

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Clémence HOCHE

Né(e) le 25 octobre 1993 à Vierzon (18)

Extravasation de produit de contraste après une thrombectomie mécanique dans l'infarctus cérébral : impact pronostique et facteurs prédictifs.

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marie GAUDRON-ASSOR, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Clara COHEN, Radiologie et imagerie médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Marco PASI, Neurologie, PH, CHU – Lille

Docteur Héloïse IFERGAN, Neuroradiologie interventionnelle, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Marie GAUDRON-ASSOR, Neurologie, PH, CHU – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile || BISSON Arnaud | Cardiologie (CHRO) |
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)

CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259 ESCOFFRE
Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100

RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A mes maîtres, membres du jury.

A Monsieur le Professeur CORCIA, vous me faites l'honneur de présider ma thèse, votre expérience et vos connaissances en neurologie forcent mon respect. Vous m'avez soutenue dans mon projet professionnel et je vous en suis reconnaissante.

A Monsieur le Professeur COTTIER, vous me faites l'honneur de votre présence à cette thèse. Vos connaissances, votre passion pour la neuroradiologie et votre gentillesse m'ont toujours impressionnée.

A Monsieur le Docteur PASI, vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience en neurologie vasculaire à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à cette thèse.

A Madame le Docteur GAUDRON-ASSOR, je te remercie vivement d'avoir encadré ce travail de thèse. L'énergie sans relâche dont tu fais preuve pour mener à bien cette belle spécialité est un modèle pour beaucoup d'entre nous mais rien ne serait possible sans tes qualités humaines qui sont, à mes yeux, sans égal.

A Madame le Docteur COHEN, merci d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour ton dynamisme à toutes épreuves, ta disponibilité et ton implication dans ce travail, notamment lorsque le temps commençait à manquer.

A Madame le Docteur IFERGAN, je te remercie d'avoir accepté d'être présente à cette thèse, il était important pour moi de pouvoir présenter ce travail à l'équipe de neuroradiologue interventionnelle. Ta détermination est un exemple pour moi et je te remercie énormément de m'avoir encouragée dans mes projets. J'espère vivement pouvoir continuer à apprendre à tes côtés.

Remerciements.

Aux Docteurs ANNAN, DEBIAIS, MOTICA, MOLINIER, STACH, SAUDEAU, BIBERON, BELIN, DUWICQUET, LIMOUSIN, PIEGAY, BELTRAN, MAUROUSSET, BALAGEAS, PALLIX-GUYOT, je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées et l'investissement que vous consacrez à la formation de chacun des internes.

Au Professeur HERBRETEAU et aux Docteurs BIBI et JANOT, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et la bienveillance avec laquelle vous m'avez fait découvrir votre belle spécialité. Je mesure la chance que j'ai eu de pouvoir réaliser un semestre à vos côtés et j'espère que ce n'est que le début d'une belle aventure professionnelle.

Au docteur BOULOUIS, un grand merci pour les connaissances que tu partages avec nous avec toujours beaucoup d'enthousiasme (paint à la rescousse !) et pour ton aide dans les analyses statistiques.

Au Docteur MALDONADO et à Monsieur DUJARDIN, merci pour vos précieux conseils qui m'ont beaucoup aidée dans la rédaction de ce travail.

A mes co-internes, ceux déjà devenus docteurs et ceux en chemin pour le devenir, Juliette, Lucile, Arnaud, Inès, Céline, Auriane, Sofiane, Rémi, Cynthia, Matthieu, Pauline, Solenne, Guillaume, Clémence, Mélissa, Margaux, la neurologie à Tours c'est avant tout une très belle histoire d'amitié, vous faites de mon internat un souvenir rempli de rires et de joie. Amaury, je ne t'oublie pas, le semestre n'aurait jamais été le même sans toi !

A l'équipe paramédicale et à l'équipe du secrétariat du service de neurologie du CHU de Tours, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir tant aidée pour mes premiers pas dans le monde de la neurologie, travailler à vos côtés est un vrai bonheur au quotidien.

A l'équipe de manipulateurs radio du service de NR du CHU de Tours, votre gentillesse, votre sympathie et votre bienveillance (vous connaissez la suite) sont le ciment de cette équipe.

A ma grand-mère, le courage dont tu as fait preuve pendant tant d'années pour m'accompagner est aujourd'hui récompensé. Tout l'amour que tu m'as donné m'a permis d'arriver jusqu'ici, et je ne t'en serai jamais assez reconnaissante. Pas un seul jour n'est passé sans que je ne pense à toi et je ferai toujours de mon mieux pour que tu restes fière de moi.

A mon père, ton amour, ton dévouement et ton soutien indéfectibles malgré les épreuves que nous avons dû traverser font de toi mon pilier dans la vie.

A Alexia, mon petit rayon soleil au quotidien. Merci d'avoir toujours été là, dans les moments de joie comme dans les moments plus difficiles. De près ou de loin, tu seras toujours l'une des personnes que j'ai de plus chères.

A Julie, merci pour cette amitié si singulière et tous ces merveilleux moments que l'on a partagé. Nos rêves d'adolescentes se sont réalisés et je suis fière que nos chemins ne se soient jamais séparés.

A Myriam et Fabiola, merci de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années d'études et pour tous nos bons moments passés ensemble.

A Victor. Tu m'as déjà tellement apporté, grâce à toi mon quotidien est rempli d'amour et il me tarde de construire mon avenir à tes côtés. « Le V c'est le S », je t'aime.

RESUME :

Introduction : L'infarctus cérébral (IC) avec occlusion d'un gros tronc artériel peut être traité en phase aiguë par une thrombolyse intraveineuse et/ou une thrombectomie mécanique (TM). Ces traitements peuvent se compliquer d'une transformation hémorragique (TH) cérébrale dont on connaît l'effet néfaste sur la récupération neurologique. Par ailleurs, après une TM, il est possible d'observer une extravasation de produit de contraste (EPDC), liée à la rupture de la barrière hémato-encéphalique. La tomодensitométrie à double énergie (DECT) est considérée comme la technique d'imagerie la plus fiable pour distinguer une EPDC d'une TH. Il existe encore peu de données sur les conséquences de l'EPDC dans l'IC.

Objectifs : Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de l'EPDC détectée à la DECT sur le pronostic fonctionnel (score de Rankin modifié – mRS) à 6 mois d'un IC traité par TM et de chercher à déterminer des facteurs influençant sa survenue.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective incluant les patients ayant eu un IC avec occlusion d'un gros tronc artériel traité par TM au CHRU de Tours entre janvier 2019 et mai 2020. Les IC de fosse postérieure et les patients n'ayant pas bénéficié d'une DECT à 24 heures ou dont l'imagerie n'était pas exploitable ont été exclus. Les données démographiques, cliniques et radiologiques ont été comparées entre les patients avec ou sans EPDC, entre les patients avec ou sans TH et entre les patients avec une évolution favorable ($mRS \leq 2$) ou une évolution fonctionnelle défavorable ($mRS \geq 3$) à 6 mois.

Résultats : Nous avons inclus 202 patients, dont 57 (28,2%) avaient une EPDC. L'analyse multivariée montrait que l'EPDC était un facteur de risque indépendant de TH ($OR=2,57$; $IC=1,16-5,69$; $p=0,019$) mais il n'y avait pas d'association significative entre la présence d'une EPDC et l'évolution fonctionnelle à 6 mois ($OR=0,62$; $IC=0,23-1,68$; $p=0,345$). La présence d'une dyslipidémie ($OR=0,41$; $IC=0,18-0,94$; $p=0,036$), l'occlusion de l'artère carotide interne ($OR=3,45$; $IC=1,32-9,06$; $p=0,012$), un score Alberta Stroke Early CT (ASPECT) initial élevé ($OR=0,72$; $IC=0,57-0,91$; $p=0,014$) et un grand nombre de passages lors du geste de TM ($OR=1,56$; $IC=1,08-2,26$; $p=0,031$) étaient des facteurs associés à la survenue d'une EPDC.

Conclusion : La présence d'une EPDC dans les 24 heures suivant une TM n'influence pas directement l'évolution fonctionnelle à 6 mois mais augmente fortement le risque de TH. L'absence de dyslipidémie, l'occlusion de l'artère carotide interne, l'ASPECTS initial bas et le nombre élevé de passages apparaissent comme des facteurs prédictifs de la survenue d'une EPDC.

Mots clés : infarctus cérébral – thrombectomie mécanique – tomодensitométrie à double énergie – extravasation de produit de contraste.

ABSTRACT:

Background: Stroke caused by large vessel occlusion may be treated in acute phase by IV rtPA and/or endovascular therapy (EVT). A severe complication of reperfusion therapies is hemorrhagic transformation (HT). After EVT, it is possible to note a contrast extravasation (CE), linked to blood-brain barrier disruption. Dual-energy computed tomography (DECT) is regarded as the most reliable brain imaging to differentiate between CE and HT. There are still few data of the consequences of CE in stroke.

Objectives: We aimed to investigate whether CE on DECT in patients with stroke after EVT are related to clinical outcomes (modified Ranks Scale, mRS) at 6 months and to identify predictors of CE.

Methods: We conducted a retrospective study on patients treated with EVT for stroke at Tours hospital between January 2019 and May 2020. Posterior circulation stroke and patients without available DECT imaging follow-up within 24 hours after MT were excluded. Baseline demographic, clinical and radiological data were analyzed between patients with or without CE, between patients with HT and non-HT and between patients with good (mRS ≤ 2) and poor outcomes (mRS ≥ 3) at 6 months post-EVT.

Results: A total of 202 patients were included into the study with 57 (28,2%) patients experiencing CE. Multivariate analysis showed that CE was an independent factor for HT (OR=2,57; CI=1,16-5,69; p=0,019) but there was no significant association between presence of EPDC and functional outcomes (OR=0,62; CI=0,23-1,68; p=0,345). Dyslipidemia (OR=0,41; 95% CI=0,18-0,94; p=0,036), occlusion of the internal carotid artery (OR=3,45; CI=1,32-9,06; p=0,012), high initial Alberta Stroke Early CT Score (ASPECTS) (OR=0,72; CI=0,57-0,91; p=0,014) and high number of passes (OR=1,56; CI=1,08-2,26; p=0,031) were associated with CE.

Conclusion: The occurrence of CE within 24 hours of EVT is not predictive of functional outcomes at 6 months but increases strongly risk of TH. Absence of dyslipidemia, occlusion of the internal carotid artery, low initial ASPECTS and high number of passes may be predictive of CE.

Key words: stroke – endovascular treatment – dual-energy computed tomography – contrast extravasation.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
OBJECTIFS	15
MATERIEL ET METHODES	16
1) Description initiale	16
2) Population de l'étude.....	16
3) Traitement endovasculaire	17
4) Suivi	18
5) Protocoles d'imagerie.....	18
6) Analyses statistiques	21
RESULTATS	21
1) Extravasation de produit de contraste et pronostic fonctionnel	22
2) Identification des facteurs prédictifs d'extravasation de produit de contraste	22
3) Extravasation de produit de contraste et risque de transformation hémorragique	23
DISCUSSION	26
1) Principales conclusions	26
a) Extravasation de produit de contraste : facteur associé à la transformation hémorragique mais pas au pronostic fonctionnel.....	26
b) Facteurs prédictifs d'une extravasation de produit de contraste.....	29
2) Limites de l'étude.....	30
3) Perspectives	31
CONCLUSION	32
ANNEXES	33
REFERENCES.....	36

INTRODUCTION

En France, l'accident vasculaire cérébral est l'une des principales causes de handicap acquis chez l'adulte et reste une cause majeure de décès (1). Chaque année, environ 140 000 patients sont hospitalisés pour un événement cérébrovasculaire et le taux de mortalité à un mois varie de 9% à 19% selon les séries (2). Deux traitements en phase aiguë de l'infarctus cérébral (IC) ont permis une nette amélioration du pronostic fonctionnel : la thrombolyse intraveineuse (TIV) (3) et la thrombectomie mécanique (TM) (4–9). Cette dernière fait donc désormais partie de la pierre angulaire du traitement d'urgence des occlusions artérielles cérébrales datant de moins de 6 heures (10).

Comme toute technique, il existe des complications liées au geste endovasculaire réalisé pour la TM. Il est rapporté des atteintes au point de ponction, un risque d'embolisation du thrombus en distalité, des lésions vasculaires, une intoxication au produit de contraste et un risque de transformation hémorragique (TH) (11,12). La TH est la complication la plus fréquente et la plus redoutée puisqu'elle peut être à l'origine d'une aggravation neurologique et d'une majoration de la mortalité. Le taux de TH spontanées symptomatiques d'un IC est estimé à 2,6% ; en cas de TIV, ce taux augmente à 9,6% et en cas de TM, le taux varie entre 1,9% et 7,7% selon les séries (4–9,13). Si les données sont variables selon les essais, c'est parce que plusieurs définitions sont utilisées pour caractériser le terme de « transformation hémorragique symptomatique ». Dans l'étude NINDS, une TH symptomatique était définie comme une hémorragie cérébrale associée à une aggravation neurologique correspondant à une augmentation de 1 point du score National Institute of Health Stroke – NIHSS (annexe 1) par rapport au NIHSS initial dans les 7 jours suivant la thrombolyse (3). Dans l'étude ECASS II, la TH était définie comme une hémorragie cérébrale associée à une aggravation neurologique caractérisée par une augmentation de 4 points du NIHSS par rapport au NIHSS initial dans les 7 jours suivant la thrombolyse (14). Par ailleurs, il existe également deux principales classifications pour définir une hémorragie cérébrale post-ischémie : la classification European Cooperative Acute Stroke Study – ECASS et la classification des saignements d'Heidelberg (annexe 2). La classification ECASS distingue les hémorragies pétiéiales des hématomes parenchymateux (15). La classification d'Heidelberg distingue les transformations hémorragiques du tissu infarci, les hémorragies intra-cérébrales s'étendant au-delà de la zone d'ischémie et les hématomes à distance du tissu ischémié (hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie ventriculaire, hématome sous-dural) (16).

Les facteurs de risque de TH ont principalement été évalués après la TIV. Il a été mis en évidence des facteurs cliniques (âge ≥ 80 ans, score de Rankin modifié – mRS > 2 [annexe 3], NIHSS initial ≥ 24 , pression artérielle systolique ≥ 185 mmHg), des facteurs biologiques (hyperglycémie ≥ 160 mg/dl), des facteurs thérapeutiques (prise préalable d'un traitement anti-thrombotique, délai tardif de la TIV), et des facteurs radiologiques (volume lésionnel ≥ 100 cm³, score ASPECT – Alberta Stroke Program Early CT annexe 4 ≤ 5 [annexe 4], faible réseau de collatérales, importance de la zone hypoperfusée, présence d'une leucopathie vasculaire de stade 3 selon Fazekas et Schmidt) (17,18). Il existe peu de données sur les facteurs de risque de TH post-TM. Les plus décrits dans la littérature sont l'hyperglycémie, la taille de l'ischémie lorsqu'elle est supérieure à un tiers du territoire vasculaire, l'ASPECTS lorsqu'il est inférieur à 5, l'hypoperfusion sévère, un faible réseau de collatérales, le délai de recanalisation, le nombre de passages supérieur à 3, l'embolisation dans un nouveau territoire et l'obtention d'une recanalisation incomplète selon la classification modified Thrombolysis in Cerebral Infarction – mTICI (annexe 5) (19–26).

Actuellement, il est usuel de réaliser une imagerie à 24 heures du traitement de revascularisation, ou plus tôt en cas de dégradation clinique (12). La tomodensitométrie (TDM) est l'imagerie la plus utilisée car plus facilement disponible. La séquence sans injection de produit de contraste permet de détecter une éventuelle TH, caractérisée par une hyperdensité. Cependant, lorsque le patient a bénéficié d'une TM, cette hyperdensité spontanée peut aussi correspondre à une extravasation du produit de contraste (EPDC) utilisé lors de la procédure. En TDM classique, le sang et l'iode ont des valeurs de densité proches. Il est supposé qu'en cas d'hyperdensité supérieure à celle du sang et disparaissant après 24 heures, il s'agit plutôt de produit de contraste iodé (27). Cette distinction entre sang et produit de contraste est indispensable à la phase aiguë d'un événement ischémique puisqu'elle influence les décisions thérapeutiques telles que l'introduction d'un traitement anti-thrombotique pour prévenir une récurrence précoce d'ischémie. Une nouvelle technique d'imagerie a été mise au point afin de déterminer avec fiabilité s'il s'agit de sang ou de produit de contraste : la TDM double énergie (DECT) ou imagerie spectrale. Le principe de la TDM double énergie repose sur l'utilisation de deux spectres d'énergie provenant de deux tubes à rayons X fonctionnant simultanément. Cela permet ainsi d'obtenir, après reconstruction et traitement, trois ensembles d'images : les images simple énergie (SE), mettant en évidence l'hyperdensité ; les images Iodine Overlay Maps (IOM), mettant en évidence l'iode et les images Virtual Non Contrast (VNC), mettant en évidence le sang (28–30). De nombreuses études ont validé la DECT comme étant le gold standard pour la distinction entre hémorragie et produit de contraste puisque sa sensibilité est

proche de 100% et sa spécificité à 84% (la principale source d'erreur étant les calcifications) (29).

L'EPDC est fréquente après un geste endovasculaire de revascularisation puisque son incidence varie de 28% à 31% selon les séries (31,32). Elle est en lien avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE), celle-ci étant altérée au cours de l'ischémie cérébrale et de la reperfusion cérébrale (33,34). Lorsque la rupture de BHE est minime, seules les cellules endothéliales sont endommagées et la perméabilité est limitée aux substances de bas poids moléculaires telles que le produit de contraste. Lorsque l'ischémie se prolonge, la lame basale est rompue, les molécules de haut poids moléculaire comme les globules rouges peuvent fuir dans le secteur extracellulaire (31). Parmi les études portant sur le pronostic fonctionnel des patients avec une EPDC après une TM, certaines montrent que ces patients ont un risque plus important de mauvais pronostic fonctionnel tandis que d'autres ne retrouvent pas d'association (31,32).

Dans ce contexte, notre étude avait pour objectifs de déterminer l'impact de l'extravasation de produit de contraste sur l'évolution fonctionnelle après une thrombectomie mécanique en phase aiguë d'un infarctus cérébral et de déterminer les facteurs influençant sa survenue afin de permettre une meilleure prise en charge de ces patients.

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le pronostic fonctionnel des patients ayant bénéficié d'une thrombectomie mécanique et ayant une extravasation de produit de contraste sur le scanner double énergie à 24 heures. L'évolution clinique était évaluée à 6 mois par l'échelle de Rankin modifiée allant de 0 (aucun symptôme) à 6 (décès) et était considérée comme « favorable » lorsque le mRS était compris entre 0 et 2 et comme « défavorable » lorsqu'il était ≥ 3 .

L'objectif secondaire de notre travail était de déterminer des facteurs prédictifs de cette extravasation de produit de contraste.

MATERIEL ET METHODES

1) Description initiale

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective monocentrique et observationnelle.

Les données ont été recueillies à partir des codages du Programme de Modélisation des Systèmes d'Information – PMSI.

Tous les patients ont été informés de l'étude et de l'utilisation de leurs données via un affichage collectif au sein du service de Neurologie Vasculaire du CHU de Tours, tel qu'exigé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – CNIL (n° 2021_091).

2) Population de l'étude

Tous les patients admis à l'unité de soins intensifs de neurologie vasculaire (USINV) du CHU de Tours pour un IC avec occlusion proximale, âgés de plus de 18 ans, ayant bénéficié d'un traitement endovasculaire pour une TM entre le 01/01/2019 et le 31/05/2020 ont été analysés. Les patients ayant un IC de fosse postérieure, les patients dont l'imagerie de contrôle à 24 heures de l'événement ischémique n'était pas disponible et ceux ayant une imagerie de contrôle réalisée par une autre modalité qu'une DECT ont été exclus.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies :

- Sexe ;
- Âge ;
- mRS à l'admission ;
- Prise ou non d'un traitement anti-thrombotique ;
- Facteurs de risque vasculaire selon les définitions de la Haute Autorité de Santé (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme) ;
- Pression artérielle systolique et diastolique à l'admission ;
- Glycémie capillaire à l'admission ;
- Présence ou non d'une fibrillation atriale connue ou découverte lors de l'hospitalisation ;
- Heure de début des symptômes lorsqu'elle était connue ou heure à laquelle le patient a été vu asymptomatique pour la dernière fois ;
- NIHSS à l'admission ;
- Réalisation ou non d'une TIV ;
- Délai entre le début des symptômes et la TIV.

3) Traitement endovasculaire

La TM était réalisée selon les deux techniques validées (35–37) :

- L'aspiration (Sofia, Catalyst, Penumbra), qui peut être effectuée de façon manuelle ou à l'aide d'une pompe. On distingue l'aspiration proximale, avec un cathéter d'aspiration placé en amont du vaisseau occlus et l'aspiration distale, où le cathéter d'aspiration est placé au contact du caillot. Les cathéters d'aspiration qui ont été utilisés sont le microcathéter Sofia (Microvention, Alajuela, Costa-Rica), et le cathéter Penumbra (Penumbra, Alameda, Etats-Unis).
- Le stent retriever (Solitaire, Trevo), correspondant à un stent non détachable, dont le déploiement permet dans un premier temps de rétablir le flux sanguin et dont le maillage permet de récupérer le caillot. Les stents utilisés étaient le stent Solitaire (Medtronic, Irvine, Etats-Unis), le stent Trevo (Stryker, Vento, Pays-Bas) et le stent Embotrap (Cerenovus, Galway, Irlande).

Un cathéter ballon a parfois été utilisé en plus, celui-ci ayant pour objectifs d'obtenir une inversion du flux pendant l'aspiration et d'empêcher la survenue d'embolies distales au cours du geste. Les deux méthodes étaient parfois utilisées de façon combinée (technique appelée « Solumbra ») (figure 1).

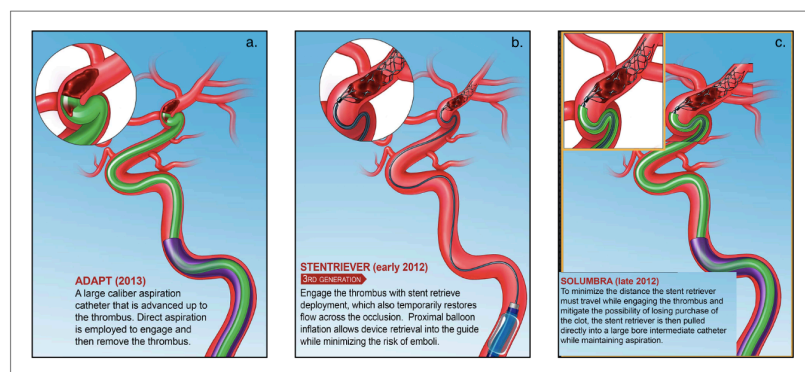


Figure 1. Illustrations des différentes techniques de thrombectomie mécanique (d'après Spiotta *et al.*).
a. aspiration directe. b. stent retriever. c. méthode combinée.

La TM était réalisée en complément de la TIV ou d'emblée en cas de contre-indication à la TIV.

La TM était pratiquée sous anesthésie locale avec si besoin une neuro-sédation ou sous anesthésie générale. Le choix de la modalité d'anesthésie était décidé pour chaque patient conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel.

Les patients éligibles à la TM étaient, selon les recommandations actuelles :

- Délai d'apparition des symptômes inférieur à 6 heures (10) ou à 24 heures selon les critères de l'étude DAWN (38) ;
- Occlusion proximale d'un gros tronc artériel cérébral (artère carotide interne, artère cérébrale moyenne jusqu'à son segment M2).

Les données suivantes étaient recueillies :

- Technique d'anesthésie ;
- Délai de recanalisation artérielle ;
- Temps en salle d'artériographie ;
- Technique utilisée ;
- Nombre de passages ;
- Score mTICI ;
- Pression artérielle per-procédure.

Nous considérons que la revascularisation était un succès lorsque le score mTICI était un 2b ou 3.

4) Suivi

Pour chaque patient, les données de suivi recueillies étaient :

- NIHSS à 24 heures ;
- mRS à 6 mois.

Le mRS à 6 mois était évalué par une consultation auprès d'un neurologue vasculaire. En raison de la période de notre étude (pandémie de SARS Cov-2), un certain nombre de patients ont été suivis par téléconsultation.

5) Protocoles d'imagerie

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) à l'arrivée, sauf en cas de contre-indication à cet examen. Dans ce cas, l'imagerie était une TDM.

L'IRM était réalisée sur une IRM 1,5T Magnetom Aera (Siemens, Erlangen, Allemagne) ou 3T Magnetom Verio (Siemens, Erlangen, Allemagne) selon le protocole suivant :

- Imagerie du parenchyme cérébral par les séquences de diffusion (permettant la confirmation précoce de l'IC), séquence Fluid Attenuated Inversion Recovery – FLAIR (permettant d'estimer le délai de l'ischémie) et T2* écho de gradient ou séquence de susceptibilité magnétique (pouvant mettre en évidence le thrombus en hyposignal) ;
- Imagerie des vaisseaux (polygone de Willis et des troncs supra-aortiques) par séquence temps de vol ou angio-IRM avec injection de gadolinium ;
- Imagerie de perfusion (permettant la mise en évidence de la zone de pénombre), non réalisée de façon systématique.

L'angioTDM était réalisée sur une TDM Aquilion Prime 160 (Toshiba, Nasu, Japon) ou une TDM Discovery 750HD (GE Healthcare, Buckinghamshire, Royaume-Uni) selon le protocole suivant :

- Imagerie du parenchyme cérébral par scanner sans injection ;
- Imagerie des vaisseaux (polygone de Willis et des troncs supra-aortiques) après injection de produit de contraste iodé ;
- Séquence de perfusion.

Pour chaque patient, les données radiologiques initiales suivantes étaient recueillies :

- Localisation de la lésion ischémique ;
- Localisation du thrombus : artère carotide interne (ACI) ou artère cérébrale moyenne (ACM) ;
- ASPECTS, estimant l'étendue de l'ischémie.

Un scanner cérébral était réalisé dans les 24 heures suivant le traitement de revascularisation. Il s'agissait d'une DECT, TDM Toshiba Aquilion Prime 160 ou GE Discovery 750HD. En cas d'extravasation de produit de contraste ou d'hémorragie cérébrale, l'hyperdensité spontanée apparaît sur la séquence SE. En cas d'hémorragie cérébrale, l'hyperdensité est visible sur la séquence SE et la séquence VNC et non visible sur la séquence IOM. En cas d'EPDC, l'hyperdensité est visible sur la séquence SE et la séquence IOM et non visible sur la séquence VNC (tableau 1 et figures 2, 3) (27). Les différentes séquences étaient analysées et interprétées par le neuroradiologue.

	Séquence SE	Séquence VNC	Séquence IOM
Sang	+	+	-
Produit de contraste	+	-	+
Sang et produit de contraste	+	+	+

Tableau 1. Différentes illustrations d'hyperdensité selon les séquences de la TDM double énergie.
+ : hyperdensité présente ; - : hyperdensité absente.

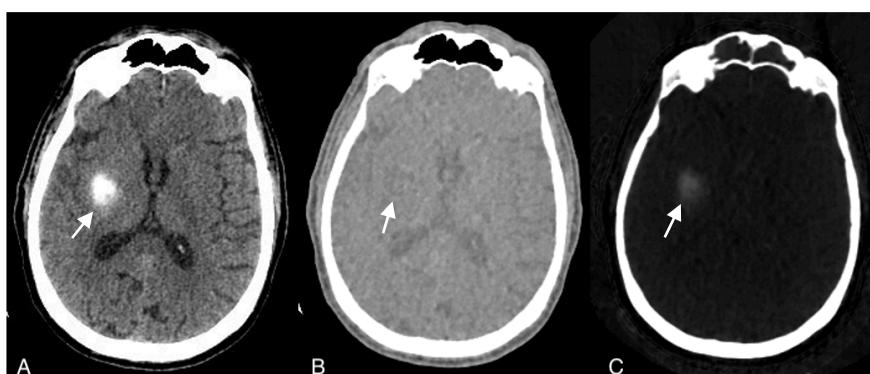


Figure 2. Hyperdensité intra-parenchymateuse due à une extravasation de produit de contraste au sein d'un tissu cérébral infarcté chez un patient présentant une ischémie sylvienne droite. A. Hyperdensité intra-parenchymateuse (flèche) visible sur la séquence SE. B. Hypodensité intra-parenchymateuse (flèche) en lien avec l'infarctus cérébral sur la séquence VNC. C. Hyperdensité (flèche) correspondant à du produit du contraste sur la séquence IOM.

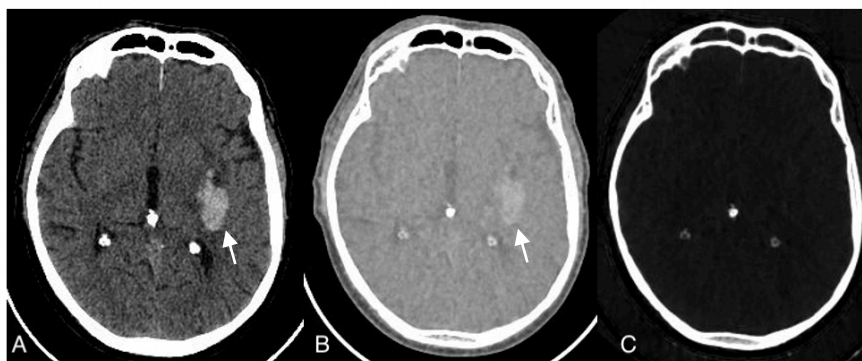


Figure 3. Hyperdensité intra-parenchymateuse due à une hémorragie au sein d'un tissu cérébral infarcté chez un patient présentant une ischémie sylvienne gauche. A. Hyperdensité intra-parenchymateuse (flèche) visible sur la séquence SE. B. La séquence VNC montre une hyperdensité (flèche), témoin d'une hémorragie. C. Absence de correspondance de l'hyperdensité sur la séquence iodine.

Pour chaque patient, les données radiologiques du scanner à 24 heures suivantes étaient recueillies :

- Présence ou non d'une TH ;
- Présence ou non d'une EPDC.

6) Analyses statistiques

Le logiciel JMP®, Version « Pro 14 » (SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2021) a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques. Les variables qualitatives ont été rapportées sous forme de nombres (pourcentages) et ont été comparées à l'aide du test du χ^2 . Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes (\pm écart-types) et comparées par le test de Student ou par le test des rangs signés de Wilcoxon selon que les résultats suivaient la loi normale ou non, respectivement. Les variables avec une p-value $< 0,1$ en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse de régression logistique multivariée. En analyse multivariée, les valeurs de p-value $< 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

Une TM était réalisée pour 362 patients entre janvier 2019 et mai 2020, dont 202 patients remplissaient les critères d'inclusion (figure 4).

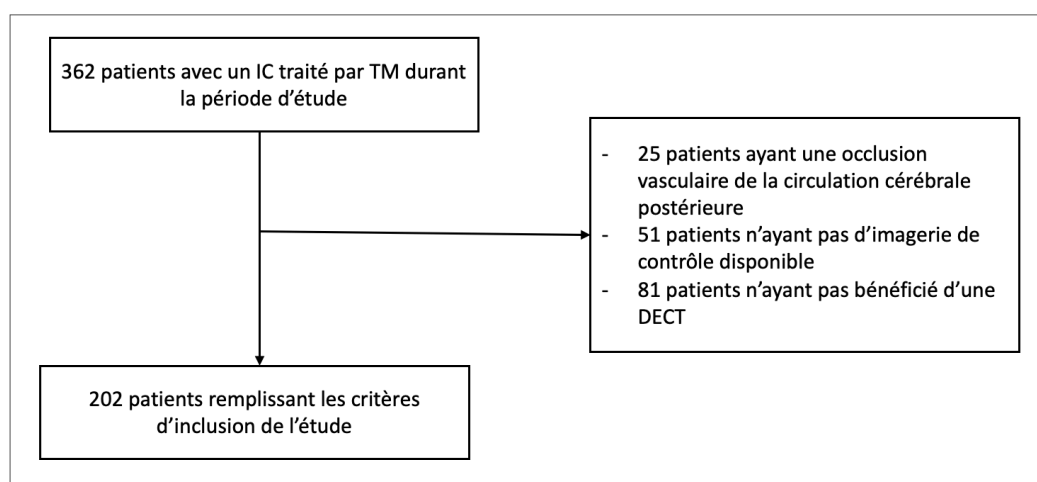


Figure 4. Diagramme de flux. TM : thrombectomie mécanique.

Le sex-ratio de notre population était de 1,1 et la moyenne d'âge des patients était de $71,3 \pm 13,8$ ans. Le facteur de risque vasculaire le plus fréquent était l'hypertension artérielle, retrouvée chez 126 (62,4%) patients. Une fibrillation atriale était présente chez 76 (38%) patients. Cinquante patients, soit un quart de la population, prenaient un traitement antiagrégant plaquettaire et 30 (15%) patients avaient un traitement anticoagulant. Le NIHSS moyen à l'admission était de 15 ± 6 .

1) Extravasation de produit de contraste et pronostic fonctionnel

Dans notre population, nous notions une EPDC au DECT à 24 heures de la TM chez 57 (28,2%) patients. Les données démographiques initiales et les caractéristiques cliniques des patients avec et sans EPDC sont détaillées dans le tableau 2.

En analyse univariée, les patients sans EPDC avaient une meilleure évolution fonctionnelle ($mRS \leq 2$) à 6 mois que les patients avec une EPDC (51,9% versus 34%, $p=0,035$). Nous retrouvions des résultats similaires selon l'existence ou non d'une TH : 52% des patients sans TH évoluaient favorablement contre 36,1% dans le groupe des patients avec TH ($p=0,019$).

En analyse multivariée, 3 paramètres étaient associés de façon significative à un bon pronostic fonctionnel à 6 mois : un NIHSS initial élevé (odds ratio [OR]=0,9 ; intervalle de confiance à 95% [IC]=0,83-0,97 ; $p<0,001$), un ASPECTS initial élevé (OR=1,38 ; IC=1,04-1,82 ; $p=0,003$) et le succès de revascularisation (OR=6,81 ; IC=2,08-22,25 ; $p=0,015$).

L'EPDC n'était pas identifiée comme un facteur prédictif indépendant de l'évolution fonctionnelle à 6 mois (OR=0,62 ; IC=0,23-1,68 ; $p=0,345$) (tableau 3).

2) Identification des facteurs prédictifs d'extravasation de produit de contraste

En analyse univariée, comparativement aux patients sans EPDC, ceux avec une EPDC avaient plus souvent un thrombus de l'ACI (26,3% versus 10,6%, $p=0,008$) et un ASPECTS initial bas (6 ± 2 versus 7 ± 2 , $p<0,001$). La durée de procédure était significativement plus longue ($105,6 \pm 46,2$ minutes versus $82,7 \pm 34,6$ minutes, $p<0,001$) et le nombre de passages était plus élevé ($2,1 \pm 1,5$ versus $1,1 \pm 1,1$, $p<0,001$). Le taux de succès de recanalisation était plus faible, nous obtenions un mTICI 2b ou 3 chez 70,2% des patients sans EPDC contre seulement 51,9% dans le groupe de patients avec une EPDC ($p<0,028$).

La dyslipidémie était moins souvent retrouvée dans les facteurs de risque vasculaire chez les patients ayant une EPDC (29,8% versus 44,8%, $p=0,06$).

L'analyse multivariée retrouvait 4 facteurs associés significativement à l'EPDC :

- Un thrombus localisé à l'ACI (OR=3,45 ; IC=1,32-9,06 ; $p=0,012$) ;
- Un grand nombre de passages (OR=1,56 ; IC=1,08-2,26 ; $p=0,031$) ;
- La présence d'une dyslipidémie (OR=0,41 ; IC=0,18-0,94 ; $p=0,036$) ;
- Un ASPECTS initial élevé (OR=0,72 ; IC=0,57-0,91 ; $p=0,014$) (tableau 3).

3) Extravasation de produit de contraste et risque de transformation hémorragique

A 24 heures du traitement endovasculaire, 66 (32,7%) patients avaient développé une TH. Les caractéristiques initiales de ces patients sont résumées dans le tableau 4.

En analyse univariée, les patients avec une TH avaient un NIHSS initial plus élevé (16 ± 5 versus 14 ± 6 , $p=0,071$) et un ASPECTS plus bas (6 ± 2 versus 7 ± 2 , $p=0,018$). L'EPDC était plus fréquente dans le groupe ayant une TH (39,4% versus 22,8%, $p=0,019$).

En analyse multivariée, l'EPDC était un facteur de risque indépendant de TH (OR=2,57 ; IC=1,16-5,69 ; $p=0,019$).

	Population totale (n=202)	EPDC+ (n=57)	EPDC- (n=145)	P value
Caractéristiques générales				
Femme	94 (46,5)	25 (43,9)	69 (47,6)	0.624
Age (années)	71,3 ± 13,8	69,9 ± 14,2	71,8 ± 13,7	0.373
Prise d'un traitement AAP	50 (25,1)	14 (25)	36 (25,2)	1.000
Prise d'un traitement AC	30 (15)	7 (12,5)	23 (16)	0.661
Hypertension artérielle	126 (62,4)	40 (70,2)	86 (59,3)	0.197
Diabète	42 (21)	11 (19,3)	31 (21,7)	0.848
Dyslipidémie	81 (40,5)	17 (29,8)	64 (44,8)	0.060
Obésité	65 (32,7)	17 (30,9)	48 (33,3)	0.866
Tabagisme actif	30 (19,2)	9 (19,6)	21 (19,1)	1.000
Fibrillation atriale	76 (38)	24 (42,9)	52 (36,1)	0.419
Données à l'admission				
NIHSS à l'admission	15 ± 6	16 ± 6	15 ± 6	0.175
PAS à l'admission (mmHg)	143 ± 27	145 ± 28	142 ± 27	0.567
PAD à l'admission (mmHg)	86 ± 19	89 ± 19	85 ± 20	0.169
Glycémie à l'admission (g/l)	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0.247
Thrombolyse	112 (55,45)	30 (52,6)	82 (56,6)	0.640
Imagerie				
Localisation du thrombus				
ACI	30 (15,2)	15 (26,3)	15 (10,6)	0.008
ACM	168 (84,9)	42 (73,7)	126 (89,4)	
ASPECTS	7 ± 2	6 ± 2	7 ± 2	< 0.001
Thrombectomie				
Anesthésie générale	4 (2,3)	2 (4,3)	2 (1,6)	0.288
PAS per-procédure (mmHg)	148 ± 23	147 ± 24	148 ± 23	0.622
PAD per-procédure (mmHg)	73 ± 12	73 ± 13	74 ± 11	0.851
Délai de revascularisation (min)	333 ± 128	335 ± 102	332 ± 133	0.862
Nombre de passages	1,4 ± 1,3	2,1 ± 1,5	1,1 ± 1,1	< 0.001
Durée du geste (min)	89 ± 40	106 ± 46	83 ± 35	< 0.001
Succès de revascularisation	163 (80,7)	40 (70,2)	123 (84,8)	0.028
Evolution				
TH+	66 (32,7)	26 (45,6)	40 (27,6)	0.019
mRS ≤ 2	88 (46,8)	18 (34)	70 (51,9)	0.035

Tableau 2. Données de notre population et des groupes avec et sans extravasation de produit de contraste. Les valeurs sont présentées sous forme d'effectif (%) ou de moyenne ± déviation standard. Abréviations : EPDC+ : présence d'une extravasation de produit de contraste ; EPDC- : absence d'extravasation de produit de contraste ; AAP : antiagrégant plaquettaire ; AC : anticoagulant ; NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; ACI : artère carotide interne ; ACM : artère cérébrale moyenne ; ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score ; TH+ : présence d'une transformation hémorragique ; mRS : score de Rankin modifié.

	mRS ≤ 2				EPDC+		
	OR	IC à 95%	P value		OR	IC à 95%	P value
Age	0,98	0,95-1,01	0.110		1,01	0,98-1,04	0,467
NIHSS initial	0,9	0,83-0,97	<0.001		0,98	0,92-1,05	0,851
Dyslipidémie	-	-	-		0,41	0,18-0,94	0,036
Traitement AAP	0,47	0,17-1,32	0.152		-	-	-
Localisation du thrombus (ACI vs ACM)	-	-	-		3,45	1,32-9,06	0,012
ASPECTS	1,38	1,04-1,82	0.003		0,72	0,57-0,91	0,014
Nombre de passages	-	-	-		1,56	1,08-2,26	0,031
Durée du geste	-	-	-		1,01	1-1,02	0,445
Succès de revascularisation	6,81	2,08-22,25	0,0015		-	-	-
EPDC+	0,62	0,23-1,68	0,3452		-	-	-
TH+	0,76	0,32-1,83	0,5469		2,34	1,09-5,02	0,028

Tableau 3. Analyses de régression logistique multivariée d'évolution fonctionnelle favorable (mRS ≤ 2) et des facteurs prédictifs d'extravasation de produit de contraste.

Abréviations : EPDC+ : présence d'une extravasation de produit de contraste ; mRS : score de Rankin modifié ; NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale ; AAP : antiagrégant plaquettaire ; ACI : artère carotide interne ; ACM : artère cérébrale moyenne ; ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score ; TH+ : présence d'une transformation hémorragique.

	TH+ (n=66)	TH- (n=136)	P value
Caractéristiques générales			
Femme	28 (42,4)	66 (48,5)	0.454
Age (années)	71,2 ± 14,4	71,3 ± 13,6	0.473
Prise d'un traitement AAP	18 (27,7)	32 (23,9)	0.603
Prise d'un traitement AC	9 (13,6)	21 (15,7)	0.834
Hypertension artérielle	41 (62,1)	85 (62,5)	1.000
Diabète	16 (24,2)	26 (19,4)	0.463
Dyslipidémie	30 (46,2)	51 (37,8)	0.284
Obésité	19 (28,8)	46 (34,6)	0.427
Tabagisme actif	12 (24,5)	18 (16,8)	0.279
Fibrillation atriale	24 (36,9)	52 (38,5)	0.877
Données à l'admission			
NIHSS à l'admission	16 ± 5	14 ± 6	0.071
Glycémie à l'admission (g/l)	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0.598
Thrombolyse	39 (59,1)	73 (53,7)	0.563
Imagerie			
Localisation du thrombus			
ACI	10 (15,4)	20 (15)	1.000
ACM	55 (84,6)	113 (85)	
ASPECTS	6 ± 2	7 ± 2	0.018
Thrombectomie			
Délai de revascularisation (min)	332 ± 110	333 ± 131	0.986
Succès de revascularisation	53 (80,3)	110 (80,9)	1.000
Evolution			
EPDC+	26 (39,4)	31 (22,8)	0.019
mRS ≤ 2	22 (36,1)	66 (52)	0.040

Tableau 4. Données des groupes avec et sans transformation hémorragique secondaire.

Les valeurs sont présentées sous forme d'effectif (%) ou de moyenne ± déviation standard. Abréviations : TH+ : présence d'une transformation hémorragique ; TH- : absence de transformation hémorragique ; AAP : antiagrégant plaquettaire ; AC : anticoagulant ; NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale ; ACI : artère carotide interne ; ACM : artère cérébrale moyenne ; ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score ; EPDC+ : présence d'une extravasation de produit de contraste ; mRS : score de Rankin modifié.

DISCUSSION

1) Principales conclusions

- a) Extravasation de produit de contraste : facteur associé à la transformation hémorragique mais pas au pronostic fonctionnel

Dans notre étude, une EPDC était identifiée dans 28,2% des cas, ce qui est en accord avec l'étude de An *et al.* où le taux était de 28% (32). Il est rapporté des taux d'EPDC plus élevés dans la littérature, jusqu'à 60% (39). Cependant, la TDM double énergie était pratiquée immédiatement après la TM, or l'EPDC semble être un phénomène transitoire, et est donc plus souvent détectée lorsque l'intervalle entre le geste endovasculaire et l'imagerie est court (40).

Nous avons mis en évidence que l'EPDC était un facteur de risque indépendant de TH. Ce résultat est cohérent avec la littérature puisque de nombreux auteurs s'accordent à dire que l'EPDC est prédictive d'une TH (31,32,39). L'EPDC est un témoin radiologique de la rupture de la BHE. Cette dernière est composée de cellules endothéliales liées entre elles par des jonctions serrées, de la lame basale, de péricytes et des pieds astrocytaires. En situation physiologique, la concentration en sodium (Na^+) est identique dans le capillaire et dans l'espace extracellulaire, et plus élevée que dans l'espace intracellulaire. En cas d'ischémie, on observe des lésions cellulaires et la libération de facteurs inflammatoires, d'agents oxydants et d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases matricielles, cyclooxygénases) perturbant la BHE (41). Cette inflammation va entraîner une entrée du Na^+ dans les neurones par des canaux calciques, ce qui crée un gradient de concentration entre les compartiments intravasculaire et extracellulaire : c'est la phase d'œdème cytotoxique. En raison de ce gradient, le Na^+ compris dans la lumière capillaire va fuir dans l'espace extracellulaire par les canaux ioniques : c'est la phase d'œdème ionique. Si l'ischémie se prolonge, les jonctions serrées des cellules endothéliales sont détruites, les capillaires se comportent alors comme des capillaires fenêtrés, entraînant une fuite des protéines dans l'espace extracellulaire : c'est la phase d'œdème vasogénique (figure 5) (34).

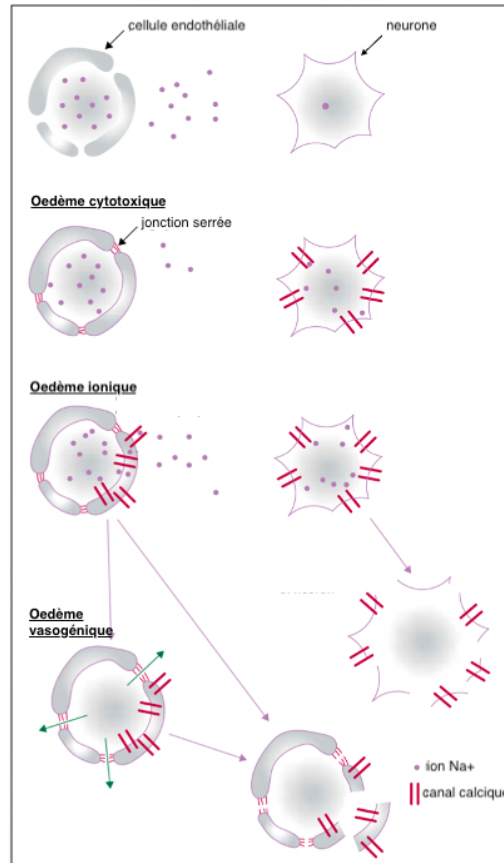


Figure 5. Schéma illustrant les différents types d'œdèmes au cours de l'ischémie cérébrale (d'après Simard *et al.*).

L'œdème cytotoxique est dû à l'entrée de Na^+ dans les neurones par des canaux calciques.

L'œdème ionique est lié au passage du Na^+ intravasculaire dans l'espace extracellulaire.

L'œdème vasogénique est lié au passage des protéines intravasculaires dans l'espace extracellulaire.

L'œdème cérébral altère la circulation vasculaire, majorant ainsi l'hypoperfusion et donc l'ischémie. La reperfusion, en entraînant une correction brutale de l'hypoxie, s'accompagne d'une intensification de l'inflammation mais également d'une altération de la BHE (33,42).

Une BHE intacte permet uniquement le passage de molécules liposolubles de bas poids moléculaire (39). L'ischémie, en altérant l'intégrité des cellules endothéliales, entraîne une augmentation progressive de la perméabilité vasculaire. Ainsi, lorsque la rupture de la BHE est encore minime et que seules les jonctions serrées des cellules endothéliales sont endommagées, la perméabilité est limitée aux molécules hydrosolubles telles que le produit de contraste. Quand la rupture de BHE est plus importante avec une atteinte des cellules endothéliales et de la lame basale, les molécules de haut poids moléculaire comme les globules rouges fuient vers l'espace extracellulaire (figure 6) (31,43).

La reperfusion, en augmentant le débit cérébral, majore l'influx de protéines plasmatiques qui peuvent alors rejoindre le secteur extracellulaire.

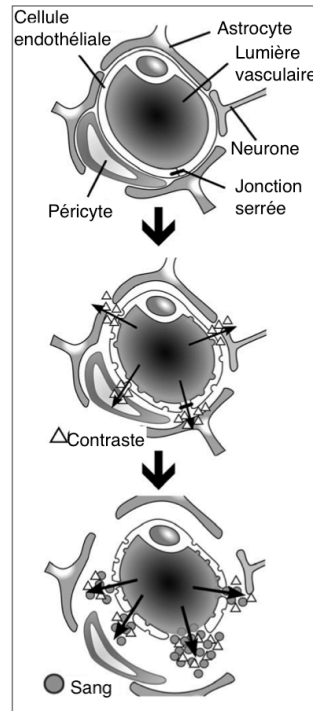


Figure 6. Schéma des différentes étapes de la rupture de barrière hémato-encéphalique (d'après Renù *et al.*).

Dans ce travail, la présence d'une EPDC n'était pas associée de façon indépendante au mRS à 6 mois, témoin de l'évolution fonctionnelle. Ce résultat concorde avec l'étude de An *et al.*, qui n'avaient pas identifié de corrélation entre l'EPDC et le pronostic fonctionnel (32). En revanche, la récente méta-analyse de Xu *et al.* a mis en évidence que la présence d'une EPDC à la DECT réalisée immédiatement après le geste endovasculaire était un facteur de mauvais pronostic à 3 mois (OR=2,38 ; IC=1,45-3,89) (44). De même, Renù *et al.* rapportaient une association significative entre la présence d'une EPDC à la DECT réalisée toujours immédiatement après la TM et une mauvaise évolution neurologique (OR=11,3 ; IC=3,34-38,95) (39). Le délai de réalisation de l'imagerie de contrôle semble être un facteur confondant dans l'établissement d'un lien entre l'EPDC et le pronostic fonctionnel. La DECT réalisée à 24 heures sélectionne des EPDC plus prolongées et donc probablement plus sévères, or nous n'avons pas mis en évidence d'altération de la récupération, ce qui pourrait apporter un poids supplémentaire à ces résultats. Dans les études précédemment citées, toutes les localisations d'IC ont été incluses, sans ajustement en analyse multivariée. Nous avons exclu volontairement les patients ayant un IC de fosse postérieure afin de limiter les biais de confusion potentiels, en raison de leur pronostic connu comme plus péjoratif et de leur volume d'ischémie plus faible que celui des IC carotidiens (32,45).

b) Facteurs prédictifs d'une extravasation de produit de contraste

Nous avons mis en évidence deux facteurs favorisant la survenue d'une EPDC : l'occlusion de l'ACI et le grand nombre de passages per-procédure. Deux facteurs étaient protecteurs de la survenue d'EPDC : un ASPECTS initial élevé et la présence d'une dyslipidémie.

Les études évaluant l'impact du volume initial de l'ischémie sur la survenue d'une EPDC sont rares. Quelques travaux antérieurs ont suggéré que l'incidence de l'EPDC était corrélée au volume de l'IC (32,40) et notre étude vient confirmer ces hypothèses. Ce résultat est cohérent avec la physiopathologie de la rupture de la BHE puisque plus l'ischémie est sévère, plus la BHE devient perméable au produit de contraste.

A notre connaissance, notre étude est la première à distinguer les occlusions de l'ACI des occlusions de l'ACM pour évaluer la survenue d'une EPDC. Nous avons trouvé que l'EPDC était significativement plus fréquente chez les patients ayant une occlusion de l'ACI. L'EPDC étant liée au volume de l'ischémie, ce résultat nous semble rationnel puisqu'en fonction de la morphologie du thrombus de la terminaison carotidienne, l'ischémie peut être étendue au territoire de l'artère cérébrale moyenne et au territoire de l'artère cérébrale antérieure (figure 7) (46). De plus, le geste endovasculaire est souvent plus difficile dans ce type d'occlusion et la fragmentation du thrombus avec embolies distaux est fréquente, à l'origine de lésions vasculaires et d'une revascularisation incomplète (47,48).

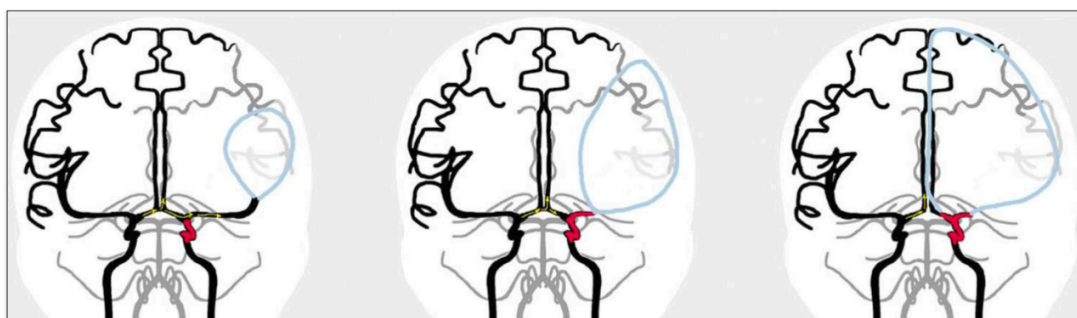


Figure 7. Schéma des différents types d'occlusion de la terminaison de l'artère carotide interne (en rouge, le thrombus et en bleu, le territoire hypoperfusé) (d'après Liebeskind *et al.*).

Chen *et al.* avaient montré que l'EPDC après une TM était étroitement liée à une durée de procédure plus longue et à l'utilisation plus importante de microcathéters et de microguides ; ce qui concorde avec nos résultats (31). Dans leur étude, Nikoubashman *et al.* évoquent le concept de « premier passage », en soutenant l'hypothèse que le nombre de passages est corrélé à l'importance des lésions des vaisseaux (49). En effet, la TM favorise la rupture de BHE

puisqu'elle occasionne des microtraumatismes lors du cathétérisme des vaisseaux et du fait des pressions transmises sur la paroi vasculaire lors des injections de produit de contraste (39,50). De même, bien que la quantité exacte de contraste injectée au cours de chaque procédure n'ait pas été analysée (donnée manquante pour un trop grand nombre de patients), nous admettons que plus le nombre de passages nécessaires à la revascularisation est élevé, plus la quantité d'iode utilisée pour la procédure est importante. Or, le produit de contraste pourrait avoir des effets toxiques sur l'unité neurovasculaire en augmentant l'osmolalité et la pinocytose (31,41).

Concernant la présence d'une dyslipidémie, nos résultats sont cohérents avec l'étude de Bang *et al.* qui ont utilisé l'IRM de perméabilité pour étudier l'altération de la BHE après un traitement endovasculaire pour un IC et qui ont objectivé une association significative entre un taux faible de LDL-cholestérol et le risque de rupture de BHE (51). Le mécanisme n'est pas élucidé mais le LDL-cholestérol semble jouer un rôle important dans l'intégrité des micro-vaisseaux (52).

Dans la littérature, on retrouve d'autres facteurs qui seraient associés à la rupture de BHE dans l'IC. L'hyperglycémie serait à l'origine d'une accélération de l'altération de la BHE en augmentant l'expression des métalloprotéases et par dysfonction endothéliale (52). Néanmoins, le mécanisme d'action de l'hyperglycémie est encore mal connu et nos résultats ne sont pas en faveur de cette hypothèse. De même, An *et al.* suggèrent que les patients ayant un IC d'origine cardio-embolique sont plus à risque d'EPDC suite à la TM que les patients ayant un IC d'origine athéromateuse (32). Bang *et al.* rapportent aussi une association entre fibrillation atriale et rupture de BHE (51). Pourtant, nos résultats sont en défaveur d'une association entre fibrillation atriale et EPDC.

2) Limites de l'étude

Notre étude était monocentrique et rétrospective, exposant notamment aux biais d'information et de sélection. Cependant, il s'agit de la plus grande cohorte étudiant le lien entre l'EPDC et le pronostic fonctionnel.

Le volume, l'intensité et surtout, la localisation de l'EPDC, n'ont pas été détaillés. Pourtant il s'agit de facteurs de confusion potentiels puisque toutes les zones cérébrales ne sont pas équivalentes fonctionnellement. Aucune des études déjà publiées ne fournit cette information. Dans le travail de Nikoubashman *et al.*, la localisation initiale de l'ischémie était prédictive de

la localisation de l'EPDC (40). Song *et al.* ont démontré un lien entre l'étendue de l'EPDC et un mauvais pronostic fonctionnel mais sans toutefois préciser la localisation de l'EPDC (53).

D'autre part, il paraît cohérent que plus l'ischémie se prolonge, plus le risque de rupture de BHE est important et l'étude de Renù *et al.* avait montré une relation entre délai retardé de reperfusion et présence de produit de contraste à la DECT (31). Dans notre étude, les patients avec une EPDC avaient un temps de revascularisation plus long que les patients sans EPDC mais la différence entre les deux groupes n'était pas significative. Ces résultats peuvent être liés à un manque de puissance de notre étude.

Pour les études futures, il serait intéressant d'évaluer le lien entre présence d'une circulation collatérale bien développée ou non et survenue d'une EPDC. Nous avons mis en évidence en analyse univariée que la survenue d'une EPDC était liée au score mTICI. Nous savons qu'en dépit d'une bonne revascularisation, certains patients n'évoluent pas favorablement cliniquement en partie à cause d'un faible réseau de collatérales (54). Ne pas avoir pris en compte la collatéralité comme facteur de confusion peut expliquer que nous ayons perdu cette association en analyse multivariée.

La survenue d'une TH n'était pas identifiée dans ce travail comme un facteur indépendant de mauvais pronostic fonctionnel. Or, cela a été largement démontré dans la littérature (20,52). Pour l'analyse multivariée, nous n'avons pas fait de distinction entre TH asymptomatique et TH symptomatique et toutes les TH quel que soit leur type selon la classification d'Heidelberg ont été analysées, ce qui peut expliquer ce résultat.

3) Perspectives

Nos données supportent l'importance des paramètres visant à protéger la BHE au cours de l'IC lors d'un traitement par TM (diminution de la durée du geste endovasculaire, diminution du nombre de passages, manipulation précautionneuse du matériel de thrombectomie, limitation du nombre d'injections de produit de contraste). Actuellement, il n'existe aucune recommandation concernant le moment auquel débiter un traitement anti-thrombotique après une TM. En démontrant que l'EPDC est un facteur prédictif indépendant de TH, nos résultats peuvent être une aide dans la décision d'initier un traitement anti-thrombotique. De la même manière, il est clairement établi qu'une tension artérielle élevée augmente le risque de TH en cas de traitement à la phase aiguë par TM mais il n'existe pas de recommandation relative au

contrôle tensionnel après une TM (55–57). Nos résultats incitent à un contrôle tensionnel plus strict chez les patients avec une EPDC.

Notre étude a mis en évidence que l'ASPECTS est un facteur prédictif fort de la survenue d'une EPDC. Cependant, un même score ASPECT peut correspondre à des volumes différents en fonction de la localisation de l'IC car plus de points peuvent être perdus sur un petit territoire en profondeur par rapport à la superficie (58,59). Si le score ASPECT a initialement été conçu pour évaluer les lésions ischémiques précoces à la TDM, il semblerait plus judicieux en IRM d'utiliser les mesures directes de volume en diffusion, qui permettent de mieux évaluer l'étendue de l'ischémie (58).

Une étude multicentrique prospective impliquant une plus grande cohorte de patients et prenant en compte le volume de l'ischémie initiale en diffusion, le volume de la zone hypoperfusée, la collatéralité, la constitution ou non de l'ischémie après le traitement d'urgence, le volume et la localisation de l'EPDC serait nécessaire pour affiner nos résultats et améliorer la prise en charge des patients après une TM.

CONCLUSION

Notre étude est, à notre connaissance, la première décrivant aussi précisément le profil des patients ayant une extravasation de produit de contraste à la TDM double énergie après une thrombectomie mécanique pour un infarctus cérébral. Nous n'avons pas mis en évidence de lien direct entre l'EPDC évaluée à 24 heures et le pronostic fonctionnel à 6 mois. L'occlusion de l'artère carotide interne et un nombre élevé de passages au moment de la TM pour assurer la reperfusion ont été identifiés comme des facteurs de risque indépendants d'EPDC ; tandis que la présence d'une dyslipidémie et l'ASPECTS initial élevé sont protecteurs de la survenue d'une EPDC. Nous avons démontré une association entre EPDC et TH, ce qui incite à être prudent chez ces patients quant à l'introduction des traitements anti-thrombotiques et au contrôle tensionnel et à être vigilant sur les paramètres influant l'intégrité de la BHE.

ANNEXES

Score NIHSS

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

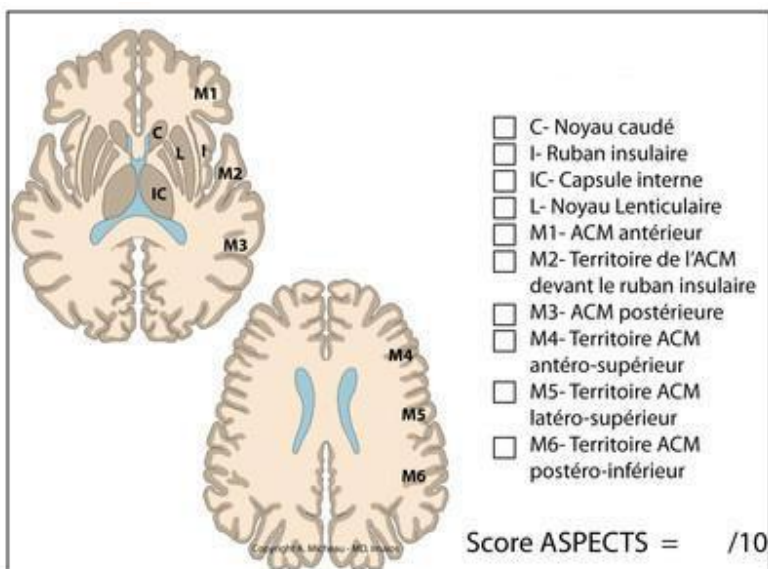
Annexe 1. Score « National Institute of Health Stroke Score » (NIHSS).

Classe	Type	Description
1		Transformation hémorragique du tissu cérébral infarci
1a	HI1	Petites pétéchies éparses, sans effet de masse
1b	HI2	Pétéchies confluentes, sans effet de masse
1c	PH1	Hématome au sein le tissu infarci, occupant moins de 30 %, sans effet de masse
2		Hémorragie intra-parenchymateuse au sein et au-delà du tissu cérébral infarci
	PH2	Hématome occupant au moins 30 % du tissu infarci, avec effet de masse évident
3		Hémorragie intra-parenchymateuse à distance du tissu cérébral infarci ou hémorragie intracrânienne extra-parenchymateuse
3a		Hématome intra-parenchymateux à distance tissu cérébral infarci
3b		Hémorragie intra-ventriculaire
3c		Hémorragie sous-arachnoïdienne
3d		Hématome sous-dural

Annexe 2. Classification des transformations hémorragiques selon la classification des saignements d'Heidelberg et selon la classification European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS).

	Score mRS
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes, activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent
6	Décès

Annexe 3. Score de Rankin modifié (mRS).



Annexe 4. Score « Alberta Stroke Program Early CT Score » (ASPECTS) (d'après Imai).

Il permet une estimation de l'étendue de l'ischémie : il consiste à enlever 1 point dès qu'une des dix régions cibles apparaît en hypersignal sur la séquence de diffusion.

	Score mTICI
0	Échec de recanalisation
1	Recanalisation incomplète avec reperfusion absente ou minime
2a	Reperfusion partielle <50 % du territoire de l'artère occluse
2b	Reperfusion partielle ≥50 % du territoire de l'artère occluse
2c	Reperfusion subtotale avec uniquement quelques ralentissements artériels ou embolies distales
3	Reperfusion complète du territoire de l'artère occluse

Annexe 5. Score angiographique de reperfusion « modified Thrombolysis In Cerebral Infarction » (mTICI).

REFERENCES

1. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Médicale*. déc 2016;45(12):e391-8.
2. Woimant F, Crassard I. Filière de prise en charge. In: *Accidents vasculaires cérébraux thérapeutique*. doin. John Libbey; p. 3-14. (Traité de Neurologie).
3. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 14 déc 1995;333(24):1581-8.
4. Campbell BCV, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Study to Investigate Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial Therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke*. janv 2014;9(1):126-32.
5. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, Eesa M, Ryckborst KJ, Kamal N, et al. Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) Trial: Methodology. *Int J Stroke*. avr 2015;10(3):429-38.
6. Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn R-JB. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *BMJ*. 9 mars 2018;k949.
7. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. oct 2016;15(11):1138-47.
8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. mars 2013;44(3):870-947.
11. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *Int J Stroke*. juin 2018;13(4):348-61.
12. Jadhav AP, Molyneaux BJ, Hill MD, Jovin TG. Care of the Post-Thrombectomy Patient. *Stroke*. nov 2018;49(11):2801-7.
13. Wardlaw J, Warlow C, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *The Lancet*. août 1997;350(9078):607-14.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. oct 1998;352(9136):1245-51.

15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 4 oct 1995;274(13):1017-25.
16. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. oct 2015;46(10):2981-6.
17. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):1-10.
18. Nisar T, Hanumanthu R, Khandelwal P. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis: Predictive Factors and Validation of Prediction Models. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. nov 2019;28(11):104360.
19. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. août 2011;42(8):2235-9.
20. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(5-6):294-304.
21. Delgado Acosta F, Jiménez Gómez E, Bravo Rey I, Bravo-Rodríguez F de A, Valverde Moyano R, Oteros Fernández R. Influence of the number of passes of Stent-Retriever on the occurrence of parenchymal hematomas in stroke patients undergoing thrombectomy. *Interdiscip Neurosurg*. juin 2021;24:101041.
22. Bourcier R, Saleme S, Labreuche J, Mazighi M, Fahed R, Blanc R, et al. More than three passes of stent retriever is an independent predictor of parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *J NeuroInterventional Surg*. juill 2019;11(7):625-9.
23. Huang X, Cai Q, Xiao L, Gu M, Liu Y, Zhou Z, et al. Influence of procedure time on outcome and hemorrhagic transformation in stroke patients undergoing thrombectomy. *J Neurol*. oct 2019;266(10):2560-70.
24. Boisseau W, Fahed R, Lapergue B, Desilles J-P, Zuber K, Khoury N, et al. Predictors of Parenchymal Hematoma After Mechanical Thrombectomy: A Multicenter Study. *Stroke*. sept 2019;50(9):2364-70.
25. Sugiura Y, Yamagami H, Sakai N, Yoshimura S. Predictors of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. avr 2017;26(4):766-71.
26. Neuberger U, Kickingeder P, Schönenberger S, Schieber S, Ringleb PA, Bendszus M, et al. Risk factors of intracranial hemorrhage after mechanical thrombectomy of anterior circulation ischemic stroke. *Neuroradiology*. avr 2019;61(4):461-9.
27. Phan CM, Yoo AJ, Hirsch JA, Nogueira RG, Gupta R. Differentiation of Hemorrhage from Iodinated Contrast in Different Intracranial Compartments Using Dual-Energy Head CT. *Am J Neuroradiol*. juin 2012;33(6):1088-94.
28. Postma AA, Das M, Stadler AAR, Wildberger JE. Dual-Energy CT: What the Neuroradiologist Should Know. *Curr Radiol Rep*. mai 2015;3(5):16.

29. Gupta R, Phan CM, Leidecker C, Brady TJ, Hirsch JA, Nogueira RG, et al. Evaluation of Dual-Energy CT for Differentiating Intracerebral Hemorrhage from Iodinated Contrast Material Staining. *Radiology*. oct 2010;257(1):205-11.
30. Tijssen MPM, Hofman PAM, Stadler AAR, van Zwam W, de Graaf R, van Oostenbrugge RJ, et al. The role of dual energy CT in differentiating between brain haemorrhage and contrast medium after mechanical revascularisation in acute ischaemic stroke. *Eur Radiol*. avr 2014;24(4):834-40.
31. Chen Z, Zhang Y, Su Y, Sun Y, He Y, Chen H. Contrast Extravasation is Predictive of Poor Clinical Outcomes in Patients Undergoing Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke in the Anterior Circulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. janv 2020;29(1):104494.
32. An H, Zhao W, Wang J, Wright JC, Elmadhoun O, Wu D, et al. Contrast Staining may be Associated with Intracerebral Hemorrhage but Not Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Endovascular Thrombectomy. *Aging Dis*. 2019;10(4):784.
33. Deplanque D, Bordet R. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale et cibles thérapeutiques. In: *Accidents vasculaires cérébraux thérapeutique*. doin. John Libbey; p. 53-64. (Traité de Neurologie).
34. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. mars 2007;6(3):258-68.
35. Pierot L, Gawlitza M, Soize S. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2017;173(9):594-9.
36. Munich SA, Vakharia K, Levy EI. Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques. *Neurosurgery*. 1 juill 2019;85(suppl_1):S60-7.
37. Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, Turner RD, Kellogg RT, Turk AS. Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: a technical review. *J NeuroInterventional Surg*. janv 2015;7(1):2-7.
38. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 4 janv 2018;378(1):11-21.
39. Renú A, Amaro S, Laredo C, Román LS, Llull L, Lopez A, et al. Relevance of Blood–Brain Barrier Disruption After Endovascular Treatment of Ischemic Stroke: Dual-Energy Computed Tomographic Study. *Stroke*. mars 2015;46(3):673-9.
40. Nikoubashman O, Reich A, Gindullis M, Frohnhofen K, Pjontek R, Brockmann M-A, et al. Clinical significance of post-interventional cerebral hyperdensities after endovascular mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*. janv 2014;56(1):41-50.
41. Kim H, Lee S-J, Lee T-K, Jung K-O. Subarachnoid Contrast Accumulation and Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score Applied to Contrast Accumulation After Thrombectomy as Predictors of Symptomatic Hemorrhage. *World Neurosurg*. juin 2020;138:e847-58.
42. Yoon W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, Park JG, Kang HK. Contrast Enhancement and Contrast Extravasation on Computed Tomography After Intra-Arterial Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. avr 2004;35(4):876-81.

43. Del Zoppo GJ, Von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 juill 1998;65(1):1-9.
44. Xu T, Wang Y, Yuan J, Chen Y, Luo H. Contrast extravasation and outcome of endovascular therapy in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. juill 2021;11(7):e044917.
45. Bouslama M, Haussen DC, Aghaebrahim A, Grossberg JA, Walker G, Rangaraju S, et al. Predictors of Good Outcome After Endovascular Therapy for Vertebrobasilar Occlusion Stroke. *Stroke*. déc 2017;48(12):3252-7.
46. Liebeskind DS, Flint AC, Budzik RF, Xiang B, Smith WS, Duckwiler GR, et al. Carotid I's, L's and T's: collaterals shape the outcome of intracranial carotid occlusion in acute ischemic stroke. *J NeuroInterventional Surg*. juin 2015;7(6):402-7.
47. Chalumeau V, Blanc R, Redjem H, Ciccio G, Smajda S, Desilles J-P, et al. Anterior cerebral artery embolism during thrombectomy increases disability and mortality. *J NeuroInterventional Surg*. nov 2018;10(11):1057-62.
48. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS. Mechanical Thrombectomy of Intracranial Internal Carotid Occlusion: Pooled Results of the MERCI and Multi MERCI Part I Trials. *Stroke*. avr 2007;38(4):1274-80.
49. Nikoubashman O, Dekeyser S, Riabikin A, Keulers A, Reich A, Mpotsaris A, et al. True First-Pass Effect: First-Pass Complete Reperfusion Improves Clinical Outcome in Thrombectomy Stroke Patients. *Stroke*. août 2019;50(8):2140-6.
50. Teng D, Pannell JS, Rennert RC, Li J, Li Y-S, Wong VW, et al. Endothelial Trauma From Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke: In Vitro Live-Cell Platform With Animal Validation. *Stroke*. avr 2015;46(4):1099-106.
51. Bang OY, Saver JL, Alger JR, Shah SH, Buck BH, Starkman S, et al. Patterns and Predictors of Blood–Brain Barrier Permeability Derangements in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. févr 2009;40(2):454-61.
52. Rosso C, Sibon I, Olivot J-M. Thrombolyse intraveineuse. In: *Accidents vasculaires cérébraux thérapeutique*. doin. John Libbey; p. 87-110. (Traité de Neurologie).
53. Song SY, Ahn SY, Rhee JJ, Lee JW, Hur JW, Lee HK. Extent of Contrast Enhancement on Non-Enhanced Computed Tomography after Intra-Arterial Thrombectomy for Acute Infarction on Anterior Circulation: As a Predictive Value for Malignant Brain Edema. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(4):321.
54. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral Flow Predicts Response to Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. mars 2011;42(3):693-9.
55. Mazighi M, Labreuche J, Richard S, Gory B, Lapergue B, Sibon I, et al. Blood Pressure Target in Acute Stroke to Reduce Hemorrhage After Endovascular Therapy: The Randomized BP TARGET Study Protocol. *Front Neurol*. 19 juin 2020;11:480.
56. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Khattar NK, Fortuny EM, Cruz AS, et al. Systolic Blood Pressure Within 24 Hours After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Correlates With Outcome. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 5 mai 2017 [cité 21 sept 2021];6(5). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.006167>

57. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen N, et al. Blood Pressure and Outcome After Mechanical Thrombectomy With Successful Revascularization: A Multicenter Study. *Stroke*. sept 2019;50(9):2448-54.
58. Schröder J, Cheng B, Ebinger M, Köhrmann M, Wu O, Kang D-W, et al. Validity of Acute Stroke Lesion Volume Estimation by Diffusion-Weighted Imaging–Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score Depends on Lesion Location in 496 Patients With Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. déc 2014;45(12):3583-8.
59. Tourdias T, Boulouis G, Oppenheim C. Imagerie de l'infarctus cérébral aigu. In: *Accidents vasculaires cérébraux thérapeutique*. doin. John Libbey; p. 75-86. (Traité de Neurologie).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line that curves into a loop and then extends horizontally to the right.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

RESUME :

Introduction : L'infarctus cérébral (IC) avec occlusion d'un gros tronc artériel peut être traité en phase aiguë par une thrombolyse intraveineuse et/ou une thrombectomie mécanique (TM). Ces traitements peuvent se compliquer d'une transformation hémorragique (TH) cérébrale dont on connaît l'effet néfaste sur la récupération neurologique. Par ailleurs, après une TM, il est possible d'observer une extravasation de produit de contraste (EPDC), liée à la rupture de la barrière hémato-encéphalique. La tomодensitométrie à double énergie (DECT) est considérée comme la technique d'imagerie la plus fiable pour distinguer une EPDC d'une TH. Il existe encore peu de données sur les conséquences de l'EPDC dans l'IC.

Objectifs : Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de l'EPDC détectée à la DECT sur le pronostic fonctionnel (score de Rankin modifié – mRS) à 6 mois d'un IC traité par TM et de chercher à déterminer des facteurs influençant sa survenue.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective incluant les patients ayant eu un IC avec occlusion d'un gros tronc artériel traité par TM au CHRU de Tours entre janvier 2019 et mai 2020. Les IC de fosse postérieure et les patients n'ayant pas bénéficié d'une DECT à 24 heures ou dont l'imagerie n'était pas exploitable ont été exclus. Les données démographiques, cliniques et radiologiques ont été comparées entre les patients avec ou sans EPDC, entre les patients avec ou sans TH et entre les patients avec une évolution favorable ($mRS \leq 2$) ou une évolution fonctionnelle défavorable ($mRS \geq 3$) à 6 mois.

Résultats : Nous avons inclus 202 patients, dont 57 (28,2%) avaient une EPDC. L'analyse multivariée montrait que l'EPDC était un facteur de risque indépendant de TH ($OR=2,57$; $IC=1,16-5,69$; $p=0,019$) mais il n'y avait pas d'association significative entre la présence d'une EPDC et l'évolution fonctionnelle à 6 mois ($OR=0,62$; $IC=0,23-1,68$; $p=0,345$). La présence d'une dyslipidémie ($OR=0,41$; $IC=0,18-0,94$; $p=0,036$), l'occlusion de l'artère carotide interne ($OR=3,45$; $IC=1,32-9,06$; $p=0,012$), un score Alberta Stroke Early CT (ASPECT) initial élevé ($OR=0,72$; $IC=0,57-0,91$; $p=0,014$) et un grand nombre de passages lors du geste de TM ($OR=1,56$; $IC=1,08-2,26$; $p=0,031$) étaient des facteurs associés à la survenue d'une EPDC.

Conclusion : La présence d'une EPDC dans les 24 heures suivant une TM n'influence pas directement l'évolution fonctionnelle à 6 mois mais augmente fortement le risque de TH. L'absence de dyslipidémie, l'occlusion de l'artère carotide interne, l'ASPECTS initial bas et le nombre élevé de passages apparaissent comme des facteurs prédictifs de la survenue d'une EPDC.

HOCHE Clémence

Titre : Extravasation de produit de contraste après une thrombectomie mécanique dans l'infarctus cérébral : impact pronostique et facteurs prédictifs.

43 pages – 4 tableaux – 7 figures – 5 annexes

Résumé :

Introduction : L'infarctus cérébral (IC) avec occlusion d'un gros tronc artériel peut être traité en phase aiguë par une thrombolyse intraveineuse et/ou une thrombectomie mécanique (TM). Ces traitements peuvent se compliquer d'une transformation hémorragique (TH) cérébrale dont on connaît l'effet néfaste sur la récupération neurologique. Par ailleurs, après une TM, il est possible d'observer une extravasation de produit de contraste (EPDC), liée à la rupture de la barrière hémato-encéphalique. La tomодensitométrie à double énergie (DECT) est considérée comme la technique d'imagerie la plus fiable pour distinguer une EPDC d'une TH. Il existe encore peu de données sur les conséquences de l'EPDC dans l'IC.

Objectifs : Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de l'EPDC détectée à la DECT sur le pronostic fonctionnel (score de Rankin modifié – mRS) à 6 mois d'un IC traité par TM et de chercher à déterminer des facteurs influençant sa survenue.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective incluant les patients ayant eu un IC avec occlusion d'un gros tronc artériel traité par TM au CHRU de Tours entre janvier 2019 et mai 2020. Les IC de fosse postérieure et les patients n'ayant pas bénéficié d'une DECT à 24 heures ou dont l'imagerie n'était pas exploitable ont été exclus. Les données démographiques, cliniques et radiologiques ont été comparées entre les patients avec ou sans EPDC, entre les patients avec ou sans TH et entre les patients avec une évolution favorable (mRS \leq 2) ou une évolution fonctionnelle défavorable (mRS \geq 3) à 6 mois.

Résultats : Nous avons inclus 202 patients, dont 57 (28,2%) avaient une EPDC. L'analyse multivariée montrait que l'EPDC était un facteur de risque indépendant de TH (OR=2,57 ; IC=1,16-5,69 ; p=0,019) mais il n'y avait pas d'association significative entre la présence d'une EPDC et l'évolution fonctionnelle à 6 mois (OR=0,62 ; IC=0,23-1,68 ; p=0,345). La présence d'une dyslipidémie (OR=0,41 ; IC=0,18-0,94 ; p=0,036), l'occlusion de l'artère carotide interne (OR=3,45 ; IC=1,32-9,06 ; p=0,012), un score Alberta Stroke Early CT (ASPECT) initial élevé (OR=0,72 ; IC=0,57-0,91 ; p=0,014) et un grand nombre de passages lors du geste de TM (OR=1,56 ; IC=1,08-2,26 ; p=0,031) étaient des facteurs associés à la survenue d'une EPDC.

Conclusion : La présence d'une EPDC dans les 24 heures suivant une TM n'influence pas directement l'évolution fonctionnelle à 6 mois mais augmente fortement le risque de TH. L'absence de dyslipidémie, l'occlusion de l'artère carotide interne, l'ASPECTS initial bas et le nombre élevé de passages apparaissent comme des facteurs prédictifs de la survenue d'une EPDC.

Mots clés : infarctus cérébral – thrombectomie mécanique – tomодensitométrie à double énergie – extravasation de produit de contraste.

Jury :

<u>Président du Jury :</u>	Professeur Philippe CORCIA
<u>Directeur de thèse :</u>	Docteur Marie GAUDRON-ASSOR
<u>Membres du Jury :</u>	Professeur Jean-Philippe COTTIER
	Docteur Clara COHEN
	Docteur Héloïse IFERGAN
	Docteur Marco PASI

Date de soutenance : 18 octobre 2021