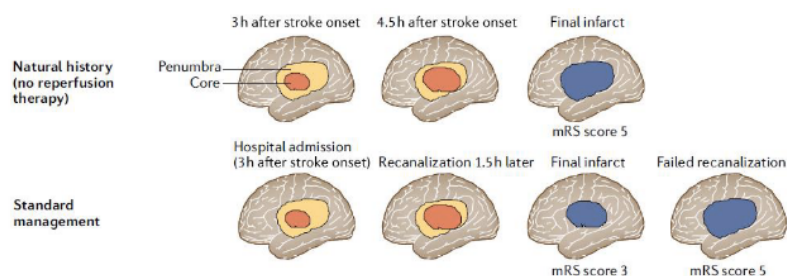
### 4- Physiopathologie de l'infarctus cérébral

Bien que le cerveau ne représente que 2% du poids du corps, il consomme 25% du glucose et 20% de l'oxygène corporel. Il ne possède pas de réserve énergétique et nécessite un apport énergétique constant. L'occlusion vasculaire entraîne une hypoperfusion du tissu cérébral en

aval. L'hypoxie et la carence énergétique engendrées par cette hypoperfusion provoquent une souffrance du tissu cérébral, responsable de la symptomatologie. Au sein du tissu cérébral en souffrance, on distingue le cœur ischémique et la zone de pénombre (Figure 4).

La zone de pénombre correspond à une zone dans laquelle le débit sanguin est diminué suffisamment (<18ml/100g de tissu /minute environ) pour altérer le fonctionnement de la transmission électrique neuronale et entraîner des symptômes cliniques, sans pour autant entraîner de déficit énergétique massif responsable de l'œdème cytotoxique. Le tissu cellulaire en souffrance est atteint mais potentiellement viable s'il est reperfusé. Ce processus dynamique peut évoluer vers la mort neuronale si l'occlusion persiste et si le débit sanguin cérébral diminue (en dessous du seuil de 14ml/100g de tissu/minute environ). Cette zone appelée cœur ischémique est le siège d'une cascade complexe de mécanismes multiples (excitotoxicité, œdème cytotoxique, inflammation, stress oxydatif) se terminant par l'apoptose des cellules de cette zone (11).

La zone de pénombre est donc l'objectif principal des traitements de recanalisation de la phase aiguë. La « résistance » de la zone de pénombre à son évolution en cœur ischémique est variable entre les individus et dépend notamment de la qualité de la collatéralité cérébrale (11).



**Figure 4 : Croissance du cœur ischémique au sein de la pénombre sans et avec traitement de revascularisation selon Baron et al (12)**

### 5- Traitements curatifs des accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Deux traitements ont prouvé leur efficacité sur le pronostic dans la phase aiguë de l'AVC ischémique : la thrombolyse intra veineuse et la thrombectomie mécanique. Leur objectif principal est de réduire au maximum l'invalidité des patients qui ont pu bénéficier de ces techniques seules ou combinées. Quel que soit le traitement utilisé en phase aiguë, un seul mot d'ordre : la rapidité car avec la mort de 2 millions de neurones par minute « time is brain ».

L'efficacité des thérapeutiques est évaluée par l'évolution clinique à 3 mois, grâce au score de Rankin modifié (mRS) (Figure 6), allant de 0 (absence de plainte) à 6 (décès du patient), avec une autonomie lorsque le score de Rankin à trois mois est  $\leq$  à 2 (13,14).

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

**Figure 6 : Échelle de RANKIN modifiée (mRS) selon Van Swieten et al (15)**

#### *A- La thrombolyse intra veineuse (TIV)*

La thrombolyse intraveineuse par recombinaut tissut plasminogène activateur (rt-PA) active un mécanisme physiologique : la fibrinolyse. Ce processus moléculaire conduit à la dissolution du caillot par la dégradation de la fibrine par le plasminogène. Utilisée depuis 1995 avec une AMM en Europe obtenue au début des années 2000 (16), elle consiste en l'administration intraveineuse du rt-PA (altéplase) à la posologie de 0.9mg/kg. Utilisée initialement dans les 3 premières heures suivant le début de l'AVC, le bénéfice absolu des patients indépendants à 3 mois était alors compris entre 11 et 13% (étude NINDS) (17). Le délai a été étendu jusqu'à 4h30 (étude ECASS III) (18) avec un bénéfice absolu majoré de 7%. L'administration intraveineuse de rt-PA, ayant pour effet secondaire principal la survenue d'hémorragies (intracrâniennes ou non), nécessite la recherche de contre-indications pouvant augmenter ce risque, tels qu'un antécédent de cancer, une chirurgie récente, un antécédent d'hématome cérébral ou d'infarctus cérébral, un traumatisme crânien récent, etc. En effet, étant donné son absence de spécificité pour le thrombus responsable de l'AVC, l'utilisation de cette thérapeutique est à fort risque hémorragique que ce soit au niveau cérébral (incidence estimée à 6,4% dans l'étude NINDS, 11,8% pour ECASS II qui sont significativement plus importantes que dans les groupes contrôles) ou dans le reste du corps. Certains facteurs de risque de transformation hémorragique ont pu être identifiés comme un âge supérieur à 70 ans, la prise

d'anti agrégant, une hypodensité déjà visible sur le scanner initial et le délai entre le début des symptômes et celui de la thrombolyse (19).

La thrombolyse seule ne permet une recanalisation satisfaisante que dans moins de 50% des cas (20,21). Cette efficacité est dépendante de la localisation de l'occlusion cérébrale. Un meilleur résultat est obtenu en cas d'obstruction distale avec un taux de réussite en cas d'occlusion proximale au sein de l'artère cérébrale moyenne évalué à 25% (22–24). Le délai d'administration est également un facteur d'échec avec un bénéfice quasi nul au-delà des 4h30 suivant le début des symptômes (25).

Récemment, de nouvelles études ont utilisé un autre traitement fibrinolytique, le ténecteplase, conduisant à de nouvelles recommandations. Ses caractéristiques pharmacodynamiques (plus spécifique de la fibrine, durée de vie plus longue) améliorent la recanalisation cas d'occlusion artérielle de gros calibre (7-8).

Néanmoins, comme environ 34% des patients traités par thrombolytique auront une ré-obstruction précoce, de nouvelles techniques de recanalisation ont vu le jour.

#### *B- Thrombectomie mécanique (TM)*

La thrombectomie mécanique est une technique radio interventionnelle qui consiste à récupérer le caillot par voie endovasculaire. Le neuro-radiologue interventionnel débutant son geste par une ponction au niveau artériel avec un guide qui remonte jusqu'au contact du caillot en intracrânien. Puis le caillot est extrait à l'aide de dispositifs comme le stent retriever (SR) ou l'aspiration, sans supériorité démontré d'un dispositif ou l'autre (étude ASTER) (27). Cette technique se réalise sous anesthésie locale ou générale.

Outre l'efficacité clinique évaluée par le score de Rankin, la qualité de la recanalisation est évaluée par le score TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction) (Figure 7). On considère une recanalisation satisfaisante pour un score TICI >2b.

Score	Description
0	No perfusion, complete obstruction; no flow past occlusion of "major" vessel
1	Perfusion past initial obstruction but limited distal branch filling with little/slow distal perfusion
2a	Partial perfusion: < 50% of "major" vascular territory perfused (eg, filling and complete perfusion through one M2 division)
2b	Partial perfusion: $\geq$ 50% of major vascular territory is filled, but there is not complete and normal perfusion of entire territory
3	Complete or full perfusion with filling of all distal branches

**Figure 7 : Score TICI selon Zaidat et al (28)**

Les premières études évaluant l'efficacité de la TM se sont révélées négatives. Les principales raisons étaient notamment l'utilisation de matériel ancien et une mauvaise sélection des patients (absence d'occlusion proximale) exposant les patients uniquement aux risques de cette technique. Depuis 2015, à la suite des publications de 6 essais randomisés (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTENDS-IA, THRACE, REVASCAT), elle devient le traitement de référence de l'AVC ischémique en cas d'occlusions d'artères de larges calibres de la circulation antérieure, en association à la thrombolyse. Débutée dans les 6 premières heures, ce traitement a apporté la preuve d'un bénéfice significatif chez les patients présentant un volume d'infarctus modéré, avec une reperfusion considérée comme satisfaisante chez 88% des patients (29–31). Dans certains cas sélectionnés, les limites des indications sont progressivement repoussées, étendant le délai jusqu'à 24h grâce aux études DAWN et DEFUSE III, permettant les thrombectomies des troncs basillaires grâce aux études ATTENTION, BAOUCHE (32,33), des infarctus de gros volumes (études RESCUE JAPAN, SELECT-2, ANGEL-ASPECT, TESLA) (34–37).

La thrombectomie renforce sa position comme traitement de référence de l'AVC en phase aiguë et fait se questionner sur la poursuite de la thrombolyse. Les deux techniques utilisées ont chacune leurs avantages et inconvénients résumés dans le tableau ci-dessous (Figure 8).



	Avantages	Limites
<b>Thrombolyse pharmacologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bénéfice net sur le pronostic fonctionnel à 3 mois</li> <li>Quel que soit le statut artériel</li> <li>Disponibilité</li> <li>Facilitation des procédures endovasculaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenêtre horaire de 4 h 30 et jusqu'à 9 h pour certains patients avec <i>mismatch</i> sur l'imagerie de perfusion</li> <li>Complications hémorragiques</li> <li>Nombreuses contre-indications</li> <li>Efficacité limitée dans les occlusions artérielles proximales</li> <li>Risque de réocclusion artérielle</li> </ul>
<b>Thrombectomie mécanique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenêtre horaire (jusqu'à 24 h)</li> <li>Bénéfice démontré en association avec la thrombolyse i.v. dans les occlusions artérielles proximales</li> <li>Recours possible en cas de contre-indications à la thrombolyse i.v.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faible disponibilité</li> <li>Limitée aux occlusions artérielles proximales</li> <li>Nécessité parfois de transfert secondaire dans une UNV de recours</li> <li>Échec de procédure</li> <li>Risque de réocclusion artérielle</li> </ul>

**Figure 8 : Avantages et limites de la thrombolyse pharmacologique et de la thrombectomie mécanique d'après Weisenburger-Lile et al (38)**

Devant ces limites, certains auteurs se sont posé la question de prioriser la thrombectomie mécanique aux dépens de la thrombolyse, avec notamment les analyses post-hoc des essais sur la thrombectomie (SWIFT PRIME, STAR et MR CLEAN) ne montrant pas de différence entre les taux de recanalisation entre la thérapie combinée et la thrombectomie seule (39). De plus, la thrombolyse en désagrégeant le caillot pourrait par la suite envoyer des embolus plus distaux et diminuer l'efficacité de la thrombectomie (40). L'analyse des données de 2 registres prospectifs (suisse et allemand) ne montre pas de différence en termes de pronostic fonctionnel, de complication hémorragique intracérébrale ou de mortalité, chez les patients traités par thérapie combinée ou TM seule pour une occlusion artérielle proximale d'une artère de la circulation antérieure.

Néanmoins, si 85% de recanalisation par thrombectomie sont jugées satisfaisantes, seuls un patient sur deux sera autonome à 3 mois. Cela peut s'expliquer par une perforation artérielle au cours du geste, la survenue d'un vasospasme ou encore une ré-obstruction au décours du geste (5% des cas). Dans le pire des cas, le thrombus reste irrécupérable ce qui représente 20% des patients traités par TM (41). Or, la thrombolyse aurait un effet sur le traitement endovasculaire en permettant de diminuer la durée et le nombre de passage pour revasculariser l'artère obstruée (études MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND IA) (30,42–44) notamment quand le caillot est distal (40).

De plus, tous les centres d'UNV ne bénéficient pas de la possibilité de réaliser un traitement endovasculaire et les patients peuvent donc être thrombolysés au sein d'une UNV périphérique avant leur transfert vers le centre de référence (condition drip&ship).

Enfin, seul 14,3% des patients qui font un AVC bénéficient de la thrombolyse et encore moins de la thrombectomie qui n'est réalisable qu'en cas d'une occlusion proximale dont les centres de traitement endovasculaire ne se situent pas toujours à proximité (45,46).

## II- Le thrombus de sa formation à son élimination

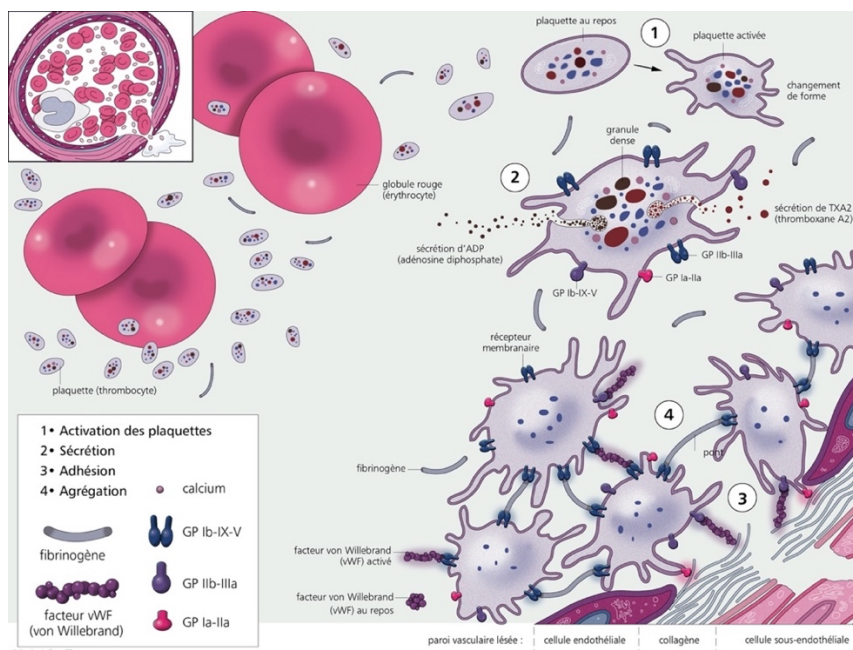
### 1- Généralités

L'hémostase, phénomène physiologique indispensable, permet la formation d'un thrombus sanguin qui va recouvrir la paroi vasculaire endommagée par une brèche pour empêcher l'extravasation du sang. A l'état basal, les différents protagonistes sont présents dans la circulation, en équilibre. En réponse à un stimulus (brèche vasculaire), les différents acteurs vont entrer en jeu selon une chorégraphie millimétrée pour former puis éliminer le thrombus. On distingue trois périodes interdépendantes : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse (47,48).

### 2- Formation du thrombus

#### A- Hémostase primaire (Figure 9)

Première étape de la formation du thrombus, l'hémostase primaire consiste en la formation d'un clou plaquettaire. Trois composants sont principalement impliqués : le vaisseau, les plaquettes et le fibrinogène.



**Figure 9 : Représentation de l'hémostase primaire, France coagulation**

#### 1- Le vaisseau

Très rapidement après la blessure du vaisseau, les cellules musculaires lisses vont se contracter, à la suite de leur atteinte directe par la lésion causale ou suite à la libération de vasoconstricteurs

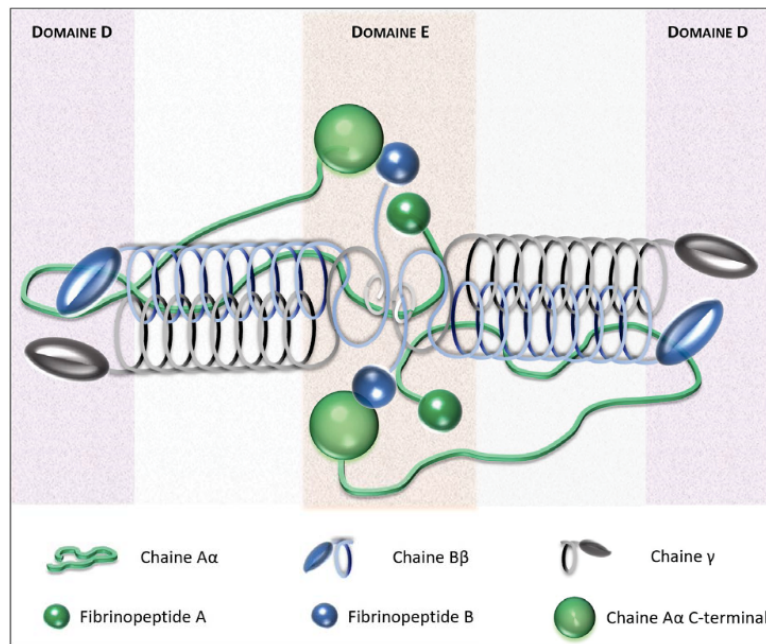
par les cellules endothéliales (sérotonine, noradrénaline). Cela entraîne un spasme vasculaire réflexe, local et transitoire, permettant de diminuer le flux sanguin en aval et la stagnation locale des éléments participant à l'hémostase. Ce phénomène est entretenu par des molécules vasoconstrictrices d'origines plaquettaires et endothéliales telles que la thromboxane A<sub>2</sub>, l'endothéline et la sérotonine.

## 2- Les plaquettes

La mise à nu des protéines du sous-endothélium par la brèche vasculaire va démasquer des protéines de la matrice extracellulaires (facteur von Willebrand (vWF), collagène, fibronectine, laminine), qui vont interagir avec les glycoprotéines membranaires des plaquettes (notamment le complexe GP IIb-V-IX) et entraîner leur adhésion. Les médiateurs circulants (ADP, thromboxane A<sub>2</sub>, thrombine et sérotonine) sécrétés par les cellules endothéliales et les plaquettes activées, vont se fixer aux récepteurs membranaires plaquettaires et entraîner l'activation plaquettaire par une cascade enzymatique. Cette activation va entraîner une modification de conformation de la protéine GP IIb-IIIa qui permet l'agrégation des plaquettes entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène, et une sécrétion de différentes molécules (granules  $\alpha$  : facteur von Willebrand, fibrinogène ; granules denses : sérotonine, ADP) à l'origine d'une amplification du phénomène.

## 3- Le fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine synthétisée par le foie puis stockée dans les granules  $\alpha$  des plaquettes et des mégacaryocytes. Il correspond au facteur I de la coagulation. C'est un dimère où chaque monomère s'articule autour de 3 chaînes polypeptidiques A $\alpha$ , B $\beta$  et  $\gamma$  reliées par des ponts disulfures. La protéine s'organise en deux domaines D aux extrémités et un domaine E central riche en charges négatives. Le domaine E contient les fibrinopeptides A et B, respectivement portés par les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  (Figure 10). Les domaines D comportent des sites de liaison pour le plasminogène (49). Les extrémités C terminales des chaînes alpha sont plus longues et ont un rôle important lors de la constitution du réseau de fibrine. Durant l'hémostase primaire, le fibrinogène, se fixe au récepteur plaquettaire GPIIb-IIIa permettant aux plaquettes de s'agréger les unes aux autres pour former un agrégat plaquettaire.



**Figure 10 : La molécule de fibrinogène et ses 3 domaines selon Sinegre (47)**

### *B- Hémostase secondaire*

Appelée « coagulation plasmatique », l'hémostase secondaire correspond à la consolidation du clou plaquettaire venant d'être formé par un maillage de fibrine. Schématiquement, elle se divise en 3 phases : formation de la prothrombinase, formation de la thrombine et fibrinoformation. L'ensemble aboutit à la formation d'un thrombus. Lors de cette phase, les plaquettes fournissent la surface d'assemblage pour les facteurs de la coagulation et libèrent le facteur V contenu dans leurs granules  $\alpha$ .

#### 1- Formation de la prothrombinase et de la thrombine

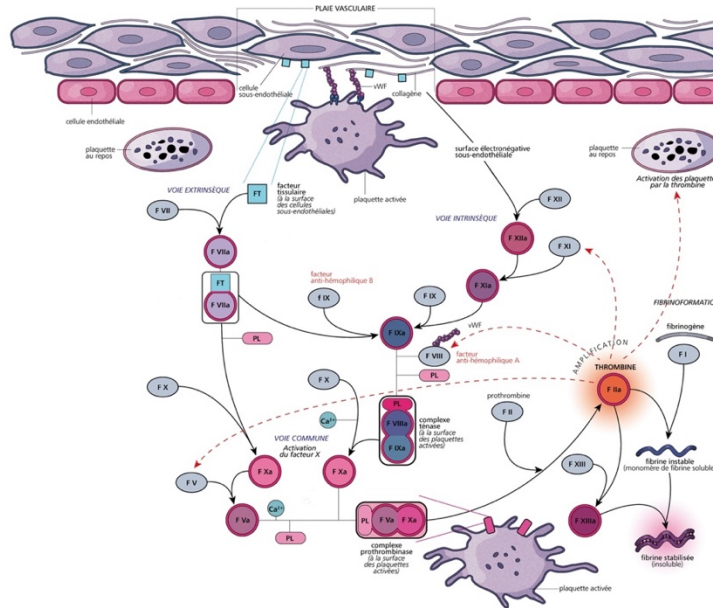
La prothrombinase est générée par l'aboutissement de deux voies différentes de la coagulation : extrinsèque et intrinsèque (Figure 11).

La voie intrinsèque débute par le facteur XII qui aboutit à l'activation des facteurs IX (anti hémophile B) et VIII (anti hémophile A) formant un complexe IXa-VIIIa. Ce complexe « ténase » rejoint ensuite la voie commune en activant le facteur X. L'activation du facteur X est accélérée par le facteur VIIIa qui est lui-même activé par la thrombine.

La voie extrinsèque (ou voie du facteur tissulaire), mise en jeu lors d'un traumatisme externe, aboutit à la liaison entre le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII. Le FT est une protéine transmembranaire des monocytes et des cellules endothéliales, qui n'existe pas dans la

circulation sanguine à l'état physiologique. Une fois exposé lors de la brèche vasculaire, il rend actif le facteur VII (VIIa) pour former le complexe FT/FVIIa. Ce dernier, en présence de phospholipides (PL) et de calcium participe à la voie commune.

Ces deux complexes formés se retrouvent au niveau de la voie commune débutant par le facteur Xa (facteur de Stuart) qui va se rattacher au facteur Va formant la prothrombinase.



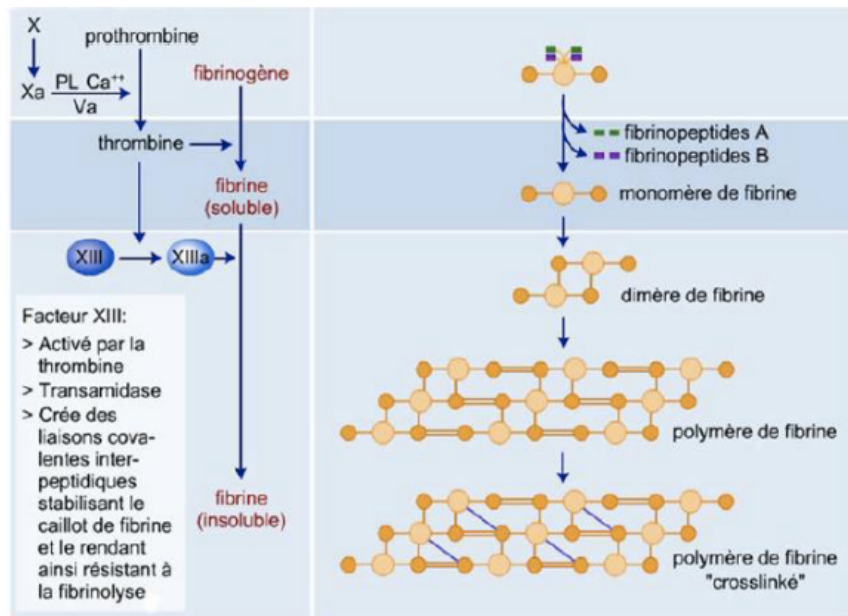
**Figure 11 : Schéma de la cascade de coagulation, France Coagulation**

Le complexe prothrombinase permet l'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa) qui joue un rôle d'amplificateur de la voie intrinsèque via son action sur les facteurs XI, VIII et de la voie commune via le facteur V. Cette succession de réactions enzymatiques provoque un pic de thrombine qui participe à la formation de la fibrine.

## 2- Formation de la fibrine

La première étape est la polymérisation du fibrinogène. La thrombine, en clivant les fibrinopeptides A et B du fibrinogène (facteur I soluble) génère des monomères de fibrine et charge positivement le domaine E. Ces monomères se polymérisent entre eux par la liaison entre un domaine D et un domaine E (de charge opposée). Ils s'alignent selon un arrangement de domaine bicaténaire semi décalé pour former des protofibrilles. Les protofibrilles lient le t-PA et le plasminogène au niveau des résidus lysine situés sur les domaines D. La polymérisation de ces protofibrilles aboutit à des polymères de fibrine solide (Ia).

En s'associant au facteur XIIIa (activé par une voie d'amplification par la thrombine), la fibrine est stabilisée par des liaisons covalentes au niveau des domaines D adjacents (sites des peptides lysines et glutamine) (Figure 12). Cette stabilisation consolide le caillot en le rendant insoluble et résistant à l'action de la plasmine.



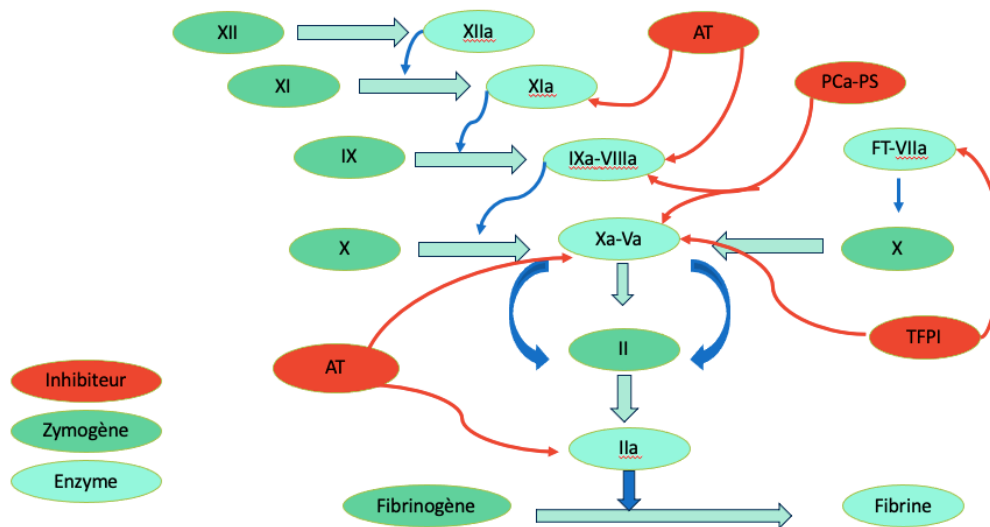
**Figure 12 : La fibrinoformation selon le Pr Schmidt, Service Hématologie, CHUV  
Lausanne**

### 3- Inhibiteurs de la coagulation

Le phénomène de coagulation est régulé par différents inhibiteurs anticoagulants. On distingue (Figure 13) :

- le TFPI (tissue factor pathway inhibiteur) qui inhibe la voie extrinsèque via son rôle sur le facteur VII
- l'antithrombine qui empêche l'action des facteurs IXa, Xa, XIa et de la thrombine
- le complexe protéine C + thrombomoduline qui une fois activé par la protéine S, inhibe les facteurs VIIIa et Va.





**Figure 13 : Inhibiteurs de la coagulation**

De plus on notera que les facteurs X, IX, VII, II et les protéines C et S sont dépendants de la vitamine K et donc cibles de thérapeutique.

### 3- Dégradation du thrombus

Physiologiquement, la dernière phase de la coagulation est la fibrinolyse qui se met en place lorsque la brèche est réparée, afin d'éliminer le clou hémostatique. Ce phénomène est médié par la plasmine et régulé par le système fibrinolytique (Figure 14) (50).

#### A- Activateurs

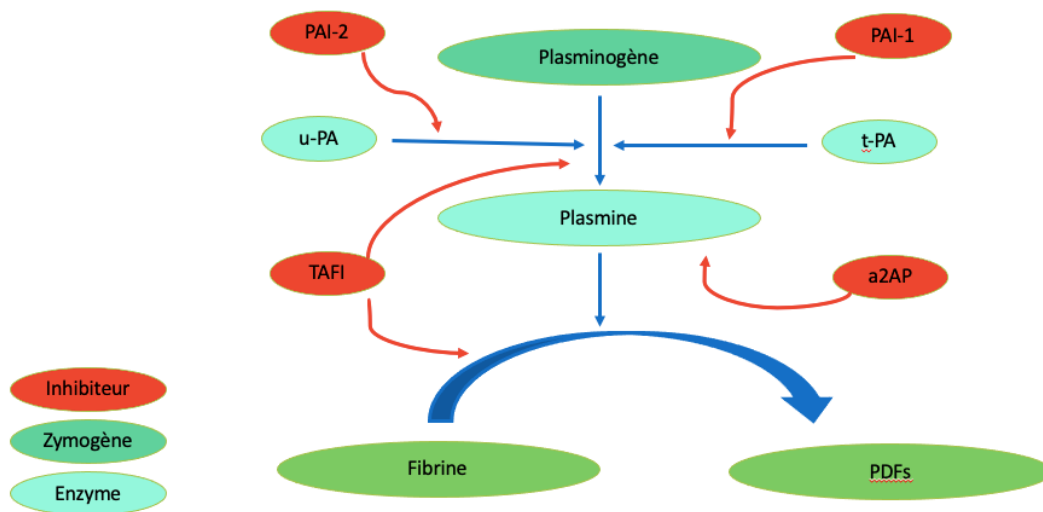
A l'état physiologique, en dehors de toute brèche, il existe en intravasculaire une faible quantité de plasmine active. Le plasminogène synthétisé par le foie, est activé en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-Pa) (sécrété de manière continue par les cellules endothéliales) et l'urokinase (synthétisée par le rein, les cellules musculaires lisses, les cellules épithéliales, les fibroblastes et les monocytes). La liaison avec le t-PA accentue de façon exponentielle l'activité fibrinolytique du plasminogène. La plasmine va hydrolyser les liaisons peptidiques de la fibrine grâce à ses sites de liaisons « lysines ». Les polymères de fibrine deviennent alors solubles et génèrent les produits de dégradations de la fibrine. Lors de sa dégradation, la fibrine expose de nouveaux résidus lysine responsables d'un phénomène de lyse auto-entretenu. On distingue par ailleurs d'autres activateurs comme les protéines de la membrane cellulaire et de la matrice extra-cellulaire (thrombospondine, collagène IV).



## B- Inhibiteurs

Ce phénomène de fibrinolyse est finement régulé par différents inhibiteurs (51–54). On distingue :

- l'alpha2-antiplasmine (a2AP) : principal inhibiteur de la plasmine libre circulante (ne peut lier la plasmine liée à la fibrine).
- les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI) : le PAI-1 qui inhibe rapidement le t-PA et l'urokinase tandis que le PAI-2 a une action prédominante sur l'urokinase.
- le TAFI (de l'anglais thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) qui empêche la liaison de la plasmine et du t-PA à la fibrine.

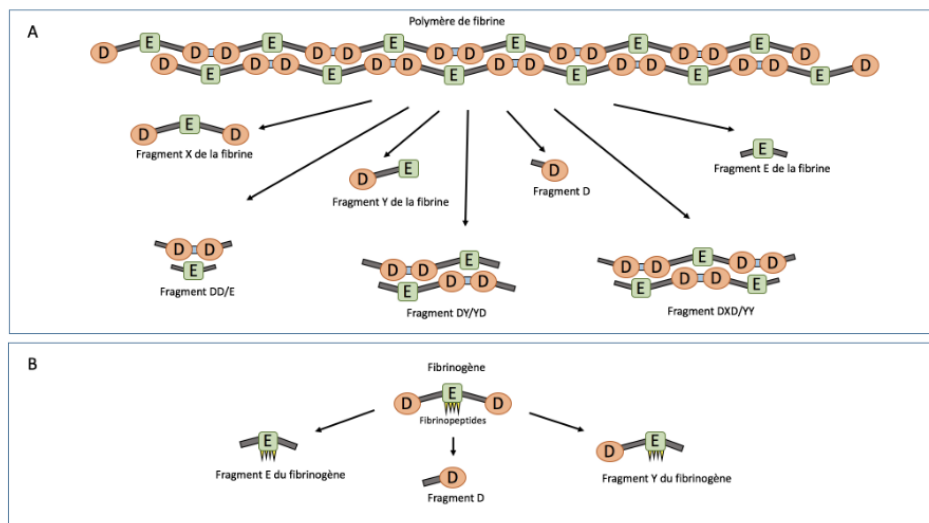


**Figure 14 : Le processus de fibrinolyse**

## C- Dégradation de la fibrine

La protéolyse de la fibrine s'effectue en plusieurs étapes. Le plasminogène activé va rompre les liaisons des protofibrilles en formant des produits de dégradation de la fibrine (PDFs), ensemble hétérogènes de molécules, de taille et de structure variable (Figure 15). Cette digestion protéolytique a lieu préférentiellement sur les résidus lysine et argine A $\alpha$  et B $\beta$  des domaines D et E. Ces sites du fibrinogène habituellement cryptiques deviennent exposés lors de l'assemblage de la fibrine. Lors de la dégradation de la fibrine par le plasminogène, de nouveaux sites de liaison pour le t-PA et le plasminogène sont exposés, permettant un auto entretien du phénomène (55–57). Les produits obtenus lors de la digestion de la fibrine renferment deux domaines D unis par une liaison covalente résistante à l'action de la plasmine que l'on appelle les D-dimères. C'est le fragment caractéristique le mieux connu de la dégradation de la fibrine

par la plasmine (58,59). Pour évaluer l'activité de la fibrine et son turnover, le dosage des D-dimères est utilisé comme marqueur indirect.



**Figure 15 : Action de la plasmine sur la fibrine et le fibrinogène selon Weimann et al (60). Les produits de dégradation de la fibrine (A) et du fibrinogène (B) sont de taille et structure variable, fonction des sites de protéolyses par la plasmine**

#### 4- Le thrombus dans l'infarctus cérébral

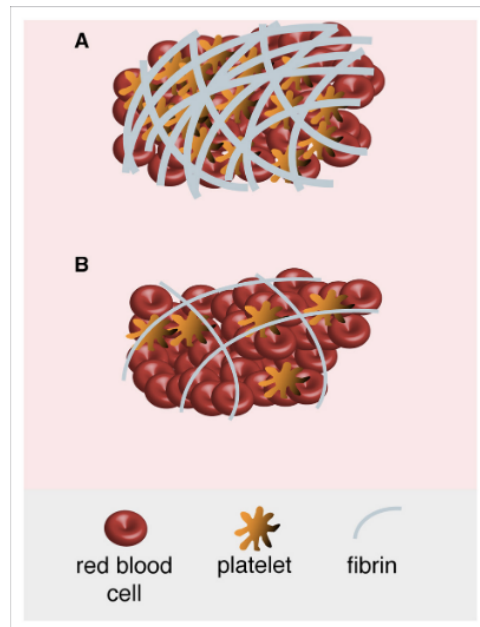
##### A- Généralités

Au début de la prise en charge des AVC, les données concernant les thrombi cérébraux étaient relativement limitées. Les informations corrélaient les signes radiologiques comme le signe de l'artère hyperdense au scanner ou celui de la susceptibilité magnétique du vaisseau à l'IRM à la richesse en globules rouges des caillots (61–66). Grâce à l'essor de la thrombectomie mécanique et aux innovations techniques, les caillots peuvent désormais être récupérés pour analyses. Les connaissances, concernant leur composition, leurs propriétés physiques ou leurs interactions avec le vaisseau artériel, ne cessent de croître ces dernières années. Mais il existe une grande variabilité dans les descriptions histo-morphologiques des principaux composants (67). Devant cette diversité descriptive, Bacigaluppi *et al.* ont publié il y a quelques années un « guide » consensuel pour systématiser tant l'analyse que les termes utilisés à leur description (couleur, taille, forme, intégrité du fragments, consistance et morphologie) (61).

##### B- Composition du thrombus

Les principaux composants des caillots identifiés dans la littérature sont les globules rouges (GR), les globules blancs (GB), les plaquettes, la fibrine et le facteur de Von Willebrand (vWF)

(68). On distingue les thrombi riches en fibrine aussi appelés « thrombi blancs » de ceux concentrés en globules rouges appelés « thrombi rouges ». Entre les deux, se situent les thrombi qualifiés de « mixtes » (Figure 16).

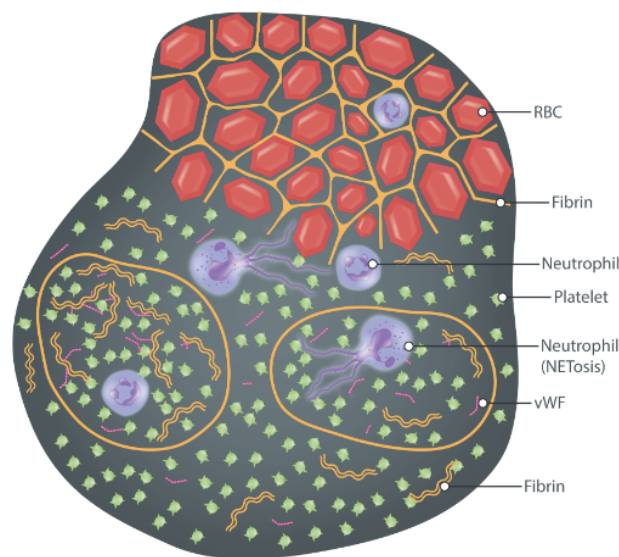


**Figure 16 : Composition des caillots, avec en A le caillot riche en fibrine et en B le caillot riche en globules rouges, selon Jolugbo et al (69).**

Les études décrivant les thrombi cérébraux sont pour la plupart des études histologies sur lames, n'explorant qu'une partie du thrombus, qui présente pourtant une organisation avec une tête, un corps et une queue. C'est la raison principale expliquant la variabilité des résultats de ces études.

Le caillot est classiquement dissocié en deux parties : le cœur interne et la coque externe. Au sein du cœur, il est observé des plaquettes, globules blancs, facteur de Von Willebrand et globules rouges en proportions variables. A cela, s'ajoute les pièges de neutrophiles extracellulaires (NETs) qui peuvent s'organiser en grappe avec le vWF et les plaquettes. L'analyse du centre du caillot, plus aisée du fait d'une différenciation cellulaire plus nette, montre une variabilité plus marquée tant dans sa composition que dans son organisation (70). On y retrouve deux zones internes principales : celles riches en globules rouges et celles riches en plaquettes associées à de la fibrine (71). La complexité des régions abondantes en GR est moindre du fait d'une organisation « plus simple » avec un réseau de fibrine plus mince (72). A l'inverse, les zones riches en plaquettes sont plus sophistiquées avec un réseau de fibrine plus dense qui se lie à des multimères de vWF, de neutrophiles (PNN) et de pièges extracellulaires à neutrophiles (NETs). Le vWF, de par son rôle crucial dans l'adhésion plaquettaire, est

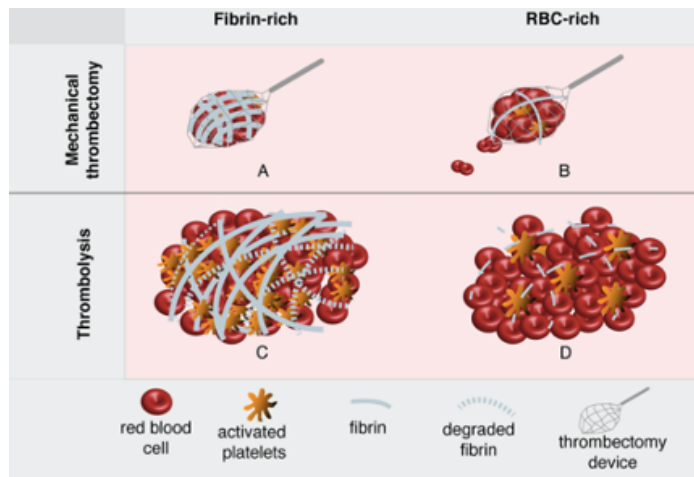
retrouvé dans l'ensemble des thrombi en proportion variable (73). Les PNN sont les leucocytes les plus représentés dans les caillots et participent à la « thrombo-inflammation ». Une fois activés, les PNN génèrent les NETs en libérant leur chromatine décondensée sous la forme d'un réseau de fibres d'ADN extracellulaires décorées d'histones et de protéines granulaires. Les NETs sont de réels piliers pour la formation du thrombus et se concentrent essentiellement au cœur du caillot (72,74). La coque externe, compacte et dense, s'organise différemment avec un assemblage de globules rouges et de fibrine plus structuré (Figure 17).



**Figure 17 : Schéma représentant la composition et l'organisation d'un thrombus selon Staessens et al (75)**

### *C- Résistance aux thérapeutiques de la phase aiguë*

La composition et l'organisation structurelle du caillot jouent un rôle dans l'efficacité des traitements de la phase aiguë que ce soit la thrombolyse intraveineuse ou la thrombectomie mécanique (nombre de passage, durée de la procédure) et de ce fait sur l'évolution clinique à 3 mois évaluée par le score mRS (62). Chacun des composants intervient à un degré variable dans la résistance au traitement des infarctus cérébraux (68) (Figure 18).



**Figure 18 : Comparaison des traitements de l'AVC selon la richesse en globules rouges ou en fibrine selon Jolugbo et al (69)**

### 1- Thrombolyse intraveineuse

Le thrombolytique va attaquer le caillot de proche en proche en commençant par l'enveloppe extérieure qui entoure en partie ou totalité la chape interne. Cette coque externe est particulièrement visible dans les thrombus riches en globules rouges. Sakharov *et al.* ont mis en évidence une accumulation du t-PA marqué à la fluorescéine qui demeure « spatialement limitée » à une zone de 5-8  $\mu\text{m}$  d'épaisseur de la couche superficielle (76). Cette coque externe du fait de sa structure physique dense et étanche constitue le premier rempart au thrombolytique. Di Meglio *et al.* ont montré que la fibrine y était organisée en un réseau serré de fibrilles individuelles associées aux plaquettes et à l'ADN extra-cellulaires. Cette organisation spécifique entraîne une plus grande résistance à la fibrinolyse. Afin de prouver que l'enveloppe externe constitue un rempart au traitement fibrinolytique, ils avaient également comparé le taux de thrombolyse in vitro lorsque le thrombus était laissé intact ou à l'inverse coupé pour casser l'enveloppe externe. Ce taux était significativement plus faible dans le premier cas (70). De plus, les inhibiteurs de la thrombolyse comme l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et la protéase-nexine 1 (PN-1) se retrouvent de façon plus abondante dans la coque externe. Ces résultats avaient déjà été observés dans une étude in vitro réalisée par Cines *et al.* (77), où lors de la formation du thrombus, la fibrine et les agrégats plaquettaires étaient redistribués à la surface. Par ailleurs, une « longueur maximale » de 8 mm du thrombus au-delà de laquelle le thrombolytique devient inefficace a été mise en évidence par l'équipe de Riedel *et al.* (78).

La susceptibilité du réseau de fibrine à la lyse est également dictée par sa structure et les modifications biochimiques qu'elle subit par différents acteurs tels que le vWF (79,80), les NETs (81), le facteur plaquettaire 4 (PF4) (82) ou le facteur XIII (26).

Une fois activé par la thrombine, le facteur XIII transforme le réseau de fibrine en un polymère robuste, insoluble tout en liant les inhibiteurs de la plasmine à la fibrine (83,84).

Les plaquettes, actrices centrales dans la formation du caillot, libèrent, lorsqu'elles sont activées, le contenu de leurs granules riches en inhibiteurs fibrinolytiques. En outre, les plaquettes exercent une force contractile sur la fibrine permettant au thrombus de se rétracter. La compression du caillot le rend moins accessible par le thrombolytique et donc plus résistant à la thrombolyse (77,85–87).

Les neutrophiles par l'intermédiaire de leurs NETs représentent un nouvel obstacle à la fibrinolyse (69,81,88) tout comme le facteur de Willebrand (73). Cela s'explique en partie par les modifications qu'ils engendrent sur le réseau de fibrine en le rendant plus dense.

Enfin, le rôle des GR comme facteur de résistance au thrombolytique n'est pas clairement établi. Certaines études expérimentales rapportent une plus grande résistance au rt-PA quand les GR sont piégés dans la fibrine (89), tandis que d'autres mettent en évidence une plus grande vulnérabilité des thrombi riches en érythrocytes par rapport à ceux concentrés en plaquettes ou fibrine (61,90,91).

## 2- Thrombectomie mécanique

L'efficacité de la recanalisation dépend à la fois des modalités de la thrombectomie mais également des propriétés biochimiques du caillot.

En effet, le réseau de fibrine associé aux plaquettes constitue un des facteurs d'échec de la thrombectomie mécanique avec une durée de procédure et un nombre de passage plus élevés (69,92,93). Du fait de leur richesse en fibrine, les caillots blancs sont plus adhérents à la paroi vasculaire en particulier lorsque le pourcentage en globules rouges est inférieur à 20% (41,94,95). A l'inverse, les caillots rouges seraient plus facilement mobilisables et nécessiteraient un temps d'intervention moins long permettant une reperfusion plus précoce (62,75,91,93,96).

Concernant les globules blancs, leur rôle est discuté. En effet, il a été démontré qu'une forte concentration en GB était associée à une thrombectomie plus longue avec une recanalisation et une évolution clinique moins bonne (71). Mais ce résultat n'a pas été corroboré dans toutes études (62,63,97). Les NETs se révèlent être un nouvel obstacle en majorant la durée de la procédure et le nombre de passages (69,81,98).

Pour les érythrocytes, on retrouve une association significative du risque d'embolies en cas de richesse en fibrine ou de faible concentration de GR (93). Néanmoins le potentiel migratoire du thrombus est associé dans certaines études à la forte concentration en GR (75,99).

Mieux caractériser les thrombi cérébraux est indispensable car la composition des caillots pourrait influencer le choix du dispositif utilisé lors de l'intervention. En effet, comme le montrent Noguiera *et al.*, il existe une tendance à un meilleur résultat au premier passage en utilisant l'aspiration en cas de caillot riche en fibrine (92,94).

Dans la littérature, comme nous l'avons vu, la composition des thrombi cérébraux reste discutée, notamment en raison des méthodologies utilisées pour la décrire. Les analyses histologiques sur coupes principalement utilisées ne prennent pas en compte l'organisation spatiale du thrombus. Notre étude, en utilisant une analyse protéomique par LC-MS de l'intégralité du thrombus extrait par thrombectomie, propose une approche originale pour caractériser la composition du thrombus et les déterminants de la fibrinolyse.

## Objectifs

Ce travail avait pour objectifs :

- de caractériser par protéomique les thrombi cérébraux extraits par thrombectomie mécanique en phase aiguë d'un infarctus cérébral lié à une occlusion de grosse artère.
- de déterminer l'activité fibrinolytique à la surface et à l'intérieur des thrombi en fonction de l'utilisation d'un traitement thrombolytique par rtPA IV préalable à la thrombectomie mécanique.
- d'établir les déterminants cliniques, biologiques, radiologiques et protéiques des différentes activités fibrinolytiques mesurées.
- de mettre en corrélation les résultats cliniques et radiologiques du traitement avec l'utilisation du thrombolytique, les activités fibrinolytiques à la surface et à l'intérieur des thrombi.



# **Matériel et Méthodes**

## **I- Population étudiée**

Cette étude rétrospective a inclus des patients pris en charge dans les UNV des CHU de Marseille entre décembre 2020 et mai 2021 et de Nice entre octobre 2018 et août 2019.

Les patients victimes d'infarctus cérébral ont été inclus prospectivement dans un registre. Les patients ayant été traités par thrombectomie mécanique en phase aiguë d'un infarctus cérébral lié à une occlusion de gros vaisseau et pour lesquels un thrombus a été extrait ont été inclus dans cette étude. Les patients pour lesquels le matériel recueilli n'était pas exploitable (<5 mg) étaient exclus.

Cette étude a bénéficié d'un avis favorable du comité d'éthique de l'Université Aix-Marseille.

## **II- Collection des données cliniques, biologiques et radiologiques**

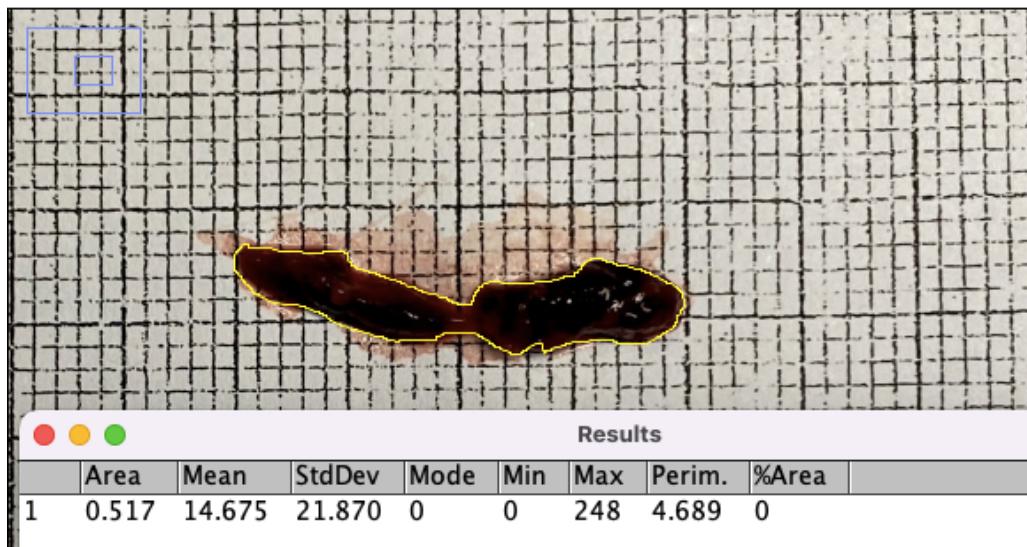
Les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été extraites rétrospectivement à partir du registre et des dossiers des patients des centres experts et périphériques. En effet, certains patients étaient pris en charge directement dans le centre expert UNV de Nice ou La Timone, Marseille (mothership), d'autres étaient adressés par une UNV périphérique : UNV d'Aix en Provence, Avignon, Ajaccio (drip and ship). Les données cliniques du patient (antécédents médico-chirurgicaux, facteurs de risque, traitements en cours), les caractéristiques clinico-radiologiques de l'infarctus cérébral (horaires de survenue, de prise en charge, données radiologiques (score ASPECT)), les données concernant les thérapeutiques utilisées (horaire d'administration et dose du fibrinolytique si utilisé, horaire de la thrombectomie mécanique et ses modalités (nombre de passage, matériel utilisé), score de mTICI (28) (succès de recanalisation si mTICI  $\geq 2$ b)) ont été collectées. Les données biologiques du bilan d'admission réalisé au laboratoire local (NFS, plaquettes, bilan d'hémostase standard, CRP) ont été colligées. L'évolution clinico-radiologique a été évaluée à 24h (score clinique (NIHSS), score ECASS II (100) et Heidelberg évaluant les transformations hémorragiques) et à 3 mois (score mRS (15)). A 3 mois, l'étiologie de l'infarctus cérébral a été adjudiquée selon la classification TOAST (101) : athérome des gros vaisseaux (TOAST 1), cardio-embolique (TOAST 2), autres causes déterminées (TOAST 4) et causes indéterminées (TOAST 5).

### III- Collection des thrombi cérébraux

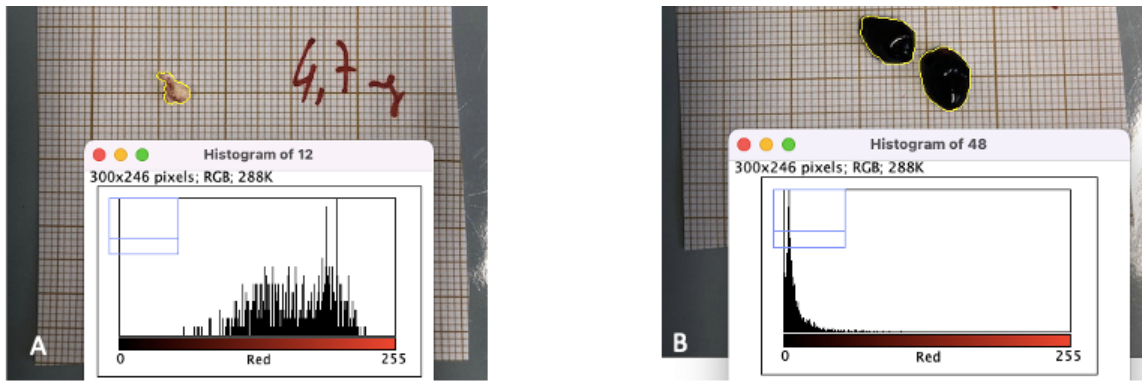
Les thrombi cérébraux extraits étaient collectés en salle de thrombectomie au décours du geste. La technique utilisée pour extraire le thrombus était choisie par le neuroradiologue interventionnel (aspiration et/ou stent retriever). Une fois extrait, le thrombus était photographié sur papier millimétré avant d'être délicatement rincés à l'eau PPI puis immédiatement congelé à -20°C. Les échantillons ont été conservés ensuite à -80°C jusqu'à l'analyse spectrométrique.

### IV- Caractérisation macroscopique des thrombi cérébraux

Chaque thrombus cérébral était décrit selon les guidelines (61) : poids (masse arrondie au centième de microgramme), taille, fragments et couleur. En utilisant le logiciel de mesure ImageJ (102), nous avons pu, après définition de l'échelle de mesure, contourer les différents fragments des thrombi via l'outil polygone. A partir du contourage manuel, nous avons obtenu la surface (en cm<sup>2</sup>) et le périmètre (en cm) (Figure 19). L'intensité moyenne de la composante rouge [0-255] de l'histogramme colorimétrique RGB (dans la zone contourée) a été utilisée pour appréhender la couleur du thrombus (Figure 20).



*Figure 19 : Mesure de la surface du thrombus extrait à l'aide du Logiciel ImageJ.  
En jaune, la région d'intérêt dessinée autour du thrombus.*



**Figure 20 : Recueil de l'intensité de rouge des thrombi grâce à l'histogramme.  
En A, un caillot blanc et en B un caillot rouge.**

## V- Solubilisation des thrombi cérébraux pour analyse LC-MS

La solubilisation des thrombi cérébraux est un pré-requis pour l'analyse en spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (LC-MS).

Les thrombi cérébraux ont été décongelés en lot, mis en milieu liquide (eau purifiée) contenant des inhibiteurs des protéases et des phosphatases (500 $\mu$ L d'inhibiteur de protéases pour 49,5mL d'eau purifiée (cOmplete, EDTA-free et PhosSTOP; Roche Diagnostics GmbH, Germany). L'environnement externe du thrombus cérébral a été isolé par récupération du liquide rinçage du thrombus en milieu iso-osmotique (NaCl). Cette eau de rinçage a été conservée à -80°C pour analyse ultérieure et sa concentration protéique a été établie par la technique colorimétrique de Bradford (Bio-Rad Protein Assay ; Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France).

Le thrombus, ainsi rincé, a été solubilisé suivant une procédure chimique de dénaturation de la chape fibrineuse composant le thrombus. Le thrombus a été incubé 20 minutes à 4°C dans un tampon de lyse (7 M urée, 2 M thiourée, 4% DoDecyl Maltoside, 50 mM Dithiothréitol). La solubilisation chimique a été complétée d'un broyage mécanique au micro-pilon électrique. Après centrifugation des échantillons (13 000 g, 15 min, 4°C), les surnageants ont été recueillis et la concentration protéique de l'extrait de thrombus a été mesurée par la technique colorimétrique de Bradford.

## **VI- Analyse protéomique des thrombi**

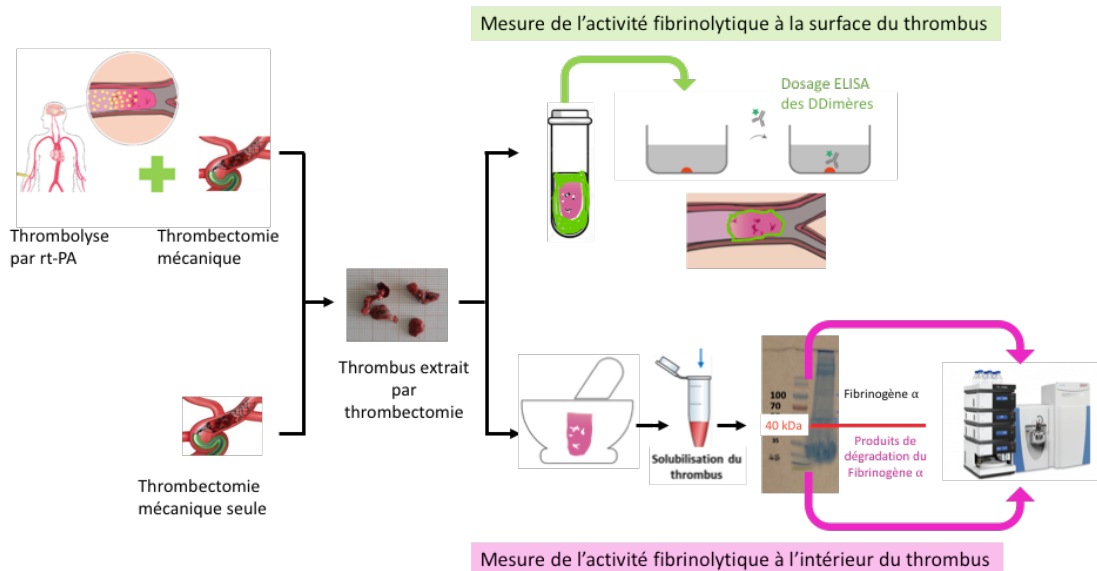
Un dosage protéique a été réalisé dans chaque échantillon (thrombus solubilisé) pour normaliser la quantité de matériel entre les différents échantillons avant analyse par LC-MS. Pour l'analyse protéomique, un volume de surnageant correspondant à 100 µg de protéines a été chargé sur un gel de polyacrylamide à 10% d'urée (PAGE). Le gel obtenu après migration protéique a été coupé à hauteur de 40 kDa afin de séparer les protéines de haut et de bas poids moléculaire permettant d'optimiser l'analyse protéomique. Chaque partie du gel a fait l'objet d'une digestion protéolytique par trypsinolyse. Après centrifugation, le surnageant contenant les peptides a été séché puis re-suspendu dans 50 µL d'une préparation 20/80 d'acétonitrile et d'eau et conservé à -20°C jusqu'à analyse LC-MS.

Les échantillons obtenus (5 µL) ont été analysés à l'aide d'un spectromètre de masse ESI-Q Exactive Plus intégrant un analyseur Orbitrap à haut champ couplé à un système Nano LC Ultimate 3000 RSL C (Thermo Fisher Scientific). Une colonne C18 EASY-Spray de 25 cm x 75 µm et 2 µm de diamètre a été connectée et couplée au système avec une source EASY-Spray fonctionnant à 40°C. Le débit était de 0,3 µL/min avec un gradient de 5 à 45 % de solvant B (80 % d'acétonitrile, 20 % d'eau, 0,1 % d'acide formique) par rapport au solvant A (0,1 % d'acide formique, 100 % d'eau) pendant 120 minutes. L'acquisition spectrométrique a été réalisée pour des m/z comprises entre 350 et 1500. Tous les fichiers de données brutes MS ont été analysés par le logiciel Proteome Discoverer 1.4 (Thermo Fisher, France) en utilisant le moteur de recherche Sequest HT contenant une base de données des séquences protéiques humaines (UniprotKB (103)). Au terme de cette étape, il nous a donc été possible d'établir la liste des protéines contenues dans chaque thrombus (protéome). Chaque protéine identifiée dans un échantillon était associée à une intensité ionique proportionnelle à sa concentration dans l'échantillon. Le protéome des thrombi étudiés incluait les protéines présentes dans au moins 90 % des échantillons analysés.

Chaque protéine identifiée a été annotée, en fonction de sa spécificité, à un composant du thrombus : érythrocyte, globule blanc, plaquette, cellule endothéliale, protéine de la coagulation et protéine d'adhésion cellulaire. L'annotation a été réalisée en utilisant les banques de données protéiques (Atlas Protein (104) et UniprotKB (103)).

## VII- Mesure de l'activité fibrinolytique

L'activité fibrinolytique dans chaque thrombus cérébral, imprégné ou non de rt-PA, a été appréhendée à la surface et à l'intérieur du thrombus (Figure 21).



**Figure 21 : Techniques utilisées pour mesurer l'activité fibrinolytique à la surface et à l'intérieur du thrombus**

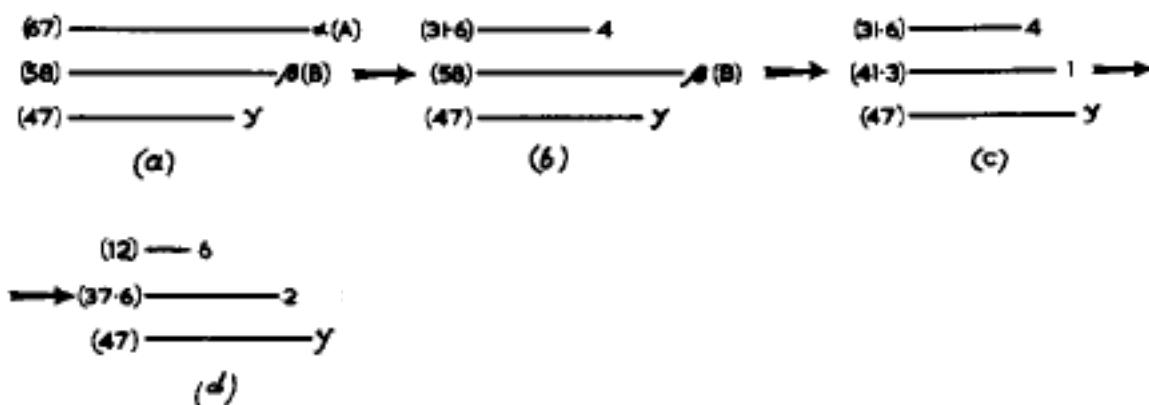
### 1- A la surface du thrombus

La mesure de l'activité fibrinolytique à la surface du thrombus a été appréhendée en mesurant le taux de D-Dimères ( $\mu\text{g}$ ) dans un volume de liquide de rinçage correspondant à 50 pg de protéines. Le dosage des D-Dimères, produit de dégradation de la fibrine, constitue le gold-standard de l'évaluation biologique de l'activité fibrinolytique à la surface du thrombus. Les D-Dimères ont été dosés par méthode ELISA (kit EHDDIMER, Invitrogen, Thermo Fisher).

### 2- A l'intérieur du thrombus

La mesure de l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus a été appréhendée en mesurant le ratio entre le fibrinogène  $\alpha$  dégradé et sa forme entière. Le fibrinogène  $\alpha$  (P02671), dans sa forme non dégradée, présente 2 isoformes : P02671-1 (Alpha-E, 866 AA - forme minoritaire allongée) et P02671-2 (Alpha, 644 AA - forme majoritaire) dont les masses moléculaires sont respectivement 95 et 70 kDa. Le fibrinogène  $\alpha$  dans sa forme entière a été détecté dans le protéome de la bande électrophorétique des hauts poids moléculaires ( $>40\text{kDa}$ ). En revanche, les produits de dégradation du fibrinogène  $\alpha$  par la plasmine, ayant un poids moléculaire

inférieur à 40kDa, ont été mesurés dans le protéome de la bande électrophorétique des bas poids moléculaires (<40kDa) (Figure 22) (105). De fait, l'intensité ionique du fibrinogène  $\alpha$  mesuré dans la bande <40 kDa rapportée à l'intensité ionique du fibrinogène  $\alpha$  mesuré dans la bande  $\geq 40$  kDa reflète le pourcentage de dégradation fibrinolytique de cette protéine.



**Figure 22 : Séquences de dégradation par la plasmine des molécules intactes de fibrinogène  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  en fonction du temps ((a)  $t=0$ , (b)  $t=2$  min, (c)  $t=10$  min, (d)  $t=30$  min, (poids moléculaire en kDa) d'après Gaffney et Dobos (105)**

### VIII- Analyse statistique

Pour la description de la population, les données clinico-biologico-radiologiques ont été présentées, pour les variables quantitatives par leurs médianes (interquartiles), pour les variables qualitatives par leur fréquence (%). Afin de comparer les patients ayant été reçu ou non un traitement par rt-PA IV avant thrombectomie mécanique, un test de Mann-Whitney-Wilcoxon a été réalisé pour les variables quantitatives et un test de Chi2 pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p \leq 0,05$  a été retenue comme significative. Le logiciel STATA version 10.0 SE a été utilisé.

Les corrélations entre les différentes protéines retenues dans le thrombus sont présentées dans une matrice de corrélation (coefficient de corrélation de Pearson) après transformation logarithmique (base 10) et remise à l'échelle des données (« data-scaling » 0-100).

La recherche des déterminants des activités fibrinolytiques a été réalisée par régression linéaire simple. L'identification des déterminants cliniques a été appréhendée par régression linéaire simple semi-logarithmique. Concernant l'identification des déterminants protéiques, une

régression linéaire simple logarithmique a été appliquée. Les données issues de la protéomique ont fait l'objet d'une transformation logarithmique (base 10), ainsi qu'une mise à l'échelle des données. Chaque variable explicative étudiée a été systématiquement ajustée à l'utilisation du rt-PA IV. Les variables explicatives ont été retenues comme significatives si la valeur de  $p \leq 0,05$ . Chaque variable explicative significative est présentée par son coefficient  $\beta$  (intervalle de confiance à 95%). Les logiciels MATLAB version R2020b et XLSTAT premium version 2023.1.5 ont été utilisés.

# Résultats

## I- Description de la population étudiée

106 patients pour lesquels un thrombus cérébral a pu être prélevé ont été inclus dans l'étude. Parmi les 106 patients inclus, deux ont été exclus en raison du caractère non exploitable du thrombus. 104 patients ont donc été étudiés. La description de la population étudiée est présentée dans la table 1.

	All (n=104)	IV (n=47)	NoIV (n=57)	p-value
<b>Demographic data and vascular risk factors</b>				
Age	73.00 (65.75,81.00)	71.00 (65.50,79.50)	76.00 (66.00,82.00)	0.164
Women	47/104 (45.19%)	22/47 (46.81%)	25/57 (43.86%)	0.997
HTA	45/104 (43.27%)	20/47 (42.55%)	25/57 (43.86%)	0.377
Diabetes mellitus	14/104 (13.46%)	7/47 (14.89%)	7/57 (12.28%)	0.583
Dyslipidemia	28/104 (26.92%)	14/47 (29.79%)	14/57 (24.56%)	0.395
Active tabagism	19/104 (18.27%)	10/47 (21.28%)	9/57 (15.79%)	0.596
History of ischemic stroke/TIA	12/104 (11.54%)	5/47 (10.64%)	7/57 (12.28%)	0.376
Coronaropathy	16/104 (15.38%)	5/47 (10.64%)	11/57 (19.30%)	0.599
Obesity	13/104 (12.50%)	8/47 (17.02%)	5/57 (8.77%)	0.570
<b>Antithrombotic treatment at admission</b>				
Antiplatelet agents	30/104 (28.85%)	12/47 (25.53%)	18/57 (31.58%)	0.523
Anticoagulants (DOA/VKA)	* 24/104 (23.08%)	4/47 (8.51%)	20/57 (35.09%)	<0.001
<b>Clinico-radiological evaluation at admission</b>				
NIHSS score	18.00 (15.00,22.00)	17.00 (14.00,21.50)	18.00 (15.00,23.00)	0.210
Capillary glycemia (3)	1.27 (1.11,1.58)	1.23 (1.11,1.51)	1.38 (1.15,1.61)	0.207
Systolic blood pressure (21)	154.00 (137.00,169.00)	155.50 (137.75,170.50)	152.00 (136.00,168.00)	0.458
Diastolic blood pressure (21)	83.00 (71.50,94.00)	81.50 (71.75,95.25)	83.00 (72.00,93.00)	0.902
Arterial occlusion site				
Middle cerebral artery (M1-M2)	† 95/104 (91.35%)	44/47 (93.62%)	51/57 (89.47%)	0.059
Internal carotid artery	42/104 (40.38%)	21/47 (44.68%)	21/57 (36.84%)	0.396
Basilar artery	* 5/104 (4.81%)	1/47 (2.13%)	4/57 (7.02%)	0.012
Time from stroke onset to MT completion (18)	277.50 (225.75,337.75)	265.00 (211.00,326.00)	292.00 (245.00,340.00)	0.176
Time from stroke onset to rtPA IV	141.00 (119.00,191.00)	141.00 (119.00,191.00)		NA
MT completion before 6 H	71/86 (82.56%)	38/45 (84.44%)	33/41 (80.49%)	0.411
<b>Biological analyzes at admission</b>				
INR (17)	* 1.05 (1.00,1.14)	1.01 (1.00,1.08)	1.09 (1.01,1.36)	0.002
aPTT (23)	* 0.93 (0.87,1.01)	0.90 (0.82,1.00)	1.00 (0.90,1.09)	0.007
RBC count (4)	4.39 (4.04,4.86)	4.49 (4.22,4.85)	4.22 (3.94,4.94)	0.155
Hemoglobin (3)	† 13.10 (12.20,14.80)	13.50 (12.73,15.05)	12.80 (11.70,14.80)	0.053
Hematocrite (4)	0.39 (0.37,0.44)	0.40 (0.38,0.43)	0.38 (0.35,0.44)	0.201
MCV (9)	90.20 (86.85,92.90)	91.90 (87.65,93.80)	89.75 (86.18,92.05)	0.110
Platelet count (4)	228.50 (185.25,263.75)	227.00 (177.50,262.75)	229.50 (198.25,268.25)	0.306
MPV (6)	10.30 (9.63,11.15)	10.40 (9.60,11.05)	10.25 (9.70,11.15)	0.665
Leucocyte count (3)	† 9.00 (7.00,11.10)	8.20 (6.81,9.73)	9.30 (7.79,11.70)	0.053
Neutrophil count (17)	* 6.10 (4.40,8.10)	5.20 (3.75,6.85)	7.15 (4.80,8.88)	0.005
C-Reactive Protein (22)	† 5.75 (1.95,14.25)	3.80 (1.43,12.15)	8.00 (2.90,15.95)	0.068
Glomerular filtration rate (MDRD) (5)	76.00 (60.00,88.50)	71.00 (60.00,90.00)	78.50 (60.00,87.25)	0.868
HBA1c (14)	5.70 (5.40,6.08)	5.65 (5.40,6.10)	5.75 (5.43,6.00)	0.634
<b>Cerebral thrombus characteristics</b>				
Fragment count (9)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	0.803
Thrombus weight (6)	* 27.95 (12.30,60.73)	16.40 (9.78,33.70)	34.65 (17.40,72.50)	0.004
Thrombus perimeter (10)	* 3.05 (2.04,4.53)	2.54 (1.87,3.88)	3.59 (2.54,4.71)	0.015
Red intensity level (12)	207.03 (191.16,226.43)	207.23 (189.98,229.60)	206.52 (191.16,224.62)	0.881
<b>TOAST stroke subtype classification</b>				
Large artery atherosclerosis	16/104 (15.38%)	8/47 (17.02%)	8/57 (14.04%)	0.735
Cardioembolism	* 72/104 (69.23%)	27/47 (57.45%)	45/57 (78.95%)	0.007
Other determined causes	4/104 (3.85%)	3/47 (6.38%)	1/57 (1.75%)	0.273
Undetermined cause	* 12/104 (11.54%)	9/47 (19.15%)	3/57 (5.26%)	0.015

**Table 1 : Caractéristiques de la population étudiée en fonction de l'utilisation d'un traitement par rt-PA IV préalable à la thrombectomie mécanique (données manquantes).**



Dans la population étudiée, 47/104 (45,19%) étaient des femmes. L'âge médian était de 73 ans (65,75-81,00). Ces patients admis pour un infarctus cérébral lié à une occlusion de gros tronç artériel (ACM : 95/104 (91,35%), TB : 5/104 (4,81%)) avaient un NIHSS d'admission médian de 18 (15-22). Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire étudiés, l'HTA était le plus fréquent (47,27%), suivi de la dyslipidémie (26,92%), du tabagisme actif (18,27%), de la coronaropathie (15,38%), et enfin du diabète (13,46%). 47/104 (45,2%) patients ont bénéficié d'un traitement thrombolyse intraveineuse par altéplase, réalisé dans les 141 minutes (119-191) après le début des symptômes (18 patients avaient un horaire de début des symptômes inconnu). Tous les patients ont bénéficié d'une thrombectomie mécanique réalisée dans les 277,5 minutes (225,75-337,75). La répartition étiologique des patients étudiés a été la suivante : cardio-embolique 72/104 (69,23%), athérome des gros vaisseaux 16/104 (15,38%), autres causes déterminées 4/104 (3,85%) et infarctus de causes indéterminées 12/104 (11,54%). Pour chaque patient inclus, un thrombus cérébral a été collecté de poids médian de 27,95 mg (12,30-60,73).

Les patients n'ayant pas reçu un traitement par rt-PA IV étaient davantage sous traitement anticoagulant (35,09% vs 8,51% ;  $p < 0,001$ ), avec un INR d'admission plus élevé (1,09 vs 1,01 ;  $p = 0,02$ ), ce qui correspond à une contre-indication au traitement par rt-PA.

## **II- Composition protéique du thrombus**

L'analyse protéomique a permis d'identifier 382 protéines présentes dans au minimum 90% des thrombus. Les protéines ont été annotées en fonction de leur spécificité à un composant du thrombus : érythrocytes, globules blancs, plaquettes, cellules endothéliales, protéines de la coagulation, protéines d'adhésion cellulaire. Les protéines non spécifiques à un composant unique n'ont pas été présentées.

### **1- Matrices de corrélation**

Les protéines associées à une composante du thrombus ont été placées dans une matrice de corrélation pour l'ensemble des thrombi collectés (n=104) et par étiologie retenue au terme du bilan étiologique (Figure 23).

Dans les thrombi, les protéines spécifiques des globules rouges (RBC) étaient inversement corrélées aux protéines des autres composantes du thrombus, elles-mêmes positivement corrélées entre-elles (Figure 23 a). Cette observation était valable quelle que soit l'étiologie de l'infarctus cérébral (Figure 23 b, c, d, e).

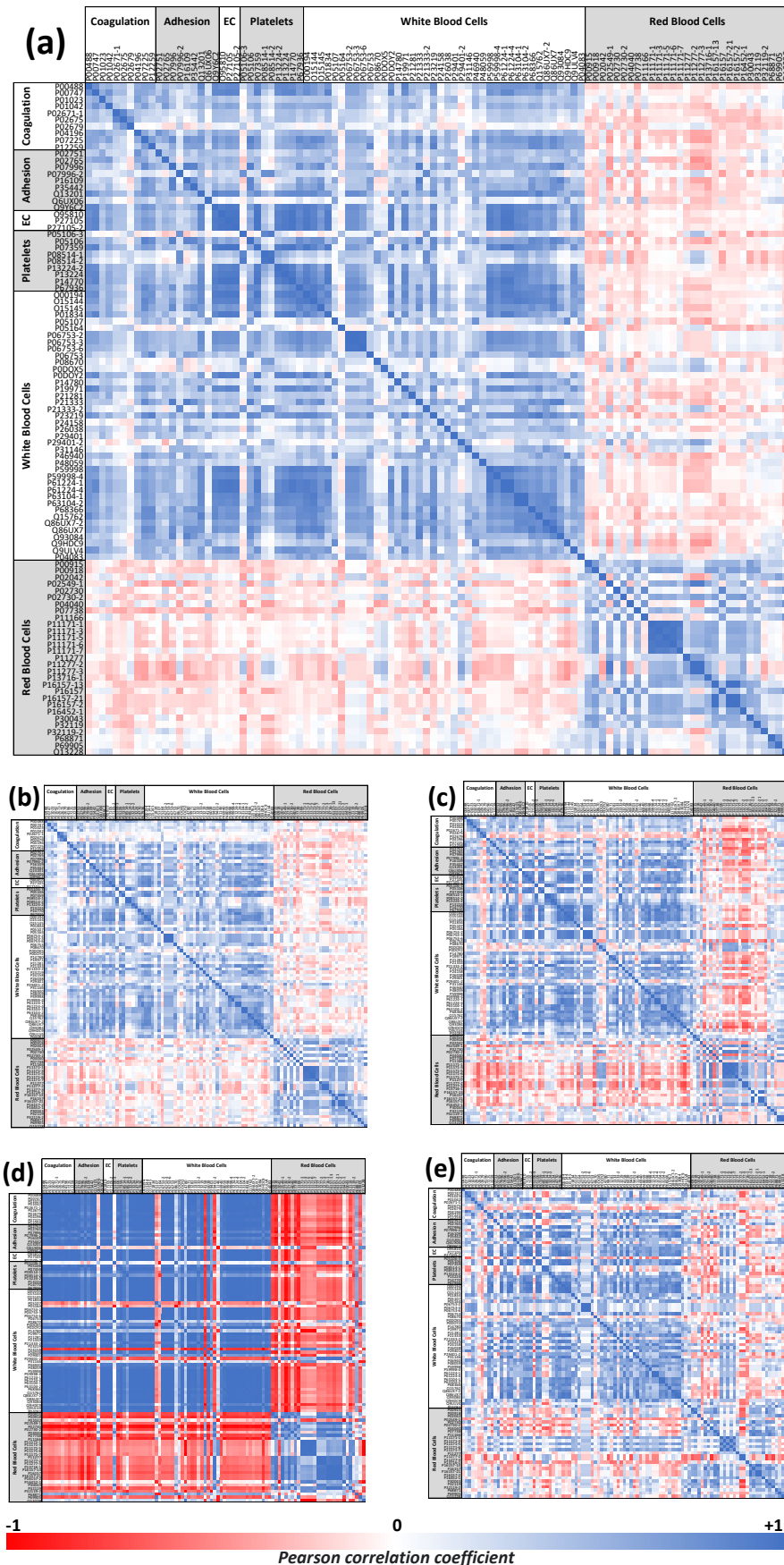


Figure 23 : Matrice de corrélation (Pearson) entre les différentes protéines associées à une composante du thrombus, dans l'ensemble des échantillons (a), et en fonction des étiologies selon TOAST : cardio-embolique, n=72 (b), athérome des gros vaisseaux n= 16 (c), autres étiologies déterminées n=4 (d) et étiologies indéterminées n=12 (e).

## 2- Déterminants de la fibrine

La fibrine a été appréhendée par l'addition des intensités ioniques des trois brins de fibrinogènes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) qui la composent.

L'origine cardio-embolique du thrombus (comparée à l'origine athéromateuse) était associée à des plus hauts niveaux de fibrine. En revanche, l'hémoglobine, l'hématocrite et la CRP mesurées dans le sang à la prise en charge du patient étaient négativement associées au taux de fibrine dans le thrombus. La fibrine dans le thrombus était négativement corrélée aux protéines spécifiques des globules rouges dans le thrombus. Elle était en revanche positivement corrélée aux composants non érythrocytaires du thrombus.

Clinico-biological features		$\beta$ coefficient (95%CI)	p-value
	Cardioembolism vs Large artery atherosclerosis	20.55 (8.81,32.30)	0.001
	C-Reactive Protein	0.32 (0.11,0.52)	0.003
	Hemoglobin	-3.05 (-5.28,-0.82)	0.008
	History of ischemic stroke/TIA	-16.78 (-29.63,-3.94)	0.011
	Large artery atherosclerosis vs Undetermined cause	-19.57 (-34.78,-4.37)	0.014
	Large artery atherosclerosis vs Other determined causes	-21.98 (-43.65,-0.31)	0.047
	Hématocrite	-106.21 (-190.38,-22.04)	0.014

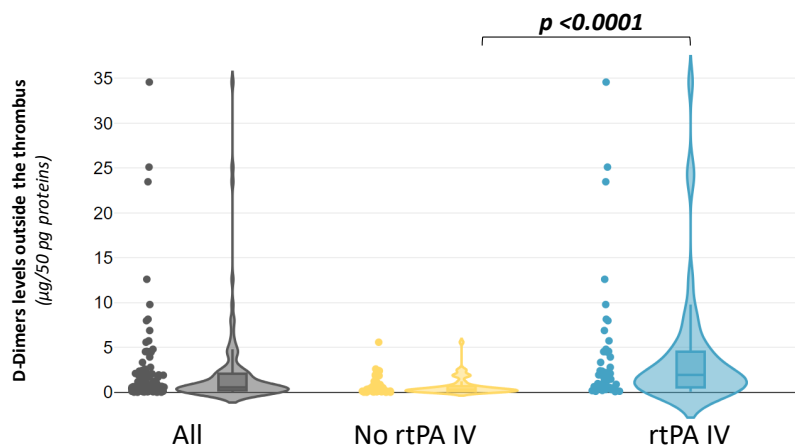
Proteomics features		$\beta$ coefficient (95%CI)	p-value
WBC	P05164/Myeloperoxidase (1)	0.47 (0.29,0.65)	0.000
Adhesion	Q13201/Multimerin-1	0.44 (0.20,0.67)	0.000
Coagulation	P01023/Alpha-2-macroglobulin	0.38 (0.16,0.60)	0.001
Adhesion	P02751/Fibronectin	0.32 (0.13,0.52)	0.001
Adhesion	Q9Y6C2/EMILIN-1 (5)	0.32 (0.09,0.55)	0.006
Coagulation	P00747/Plasminogen	0.31 (0.05,0.57)	0.020
WBC	Q15762/CD226 antigen (2)	0.30 (0.03,0.58)	0.032
Coagulation	P04196/Histidine-rich glycoprotein	0.28 (0.09,0.47)	0.005
WBC	P14780/Matrix metalloproteinase-9 (1)	0.25 (0.02,0.49)	0.033
RBC	P11171-1/protein 4.1	-0.20 (-0.40,0.00)	0.047
RBC	P02730-2/Isoform 2 of Band 3 anion transport protein	-0.28 (-0.49,-0.07)	0.011
RBC	P13716-1/Delta-aminolevulinic acid dehydratase (3)	-0.28 (-0.50,-0.06)	0.014
RBC	P16452-1/Erythrocyte membrane protein band 4.2 (3)	-0.29 (-0.48,-0.09)	0.005
RBC	P02730/Band 3 anion transport protein	-0.29 (-0.52,-0.07)	0.010
RBC	P04040/Catalase	-0.31 (-0.53,-0.08)	0.008
RBC	P02042/Hemoglobin subunit delta	-0.31 (-0.51,-0.12)	0.002
RBC	P68871/Hemoglobin subunit beta	-0.33 (-0.59,-0.07)	0.014
RBC	P32119/Peroxiredoxin-2	-0.37 (-0.56,-0.18)	0.000
RBC	P11166/Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1	-0.37 (-0.64,-0.11)	0.006
RBC	P30043/Flavin reductase (NADPH)	-0.38 (-0.58,-0.18)	0.000
RBC	P00915/Carbonic anhydrase 1	-0.38 (-0.57,-0.19)	0.000
RBC	P00918/Carbonic anhydrase 2	-0.43 (-0.63,-0.23)	0.000
RBC	P07738/Bisphosphoglycerate mutase	-0.51 (-0.83,-0.18)	0.003
RBC	P16157/Ankyrin-1	-0.52 (-0.78,-0.26)	0.000

**Figure 24 : Déterminants significatifs cliniques, biologiques, radiologiques et protéiques du contenu en fibrine du thrombus (données manquantes).**

### III- Activités fibrinolytiques

#### 1- A la surface du thrombus

L'activité fibrinolytique à la surface du thrombus, appréhendée par le taux de D-Dimères dans le liquide de rinçage, présente une grande variabilité selon les patients. Elle est environ 6 fois plus importante en cas d'utilisation de rt-PA intraveineux (1,93 versus 0,30  $\mu\text{g}$  D-Dimers/50 pg protéines dans le liquide de rinçage,  $p < 0,0001$ ) et non nulle dans le groupe de patients n'ayant pas bénéficié de rt-PA (Figure 25).



**Figure 25 : Mesure de l'activité fibrinolytique à la surface du thrombus, en fonction de l'utilisation du rt-PA IV.**

Nous avons ensuite cherché à expliquer la variabilité de l'activité fibrinolytique à la surface du thrombus (Figure 26). Parmi les paramètres clinico-biologiques étudiés (après ajustement de l'utilisation de rt-PA), la glycémie d'admission ( $p=0,022$ ), le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang ( $p=0,023$ ) et l'intensité rouge colorimétrique du thrombus ( $p=0,020$ ) impactent défavorablement l'activité fibrinolytique à la surface du thrombus. En revanche, les thrombi d'origine cardio-embolique (déterminée par le bilan étiologique) présentent une activité fibrinolytique plus élevée en surface que les thrombi d'origine athéromateuse ( $p=0,030$ ).

Les protéines associées aux globules blancs, plaquettes, cellules endothéliales, protéines de la coagulation incluant le fibrinogène  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  et le plasminogène ainsi que les protéines d'adhésion sont positivement corrélées à l'activité fibrinolytique de surface, après ajustement à

l'utilisation du rt-PA. Inversement, les protéines spécifiques aux globules rouges sont négativement corrélées au taux de D-Dimères en surface du thrombus.

Clinico-biological features		$\beta$ coefficient (95%CI)	p-value
Cardioembolism vs Large artery atherosclerosis		9.09 (0.90,17.28)	0.030
Red intensity level (12)		-0.14 (-0.25,-0.02)	0.020
Neutrophil count (17)		-1.57 (-2.92,-0.23)	0.023
Capillary glycemia (3)		-10.65 (-19.71,-1.59)	0.022

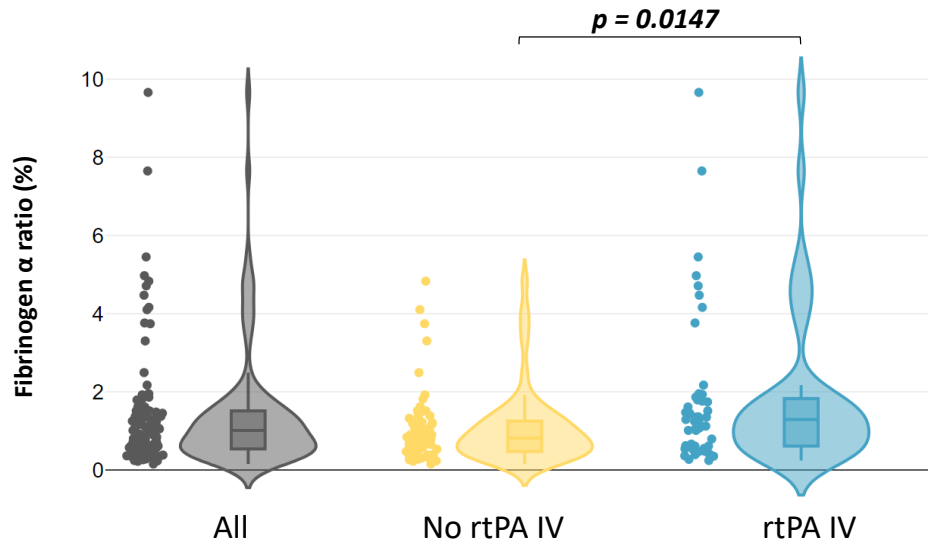
  

Proteomics features		$\beta$ coefficient (95%CI)	p-value
Coagulation	P00747/Plasminogen	0.38 (0.19,0.56)	0.000
WBC	P19971/Thymidine phosphorylase (2)	0.36 (0.17,0.54)	0.000
Coagulation	P02675/Fibrinogen beta chain	0.33 (0.19,0.47)	0.000
WBC	P01834/Ig kappa chain C region	0.32 (0.13,0.50)	0.001
Platelets	P14770/Platelet glycoprotein IX	0.28 (0.08,0.48)	0.007
WBC	P61224-4/Isoform 4 of Ras-related protein Rap-1b (10)	0.27 (0.14,0.41)	0.000
RBC	P32119-2/Isoform 2 of Peroxiredoxin-2 (1)	0.27 (0.02,0.52)	0.035
Coagulation	P01042/Kininogen-1 (4)	0.26 (0.07,0.45)	0.007
Endothelial cells	P27105/Erythrocyte band 7 integral membrane protein	0.25 (0.05,0.45)	0.016
WBC	P23219/Prostaglandin G/H synthase 1	0.25 (0.08,0.42)	0.005
WBC	P61224-1/Ras-related protein Rap-1b (9)	0.24 (0.11,0.38)	0.000
Coagulation	P07225/Vitamin K-dependent protein S	0.24 (0.10,0.38)	0.001
WBC	O15145/Actin-related protein 2/3 complex subunit 3 (6)	0.24 (0.08,0.39)	0.004
Adhesion	P02751/Fibronectin	0.23 (0.09,0.38)	0.002
Coagulation	P02679/Fibrinogen gamma chain	0.23 (0.09,0.38)	0.002
Platelets	P05106/Integrin beta-3	0.22 (0.09,0.36)	0.002
Adhesion	P02765/Alpha-2-HS-glycoprotein (1)	0.22 (0.07,0.38)	0.004
Coagulation	P02671-1/Fibrinogen alpha chain	0.22 (0.07,0.37)	0.005
WBC	O15144/Actin-related protein 2/3 complex subunit 2 (4)	0.21 (0.05,0.38)	0.012
Platelets	P07359/Platelet glycoprotein Ib alpha chain (3)	0.21 (0.01,0.41)	0.037
Adhesion	P07996/Thrombospondin-1	0.21 (0.06,0.36)	0.008
Coagulation	P01023/Alpha-2-macroglobulin	0.21 (0.04,0.38)	0.016
WBC	P0D0Y2/immunoglobulin lambda constant 2 (4)	0.20 (0.01,0.38)	0.039
Coagulation	P12259/Coagulation factor V (1)	0.20 (0.01,0.38)	0.040
Adhesion	P35442/Thrombospondin-2	0.19 (0.04,0.35)	0.015
Coagulation	P04196/Histidine-rich glycoprotein	0.19 (0.05,0.33)	0.009
WBC	P05107/Integrin beta-2	0.19 (0.01,0.37)	0.041
Adhesion	Q13201/Multimerin-1	0.18 (0.00,0.37)	0.046
WBC	P21281/V-type proton ATPase subunit B, brain isoform (7)	0.18 (0.01,0.35)	0.040
WBC	P59998/Actin-related protein 2/3 complex subunit 4 (4)	0.16 (0.01,0.31)	0.041
WBC	Q9HDC9/Adipocyte plasma membrane-associated protein (1)	0.16 (0.00,0.31)	0.044
Adhesion	P16109/P-selectin (3)	0.16 (0.03,0.28)	0.013
RBC	P11171-5/Isoform 5 of Protein 4.1	-0.19 (-0.33,-0.05)	0.007
RBC	P11277-2/Isoform 2 of Spectrin beta chain, erythrocytic (1)	-0.19 (-0.31,-0.07)	0.002
RBC	P11171-6/Isoform 6 of Protein 4.1 (1)	-0.19 (-0.33,-0.06)	0.005
RBC	P11277-3/Isoform 3 of Spectrin beta chain, erythrocytic (1)	-0.19 (-0.31,-0.08)	0.002
RBC	P00915/Carbonic anhydrase 1	-0.21 (-0.36,-0.07)	0.004
RBC	P11166/Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1	-0.22 (-0.42,-0.02)	0.033
RBC	P00918/Carbonic anhydrase 2	-0.22 (-0.38,-0.06)	0.006
RBC	P11171-3/Isoform 3 of Protein 4.1 (1)	-0.22 (-0.36,-0.08)	0.002
RBC	P11171-7/Isoform 7 of Protein 4.1 (2)	-0.23 (-0.38,-0.07)	0.005
RBC	P11171-1/protein 4.1	-0.23 (-0.37,-0.08)	0.002
RBC	P16157-8/Isoform Er7 of Ankyrin-1	-0.26 (-0.46,-0.06)	0.011
RBC	P16157-21/Isoform Br21 of Ankyrin-1	-0.26 (-0.46,-0.06)	0.011
RBC	P16452-1/Erythrocyte membrane protein band 4.2 (3)	-0.26 (-0.41,-0.12)	0.000
RBC	P16157-2/Isoform Er16 of Ankyrin-1	-0.26 (-0.47,-0.06)	0.010
RBC	P07738/Bisphosphoglycerate mutase	-0.27 (-0.52,-0.02)	0.033
RBC	P68871/Hemoglobin subunit beta	-0.27 (-0.47,-0.08)	0.006
RBC	P13716-1/Delta-aminolevulinic acid dehydratase (3)	-0.29 (-0.43,-0.14)	0.000
RBC	P02549-1/spectrin alpha chain, erythrocytic 1	-0.30 (-0.43,-0.16)	0.000
RBC	P02730-2/Isoform 2 of Band 3 anion transport protein	-0.30 (-0.45,-0.15)	0.000

**Figure 26 : Déterminants significatifs cliniques, biologiques, radiologiques et protéiques de l'activité fibrinolytique à la surface du thrombus (données manquantes).**

## 2- A l'intérieur du thrombus

De la même façon qu'en surface, l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus est significativement majorée (x 1.6) en cas de thrombolyse intraveineuse par rt-PA ( $p=0,0147$ ) (Figure 27).



**Figure 27 : Mesure de l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus, en fonction de l'utilisation du rt-PA IV.**

A l'intérieur du thrombus, peu de paramètres cliniques impactent l'activité fibrinolytique hormis ceux de l'étiologie de l'infarctus cérébral (Figure 28).

Les protéines significativement déterminantes de l'activité fibrinolytique dans le thrombus présentent une répartition inverse à celle de l'activité fibrinolytique de surface. Ainsi, les globules rouges impactent positivement la dégradation du fibrinogène  $\alpha$  mesurée dans les thrombi (Figure 28).

Clinico-biological features		$\beta$ coefficient (95%CI)	p-value
Other determined causes vs Undetermined cause		21.46 (8.39,34.53)	0.004
Large artery atherosclerosis vs Other determined causes		-23.10 (-34.13,-12.07)	0.000

Proteomics features		$\beta$ coefficient (95%CI)	p-value
RBC	P13716-1/Delta-aminolevulinic acid dehydratase (3)	0.36 (0.21,0.51)	0.000
RBC	P07738/Bisphosphoglycerate mutase	0.35 (0.12,0.59)	0.004
RBC	P00918/Carbonic anhydrase 2	0.29 (0.14,0.44)	0.000
RBC	P11171-7/Isoform 7 of Protein 4.1 (2)	0.27 (0.12,0.42)	0.001
WBC	P01857/Immunoglobulin heavy constant gamma 1 (2)	0.27 (0.10,0.43)	0.002
RBC	P02549-1/spectrin alpha chain, erythrocytic 1	0.26 (0.12,0.39)	0.000
RBC	P11171-1/protein 4.1	0.25 (0.11,0.39)	0.000
RBC	P11171-3/Isoform 3 of Protein 4.1 (1)	0.25 (0.12,0.38)	0.000
RBC	P11171-5/Isoform 5 of Protein 4.1	0.24 (0.11,0.37)	0.000
RBC	P11171-6/Isoform 6 of Protein 4.1 (1)	0.24 (0.12,0.37)	0.000
RBC	P02730-2/Isoform 2 of Band 3 anion transport protein	0.23 (0.08,0.38)	0.003
RBC	P32119/Peroxiredoxin-2	0.23 (0.09,0.37)	0.002
RBC	P16157-21/Isoform Br21 of Ankyrin-1	0.22 (0.03,0.42)	0.027
RBC	P16157-2/Isoform Er16 of Ankyrin-1	0.22 (0.03,0.42)	0.027
RBC	P16157-8/Isoform Er7 of Ankyrin-1	0.22 (0.03,0.42)	0.027
WBC	P0D0Y2/immunoglobulin lambda constant 2 (4)	0.21 (0.03,0.39)	0.025
RBC	P11277-2/Isoform 2 of Spectrin beta chain, erythrocytic (1)	0.20 (0.09,0.31)	0.001
RBC	P11277-3/Isoform 3 of Spectrin beta chain, erythrocytic (1)	0.20 (0.08,0.31)	0.001
RBC	P16452-1/Erythrocyte membrane protein band 4.2 (3)	0.19 (0.05,0.34)	0.009
RBC	P00915/Carbonic anhydrase 1	0.16 (0.02,0.31)	0.031
WBC	P46940/Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 (4)	-0.15 (-0.26,-0.03)	0.013
Coagulation	P04196/Histidine-rich glycoprotein	-0.15 (-0.29,-0.01)	0.031
WBC	P61224-4/Isoform 4 of Ras-related protein Rap-1b (10)	-0.17 (-0.30,-0.04)	0.011
WBC	P61224-1/Ras-related protein Rap-1b (9)	-0.18 (-0.32,-0.04)	0.012
Coagulation	P12259/Coagulation factor V (1)	-0.20 (-0.38,-0.02)	0.032
Adhesion	Q9Y6C2/EMILIN-1 (5)	-0.20 (-0.37,-0.04)	0.017
Coagulation	P00747/Plasminogen	-0.20 (-0.39,-0.02)	0.034
Adhesion	Q13201/Multimerin-1	-0.21 (-0.38,-0.03)	0.022
WBC	P68366/Tubulin alpha-4A chain (1)	-0.21 (-0.36,-0.07)	0.005
WBC	Q93084/Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 3 (1)	-0.22 (-0.36,-0.08)	0.002
RBC	P11166/Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1	-0.22 (-0.42,-0.03)	0.026
Adhesion	Q6UX06/Olfactomedin-4 (10)	-0.24 (-0.36,-0.11)	0.000
Adhesion	P16109/P-selectin (3)	-0.24 (-0.36,-0.12)	0.000
WBC	P21333/Filamin-A	-0.25 (-0.39,-0.10)	0.001
WBC	P48059/LIM and senescent cell antigen-like-containing domain protein 1 (3)	-0.26 (-0.41,-0.10)	0.001
Adhesion	P35442/Thrombospondin-2	-0.26 (-0.41,-0.11)	0.001
Adhesion	P07996/Thrombospondin-1	-0.26 (-0.41,-0.12)	0.000
WBC	P23219/Prostaglandin G/H synthase 1	-0.27 (-0.43,-0.10)	0.002
Coagulation	P01042/Kininogen-1 (4)	-0.28 (-0.45,-0.11)	0.001
Coagulation	P07225/Vitamin K-dependent protein S	-0.28 (-0.42,-0.15)	0.000
Platelets	P05106/Integrin beta-3	-0.29 (-0.42,-0.16)	0.000
Adhesion	P02765/Alpha-2-HS-glycoprotein (1)	-0.32 (-0.46,-0.18)	0.000
WBC	P21281/V-type proton ATPase subunit B, brain isoform (7)	-0.34 (-0.49,-0.18)	0.000
WBC	P14780/Matrix metalloproteinase-9 (1)	-0.34 (-0.50,-0.17)	0.000
WBC	Q9HDC9/Adipocyte plasma membrane-associated protein (1)	-0.34 (-0.48,-0.20)	0.000
WBC	Q15762/CD226 antigen (2)	-0.35 (-0.54,-0.16)	0.001
WBC	P05107/Integrin beta-2	-0.38 (-0.54,-0.22)	0.000

**Figure 28 : Déterminants significatifs cliniques, biologiques, radiologiques et protéiques de l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus (données manquantes).**



### III- rt-PA IV, activités fibrinolytiques et évaluations clinico-radiologiques

Les liens statistiques entre rt-PA IV, activités fibrinolytiques et évaluations clinico-radiologiques sont présentés dans la figure 29.

Outcome	rtTA used		FA Out		FA In	
	OR (95%IC)	p-value	OR (95%IC)	p-value	OR (95%IC)	p-value
<b>Thrombus characteristics</b>						
Weight	0.77 (0.63,0.95)	0.017*	0.99 (0.98,0.99)	0.018*	1.00 (0.99,1.01)	0.897
Perimeter	0.90 (0.79,1.02)	0.084	1.00 (0.99,1.00)	0.209	1.00 (0.99,1.00)	0.145
<b>Recanalization success (TICI≥2b)</b>	1.41 (1.32,6.24)	0.650	1.04 (1.01,1.02)	0.021*	1.03 (0.95,1.12)	0.406
<b>Clinical outcome ‡</b>						
mENI	2.11 (0.86,5.15)	0.102	1.03 (1.01,1.06)	0.013*	0.98 (0.96,1.01)	0.261
dENI	1.41 (0.57,3.49)	0.461	1.04 (1.01,1.07)	0.007*	0.99 (0.97,1.02)	0.700
NIHSS at 24H <8	2.23 (0.91,5.67)	0.079 †	1.02 (1.00,1.05)	0.075 †	0.98 (0.95,1.01)	0.263
mRS at 3 months ≤2	2.55 (1.03,6.32)	0.043*	1.03 (1.01,1.05)	0.048*	0.99 (0.97,1.02)	0.588
mRS at 3 months	0.41 (0.18,0.90)	0.028*	0.97 (0.95,0.99)	0.010*	1.00 (0.98,1.02)	0.842
Death at 3 months	0.23 (0.04,1.20)	0.081*	0.95 (0.92,0.99)	0.008*	0.99 (0.94,1.04)	0.686
<b>Hemorrhagic transformation ‡</b>						
Hemorrhagic transformation	0.79 (0.33,1.89)	0.592 †	0.98 (0.96,1.00)	0.084	0.98 (0.95,1.01)	0.199
Parenchymal hematoma (PH2)	0.98 (0.24,3.93)	0.972	0.98 (0.94,1.01)	0.139	0.97 (0.90,1.04)	0.356

‡ Selected comparable patients

**Figure 29 : Caractéristiques du thrombus et évolution clinico-radiologique de l'infarctus cérébral, en fonction de l'usage du rt-PA IV et des activités fibrinolytiques à la surface et à l'intérieur du thrombus**

Le rt-PA IV, tout comme l'activité fibrinolytique de surface, est associé significativement à un plus faible poids du thrombus récupéré par thrombectomie mécanique. Cette activité fibrinolytique de surface est associée à une meilleure recanalisation après thrombectomie mécanique (p=0,021). L'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus n'est pas associée ni à une réduction du poids du thrombus ni à la recanalisation.

Dans une population sélectionnée comparable (occlusion de l'ACM, pris en charge dans les 4h30 du début des symptômes, ou de la découverte avec une IRM négative en FLAIR (106), n=82, dont 46 ayant été traités par rt-PA IV), le pronostic clinique et la survenue d'une transformation hémorragique ont été étudiés en fonction de l'utilisation de rt-PA et des activités fibrinolytiques. L'activité fibrinolytique de surface, tout comme le rt-PA influencent favorablement le pronostic clinique à 24 heures, à 3 mois et le taux de décès. L'activité fibrinolytique dans le thrombus n'est significativement pas associée à ces résultats cliniques.

Aucune association significative n'a été retrouvée entre transformation hémorragique, usage du rt-PA, et activités fibrinolytiques de surface et à l'intérieur du thrombus.

## **Discussion**

Depuis l'avènement de la thrombectomie en 2015, la récupération des thrombi cérébraux a permis d'appréhender leur composition. Plusieurs approches ont été utilisées pour cela. La caractérisation macroscopique (thrombi rouges versus thrombi blancs) est utilisée pour discriminer grossièrement les thrombi riches en fibrine ou en globules rouges. Des approches histologiques classiques, voir immunohistochimiques plus récemment, sont actuellement utilisées pour quantifier les différentes composantes du thrombus cérébral (fibrine, globules rouges, globules blancs, plaquettes, facteur de Von Willebrand et NETs) (61). La principale critique réalisée aux études utilisant ces techniques est leur manque de reproductibilité. Un des écueils explicatifs de cela est l'étude partielle des thrombi analysée sur lame histologique. Ceci est conforté par le fait que leurs différentes sections (tête, corps et queue) présentent une composition différente. En ce sens, il a été mis au point ces dernières années, des approches omiques (protéomique, métabolomique et lipidomique) pour une caractérisation moléculaire des thrombi cérébraux par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (107–109). Cette approche a pour principal intérêt de pouvoir analyser les thrombi cérébraux dans leur globalité. Ce travail a l'originalité d'établir le protéome du thrombus cérébral extrait par thrombectomie mécanique en phase aiguë d'infarctus cérébral, afin d'en caractériser sa composition et d'étudier l'impact de la fibrinolyse endogène et médicamenteuse.

### **Composition des thrombi cérébraux**

Dans un premier temps, nous avons enrichi les connaissances sur la composition des thrombi cérébraux. Nous avons pu démontrer que la fibrine, principale composante de l'architecture du thrombus était positivement corrélée aux protéines spécifiques des plaquettes, globules blancs, des cellules endothéliales et aux protéines jouant un rôle dans la coagulation et l'adhésion cellulaire. Ces résultats corroborent les interactions connues entre ces différents composants lors du processus de thrombose (61,66,70,81,109,110). En revanche, nous avons également montré que ces protéines étaient inversement corrélées aux protéines érythrocytaires. Cette organisation du thrombus a pu être observée quelle que soit la cause retenue de l'infarctus cérébral obtenue après réalisation du bilan étiologique (cardioembolique, athérosclérose, autres causes déterminées ou causes indéterminées). Nos résultats montrent que la densité de la chape fibrineuse est inversement corrélée à la quantité de protéines érythrocytaires dans le thrombus cérébral. Deux hypothèses ont été envisagées pour expliquer ce résultat. La première hypothèse est de considérer que les globules rouges occupent de manière opportuniste l'espace disponible

au sein de la chape fibrineuse du thrombus. La seconde hypothèse envisage les globules rouges comme acteurs premiers conditionnant le développement de la chape fibrineuse. Cette dernière hypothèse semble être confortée par notre étude des déterminants clinico-biologiques de la concentration en fibrine dans le thrombus. Ainsi, nous avons montré que le taux d'hématocrite plasmatique à l'admission (mais aussi le taux d'hémoglobine plasmatique) conditionnait la concentration en fibrine. L'hématocrite et l'hémoglobine plasmatiques élevées à l'admission étaient inversement corrélées à la densité de la chape fibrineuse dans le thrombus. Ces constatations suggèrent un rôle déterminant du globule rouge dans le développement de la chape fibrineuse comme le suggère certains auteurs. Il a été montré que les globules rouges n'empêchaient pas la fibrinofomation du thrombus mais modulaient l'épaisseur des fibres de fibrinogène (89). Gersch *et al.*, ont également mis en évidence qu'une concentration supérieure à 20% de globules rouges dans un thrombus expérimental déclenche une variabilité de la structure du réseau de fibrine (citation). Par ailleurs, et en accord avec les données de la littérature, la concentration de fibrine dans le thrombus semble également être conditionnée par l'étiologie. Ainsi, nous avons observé que les thrombi d'origine cardioembolique, les plus fréquents (69%), présentaient une concentration en fibrine plus importante que les thrombi d'origine athéromateuse (15%).

### **Activité fibrinolytique et ses déterminants**

Dans un deuxième temps, le travail s'est intéressé à l'activité fibrinolytique endogène et médicamenteuse à la surface et à l'intérieur du thrombus. Nous avons pu démontrer que les activités fibrinolytiques endogène et exogène (liées à l'administration de rt-PA IV) co-existent dans le thrombus avec une grande variabilité d'intensité que nous avons cherché à expliquer. Nous avons pu montrer que le rt-PA IV augmentait de manière significative les activités fibrinolytiques, de manière plus importante à la surface qu'à l'intérieur du thrombus.

L'étude en protéomique a pu montrer que la composition du thrombus influençait l'activité fibrinolytique. En surface, l'activité fibrinolytique semble être favorisée par la quantité de son substrat (fibrinogène et plasminogène complexé au fibrinogène (115,116)). En revanche, l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus fait l'objet d'une observation inverse. Ces résultats suggèrent qu'à la surface des thrombi, l'action du t-PA ou rt-PA est conditionnée par la quantité de substrat du fibrinolytique. Ainsi, si la densité de la chape fibrineuse favorise l'activité fibrinolytique à l'extérieur, elle est un frein pour l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus selon nos données. Cette constatation corrobore les variations de la pénétrabilité

du t-PA ou rt-PA en fonction de la densité de la chape fibrineuse. Sakharov *et al.* ont d'ailleurs mis en évidence que la zone de lyse, en cas de thrombolyse systémique, était limitée à une épaisseur 5-8  $\mu\text{m}$  à la surface du thrombus. Logiquement, les thrombi d'origine cardio-embolique, plus riches en fibrinogène (62,63,97,109,129–131), présentent une activité fibrinolytique de surface augmentée par rapport aux thrombi d'origine athéroscléreuse. Dans notre étude, l'intensité en rouge du thrombus, témoin de la richesse en globules rouges du thrombus, a été associée à une plus faible activité en surface. Les études ayant comparé l'aspect macroscopique du thrombus ont trouvé davantage de sensibilité à la fibrinolyse pour les thrombi rouges (61,75,90,91). Cette discordance traduit selon nous la grande subjectivité pour discriminer la composition des thrombi selon leur seule évaluation colorimétrique. Notre étude, composée essentiellement de thrombi visuellement rouges, ne traduit pas la variabilité de leur composition à l'échelle moléculaire.

D'autres paramètres ont été identifiés comme associés à l'activité fibrinolytique de surface. Ainsi, la glycémie d'admission et l'antécédent de diabète étaient corrélés à une plus faible activité fibrinolytique à la surface du thrombus. Ces deux paramètres n'étaient pas associés à la composition du thrombus, il a été envisagé qu'ils impliquent une réduction de l'efficacité du thrombolytique. Le diabète a été associé à un état hypo-fibrinolytique à l'origine d'un déséquilibre entre les voies de la thrombose et la fibrinolyse en faveur de la thrombose. Le processus de fibrinolyse est quant à lui ralenti et altéré en cas de diabète. Ramzi *et al.* montrent expérimentalement que le temps de lyse des thrombi est plus long chez les patients diabétiques que chez les patients sains. La majoration du glucose dans le sang entraîne également une diminution de la conversion du plasminogène en plasmine, substrat activé ayant une propriété fibrinolytique. Le diabète réduit également l'activité protéolytique de la plasmine par un mécanisme de glycation du glucose sur le plasminogène qui a lieu au niveau des récepteurs lysines (lys-107 et lys 557). Ce sont ces mêmes récepteurs qui lient la fibrine au plasminogène, ce qui entraîne une affinité moindre entre plasmine et fibrine (123). Il a d'ailleurs été démontré qu'un bon contrôle glycémique chez le patient diabétique par la réduction de l'HbA1c réduisait le temps de lyse du thrombus (123). Enfin, le PAI-1, inhibiteur du t-PA ou rt-PA, est plus élevé chez les patients diabétiques de type 2 (124,125).

## **Rt-PA IV, activité fibrinolytique et pronostic clinique**

Une augmentation de l'activité fibrinolytique de surface, comme l'usage du rt-PA IV, conditionne, dans notre étude, une réduction du poids du matériel thrombotique récupéré par thrombectomie ainsi qu'un meilleur pronostic vital et fonctionnel dans une population comparable. L'usage du rt-PA et les activités fibrinolytiques ne sont pas associés à une augmentation du risque de transformation hémorragique dans notre étude. Nous avons noté que l'activité fibrinolytique à l'intérieur du thrombus, à l'inverse de la fibrinolyse de surface, n'était pas associée aux pronostics cliniques soulignant le caractère cliniquement pertinent de l'activité fibrinolytique de surface.

### **Limites de l'étude**

Les thrombi analysés provenaient uniquement d'occlusion de gros troncs artériels extrait par thrombectomie et par définition « non complètement » dissous spontanément ou après l'administration de rt-PA. Il existe donc un biais de sélection étant donné que les thrombi dissous totalement ou résistants à la thrombectomie n'ont pu être inclus dans cette analyse.

## Conclusions

Notre étude est la première, à notre connaissance, à s'intéresser à la caractérisation du thrombus cérébral, l'impact des activités fibrinolytiques endogène et exogène et ses conséquences sur le pronostic clinique par une approche en protéomique par LC-MS.

Cette étude apporte des données nouvelles sur la composition du thrombus cérébral. Quel que soit son étiologie, le thrombus est constitué d'un réseau fibrineux piégeant les globules rouges dont la quantité, inversement corrélée à la fibrine, semble traduire la densité de cette dernière. Parce que le taux d'hématocrite (ou d'hémoglobine plasmatique) élevé à l'admission conditionne négativement la teneur en fibrine dans le thrombus, nous avons envisagé qu'ils puissent de manière mécanique ou chimique, entraver le développement de la chape fibrineuse du thrombus.

L'activité fibrinolytique, en surface comme à l'intérieur du thrombus, est conditionnée par l'administration du rt-PA et la composition du thrombus. Ainsi, nous avons démontré que les thrombi riches en fibrine présentaient une activité fibrinolytique en surface plus importante que les thrombi riches en globules rouges expliquée par la plus grande quantité de substrats du t-PA ou rt-PA. Les thrombi d'origine cardioembolique, plus riches en fibrine que les thrombi d'origine athéromateuse, présentent d'ailleurs une meilleure activité fibrinolytique de surface. A l'intérieur du thrombus, des résultats inverses ont été retrouvés, traduisant une pénétrabilité du t-PA ou rt-PA entravée par la teneur en fibrine dans le thrombus. Indépendamment de la composition du thrombus, l'hyperglycémie d'admission est associée à une hypo-fibrinolyse en surface expliquée par de nombreux mécanismes décrits chez le patient diabétique ou insulino-résistant.

Notre travail démontre que le rt-PA IV et l'activité fibrinolytique de surface conditionnent le pronostic clinique des patients traités également par thrombectomie. Il donne de nouvelles données sur la composition des thrombi et les activités fibrinolytiques endogène et exogène en phase aiguë de l'infarctus cérébral. Cette étude met en lumière le rôle du globule rouge dans les processus de thrombose et de fibrinolyse, composant du thrombus malgré tout peu étudié dans la littérature sur le sujet.

## Références

1. Bejot Y, Caillier M, Rouaud O, *et al.* Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. Presse Médicale. Janv 2007.
2. Chevreul K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, *et al.* Cost of stroke in France. Eur J Neurol. 2013.
3. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (interstroke): a case-control study. The Lancet. Août 2016.
4. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet. Déc 2002.
5. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. JAMA. Nov 2009.
6. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Lancet. Juin 2010.
7. Selvin E, Coresh J, Shahar E, *et al.* Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Lancet Neurol. Déc 2005.
8. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ. Mars 1989.
9. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. J Public Health. Déc 2011.
10. Pirie K, Peto R, Reeves GK, *et al.* The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. The Lancet. Janv 2013.
11. J Astrup, B K Siesjö, L Symon. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke. Déc 1981.
12. Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke. Nat Rev Neurol. Juin 2018.
13. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0–1 or 0–2? J Neurol. Juin 2008.
14. Geert Sulter, Christel Steen, Jacques De Keyser. Use of the barthel index and modified Rankin Scale in acute stroke trials. Stroke. Août 1999.
15. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, *et al.* Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. Mai 1988.
16. Larrue V. Traitement thrombolytique de l'accident ischémique cérébral. Réanimation. Juin 2001.
17. Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. Déc 1995.
18. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. Sept 2008.

19. Lees KR, Bluhmki E, Kummer R von, *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. Mai 2010.
20. Rohit Bhatia, Michael D Hill, Nandavar Shobha *et al.* Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke. *Stroke*, Sept 2010.
21. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, *et al.* Recanalization after thrombolysis in stroke patients: Predictors and prognostic implications. *Neurology*. Janv 2007.
22. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, *et al.* Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. Mai 1992.
23. Seners P, Turc G, Maïer B, *et al.* Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis: a Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. Sept 2016.
24. Pierre Seners, Guillaume Turc , Benjamin Maïer *et al.* Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis. *Stroke*. Sept 2016.
25. Gregg C Fonarow, Xin Zhao, Eric E Smith *et al.* Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. Avr 2014.
26. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, *et al.* Tenecteplase versus alteplase before endovascular thrombectomy (EXTEND-IA TNK): A multicenter, randomized, controlled study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. Avr 2018.
27. Lapergue B, Blanc R, Gory B, *et al.* Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion. *JAMA*. Août 2017.
28. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, *et al.* Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. Sept 2013.
29. Nils Wahlgren, Tiago Moreira, Patrik Michel *et al.* Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. Jan 2016.
30. 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*. Juin 2015.
31. Guillaume Turc, Pervinder Bhogal, Urs Fischer *et al.* European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. Mars 2019.
32. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, *et al.* Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. Oct 2022.
33. Jovin TG, Li C, Wu L, *et al.* Trial of thrombectomy 6 to 24 Hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. Oct 2022.
34. Huo X, Ma G, Tong X, *et al.* Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med*. Avr 2023.
35. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, *et al.* Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. Avr 2023.



36. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, *et al.* Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med.* Avr 2022.
37. Osama O, Zaidat, Sami Al Kasab, Sunil Sheth, *et al.* The TESLA Trial: Thrombectomy for Emergent Salvage of Large Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Stroke.* Juil 2023.
38. Weisenburger-Lile D, Alamowitch S, Lapergue B. Thrombolyse pharmacologique et thrombectomie : alliées ou concurrentes ? *La lettre du Cardiologue.* Déc 2019.
39. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, *et al.* Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol.* Mars 2017.
40. Kaesmacher J, Kleine JF. Bridging Therapy with i.v. rtPA in MCA Occlusion Prior to Endovascular Thrombectomy: a double-edged sword? *Clin Neuroradiol.* Mars 2018.
41. Yoo AJ, Andersson T. Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Challenges to Procedural Success. *J Stroke.* Mai 2017.
42. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* Janv 2015.
43. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* Mars 2015.
44. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* Mars 2015.
45. Schnitzler A, Marie Erbault, Agnès Solomiac, *et al.* Impact of the Stroke Plan on the management of acute ischemic stroke in France: Trends of assessment indicators of the French National Authority for Health from 2011 to 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* Mars 2018.
46. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, *et al.* Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J.* Mars 2019.
47. Sinégre T, Teissandier D, Milenkovic D, *et al.* Epicatechin influences primary hemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Food Funct.* Nov 2019.
48. Maladies Hémorragiques constitutionnelles MHEMO Physiologie de l'hémostase.
49. Haire WD. Pharmacology of fibrinolysis. *Chest.* Avr 1992.
50. Wiman B, Collen D. Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature.* Avril 1978.
51. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, *et al.* Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI). *Thromb Res.* Mars 2001.
52. Schaller J, Gerber SS. The plasmin–antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci.* Mars 2011.
53. Loskutoff DJ, Sawdey M, Keeton M, *et al.* Regulation of PAI-1 gene expression in vivo. *Thromb Haemost.* Juil 1993.
54. Poller W, Faber JP, Klobeck G, *et al.* Cloning of the human alpha 2-macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiolester site. *Hum Genet.* Janv 1992.
55. Dobrovolsky AB, Titaeva EV. The Fibrinolysis System: Regulation of Activity and Physiologic

Functions of Its Main Components. Janv 2002.

56. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* Août 2005.
57. Suenson E, Lützen O, Thorsen S. Initial plasmin-degradation of fibrin as the basis of a positive feed-back mechanism in fibrinolysis. *Eur J Biochem.* Mai 1984.
58. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* Juil 2019.
59. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* Mars 2009.
60. Weinmann L. Le dosage des monomères de fibrine : étude in vitro, et intérêt en traumatologie. Oct 2016.
61. Bacigaluppi M, Semerano A, Gullotta GS, *et al.* Insights from thrombi retrieved in stroke due to large vessel occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* Août 2019.
62. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, *et al.* Erythrocyte-rich thrombus is associated with reduced number of maneuvers and procedure time in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra.* Janv 2018.
63. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, *et al.* CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke.* Mai 2011.
64. Bourcier R, Pautre R, Mirza M, *et al.* MRI Quantitative T2\* Mapping to Predict Dominant Composition of In Vitro Thrombus. *Am J Neuroradiol.* Janv 2019.
65. Vidmar J, Bajd F, Milosevic ZV, *et al.* Retrieved cerebral thrombi studied by T2 and ADC mapping: preliminary results. *Radiol Oncol.* Nov 2019.
66. Aliena-Valero A, Baixauli-Martín J, Torregrosa G, *et al.* Clot composition analysis as a diagnostic tool to gain insight into ischemic stroke etiology: a systematic review. *J Stroke.* Sept 2021.
67. De Meyer SF, Andersson T, Baxter B, *et al.* Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: A consensus statement on current knowledge and future directions. *Int J Stroke.* Août 2017.
68. Staessens S, De Meyer SF. Thrombus heterogeneity in ischemic stroke. *Platelets.* Avril 2021.
69. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke.* Mars 2021.
70. Di Meglio L, Desilles JP, Ollivier V, *et al.* Acute ischemic stroke thrombi have an outer shell that impairs fibrinolysis. *Neurology.* Oct 2019.
71. Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förchler A, *et al.* The impact of histological clot composition in embolic stroke. *Clin Neuroradiol.* Juin 2016.
72. Staessens S, Denorme F, Francois O, *et al.* Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. *Haematologica.* Janv 2020.
73. Denorme F, Langhauser F, Desender L, *et al.* ADAMTS13-mediated thrombolysis of t-PA-resistant occlusions in ischemic stroke in mice. *Blood.* Mai 2016.
74. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* Févr 2019.
75. Staessens S, François O, Brinjikji W, *et al.* Studying Stroke Thrombus Composition After Thrombectomy: What Can We Learn? *Stroke.* Nov 2021.

76. Sakharov DV, Nagelkerke JF, Rijken DC. Rearrangements of the fibrin network and spatial distribution of fibrinolytic components during plasma clot lysis. Study with confocal microscopy. *J Biol Chem.* Janv 1996.
77. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, *et al.* Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood.* Mars 2014.
78. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, *et al.* The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke.* Juin 2011.
79. Miszta A, Pelkmans L, Lindhout T, *et al.* Thrombin-dependent Incorporation of von Willebrand Factor into a Fibrin Network. *J Biol Chem.* Déc 2014.
80. Hada M, Kaminski M, Bockenstedt P, *et al.* Covalent crosslinking of von Willebrand factor to fibrin. *Blood.* Juil 1986.
81. Longstaff C, Varjú I, Sótonyi P, *et al.* Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem.* Mars 2013.
82. Amelot AA, Tagzirt M, Ducouret G, *et al.* Platelet Factor 4 (CXCL4) seals blood clots by altering the structure of fibrin. *J Biol Chem.* Janv 2007.
83. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* Mars 2013.
84. Booth NA. Fibrinolysis and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* Sept 1999.
85. Sabovic M, Lijnen HR, Keber D, *et al.* Effect of retraction on the lysis of human clots with fibrin specific and non-fibrin specific plasminogen activators. *Thromb Haemost.* Déc 1989.
86. Tomkins AJ, Schleicher N, Murtha L, *et al.* Platelet rich clots are resistant to lysis by thrombolytic therapy in a rat model of embolic stroke. *Exp Transl Stroke Med.* Janv 2015.
87. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, *et al.* Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke.* Janv 2013.
88. Celina Ducroux, Lucas Di Meglio, Stephane Loyau, *et al.* Thrombus Neutrophil Extracellular Traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* Mars 2018.
89. Wohner N, Sótonyi P, Machovich R, *et al.* Lytic resistance of fibrin containing red blood cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Oct 2011.
90. Jang IK, Gold HK, Ziskind AA, *et al.* Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A possible explanation for resistance to coronary thrombolysis. *Circulation.* Avr 1989.
91. Shin JW, Jeong HS, Kwon HJ, *et al.* High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS One.* Mai 2018.
92. Nogueira RG, Pinheiro A, Brinjikji W, *et al.* Clot composition and recanalization outcomes in mechanical thrombectomy. *J NeuroInterventional Surg.* Juil 2023.
93. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, *et al.* Ischemic stroke: histological thrombus composition and pre-interventional CT attenuation are associated with intervention time and rate of secondary embolism. *Cerebrovasc Dis.* Oct 2017.
94. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, *et al.* Clot friction variation with fibrin content;

implications for resistance to thrombectomy. *J NeuroInterventional Surg.* Janv 2018.

95. Gersh KC, Nagaswami C, Weisel JW. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thromb Haemost.* Déc 2009.
96. Tetsuya Hashimoto, Mikito Hayakawa, Naoko Funatsu, *et al.* Histopathologic analysis of retrieved thrombi associated with successful reperfusion after acute stroke thrombectomy. *Stroke.* Oct 2016.
97. Duffy S, McCarthy R, Farrell M, *et al.* Per-pass analysis of thrombus composition in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Stroke.* Mai 2019.
98. Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, *et al.* Thrombus Neutrophil Extracellular Traps content impair tPA-Induced thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* Mars 2018.
99. Maegerlein C, Friedrich B, Berndt M, *et al.* Impact of histological thrombus composition on preinterventional thrombus migration in patients with acute occlusions of the middle cerebral artery. *Interv Neuroradiol.* Févr 2018.
100. 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.* Oct 1998.
101. 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.* Janv 1993.
102. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* Juil 2012.
103. The UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res.* Janv 2023.
104. Max Karlsson, Cheng Zhang, Loren Méar, *et al.* A single-cell type transcriptomics map of human tissues. *Science Advances.* Juil 2021.
105. Gaffney PJ, Dobos P. A structural aspect of human fibrinogen suggested by its plasmin degradation. *FEBS Lett.* Juin 1971.
106. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, *et al.* European Stroke Organisation – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J.* Mars 2022.
107. Foulon-Pinto G. Variabilité interindividuelle de la réponse pharmacocinétique et pharmacodynamique, évaluée par thrombinographie, aux anticoagulants oraux directs chez le patient de 80 ans et plus traité pour fibrillation atriale. Mars 2023.
108. Emeis JJ, Van Den Eijnden-Schrauwen Y, Van Den Hoogen CM, *et al.* An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator. *J Cell Biol.* Oct 1997.
109. Collen D, Lijnen HR. The tissue-type plasminogen activator story. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Août 2009.
110. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* Mars 2003.
111. Sobel BE. Fibrinolysis and diabetes. *Front Biosci J Virtual Libr.* Sept 2003.

112. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Oct 2006.
113. Juhan-Vague I, Alessi MC. Regulation of fibrinolysis in the development of atherothrombosis: role of adipose tissue. *Thromb Haemost.* Août 1999.
114. Dehondt JD, Holay Q, Brohee S, *et al.* Diabetes is an Independent Growth Factor of Ischemic Stroke During Reperfusion Phase Leading to Poor Clinical Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Juil 2022.
115. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* Oct 2010.
116. Catto AJ, Grant PJ. Risk factors for cerebrovascular disease and the role of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* Sept 1995.
117. Ajjan RA, Gamlen T, Standeven KF, *et al.* Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. *Blood.* Juil 2013.
118. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, *et al.* Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* Août 1998.
119. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, *et al.* Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation.* Juin 1998.
120. Costamagna G, Bonato S, Corti S, *et al.* Advancing Stroke Research on Cerebral Thrombi with Omic Technologies. *Int J Mol Sci.* Févr 2023.
121. Boisramé-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, *et al.* Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* Mars 2013.
122. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* Janv 2013.
123. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood.* Août 2016.
124. Brinjikji W, Nogueira RG, Kivimäki P, *et al.* Association between clot composition and stroke origin in mechanical thrombectomy patients: analysis of the stroke thromboembolism registry of imaging and pathology. *J Neurointerventional Surg.* Juil 2021.
125. Sporns PB, Hanning U, Schwandt W, *et al.* Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke.* Août 2017.
126. Fitzgerald S, Rossi R, Mereuta OM, *et al.* Per-pass analysis of acute ischemic stroke clots: impact of stroke etiology on extracted clot area and histological composition. *J NeuroInterventional Surg.* Déc 2021.
127. Kim SK, Yoon W, Kim TS, *et al.* Histologic analysis of retrieved clots in acute ischemic stroke: correlation with stroke etiology and gradient-Echo MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* Sept 2015.
128. Sato Y, Ishibashi-Ueda H, Iwakiri T, *et al.* Thrombus components in cardioembolic and atherothrombotic strokes. *Thromb Res.* Août 2012.
129. Abbasi M, Fitzgerald S, Ayers-Ringler J, *et al.* Proteomic analysis of cardioembolic and large artery atherosclerotic clots using reverse phase protein array technology reveals key cellular interactions within clot microenvironments. *Cureus.* Févr 2021.



# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.





## Résumé

**Introduction :** La composition des thrombi cérébraux conditionne l'activité fibrinolytique. Classiquement étudiés par histologie, ces techniques analysent partiellement les thrombi et sont à l'origine de données contradictoires dans la littérature. Nous avons mis au point une technique d'analyse des thrombi en protéomique permettant d'établir la composition protéique de l'intégralité du thrombus et d'étudier les déterminants de l'activité fibrinolytique.

**Matériel et Méthodes :** Le protéome de 104 thrombi extraits par thrombectomie mécanique en phase aiguë d'un infarctus cérébral (47/104 traité par rt-PA IV) a été établi par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide. L'activité fibrinolytique a été mesurée à la surface (par le dosage des D-dimères) et à l'intérieur (par la mesure des produits de dégradation du fibrinogène  $\alpha$ ) du thrombus. Les déterminants clinico-biologiques et protéiques de l'activité fibrinolytique ont été appréhendés par régression linéaire après ajustement à l'usage du rt-PA IV.

**Résultats :** Quelle que soit l'étiologie des thrombi, leur concentration en fibrine est significativement inversement corrélée à leur composante érythrocytaire ( $p < 0,0001$ ) et à l'hématocrite plasmatique mesurée à l'admission ( $p = 0,014$ ). L'activité fibrinolytique en surface ou à l'intérieur du thrombus est conditionnée par l'administration du rt-PA (en surface :  $p < 0,0001$ , à l'intérieur :  $p = 0,0147$ ), la glycémie d'admission (en surface :  $p = 0,022$ ) et la composition du thrombus. Les thrombi riches en fibrine présentent une activité fibrinolytique en surface plus importante que les thrombi riches en globules rouges, expliquée par une plus grande quantité de substrats du rt-PA (ou t-PA). Ainsi, les thrombi d'origine cardioembolique (72/104), plus riche en fibrine, présentent une meilleure activité fibrinolytique de surface ( $p = 0,030$ ). A l'intérieur du thrombus, des résultats inverses ont été retrouvés traduisant une pénétrabilité du rt-PA (ou t-PA) entravée par la densité de la chape fibrineuse. Dans un sous-groupe de patients comparables ( $n = 82$ ), l'activité fibrinolytique de surface conditionne une réduction du poids du thrombus extrait ( $p = 0,018$ ), ainsi qu'un meilleur pronostic vital ( $p = 0,008$ ) et fonctionnel (mRS à 3 mois :  $p = 0,010$ ).

**Conclusion/Discussion :** Bien que moins étudiés que les autres composants, le globule rouge semble conditionner la densité de la chape fibrineuse du thrombus et par conséquent l'activité fibrinolytique et la réponse clinique. La recherche de nouvelles stratégies fibrinolytiques doit tenir compte de cet acteur oublié.

Mot-clés : AVC, thrombus, fibrine, globules rouges, activité fibrinolytique, rt-PA