



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude en IRM de 203 thrombus responsables d'AVC ischémiques :
corrélations radio-histologiques**

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2021 à 16h
au Pôle Formation

par Marjorie MATÉOS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Xavier LECLERC

Madame le Professeur Sophie SUSEN

Madame le Docteur Barbara CASOLLA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

RESUME	6
---------------------	----------

LISTE DES ABREVIATIONS	7
-------------------------------------	----------

INTRODUCTION	9
---------------------------	----------

I. Définition et épidémiologie de l'accident vasculaire cérébral (AVC)

II. Place de l'imagerie à la phase aiguë de l'AVC

III. Traitement de l'AVC ischémique

IV. Phénomène de susceptibilité magnétique

V. Caractéristiques IRM du thrombus

VI. Caractéristiques histologiques du thrombus

VII. Corrélations radio-histologiques du thrombus dans l'AVC

VIII. Liens avec l'étiologie

IX. Liens avec le pronostic

X. Rationnel et objectif de l'étude

MATERIEL ET METHODE	32
----------------------------------	-----------

I. Population d'étude

II. Protocole IRM

III. Analyse IRM

IV. Pronostic

V. Analyse histologique

VI. Statistiques

RESULTATS 40

- I. Description de la population d'étude
- II. Performance de l'IRM pour prédire l'histologie
- III. Influence des paramètres techniques
- IV. Influence des paramètres biologiques et facteurs de risque vasculaire sur la prédiction de la concentration en globules rouges du thrombus : création d'un score mixte radio-clinique
- V. Prédiction de l'étiologie de l'AVC ischémique
- VI. Valeur pronostique

DISCUSSION 63

- I. Résultats principaux
- II. Confrontation aux données de la littérature
 - 1) Lien entre les caractéristiques IRM et la concentration en globules rouges
 - 2) Influence des paramètres techniques et temporels
 - 3) Influence des paramètres biologiques, des facteurs de risque vasculaire et de l'étiologie
 - 4) Valeur pronostique
- III. Forces et limites de l'étude

CONCLUSION 70

ANNEXES 71

BIBLIOGRAPHIE 82

RESUME

OBJECTIF : L'objectif de notre travail est d'étudier l'effet des paramètres techniques, biologiques et cliniques sur la capacité de l'imagerie de susceptibilité lors de l'IRM pré-thérapeutique à prédire : (a) la concentration en globules rouges déterminée histologiquement au sein de thrombus issus de thrombectomie mécanique, (b) leur étiologie et (c) le pronostic.

METHODE : Nous avons collecté de manière prospective 203 thrombus d'AVC issus de thrombectomies réalisées au CHRU de Lille entre juillet 2017 et août 2019 pour lesquels une IRM pré-geste avait été réalisée. Nous avons relevé les données cliniques (facteurs de risque vasculaire, étiologie, score NIHSS et pronostic), biologiques (numération formule sanguine, bilan de coagulation), temporels (délai écoulé avant l'imagerie), histologiques (notamment concentration en globules rouges) et radiologiques (paramètres techniques, artefact de susceptibilité magnétique, recanalisation). Nous nous sommes particulièrement intéressés aux caractéristiques IRM du thrombus telles que décrites dans la littérature : *Susceptibility Vessel Sign*, *Overestimation Ratio* et *Two-Layered-SVS*, à partir desquelles nous avons créé un score IRM.

RESULTATS : Le score IRM était significativement associé à la catégorie de concentration en globules rouges ($p < 0,001$) mais cette association n'était pas suffisamment forte pour une utilisation en routine clinique (AUC à 0,64 pour la prédiction de thrombus riche en globules rouges). Nous avons créé un score mixte radio-clinique en y intégrant des paramètres également associés à la composition du thrombus qui sont l'hypertension artérielle et l'hémoglobine. Ce score mixte

améliorait la prédiction de thrombus riche en globules rouges (AUC à 0,69). Par ailleurs l'histologie, le score IRM et le score mixte radio-clinique ne permettaient pas de prédire l'étiologie (AUC à 0,67, 0,54 et 0,57 respectivement pour prédire l'origine athéromateuse). Enfin, nous avons montré que la concentration en globules rouges en histologie et le score mixte radio-clinique étaient associés à un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois ($p=0,03$ et $p<0,001$).

CONCLUSION : L'approche de la concentration en globules rouges du thrombus par l'imagerie est imparfaite dans un contexte multicentrique mais il est possible de l'améliorer modestement en y associant des paramètres cliniques et biologiques sanguins.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CBS	Clot Burden Score
overR	Overestimation Ratio
SVS	Susceptibility Vessel Sign
TL-SVS	Two-Layered Susceptibility Vessel Sign
ACI	Artère Carotide Interne
ACM	Artère Cérébrale Moyenne
GR	Globules Rouges
OA	Origine athéromateuse
OCE	Origine Cardio-Embolique

INTRODUCTION

I. Définition et épidémiologie de l'accident vasculaire cérébral :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente, dans les pays développés, la première cause de handicap physique acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité. A travers le monde, ce sont 16 millions de nouveaux cas qui sont observés chaque année, responsables de 5,7 millions de décès. En France, on dénombre chaque année plus de 140 000 nouveaux cas d'accidents vasculaires cérébraux, soit un toutes les quatre minutes, avec 20% des personnes qui décèdent dans l'année suivant l'AVC, ceci représentant un enjeu majeur de santé publique. (1,2)

L'AVC est défini par l'installation brutale ou rapide d'un déficit neurologique d'origine vasculaire. Il peut être de type ischémique, dans environ 80% des cas, ou de type hémorragique. L'AVC ischémique est une pathologie grave et urgente dont la prise en charge repose sur le concept « *Time is Brain* ». En effet, le temps écoulé est capital, avec la mort d'environ 2 millions de neurones, 14 milliards de synapses et 12 km de fibres myélinisés chaque minute. (3)

L'importance du déficit peut être estimée grâce au score NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), prenant en compte le niveau de conscience, l'oculomotricité, la vision, la motricité, l'ataxie, la sensibilité, le langage et la présence d'une éventuelle négligence ou extinction. Le score obtenu va de 0 à 42 points, et on considère un AVC comme mineur quand il est <5, modéré entre 5 et 15, sévère entre 16 et 20 et grave quand il est > 20 (Annexe 1).

II. Place de l'imagerie à la phase aiguë de l'AVC :

Pour confirmer le diagnostic d'AVC ischémique, l'imagerie cérébrale est réalisée en urgence et peut consister soit en une tomodensitométrie (TDM) soit, comme recommandé en France, en une imagerie par résonance magnétique (IRM). (4)

En TDM, le protocole d'acquisition classique comporte une acquisition hélicoïdale sans injection sur l'encéphale puis un angioscanner du polygone de Willis après injection de produit de contraste iodé. Une imagerie de perfusion peut également être réalisée dans certains cas.

L'acquisition sans injection permet de déceler des signes de souffrance parenchymateuse par l'effacement du noyau lenticulaire, la perte du ruban insulaire, une dédifférenciation substance blanche/substance grise et un effacement des sillons. Il est possible d'établir sur cette acquisition en coupe axiale le score ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT score*), permettant d'évaluer l'étendue de l'AVC dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. Le score est de 10 en l'absence d'hypodensité, et de 0 en cas d'hypodensité de tout le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) (Annexe 2). L'acquisition sans injection permet également de voir le signe de la « trop belle artère », correspondant à la visualisation du thrombus hyperdense. L'angioscanner du polygone de Willis permet de confirmer l'occlusion et de la localiser.

En IRM, le protocole standard devant une suspicion d'AVC à la phase aiguë comprend 4 séquences :

- Diffusion
- FLAIR

- T2 en écho de gradient (T2*) ou séquence de susceptibilité magnétique (SWI, SWAN, SWIp)
- Séquence d'angiographie sans injection en temps de vol (TOF, *Time of Flight*).

Le temps d'acquisition est ainsi inférieur à 10 minutes. Des séquences optionnelles complémentaires peuvent être réalisées si nécessaire comme une diffusion optimisée, une perfusion ou une ARM cervico-encéphalique après injection.

Les séquences de diffusion et FLAIR permettent de confirmer et dater une lésion ischémique récente. Celle-ci apparaît en hypersignal diffusion et restriction de l'ADC à la phase aiguë (Figure 1), et devient visible en FLAIR classiquement entre la troisième et la sixième heure.

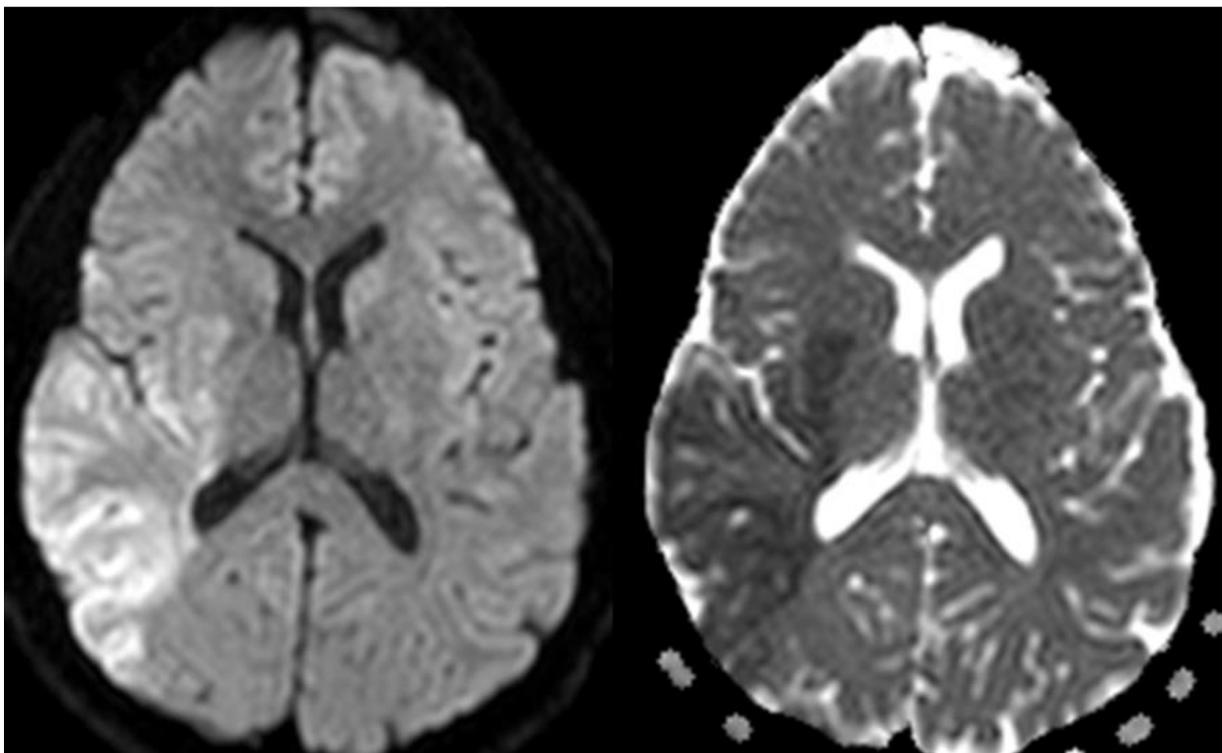


Figure 1. AVC ischémique sylvien droit en hypersignal B1000 et restriction de l'ADC.

L'IRM permet également d'identifier l'occlusion artérielle et de localiser le thrombus, ce qui est important car cela peut guider la thérapeutique en orientant vers une potentielle thrombectomie mécanique.

Il y a des signes directs qui sont l'amputation d'un segment artériel en TOF (Figure 2) et la visibilité du thrombus en T2* ou imagerie de susceptibilité magnétique, et des signes indirects représentés par les hyperintensités vasculaires en FLAIR aussi appelées « flux lents » (Figure 3).



Figure 2. Occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite de M1 en TOF

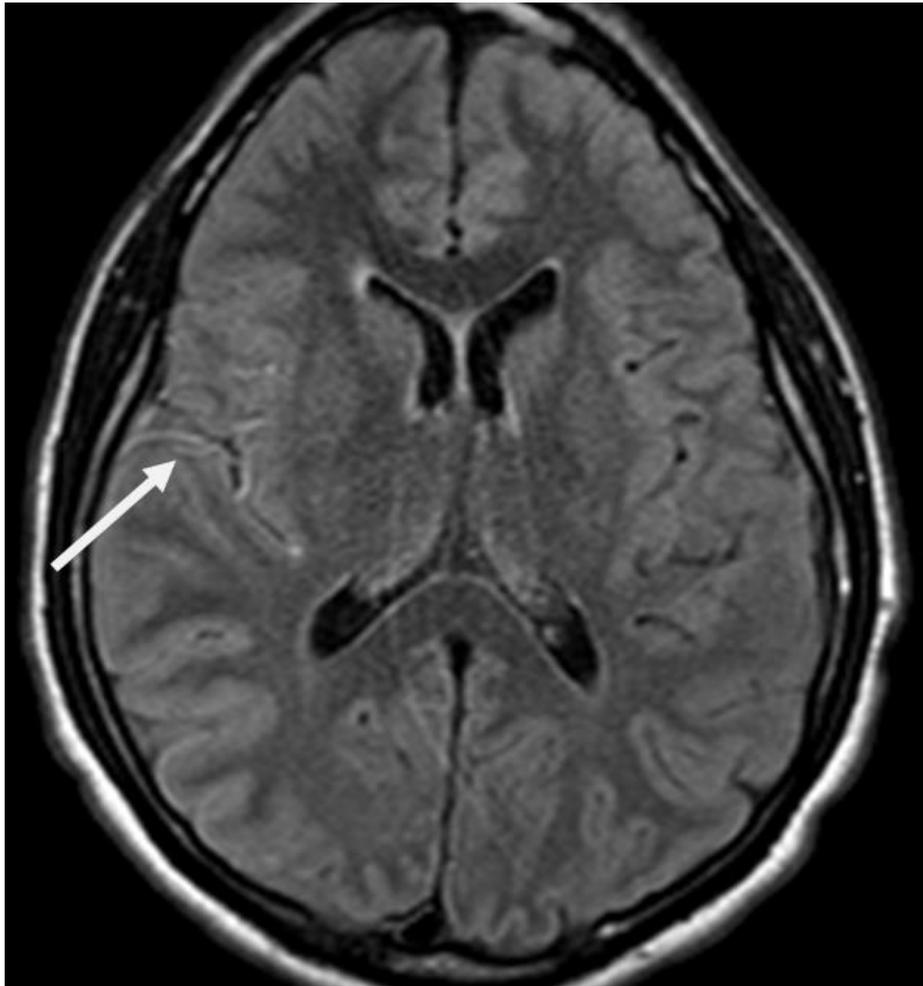


Figure 3. Flux lents en FLAIR dans le territoire sylvien droit

Cependant le TOF peut être pris en défaut. Il a tendance à majorer les sténoses, et ne permet pas une localisation toujours précise du thrombus du fait de la présence de flux de buté qui peuvent donner l'impression d'une occlusion plus proximale qu'elle ne l'est réellement. La séquence de susceptibilité magnétique que nous développerons plus loin donne la possibilité de visualiser directement le thrombus sous la forme d'un artefact en hyposignal, permettant ainsi d'augmenter sa détection en distalité et de le localiser plus précisément en proximal (Figure 4).

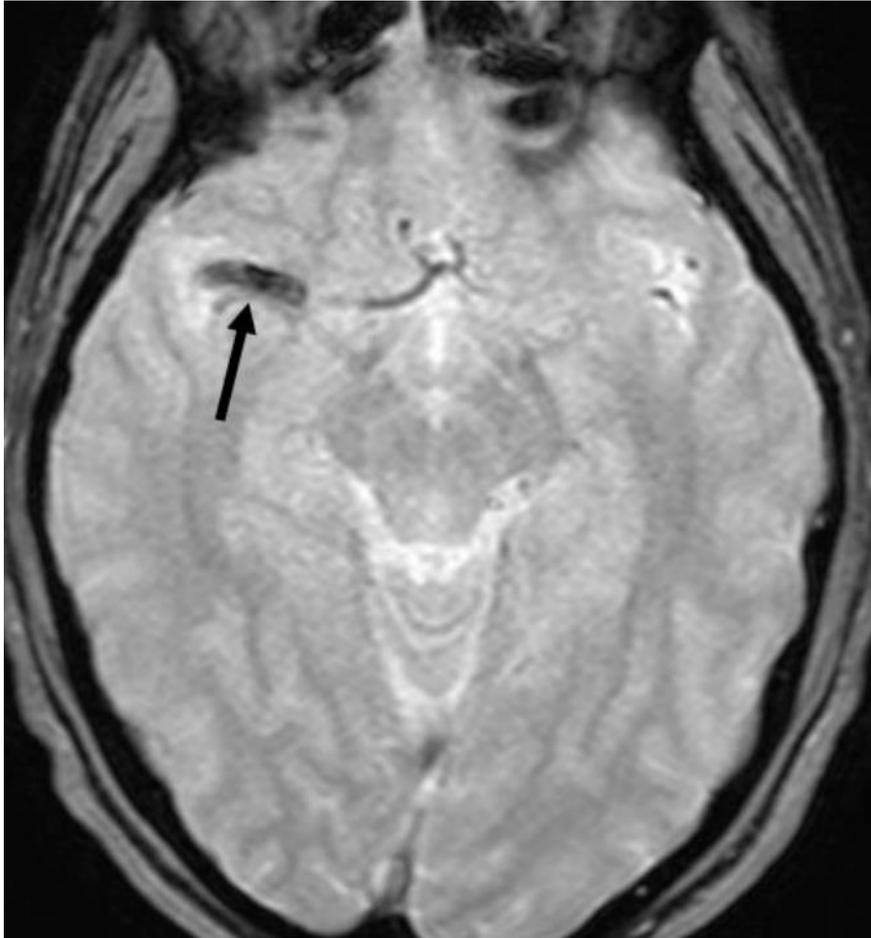


Figure 4. Thrombus visible en hyposignal T2* en M1 droit

III. Traitement de l'AVC ischémique :

En 1995, l'étude NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) a démontré l'efficacité de la lyse chimique des thrombus par un traitement fibrinolytique intra-veineux, le *recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA) (5). Initialement restreinte aux 3 premières heures après le début des symptômes, cette fenêtre thérapeutique a été étendue à 4h30 suite aux résultats de l'étude ECASS III (6). La recanalisation peut ainsi être obtenue par thrombolyse intra-veineuse dans 20 à 30% environ, avec un taux variable selon la localisation du thrombus : de l'ordre de 4%

dans l'artère carotide interne distale, 30% dans l'artère cérébrale moyenne en M1 ou M2, et 4% dans le tronc basilaire (7).

En 2015, plusieurs études ont montré un bénéfice de la thrombectomie mécanique en association avec la thrombolyse intra-veineuse dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu comparativement à la thrombolyse seule (8–12). Ces résultats ont été confirmés par l'étude randomisée THRACE publiée un an plus tard (13).

Nous sommes ainsi passés d'une stratégie dictée par le temps écoulé depuis le début des symptômes à une approche personnalisée largement guidée par l'imagerie. La visualisation de l'infarctus en FLAIR a tout d'abord été utilisée pour dater les AVC d'heure de début inconnue, celui-ci se positivant sur cette séquence à partir de 4h30 en moyenne. Par la suite, les séquences de perfusion ont permis d'apprécier un éventuel *mismatch* correspondant à un volume lésionnel défini par un $T_{max} > 6s$ supérieur à 180% du volume lésionnel défini par la diffusion ($ADC < 600 \cdot 10^6 \text{ mm}^2/s$).

Ainsi, si la thrombectomie mécanique était initialement restreinte aux 6 premières heures après le début des symptômes, les études DAWN et DEFUSE3 publiées en 2018 ont montré l'intérêt d'étendre la fenêtre thérapeutique jusqu'à 24h en cas de *mismatch* persistant sur les séquences de perfusion (14,15). Il est possible que la place de l'imagerie continue d'augmenter grâce aux caractéristiques IRM du thrombus, auxquelles nous allons nous intéresser dans cette étude.

Des recommandations sont parues en 2018 et ont été révisées en 2019 par l'*American Heart Association/American Stroke Association* (16), proposant un traitement endovasculaire en présence de tous les critères suivants :

- Pré-stroke mRS 0-1
- Occlusion proximale des artères cérébrales (artère carotide interne (ACI), artère cérébrale moyenne (ACM) ou tronc basilaire)
- Age \geq 18 ans
- NIHSS score \geq 6
- ASPECTS \geq 6
- Ponction artérielle dans les 6h suivant le début des symptômes, et au-delà dans certaines conditions en cas de *mismatch* sur la séquence de perfusion avec volume de la zone infarctée \leq 70 ml, pénombre \geq 15 ml et zone Tmax $>$ 10s \leq 100ml) (15).

La thrombectomie est une technique de recanalisation endovasculaire qui peut se dérouler sous anesthésie générale ou sédation consciente. L'opérateur place par voie fémorale un cathéter dans l'artère cérébrale cible et procède au retrait du thrombus par aspiration de contact et/ou stent-retriever (Figure 5).

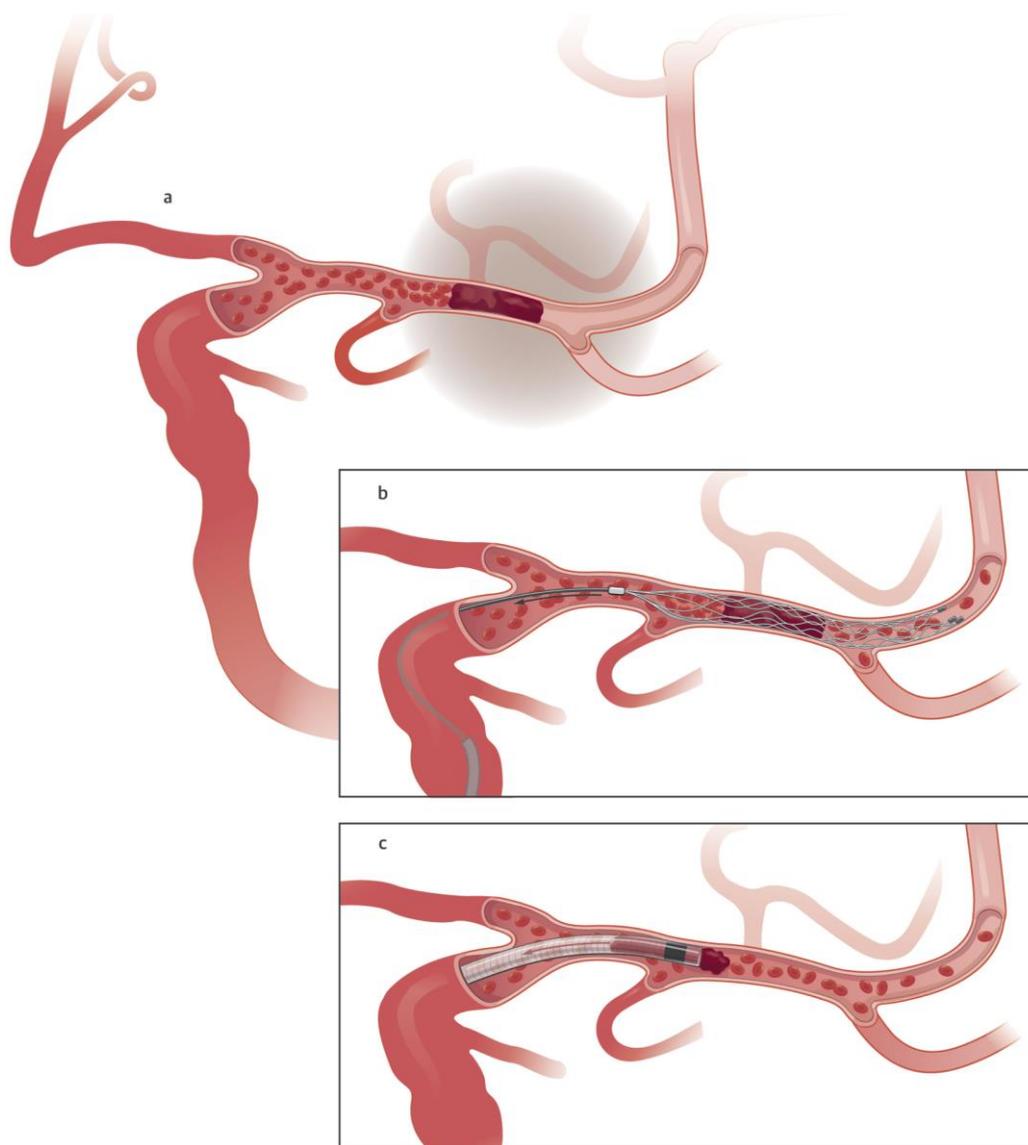


Figure 5. Techniques de thrombectomie mécanique (17)

(a) Occlusion aiguë par un thrombus du segment M1 de l'ACM

(b) Stent-retriever : déployé au sein du thrombus

(c) Aspiration : retrait du thrombus par un cathéter d'aspiration à large lumière placé à son contact

En thrombectomie mécanique, un résultat satisfaisant est obtenu quand le score TICl modifié (*Thrombolysis In Cerebral Infarction*), noté de 0 à 3, est supérieur ou égal au grade 2b, signifiant une recanalisation complète (TICl 3) ou supérieure à 50% (TICl 2b) de l'artère occluse.

L'ajout de la thrombectomie mécanique augmente considérablement le taux de recanalisation, de l'ordre de 70-80%. L'objectif est d'atteindre une recanalisation complète, au premier passage (« *First Pass Effect* ») et sans embolies distaux.

IV. Phénomène de susceptibilité magnétique :

La susceptibilité magnétique est la propriété physique qui caractérise la façon dont un tissu ou une substance réagit à la présence d'un champ magnétique externe en créant une variation du champ magnétique local.

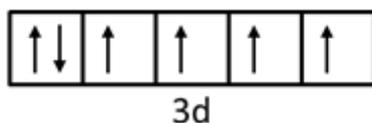
Des séquences exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique sont disponibles : la séquence SWAN chez General Electric (*Star Weighted-ANgiography*), SWI chez Siemens (*Susceptibility Weighted Imaging*) ou SWIp (*Susceptibility Weighted Imaging with Phase enhancement*) chez Philips. Le terme d'« imagerie de susceptibilité magnétique » est également utilisé par quelques auteurs pour désigner des séquences ayant comme caractéristique commune d'être sensibles à la susceptibilité magnétique, essentiellement des séquences en écho de gradient (GRE) comme le T2*.

Les substances paramagnétiques et diamagnétiques sont toutes deux responsables de phénomènes de susceptibilité : une substance diamagnétique placée dans un champ magnétique réagit en créant un champ magnétique inverse au champ principal et d'intensité très faible (susceptibilité négative) alors qu'une substance

paramagnétique crée un champ de même sens et d'intensité plus forte (susceptibilité positive, 100 à 1000 fois supérieure à celle d'un milieu diamagnétique) (18).

La plupart des tissus biologiques sont des milieux diamagnétiques, mais dont la susceptibilité magnétique peut varier d'une structure à l'autre. Les sources de susceptibilité paramagnétique sont essentiellement liées à l'atome de fer sous ses différentes formes (contenu par exemple dans la méthémoglobine, l'hémosidérine et la ferritine). Dans l'organisme, la majeure partie du fer (environ 2000 mg sur les 4000 mg présents au total) se trouve dans l'hémoglobine au sein des globules rouges et des précurseurs érythroïdes, dans une forme oxygénée ou non. Les propriétés magnétiques de ces deux substances, oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine, décrites dès 1936 par Pauling et Coryell (19), découlent de la présence de cet atome de fer au centre de la molécule d'hème.

Le fer est l'élément chimique de numéro atomique 26 dans le tableau périodique des éléments, de symbole Fe. C'est un métal de transition, c'est-à-dire qu'il possède une sous-couche électronique périphérique d incomplète. En effet son cortège électronique comprend 26 électrons répartis de la manière suivante : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^6$. Cet atome possède ainsi 4 électrons non appariés sur sa couche orbitale de plus haute énergie :



C'est la présence d'électrons non appariés sur ses couches externes qui explique les propriétés paramagnétiques du fer. Les électrons sont des particules chargées de spin $\frac{1}{2}$ se comportant comme des dipôles. Placés dans un champ magnétique

externe, ils s'alignent dans le même axe et confèrent à l'atome de fer un moment magnétique net parallèle au champ magnétique principal.

Au sein de la désoxyhémoglobine, l'atome de fer ferreux est coordonné à 4 atomes d'azote au centre de l'anneau de la porphyrine et est lié de manière covalente à une molécule d'histidine. Sa couche orbitale 3d possède 4 électrons non appariés rendant donc cette molécule paramagnétique (Figure 6).

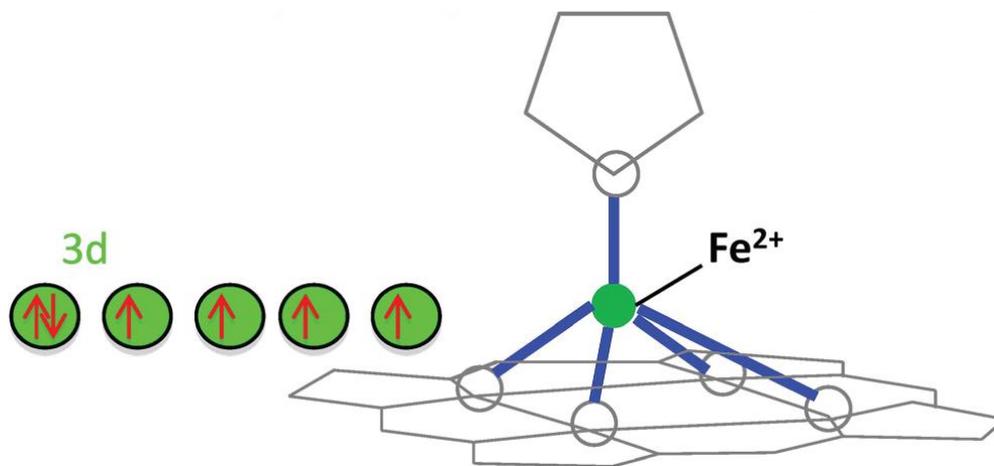


Figure 6. Schéma de l'environnement de l'atome de fer au sein de la désoxyhémoglobine (20)

Avec la liaison covalente à une molécule de dioxygène, il se produit une partition de sa couche externe $3d^6$ en 2 couches orbitales intermédiaires e_g et t_{2g} , avec e_g la couche de plus haute énergie. Les 4 électrons non appariés sont alors appariés deux à deux dans la couche orbitale t_{2g} de moindre énergie rendant l'oxyhémoglobine diamagnétique (Figure 7).

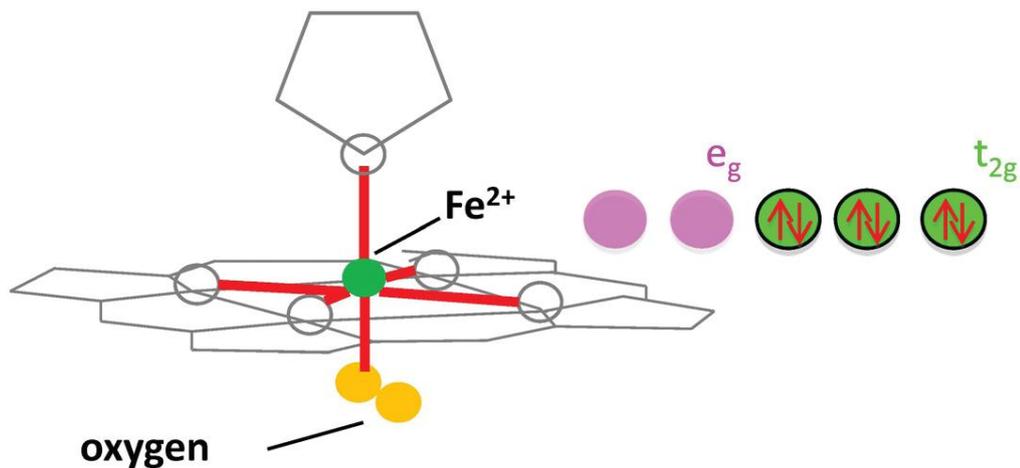


Figure 7. Schéma de l'environnement de l'atome de fer au sein de l'oxyhémoglobine
(20)

Lorsqu'ils sont placés dans le champ magnétique constant de l'IRM B_0 , les noyaux des atomes d'hydrogène H^+ présents dans le volume d'intérêt acquièrent une aimantation globale M_0 présentant une composante longitudinale M_z dans l'axe de B_0 et une composante transversale M_{xy} . A l'état initial, le vecteur d'aimantation est parallèle à B_0 , sa composante longitudinale M_z est donc maximale et sa composante M_{xy} nulle.

Les protons ont par ailleurs un mouvement de rotation sur eux-mêmes autour de l'axe z appelé mouvement de précession et donc la fréquence ν_0 est proportionnelle à B_0 selon l'équation de Larmor :

$\nu_0 = \gamma \cdot B_0 / 2\pi$, où γ correspond au rapport gyromagnétique, constante égale à 267,5 $\text{rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ pour l'hydrogène.

L'impulsion de radiofréquence entraîne une bascule du vecteur d'aimantation faisant diminuer la composante longitudinale M_z et augmenter la composante transversale M_{xy} . Lorsque la bascule atteint 90° , la composante longitudinale M_z est nulle et la composante transversale M_{xy} est maximale (Figure 8).

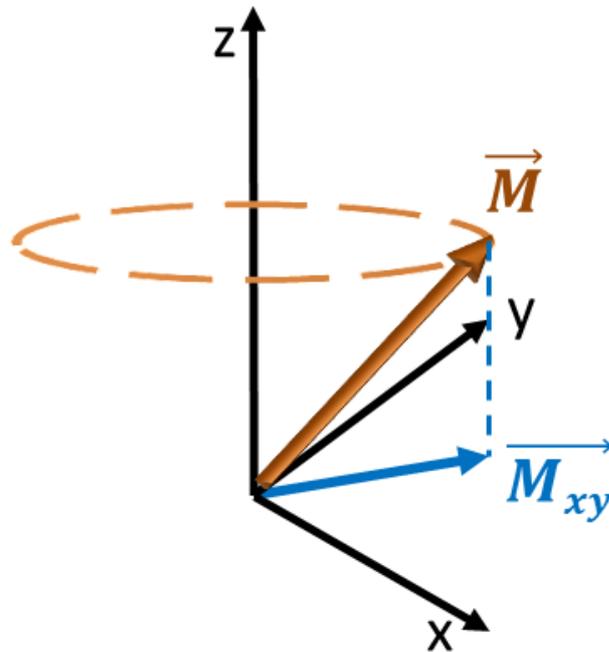


Figure 8. Représentation 3D du vecteur d'aimantation transversale \vec{M}_{xy} correspondant à la projection dans le plan transversal du vecteur d'aimantation \vec{M} . La magnitude correspond à la norme du vecteur \vec{M}_{xy} .

A l'arrêt de l'impulsion de radiofréquence, le retour à l'équilibre des protons H^+ est à l'origine d'une décroissance sinusoïdale progressive de l'aimantation transversale nommée signal d'induction libre ou « free induction decay » (FID). À tout moment, le vecteur d'aimantation transversale peut être caractérisé par sa magnitude, correspondant à l'enveloppe de cette courbe sinusoïdale.

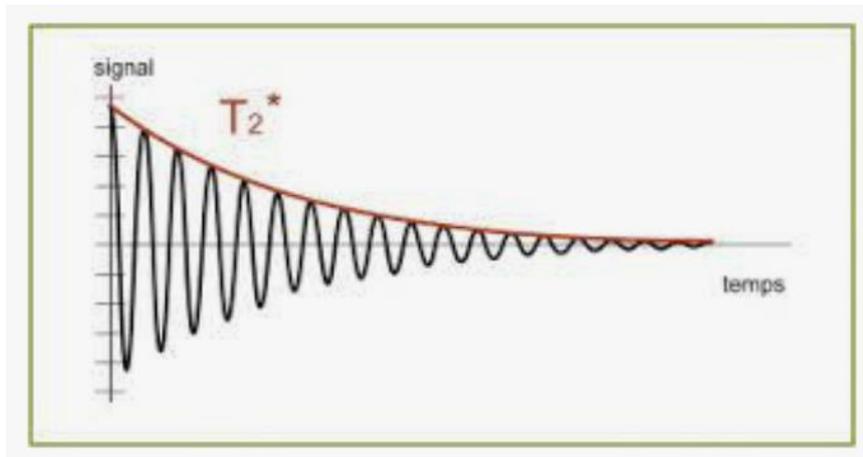


Figure 9. Courbe de l'évolution du signal de précession libre au cours du temps (21)

Sur la Figure 9, l'évolution du signal IRM dans le plan transversal (trait noir) suit une courbe sinusoïdale dont la magnitude (trait rouge) décroît de manière exponentielle avec le temps. La constante de temps T_2^* correspond au temps au bout duquel l'aimantation transversale a atteint 37% de l'aimantation transversale initiale.

Dans un tissu donné, les perturbations locales du champ magnétique induites par la présence de fer vont se traduire par des variations de la fréquence de précession des spins, qui seront d'autant plus importantes que la quantité de fer dans le voxel est grande (11). Les différences de fréquence de précession lors de la phase de relaxation seront à l'origine d'un déphasage des spins plus rapides, réduisant le temps de relaxation T_2^* . Ceci implique une chute de signal en pondération T_2^* .

Les séquences de susceptibilité magnétique ou T_2^* sont ainsi sensibles à l'effet paramagnétique de la désoxyhémoglobine, qui est présente en haute concentration dans les globules rouges des thrombus frais. On obtient ainsi une importante chute de signal en lieu et place du thrombus, correspondant à l'artefact de susceptibilité magnétique.

V. Caractéristiques IRM du thrombus :

Un des intérêts de la séquence de susceptibilité magnétique est donc, comme nous l'avons vu, de visualiser directement le thrombus sous la forme de cet artefact appelé « *Susceptibility Vessel Sign* » (SVS), défini comme un signal hypointense de diamètre supérieur à celui de l'artère controlatérale au site d'occlusion (22–24). Des paramètres ont été définis pour tenter de mieux étudier ce SVS : l'« *Overestimation Ratio* » (overR) et le « *Two-Layered Susceptibility Vessel Sign* » (TL-SVS).

L'overR correspond au ratio de surestimation, mesuré grâce au rapport du diamètre du SVS sur le diamètre de la lumière vasculaire immédiatement en amont (25,26). Sa mesure peut être obtenue en superposant la séquence de susceptibilité magnétique avec le TOF (Figure 10).

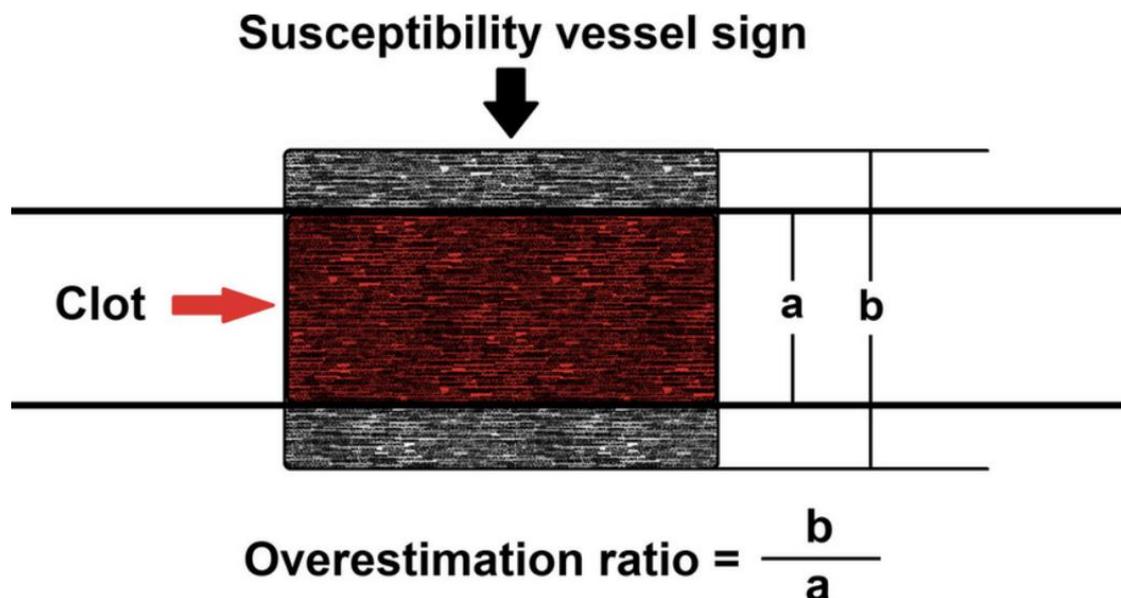


Figure 10. Mesure de l'overR en superposant les séquences TOF et T2* (27)

Le TL-SVS traduit l'hétérogénéité dans l'artefact qui apparaît comme une ligne en hyposignal entourée par deux liserés en hypersignal (Figure 11) (26,28).

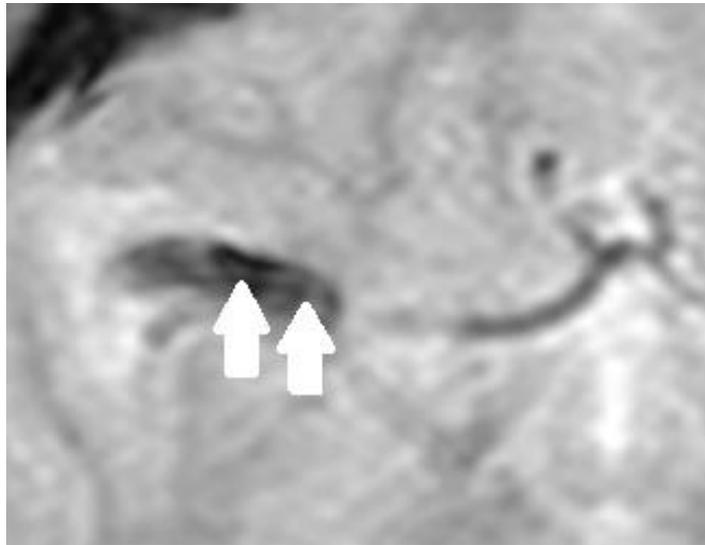


Figure 11. Two-layered Susceptibility Vessel Sign

Au-delà de la détection du thrombus, les apports des séquences sensibles à la susceptibilité magnétique sont multiples en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique. Elles permettent la détection de microsaignements chroniques qui autrefois pouvaient influencer sur la décision thérapeutique d'une thrombolyse à la phase aiguë. Des méta-analyses s'y sont intéressées et n'ont pas retrouvé de surrisque hémorragique significatif avec la thrombolyse, qui garde un rapport bénéfique/risque positif (29).

Elles permettent également la visualisation d'une éventuelle transformation hémorragique ou encore d'anomalies des veines de drainage du territoire ischémié avec un signal diminué lié à un contenu en désoxyhémoglobine accru (30,31). Ceci est un reflet de la pénombre, territoire hypoperfusé pouvant évoluer vers la mort

cellulaire en l'absence de revascularisation rapide du fait de l'altération du débit sanguin cérébral.

Le débit sanguin cérébral normal (DSC) correspond au rapport de la pression de perfusion cérébrale (pression artérielle – pression veineuse) sur les résistances vasculaires cérébrales : $DSC = PPC / RVC$. A l'état normal, il existe une autorégulation du DSC pour une pression artérielle moyenne entre 50 et 160 mmHg du fait d'une variation du tonus vasculaire. Dans l'AVC il existe une perte de cette autorégulation. Une altération fonctionnelle du métabolisme cérébral apparaît quand le DSC < 20 ml/min/100g, on parle alors de pénombre. Quand l'oligémie se prolonge plus de quelques minutes, le tissu cérébral évolue vers la mort cellulaire ; c'est pourquoi le traitement doit être rapidement instauré.

VI. Caractéristiques histologiques du thrombus :

L'avènement de la thrombectomie permet aujourd'hui de réaliser une analyse histologique des thrombus retirés. Ils présentent une structure variable et complexe, impliquant notamment globules rouges, fibrine, plaquettes, leucocytes, facteurs de Von Willebrand et NETs.

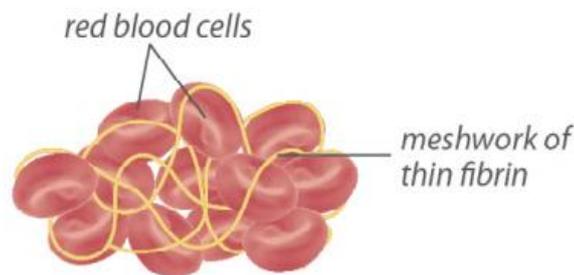
La majorité des leucocytes sont des neutrophiles, mais on trouve aussi des lymphocytes T, des monocytes/macrophages et dans une certaine mesure des lymphocytes B. Le facteur de Von Willebrand, glycoprotéine multimérique synthétisée par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales, a un rôle central dans l'hémostase. Les NETs, *Neutrophil Extracellular Trap*, correspondent à la libération d'ADN issu de cellules inflammatoires qui vont consolider le thrombus (32).

Il existe une hétérogénéité de composition suivant les thrombus mais également au sein même de chaque thrombus, avec des zones riches en globules rouges et d'autres riches en plaquettes (Figure 12).

Dans les zones riches en globules rouges, ceux-ci sont enchevêtrés au sein d'un fin maillage de fibrine. Il existe un nombre négligeable de leucocytes, dispersés de façon homogène.

Les zones riches en plaquettes comprennent un plus grand nombre de composants. Elle sont caractérisées par une structure de fibrine dense, avec présence abondante de plaquettes, leucocytes, facteurs de von Willebrand et NETs (33–36).

• **Red blood cell-rich areas: limited complexity**



• **Platelet-rich areas: increased complexity**

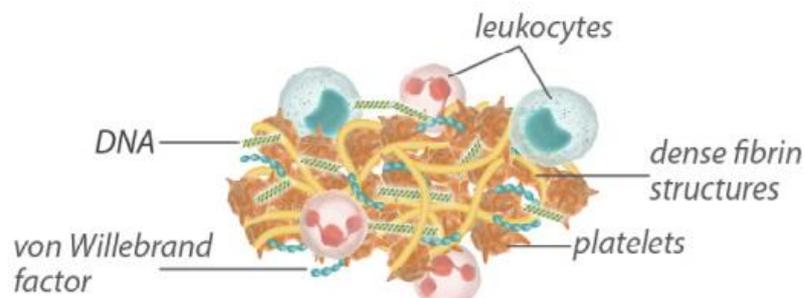


Figure 12. Composition des thrombus : zones riches en globules rouges et riches en plaquettes (34)

En fonction des zones prédominantes dans les thrombus, ceux-ci peuvent être caractérisés comme étant riches en globules rouges (thrombus rouge), riches en plaquettes (thrombus blanc) ou mixtes.

VII. Corrélations radio-histologiques du thrombus dans l'AVC :

La composition du thrombus semble pouvoir être appréciée en imagerie, comme cela a été montré dans un premier temps en scanner : une hyperdensité spontanée de l'artère occluse est associée à un thrombus riche en globules rouges (37,38). Une étude plus récente a même démontré que l'intensité maximale mesurée en UH serait directement corrélée à la concentration en hématies (39).

En IRM, l'effet de susceptibilité magnétique dépend de la concentration en globules rouges dans le thrombus ainsi que de l'état de la molécule d'hémoglobine en leur sein (oxygénée ou désoxygénée). Plusieurs études ont ainsi montré que le SVS était associé à un contenu riche en globules rouges, et qu'inversement l'absence de SVS indiquait un contenu plus élevé en fibrine (37,40). Il faut garder à l'esprit que la précision diagnostique du SVS pour déterminer la composition du thrombus varie en fonction des machines et des séquences utilisées (41).

VIII. Liens avec l'étiologie :

Selon la classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), les principales étiologies des AVC ischémiques sont réparties en 5 groupes (42) :

- L'athérosclérose (environ 20%)
- Les accidents cardio-emboliques, principalement la fibrillation auriculaire (environ 25%)
- Les lacunes, secondaires à une atteinte des petites artères (environ 20%)
- Les autres étiologies identifiées comme les dissections artérielles, les vascularites inflammatoires ou infectieuses, ... (retrouvées dans moins de 10% des cas)
- Les causes indéterminées ou cryptogéniques (environ 25%).

Bien que certains articles soient contradictoires dans la littérature, il semble se dégager un lien entre l'origine cardio-embolique et un thrombus riche en fibrine (43,44). Cependant l'origine cardio-embolique serait associée à une composition riche en globules rouges dans certaines études (40).

Le SVS a été rapporté comme étant associé à une origine cardio-embolique (25,45–47), de même que le TL-SVS (28).

IX. Liens avec le pronostic :

Il existe une corrélation directe entre l'efficacité de recanalisation et de reperfusion du tissu et l'amélioration du score neurologique c'est-à-dire la récupération fonctionnelle (Figure 13) (48). Plusieurs scores permettent d'évaluer le pronostic clinique.

L'échelle de Rankin modifiée (mRS) est utilisée pour mesurer le degré de d'incapacité ou de dépendance dans les activités quotidiennes consécutif à un

accident vasculaire cérébral, coté de 0 (aucun symptôme) à 6 (décès). Un score est estimé satisfaisant lorsqu'il est inférieur ou égal à 2, correspondant à un handicap mineur permettant de conserver une autonomie (Annexe 3).

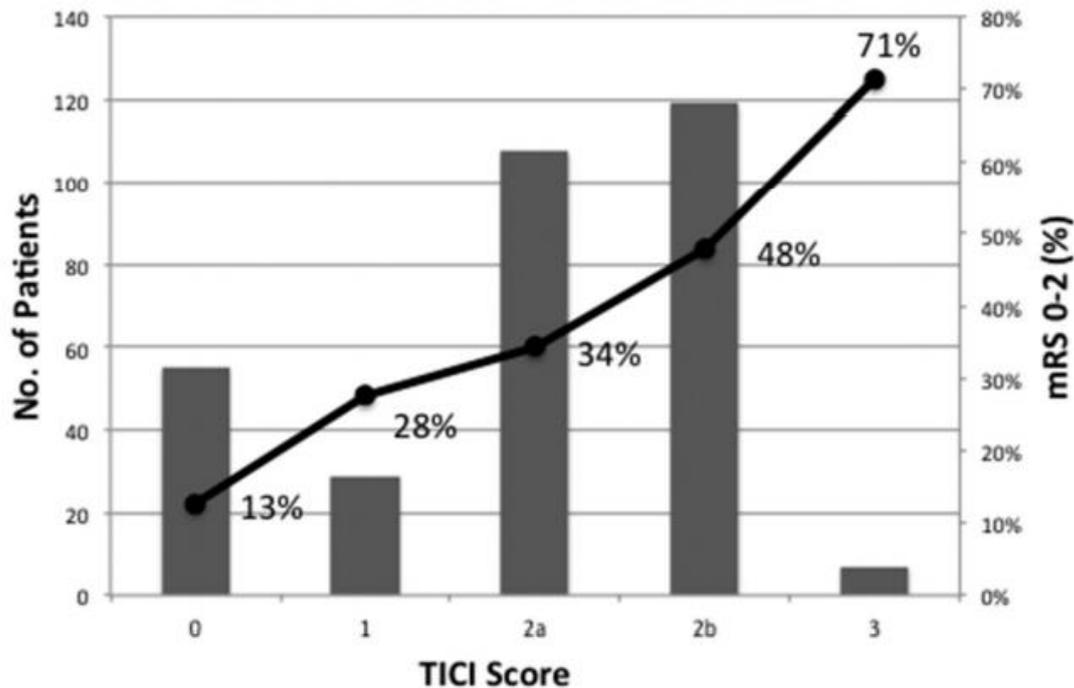


Figure 13. Taux de bon pronostic fonctionnel (mRS 0-2 à 90 jours) en fonction du score de recanalisation TICl (48).

Tous les thrombus n'ont pas la même réponse aux traitements selon leur composition histologique. Il a été montré que le taux de recanalisation était meilleur lorsque le thrombus est riche en globules rouges, que ce soit par thrombolyse intraveineuse ou par thrombectomie mécanique. (49–55).

La valeur pronostique du SVS sur la recanalisation par thrombolyse intra-veineuse est très controversée (46,49,56–59). Lors d'un traitement par thrombectomie mécanique, si certaines études n'ont pas retrouvé de lien significatif (46,60), d'autres

ont montré que le SVS était lié à un meilleur taux de recanalisation et un meilleur pronostic clinique (61–64).

D'autres paramètres modifient le pronostic tels que le volume en diffusion, le délai de prise en charge ou encore la présence de remaniements hémorragiques, eux-mêmes semblant liés à la taille du thrombus et son extension intracrânienne (60,63,65–68).

X. Rationnel et objectif de l'étude :

La visualisation du thrombus en imagerie de susceptibilité magnétique par le SVS semble dépendre de paramètres techniques, temporels, biologiques et cliniques.

L'objectif de notre travail était d'étudier l'effet de ces paramètres sur la capacité de l'imagerie de susceptibilité magnétique, réalisée lors de l'IRM pré-thérapeutique, à prédire (a) la concentration en globules rouges déterminée histologiquement au sein de thrombus issus de thrombectomie mécanique, (b) leur étiologie et (c) le pronostic.

La perspective clinique serait donc d'approcher l'étiologie et le pronostic, mais aussi de pouvoir choisir a priori le meilleur traitement, qu'il soit chimique ou mécanique, en fonction de la composition du thrombus déterminée en IRM. Pour la thrombectomie mécanique, différents matériels existent, et la connaissance a priori de la composition du thrombus pourrait permettre de choisir d'emblée la meilleure stratégie et ainsi gagner du temps.

MATERIEL ET METHODE

I. Population d'étude :

Nous avons collecté de manière prospective les thrombus d'AVC issus de thrombectomies réalisées au CHRU de Lille entre le 21 juillet 2017 et le 20 août 2019, au nombre de 236. Nous nous sommes focalisés sur les thrombus de la circulation antérieure par souci d'homogénéité (n=227). Après exclusion des patients n'ayant pas eu d'IRM ou de séquence T2* ou SWI pré-thrombectomie (n=22) et pour lesquels l'analyse histologique a échoué (n=2), notre population d'étude finale était de 203 patients.

Nous avons par ailleurs relevé l'étiologie lorsqu'elle celle-ci était connue, ainsi que la présence de différents facteurs de risque d'AVC que sont la fibrillation auriculaire, la coronaropathie, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, la dyslipidémie, le diabète et le tabac.

Nous avons noté l'éventuelle prise d'anti-agrégants ou anti-coagulants et relevé les paramètres sanguins à l'admission que sont hématicrite, hémoglobine, plaquettes, TP, TCA et fibrinogène.

Nous nous sommes également intéressés à la méthode utilisée pour la thrombectomie (aspiration, *stent-retriever*, angioplastie au ballon ou combinaison de différentes techniques), ainsi qu'au nombre de passages réalisés.

II. Protocole IRM :

Le centre de Lille est un centre de référence en thrombectomie qui accueille les patients de l'ensemble de la région des Hauts-de-France. Parmi ces 203 patients, 32% ont bénéficié d'une IRM pré-thrombectomie au CHRU de Lille, sur une machine 1.5T dédiée aux urgences (Achieva, Philips, Best, *The Netherlands*). Les 68% restant l'ont réalisée dans les divers hôpitaux périphériques de la région, équipés d'IRM 1.5T ou 3T, de différents constructeurs.

Nous avons analysé de manière rétrospective les IRM pré-thérapeutiques ainsi que celles de contrôle à 24h si réalisées. Nous nous sommes intéressés aux séquences effectuées, qui variaient selon les centres. En effet, le protocole au CHRU de Lille comprend des séquences de diffusion, FLAIR, T2* et TOF, auxquelles s'ajoutent parfois des séquences optionnelles comme une ARM des troncs supra-aortiques ou une perfusion. En périphérie, le protocole comprend globalement ces mêmes séquences, mais le T2* est parfois remplacé par une imagerie de susceptibilité magnétique de type SWI, SWAN ou SWIp.

Les paramètres des séquences étaient sensiblement constants pour les IRM réalisées au CHRU de Lille mais ceux-ci variaient fortement selon les centres en périphérie. Dans notre population, le TE varie de 16 à 30 ms, le TR de 700 à 960 ms, l'angle de bascule de 15 à 25° et l'épaisseur de coupe de 4 à 5 mm.

III. Analyse IRM :

La relecture des IRM pré-thérapeutiques a été effectuée de manière rétrospective, à l'aveugle des paramètres cliniques et histologiques.

Nous avons relevé le site d'occlusion : artère carotide interne, artère cérébrale moyenne ou tronc basilaire.

Nous avons également relevé le volume initial d'ischémie, mesuré de façon automatique par le logiciel RAPID à partir de la cartographie du coefficient apparent de diffusion ($ADC < 600 \cdot 10^6 \text{ mm}^2/\text{s}$) (69).

Nous avons analysé les différentes caractéristiques IRM du thrombus.

Le SVS et le TL-SVS ont été analysés comme des paramètres binaires : présence ou absence. En présence du SVS, nous avons mesuré l'overR en calculant le rapport du diamètre du SVS sur le diamètre de la lumière vasculaire immédiatement en amont, à l'aide d'une fusion des séquences de susceptibilité magnétique et TOF (Figure 14).

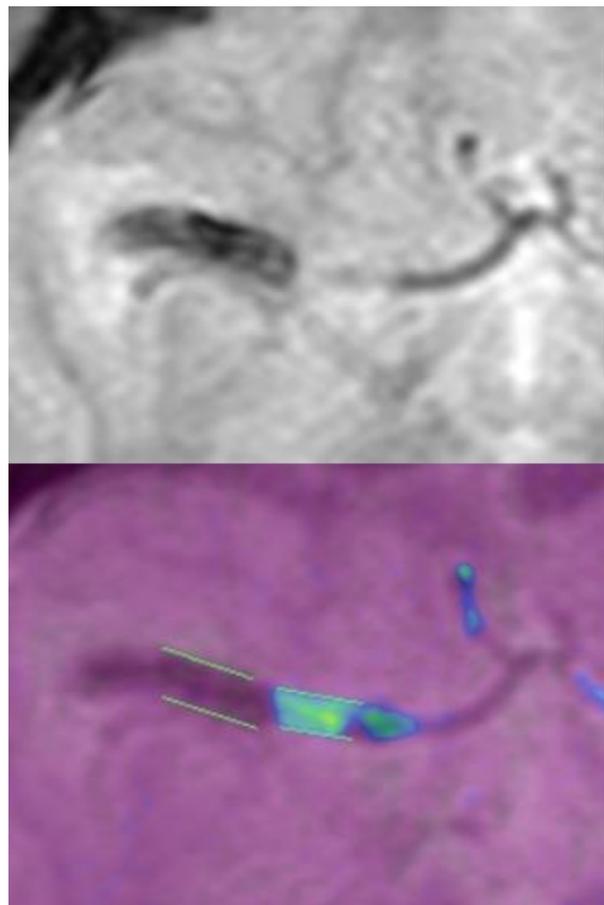


Figure 14. Visualisation du SVS et mesure de l'overR en superposant TOF et T2*

Nous avons dichotomisé l'overR en faible ou élevé selon la médiane qui est de 1,5 afin de l'étudier lui aussi comme un paramètre binaire.

Nous avons ensuite établi un score IRM, coté de 0 à 2, défini comme tel :

- ☐ Score 0 = Absence de SVS
- ☐ Score 1 = Présence du SVS et overR faible
- ☐ Score 2 = Présence du SVS et overR élevé

IV. Pronostic :

Le pronostic était évalué selon plusieurs niveaux : la qualité de la recanalisation, le volume d'infarctus final, la survenue de remaniements hémorragiques et l'indépendance fonctionnelle à 3 mois.

La qualité de la recanalisation a été évaluée elle-même selon deux paramètres :

- Le « *first pass effect* » correspondant à un TICI 2b, 2c ou 3 au premier passage
- La « *perfect reca* » correspondant à un TICI final 2c ou 3

Le volume d'infarctus final et la présence d'éventuels remaniements hémorragiques, cotés selon la classification ECASS II (Annexe 4), ont été relevés sur l'IRM de contrôle réalisée à 24h de la thrombectomie mécanique.

Enfin, l'indépendance fonctionnelle à distance a été évaluée par le score mRS à 3 mois.

V. Analyse histologique :

Les thrombus recueillis présentaient une apparence macroscopique hétérogène en taille, forme et couleur. Ils ont été stockés dans du sérum salé isotonique avant d'être placés dans du formaldéhyde à 4% pendant 24h à +4°C. Ils ont ensuite été inclus en paraffine avec des procédés de déshydratation standards et coupés en sections de 5µm.

L'analyse histologique a ensuite été réalisée par le *Laboratory for Thrombosis Research*, situé à Kortrijk, en Belgique. Des colorations à l'Hématoxyline et Eosine (H&E) et au Martius Scarlet Blue (MSB) ainsi que des procédures immunohistochimiques ont été réalisées, chacune sur une section – consécutive – du thrombus (Figure 15).

La coloration H&E a permis l'identification d'agrégats de plaquettes et fibrine (en rose plus ou moins intense), des globules rouges (en rouge) et des cellules nucléées (en bleu).

La coloration MSB a permis de visualiser sélectivement la fibrine (en rouge), les globules rouges (en jaune) et le collagène (en bleu).

L'analyse immunohistochimique a permis d'identifier spécifiquement les plaquettes (grâce aux anticorps anti-CD42b), le facteur de Von Willebrand (anti-vWF), les leucocytes (anti-CD45) et les NETs (anti-H3cit).

Une analyse quantitative de la composition a été réalisée à l'aide d'un logiciel informatique, permettant d'obtenir un pourcentage de chaque composant par rapport à la surface de la section du thrombus.

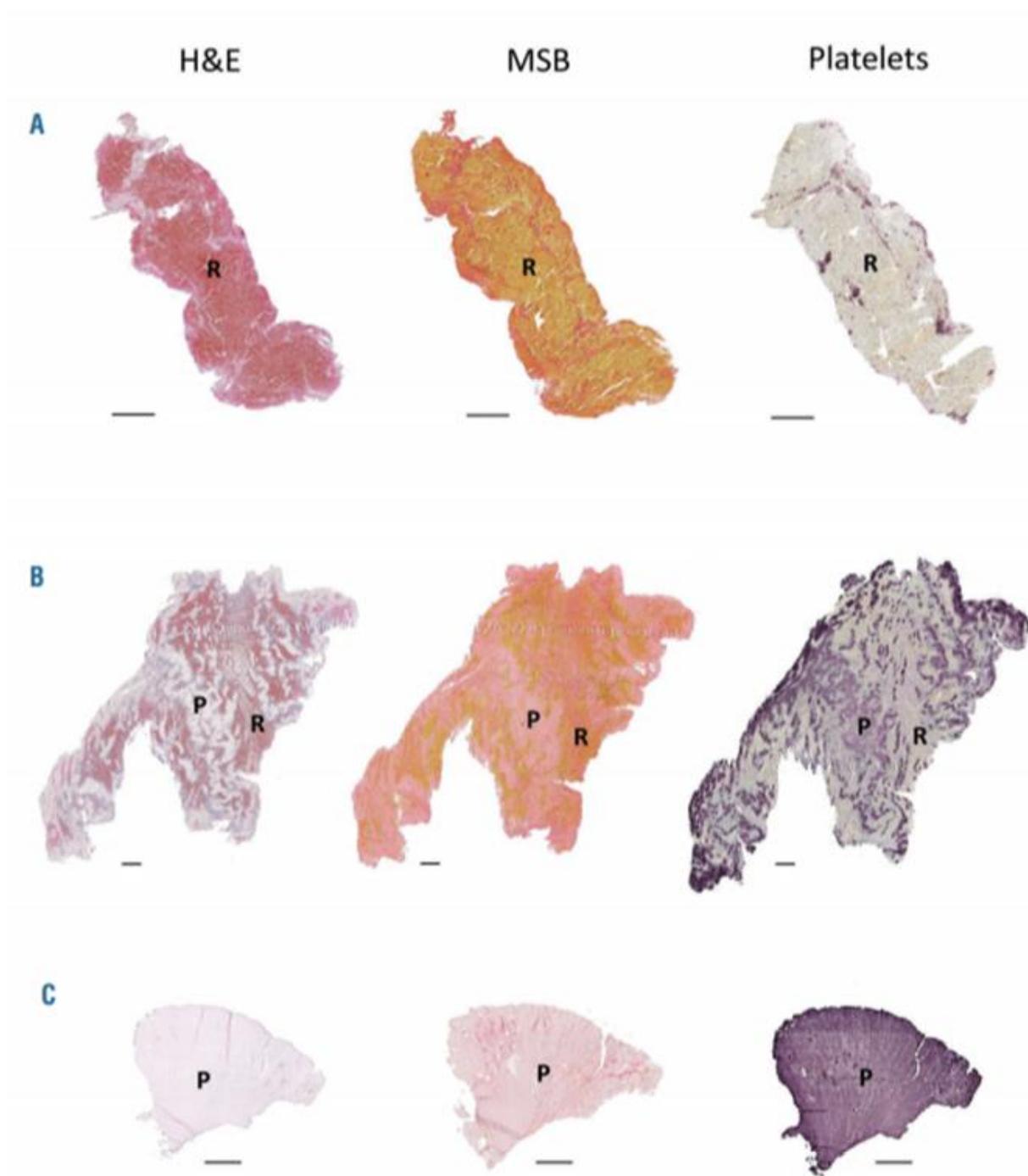


Figure 15. Sections de thrombus colorées par H&E, MSB et anticorps anti-plaquettes lors d'une étude précédente réalisée par le Laboratory for Thrombosis Research, en utilisant les mêmes techniques : (A) Thrombus riche en globules rouges et pauvre en plaquettes ; (B) Thrombus mixte ; (C) Thrombus pauvre en globules rouges et riche en plaquettes (34)

Les thrombus eux-mêmes sont composés de deux types de zones, présentes dans des proportions variables :

- Zones riches en globules rouges
- Zones riches en plaquettes

Les zones riches en plaquettes correspondent à un complexe riche en plaquettes certes mais aussi en fibrine, vWF, leucocytes et NETs (33–36). Il s'agit d'une approximation basée sur la coloration MSB ainsi définie :

zones riches en plaquettes (%) = 100% - pourcentage de globules rouges (%).

Si chaque thrombus contient des quantités significatives des deux zones, leur composition est très variable, certains apparaissant très riches en plaquettes et d'autres très riches en globules rouges.

VI. Statistiques :

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 26.0, IBM corp., Armonk, USA). Les variables quantitatives sont présentées sous la forme moyenne (+/- déviation standard). Les variables qualitatives sont présentées sous la forme effectif (pourcentage). La normalité de la distribution des variables quantitatives était appréciée visuellement.

Nous avons tout d'abord évalué l'association entre les caractéristiques IRM du thrombus et la concentration en globules rouges déterminée histologiquement. La concentration en globules rouges (variable quantitative) était comparée en fonction des caractéristiques IRM du thrombus (variables binaires : SVS+ vs SVS-, overR élevé vs faible, TL-SVS+ vs TL-SVS-) à l'aide du test t de Student. La valeur

diagnostique du score IRM était ensuite évaluée pour l'identification de thrombus pauvres en globules rouges (<25%) ou riches en globules rouges (>50%), avec calcul de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN).

Nous avons dans un second temps évalué l'influence des paramètres techniques et du délai entre le début des symptômes et l'imagerie sur la visualisation du thrombus en IRM. L'association entre les caractéristiques IRM du thrombus (variables binaires) et les paramètres techniques a été mesurée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

A l'aide de modèles de régression linéaire bivariés et multivariés, nous avons évalué l'association entre les paramètres biologiques, les facteurs de risque vasculaire et la concentration en globules rouges au sein du thrombus. Nous avons calculé un score mixte radio-clinique prédisant la concentration en globules rouges et évalué sa capacité diagnostique par l'aire sous la courbe ROC.

Enfin, nous avons comparé l'association entre la concentration réelle en globules rouges, le score IRM, le score mixte radio-clinique et le diagnostic étiologique d'une part, et le pronostic d'autre part (recanalisation, volume final d'infarctus, remaniements hémorragiques, mRS à 3 mois).

Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme étant statistiquement significatives.

RESULTATS

I. Description de la population d'étude

Nous avons dans un premier temps effectué une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, étiologiques et pronostiques, ainsi que des différents paramètres IRM, biologiques et histologiques dans notre population. Ces analyses sont présentées dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 1 à 8).

CARACTERISTIQUES CLINIQUES	POPULATION D'ETUDE
Age (années)	70 (+/- 14)
Sexe : femmes	122 (59%)
Poids (kg)	78 (+/-18)
Fibrillation atriale	59 (28 %)
Coronaropathie	28 (14 %)
Hypertension artérielle	132 (65 %)
Hypercholestérolémie	87 (43 %)
Diabète	56 (28 %)
Tabac	76 (37 %)
Score NIHSS à l'admission	17 (+/- 7)
Thrombolyse intra-veineuse	127 (63 %)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de notre population d'étude.

Notre population d'étude était composée de 59% de femmes, avec une moyenne d'âge de 70 (+/-14) ans. Le score NIHSS moyen à l'admission était de 17 (+/- 7). Dans notre population, 63% des patients ont été traités par thrombolyse intraveineuse en complément de la thrombectomie mécanique.

CARACTERISTIQUES AVC	POPULATION D'ETUDE
Délai IRM (min)	128 (+/- 68)
Volume infarctus (mL)	35 (+/- 51)
Latéralisation gauche	109 (52%)
Artère occluse	
ACM	112 (55%)
ACM+ACI	87 (43%)
ACI	4 (2%)
SVS +	158 (78%)
OverR élevé	78 (38%)
TL-SVS+	30 (15%)

Tableau 2. Caractéristiques AVC de notre population d'étude.

Les patients présentaient une occlusion de l'ACM +/- ACI dans 98% des cas. Les prévalences des caractéristiques IRM dans notre population étaient de 78% pour le SVS, de 38% pour l'overR élevé et de 15% pour le TL-SVS.

PRONOSTIC	POPULATION D'ETUDE
Thrombectomie mécanique	
Temps de procédure (min)	35 (+/- 22)
Nombres de passage	2 (+/-1)
Qualité recanalisation	
TICI 3	127 (63%)
TICI 2c	17 (8%)
TICI 2b	47 (23%)
TICI 2a	3 (1%)
TICI 1	7 (3%)
First pass effect	87 (43%)
Perfect reca	144 (71%)
Remaniements hémorragiques	140 (69%)
HI1	33 (16%)
HI2	82 (41%)
PH1	6 (3%)
PH2	17 (8%)
mRS à 3 mois	3 (+/- 1,9)

Tableau 3. Caractéristiques pronostiques de notre population d'étude.

Concernant la recanalisation, le critère « *first pass effect* » était obtenu dans 43% des cas et la « *perfect reca* » dans 71% des cas. On observait des remaniements hémorragiques chez 69% des patients. Le mRS moyen à 3 mois était de 3 (+/- 1,9).

ETIOLOGIE	POPULATION D'ETUDE
Cardio-embolique	98 (48 %)
Athéromateuse	35 (17%)
Autre cause connue : dissection, post-opératoire, radique	7 (3 %)
Cause inconnue	67 (31 %)

Tableau 4. Etiologie de l'AVC dans notre population d'étude.

L'origine de l'AVC ischémique était cardio-embolique dans près de la moitié des cas.

PARAMETRES BIOLOGIQUES (SANG)	POPULATION D'ETUDE
Hémoglobine (g/dL)	12,8 (+/- 1,9)
Plaquettes (10⁹/L)	254 (+/-108)
TP (%)	79 (+/-17)
TCA	0,98 (+/-0,16)
Fibrinogène (g/L)	3,3 (+/-1,7)
Traitement anticoagulant	37 (18%)
Traitement antiagrégant plaquettaire	65 (32%)

Tableau 5. Paramètres biologiques de notre population d'étude.

TYPES D'IRM	POPULATION D'ETUDE
Site	
- CHU	65 (32 %)
- Périphérie	138 (68 %)
Champ magnétique	
- 1.5 T	179 (88 %)
- 3 T	23 (12 %)
Constructeur	
- Philips	83 (41 %)
- GE	65 (32 %)
- Siemens	55 (27 %)
Séquence	
- T2*	190 (94 %)
- SWI	13 (6 %)

Tableau 6. Paramètres techniques IRM de notre population d'étude.

Les patients ont réalisé leur IRM dans 68% des cas dans un centre hospitalier périphérique. Celle-ci comprenait la plupart du temps une séquence T2* sur une machine 1.5T et le constructeur était, par ordre de fréquence décroissante : Philips, GE ou Siemens (Tableau 6).

COMPOSANTS HISTOLOGIQUES (%)	POPULATION D'ETUDE
Globules rouges	41(+/- 19)
Plaquettes	59 (+/- 19)
Plaquettes CD42b	38 (+/- 18)
Fibrine	29 (+/- 15)
Leucocytes	20 (+/-13)
NETs	8 (+/-9)
vWF	42 (+/- 15)

Tableau 7. Caractéristiques histologiques des thrombus de notre population d'étude.

L'analyse histologique a permis de recueillir le pourcentage en globules rouges de chaque thrombus. Il variait de 0,08% à 84,09% dans notre population, pour une moyenne de 41% (+/- 19%).

CONCENTRATION EN GLOBULES ROUGES (%)	POPULATION D'ETUDE
Faible (< 25%)	40 (20%)
Moyenne (25 – 50%)	97 (48%)
Forte (>50%)	66 (32%)

Tableau 8. Répartition des thrombus selon leur concentration en globules rouges.

Nous savons que chaque thrombus contient en histologie deux types de zones : riches en globules rouges et riches en plaquettes. Dans notre population, la proportion de ces zones était très variable, comme représenté sur la Figure 16.

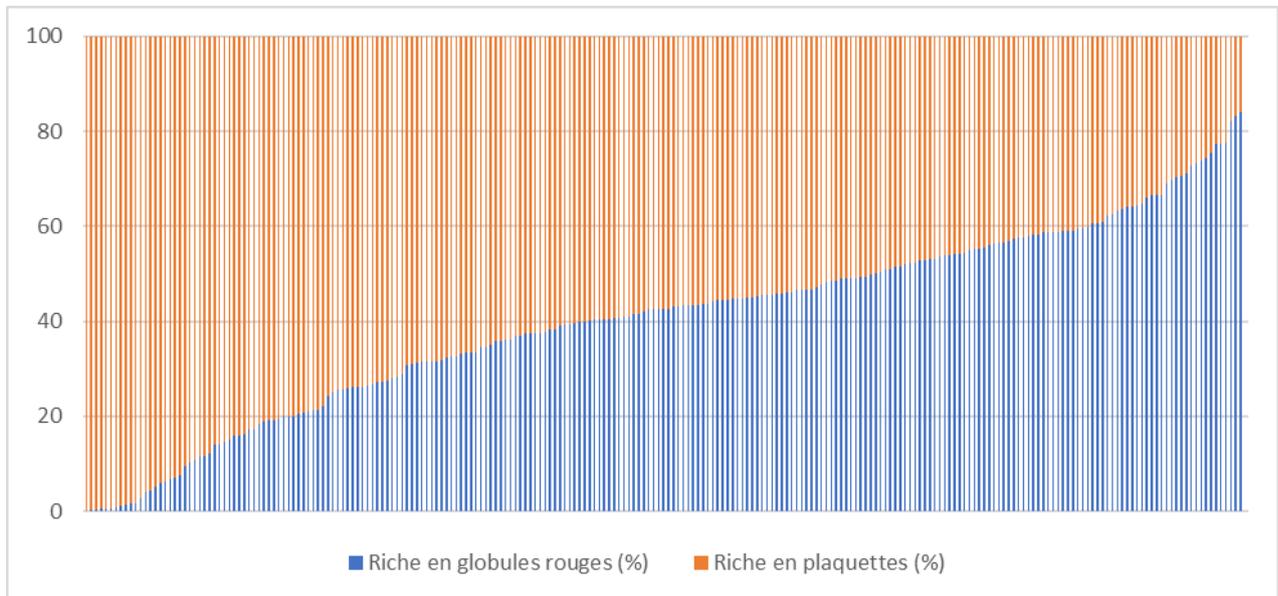


Figure 16. Pourcentage de zones riches en globules rouges et riches en plaquettes dans notre population d'étude.

II. Performance de l'IRM pour prédire l'histologie :

Nous avons étudié, dans un premier temps, le lien entre la concentration en globules rouges déterminée par l'histologie et les caractéristiques IRM du thrombus sur les séquences de susceptibilité magnétique.

La concentration en globules rouges était significativement liée à la présence du SVS et à un overR élevé (Tableaux 9 et 10).

	SVS – (n=45)	SVS + (n=158)	p
Concentration en GR (%)	29 (+/- 21)	44 (+/- 17)	< 0,001

Tableau 9. Concentration en globules rouges en fonction de la présence du SVS

	overR faible (n=80)	overR élevé (n=78)	p
Concentration en GR (%)	40 (+/- 18)	49 (+/- 15)	0,001

Tableau 10. Concentration en globules rouges en fonction de l'overR

Il n'existait en revanche pas de lien significatif entre la concentration en globules rouges du thrombus et le TL-SVS (Tableau 11).

	TL-SVS – (n=128)	TL-SVS + (n=30)	p
Concentration en GR (%)	44 (+/- 17)	47 (+/- 18)	0,391

Tableau 11. Concentration en globules rouges en fonction de la présence du TL-SVS

Nous nous sommes également intéressés à la concentration en globules rouges des thrombus en fonction de notre score IRM.

Le score IRM était significativement associé à la catégorie de concentration en globules rouges ($p < 0,001$) (Tableau 12).

	Score 0 (n=45)	Score 1 (n=80)	Score 2 (n=78)	p
Concentration en globules rouges (%)	29 (+/- 21)	40 (+/- 18)	49 (+/- 15)	< 0,001

Tableau 12. Concentration en globules rouges en fonction du score IRM.

Concentration en GR (%)	Score IRM	Score 0	Score 1	Score 2	Total
Pauvre (< 25%)		18	18	4	40
Moyenne (25 – 50 %)		19	40	38	97
Elevée (> 50 %)		8	22	36	66
Total		45	80	78	203

Tableau 13. Répartition de la concentration en globules rouges des thrombus en fonction du score IRM.

Nous avons ensuite évalué la performance de ce score IRM pour prédire la quantité de globules rouges des thrombus selon 3 catégories : pauvre, moyenne ou élevée (Tableau 13).

Dans un premier temps, nous avons voulu créer un test permettant le diagnostic de thrombus riche en globules rouges, en présence d'un score IRM à 1 ou 2 (Tableau 14).

Diagnostic de thrombus riche en globules rouges (AUC=0,64)				
	Se	Spe	VPP	VPN
Score > 0 (SVS +)	88 %	27 %	37 %	82 %
Score > 1 (overR élevé)	55 %	69 %	46 %	76 %

Tableau 14. Diagnostic de thrombus riche en globules rouges en fonction du score

La valeur prédictive positive était de 37 % pour un score supérieur à 0, c'est-à-dire en présence du SVS et quel que soit l'overR. Elle était de 46 % pour un score supérieur à 1, c'est-à-dire en présence du SVS et d'un overR élevé.

Ainsi, en présence d'un SVS, il y a seulement une chance sur deux d'avoir un thrombus riche en globules rouges.

Par contre, la valeur prédictive négative était de 82 % pour un score supérieur à 0 et de 76 % pour un score supérieur à 1. Ainsi, l'absence de SVS élimine un thrombus riche en globules rouges.

Dans un second temps, nous avons voulu créer un test permettant le diagnostic de thrombus pauvre en globules rouges, en présence d'un score à 0 ou 1 (Tableau 15).

Diagnostic de thrombus pauvre en globules rouges (AUC=0,73)				
	Se	Spe	VPP	VPN
Score < 1 (SVS -)	45 %	83 %	40 %	86 %
Score < 2 (overR faible)	90 %	45 %	29 %	95 %

Tableau 15. Diagnostic de thrombus pauvre en globules rouges en fonction du score

La valeur prédictive positive était de 40 % pour un score inférieur à 1, c'est-à-dire en l'absence de SVS. Elle était de 29 % pour un score inférieur à 2, c'est-à-dire en présence du SVS mais d'un overR faible.

La valeur prédictive négative était de 86 % pour un score inférieur à 1 et de 95 % pour un score inférieur à 2.

Ainsi ce test ne permet pas d'affirmer le diagnostic de thrombus pauvre en globules rouges, mais la présence d'un overR élevé élimine par contre un thrombus pauvre en globules rouges.

Les performances de notre score IRM sont donc modérées. Nous évoquons pour l'expliquer l'influence de facteurs techniques et/ou de facteurs biologiques.

III. Influence des paramètres techniques :

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le SVS et les différents paramètres techniques. L'influence du constructeur était par contre importante pour l'overR élevé et majeure pour le TL-SVS. Ces deux paramètres étaient en effet davantage retrouvés avec GE (Tableau 16).

Constructeurs	Constructeurs			p
	Philips (n=83)	GE (n=65)	Siemens (n=55)	
Caractéristiques IRM				
SVS +	64 (77 %)	51 (79%)	43 (78 %)	0,98
OverR élevé	29 (35%)	33 (51%)	16 (29%)	0,02
TL-SVS +	7 (11%)	18 (35%)	5 (12) %	0,01

Tableau 16. Influence du constructeur sur le SVS, l'overR et le TL-SVS

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre les différents paramètres IRM et le champ magnétique (Tableau 17).

Champ magnétique	Champ magnétique		p
	1.5T (n=179)	3T (n=23)	
Caractéristiques IRM			
SVS +	138 (77%)	19 (83%)	0,55
OverR élevé	66 (37%)	12 (52%)	0,21
TL-SVS +	25 (14 %)	5 (22%)	0,37

Tableau 17. Influence du champ magnétique sur le SVS, l'overR et le TL-SVS

Il existait par contre un effet significatif de l'épaisseur de coupe et de l'angle de bascule sur le TL-SVS (Tableau 18).

Caractéristiques IRM	SVS+	SVS-	p	OR+	OR-	p	2L+	2L-	p
TE	22 (+/- 4)	22 (+/- 4)	0.85	22 (+/- 4)	22 (+/- 4)	0,46	23 (+/- 4)	22 (+/- 4)	0,21
TR	793 (+/-119)	797 (+/- 63)	0.83	775 (+/- 110)	805 (+/-107)	0,07	769 (+/- 73)	798 (+/-113)	0,20
Angle	20 (+/- 3)	19 (+/- 2)	0.71	20 (+/- 3)	20 (+/- 2)	0,62	21 (+/- 4)	19 (+/- 2)	0,03
Epaisseur	4,7 (+/- 0,4)	4,7 (+/- 0,4)	0.91	4,8 (+/- 0,5)	4,7 (+/- 0,4)	0,30	4,9 (+/- 0,3)	4,7 (+/- 0,4)	0,002
Délai IRM (min)	129 (+/- 67)	123 (+/- 69)	0.57	124 (+/- 66)	130 (+/- 69)	0,52	108 (+/- 40)	131 (+/- 71)	0,08

Tableau 18. Influence des paramètres techniques sur le SVS, l'overR et le TL-SVS

IV. Influence des paramètres biologiques et des facteurs de risque vasculaire sur la prédiction de la concentration en globules rouges du thrombus : création d'un score mixte radio-clinique

Il existe un lien décrit dans la littérature entre les paramètres sanguins et les caractéristiques histologiques du thrombus. Cela s'est vérifié dans notre population puisque nous avons retrouvé notamment un lien entre l'hémoglobine et la concentration en globules rouges du thrombus (données présentées en Annexe 5). Nous avons de ce fait voulu intégrer les paramètres biologiques sanguins, ainsi que des paramètres cliniques disponibles à l'entrée du patient, afin d'affiner notre score IRM en créant ainsi un score mixte radio-clinique (Tableau 19).

Analyse bivariée	Beta (IC95%) ; p
Score susceptibilité IRM	9,76 (6,53 ; 12,98) ; <0,001
Hémoglobine	1,93 (0,51 ; 3,35) ; 0,008
Traitement anticoagulant	-0,06 (-9,91; 4,17); 0,44
Traitement antiagrégant plaquettaire	-5,20 (-10,9 ; 0,461) ; 0,07
Age	-0,18 (-0,37 ; 0,01) ; 0,06
Sexe masculin	2,81 (-2,59 ; 8,22) ; 0,31
Poids	0,001 (-0,15 ; 0,15) ; 0,99
ATCD de FA	-4,67 (-10,5 ; 1,16) ; 0,12
ATCD de coronaropathie	-6,42 (-14,1 ; 1,26) ; 0,10
Diabète	-6,80 (-12,7 ; -0,92) ; 0,02
Hypercholestérolémie	-2,24 (-7,61 ; 3,14) ; 0,41
HTA	-8,59 (-14,0 ; -3,13) ; 0,002
Tabagisme	-0,73 (-6,24 ; 4,77) ; 0,79

Tableau 19. Association entre différents paramètres et la concentration en globules rouges dans le thrombus en analyse bivariée

Notre score IRM était fortement associé à la concentration en globules rouges, de même que l'hémoglobine. Le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) étaient associés en sens inverse. Ainsi, en l'absence de diabète et d'HTA, il y avait plus de chances d'avoir une forte concentration en globules rouges.

Nous avons fait une analyse multivariée (Tableau 20) pour nous assurer que ces associations étaient indépendantes des autres facteurs. Nous avons initialement intégré les paramètres suivants : score de susceptibilité IRM, hémoglobine, antécédent de traitement anti-agrégant plaquettaire, âge, diabète et HTA (paramètres présentant une association avec un $p < 0,10$). Les variables restant indépendamment associées à la concentration en globules rouges dans notre analyse étaient l'hémoglobine et l'HTA.

Analyse multivariée	Beta (IC95%) ; p
Score susceptibilité IRM	9,21 (6,02 ; 12,39) ; <0,001
Hémoglobine	0,96 (-0,39 ; 2,31) ; 0,16
HTA	-7,09 (-12,2 ; -1,9) ; 0,007

Tableau 20. Association entre différents paramètres et la concentration en globules rouges dans le thrombus en analyse multivariée

Nous avons grâce à ce modèle créé un score mixte radio-clinique. Nous l'avons ensuite testé pour voir si ce nouveau score améliorerait la prédiction de la concentration en globules rouges du thrombus.

Dans un premier temps, nous avons repris notre test visant à poser le diagnostic de thrombus riche en globules rouges (Figure 17).

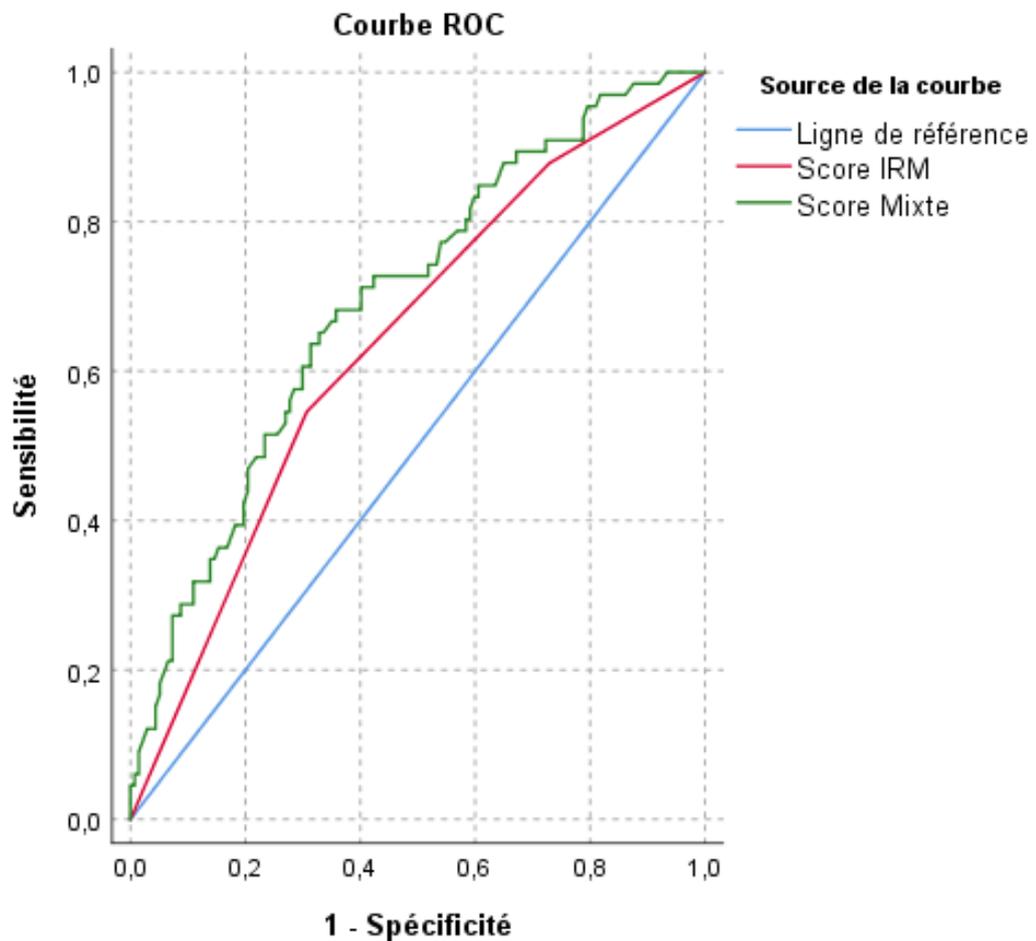


Figure 17. Courbe ROC pour la prédiction de thrombus riche en globules rouges

AUC (mixte) = 0,69 (0,62-0,77)

AUC (IRM) = 0,64 (0,56 – 0,72)

Nous avons amélioré la performance diagnostique de thrombus riche en globules rouges grâce au score mixte radio-clinique par comparaison au score IRM.

Dans un second temps, nous avons repris notre test visant à poser le diagnostic de thrombus pauvre en globules rouges (Figure 18).

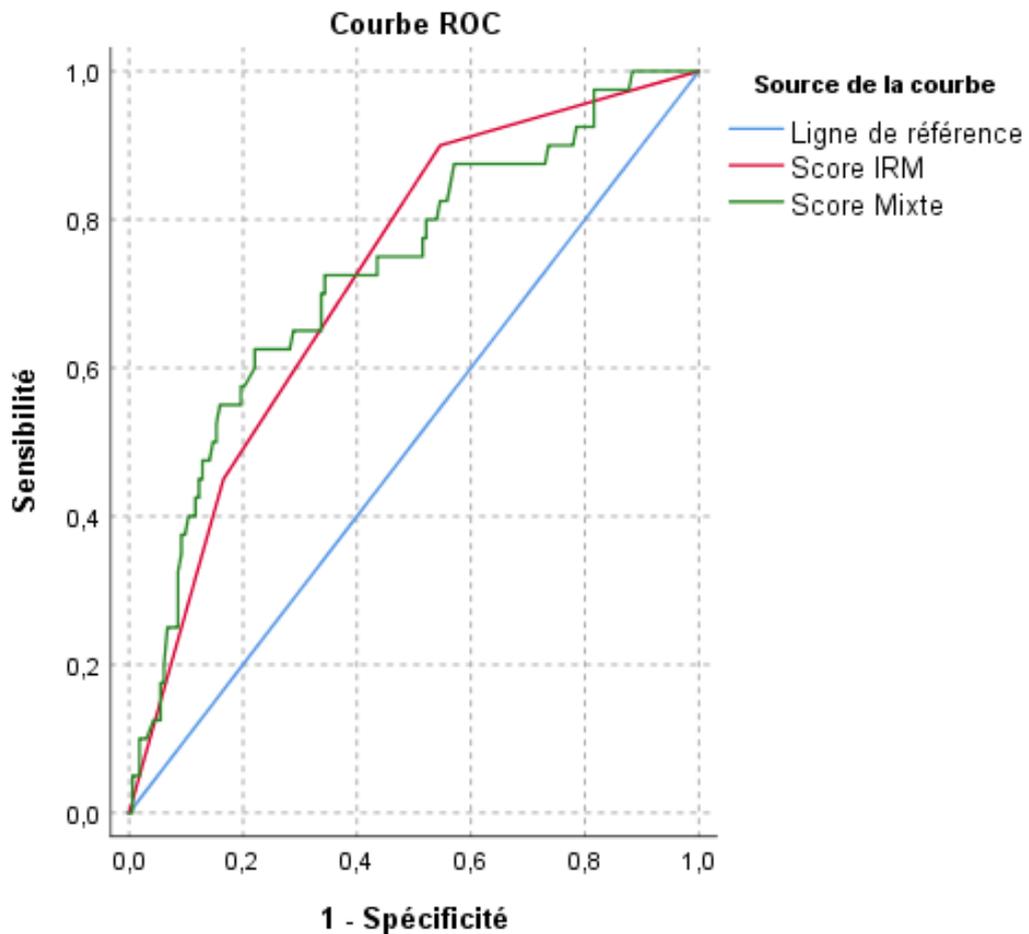


Figure 18. Courbe ROC pour la prédiction de thrombus pauvre en globules rouges

AUC (mixte) = 0,729 (0,64 – 0,82)

AUC (IRM) = 0,725 (0,64 – 0,81)

Pour la prédiction de thrombus pauvre en globules rouges, notre performance diagnostique était similaire avec le score IRM et le score mixte radio-clinique.

V. Prédiction de l'étiologie de l'AVC ischémique :

Il existait une différence significative de concentration en globules rouges en fonction de l'étiologie, avec une concentration plus élevée dans les thrombus d'origine athéromateuse (Tableau 21).

Au-delà de la concentration en globules rouges, d'autres paramètres histologiques étaient corrélés à l'étiologie et sont présentés en annexe 6.

Par ailleurs, il n'existait pas de lien significatif entre l'étiologie et le score IRM ou le score mixte radio-clinique.

	Origine cardio-embolique (n=97)	Origine athéromateuse (n=34)	Autre origine (n=72)	p
Concentration en GR (%)	37 (18,5)	50 (18,4)	41 (19,3)	0,003
Score IRM	1,2 (0,7)	1,2 (0,8)	1,1 (0,8)	0,67
Score mixte	40,3 (8,2)	41,9 (9,4)	41,2 (8,6)	0,60

Tableau 21. Corrélation entre différents paramètres et l'étiologie.

Nous avons ensuite mesuré la performance de l'histologie, du score IRM et du score mixte radio-clinique pour prédire l'origine athéromateuse de l'AVC (Figure 19).

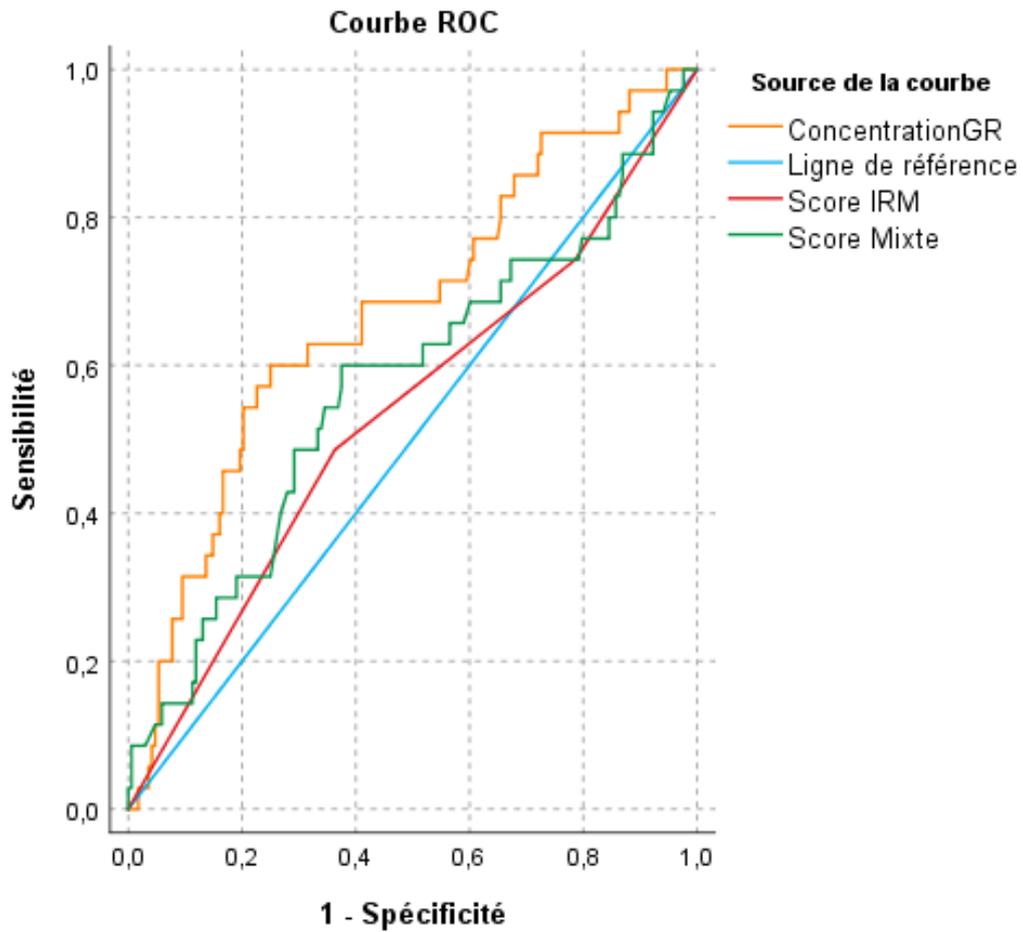


Figure 19. Courbe ROC pour la prédiction de l'origine athéromateuse

AUC (mixte) = 0,57 (0,46 – 0,69)

AUC (IRM) = 0,54 (0,42 – 0,65)

AUC (histo) = 0,67 (0,57 – 0,77)

Les aires sous la courbe étaient inférieures à 0,7 que ce soit pour l'histologie, le score IRM ou le score mixte.

Nous avons vu qu'il existait une association entre la concentration en globules rouges déterminée en histologie et l'origine étiologique. Il y a en effet plus de

chances, si le thrombus est riche en globules rouges, que l'origine soit athéromateuse mais ce n'est pas un test discriminant.

Le score IRM et le score mixte ne permettaient pas non plus de discriminer l'origine étiologique.

VI. Valeur pronostique :

Le pronostic était évalué selon plusieurs niveaux : la qualité de la recanalisation, le volume d'infarctus final, la survenue de remaniements hémorragiques et l'indépendance fonctionnelle à 3 mois (Tableau 22).

Analyse bivariée	Concentration GR			Score IRM			Score mixte		
	Beta	IC95%	p	Beta	IC95%	p	Beta	IC95%	p
Recanalisation									
▪ Temps de procédure	0,16	0,00 ; 0,32	0,05	1,5	-2,6 ; 5,6	0,44	0,10	-0,27 ; 0,46	0,60
▪ Nombre de passages	-0,01	-0,02 ; -0,04	0,005	-0,24	-0,46 ; -0,02	0,04	-0,03	-0,04 ; 0,002	0,03
▪ First pass effect	0,02	0,002 ; 0,03	0,03	0,07	-0,30 ; 0,43	0,73	0,01	-0,03 ; 0,04	0,65
▪ Perfect reca	0,001	-0,02 ; 0,02	0,89	0,02	-0,37 ; 0,42	0,90	0,003	-0,03 ; 0,04	0,87
Volume d'infarctus	-0,54	-0,88 ; -0,20	0,002	-8,2	-16,8 ; 0,46	0,06	-0,49	-1,27 ; 0,29	0,22
Remaniements hémorragiques	0,01	-0,002 ; 0,02	0,09	0,38	-0,02 ; 0,77	0,06	0,02	-0,01 ; 0,06	0,18
mRS à 3mois	-0,02	-0,03 ; -0,001	0,03	-0,35	-0,69 ; 0,002	0,05	-0,06	-0,09 ; -0,03	<0,001

Tableau 22. Corrélation entre différents paramètres et le pronostic en analyse bivariée

L'augmentation de la concentration en globules rouges était associée à un nombre de passages moindre, une probabilité de recanalisation au premier passage plus élevée, un volume d'infarctus moindre et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois. Elle était par contre associée à un temps de procédure plus long.

Le score mixte radio-clinique était significativement associé à un nombre de passages moindre et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois.

Le score IRM n'était significativement associé qu'à un nombre de passages moindre.

DISCUSSION

I. Résultats principaux :

Sur 203 thrombus d'AVC ischémiques, nous avons vu que les paramètres IRM étaient certes associés à la composition en globules rouges du thrombus en histologie mais que cette association n'était pas suffisamment forte pour une utilisation véritablement en routine clinique. Pour l'expliquer, nous avons émis l'hypothèse d'une influence de paramètres techniques, cliniques et biologiques. Nous avons essayé d'améliorer le score IRM en y intégrant des paramètres cliniques et biologiques sanguins également associés à la composition du thrombus, à savoir l'hypertension artérielle et l'hémoglobine, dans un score mixte que l'on pourrait imaginer utiliser en pratique clinique.

Nous avons vu que ce score mixte radio-clinique améliorait la prédiction de la composition en globules rouges du thrombus et était associé à un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois. Il ne permettait pas par contre de prédire l'étiologie de l'AVC.

II. Confrontation aux données de la littérature :

1) Lien entre les caractéristiques IRM et la concentration en globules rouges :

L'analyse histologique des thrombus récupérés montrait une grande variabilité de leur concentration en globules rouges, avec un pourcentage variant entre 0,08% à 84,09%. Cette distribution est en accord avec les analyses réalisées dans des études précédentes (34,36).

Dans notre population, 78% des thrombus étaient responsables d'un artefact de susceptibilité magnétique (SVS+), ce qui est similaire aux études précédentes (25,27,46,63,70). Nous avons montré un lien entre la présence de cet artefact et l'histologie du thrombus. En effet, la concentration en globules rouges est significativement liée à la présence du SVS et à un overR élevé, ce qui est concordant avec les données de la littérature (37,40,50).

La perspective de prédire la concentration en globules rouges du thrombus, comme nous avons cherché à le faire à travers notre score IRM et notre score mixte radio-clinique, rejoint une étude en cours appelée VECTOR (*adaptative Endovascular strategy to the CloT MRI in large intracranial vessel Occlusion*) (71). Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et randomisée qui a pour objectif d'adapter le traitement en présence du SVS. Les patients sont ainsi tirés au sort et bénéficient d'une thrombectomie, soit par stent seul, soit par l'association du stent et de l'aspiration.

2) Influence des paramètres techniques et temporels :

Nous avons vu que l'influence du constructeur était significative pour l'overR élevé et le TL-SVS qui étaient en effet davantage retrouvés avec GE.

La prévalence du TL-SVS était de 15% dans notre population. Celle-ci est très variable dans la littérature. Elle est par exemple de 5,8% dans une population de 139 patients sur une IRM 1.5T Siemens (72); contre 39,2 % dans une étude multicentrique de 258 patients réalisée sur des IRM 1.5T et 3T de différents constructeurs (73). Ces observations viennent conforter l'hypothèse d'un effet constructeur majeur sur la visualisation du TL-SVS.

Nous retrouvons par ailleurs une proportion plus importante de SWI et de 3T chez GE par rapport aux autres constructeurs ; aussi nous pouvons nous poser la question d'un éventuel effet combiné de ces deux paramètres (données non présentées). Il existait par ailleurs un effet significatif de l'épaisseur de coupe et de l'angle de bascule sur la présence du TL-SVS. Il semble donc important de prendre en compte ces paramètres techniques ou au moins de tenter de les harmoniser dans des protocoles multicentriques.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre les caractéristiques IRM du thrombus et le délai entre le début des symptômes et la réalisation de l'imagerie (Tableau 18). Dans la littérature, une étude s'intéressant au TL-SVS a montré qu'il était associé à un délai plus long (73).

Avec l'augmentation de l'âge du thrombus, l'hémoglobine qu'il contient traverse différentes formes (oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine et méthémoglobine) avant de se dégrader en ferritine et hemosidérine par lyse des globules rouges. L'hemosidérine est ainsi retrouvée dans des thrombus relativement anciens, alors que l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine sont présents dans les thrombus frais. En effet, dans des études expérimentales, l'hemosidérine apparaît au bout de 3 jours dans 20% des thrombus et est constamment détectée après 5 jours. L'hemosidérine étant encore plus paramagnétique que la désoxyhémoglobine, l'artefact de susceptibilité magnétique pourrait donc être plus important avec les thrombus vieillissants (27,74,75).

Les thrombus frais qui nous intéressent se composent ainsi majoritairement d'hémoglobine sous ses formes oxygénée et désoxygénée, dont les proportions et leurs évolutions n'ont pas été clairement analysées au cours de ces premières heures. Il serait intéressant de les étudier puisque la proportion de

désoxyhémoglobine, de par son effet paramagnétique, influence directement la visualisation du thrombus par le SVS.

3) Influence des paramètres biologiques, des facteurs de risque vasculaire et de l'étiologie :

Il existe un lien décrit dans la littérature entre les paramètres biologiques sanguins et les caractéristiques histologiques du thrombus (76). Cela s'est vérifié dans notre population puisque nous avons notamment retrouvé un lien entre l'hémoglobine et la concentration en globules rouges du thrombus (données présentées en annexe 5). En intégrant l'hémoglobine et l'hypertension artérielle dans notre score radio-clinique, nous avons amélioré modestement mais significativement la prédiction d'un thrombus riche en globules rouges.

Approcher l'étiologie par l'imagerie pourrait avoir un intérêt pour la prévention secondaire, notamment pour les 25% des AVC dont la cause reste actuellement indéterminée.

Le lien entre histologie du thrombus et étiologie de l'AVC est débattu dans la littérature (40,43,44). Dans notre étude, les thrombus d'origine athéromateuse présentaient un taux plus élevé de globules rouges.

Il a été montré pour les infarctus du myocarde d'origine athéromateuse que les globules rouges avaient un rôle majeur dans la transition entre plaque stable et instable à travers le mécanisme d'hémorragie intra-plaque (77–79). Une plaque instable, responsable d'occlusion, serait donc riche en globules rouges. Cela pourrait s'extrapoler aux thrombus d'AVC et expliquer l'association que nous mettons en évidence.

Le lien entre les caractéristiques IRM du thrombus et l'étiologie de l'AVC est encore plus débattu dans la littérature (25,26,28,40,45–47,73). Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé d'association entre le score IRM ou le score mixte et l'étiologie.

4) Valeur pronostique :

L'augmentation de la concentration en globules rouges était associée dans notre étude à un nombre de passages moindre en thrombectomie mécanique et une probabilité de recanalisation au premier passage plus élevée. Dans la littérature il a été montré qu'un thrombus riche en globules rouges était plus facile à retirer du fait d'une meilleure pénétration du stent et de moins de manœuvres (33,53,80,81). Un contenu riche en fibrine serait en revanche associé à une extraction plus difficile du fait d'adhérences (51,53,55,80,82).

D'autre part, l'augmentation de la concentration en globules rouges était associée à un temps de procédure plus long dans notre étude. Ceci est plutôt en contradiction avec ce que l'on trouve dans la littérature où un contenu riche en globules rouges est associé à un temps de procédure plus court (80,81,83). Une hypothèse que nous pouvons émettre pour expliquer notre résultat serait un accès plus difficile du fait d'un terrain plus athéromateux quand le thrombus est riche en globules rouges, d'où un temps de procédure plus long.

Nous avons également montré qu'un thrombus riche en globules rouges était associé à un volume d'infarctus moindre. Une des hypothèses pour expliquer cette donnée serait la présence de davantage de collatéralités du fait d'un terrain plus athéromateux quand le thrombus est riche en globules rouges. Une seconde hypothèse serait la perméabilité plus importante du thrombus. Il a été montré que

cette perméabilité, approchée en scanner par la capacité du thrombus à prendre le contraste après injection, était liée à sa composition : forte en globules rouges et faible en fibrine. En effet, un thrombus riche en globules rouges présentait un maillage de fibrine moins dense et était associé à un volume d'infarctus moins important et un meilleur pronostic fonctionnel (84,85), ce que nous retrouvons également dans notre étude avec un mRS plus bas à 3 mois.

Le score mixte radio-clinique était significativement associé à un nombre de passages moindre en thrombectomie mécanique et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois. Ceci est cohérent avec la littérature puisque, même si certaines études n'ont pas retrouvé de lien significatif (46,60), d'autres ont montré que le SVS était lié à un meilleur taux de recanalisation et un meilleur pronostic clinique (Figure 20) (61–64).

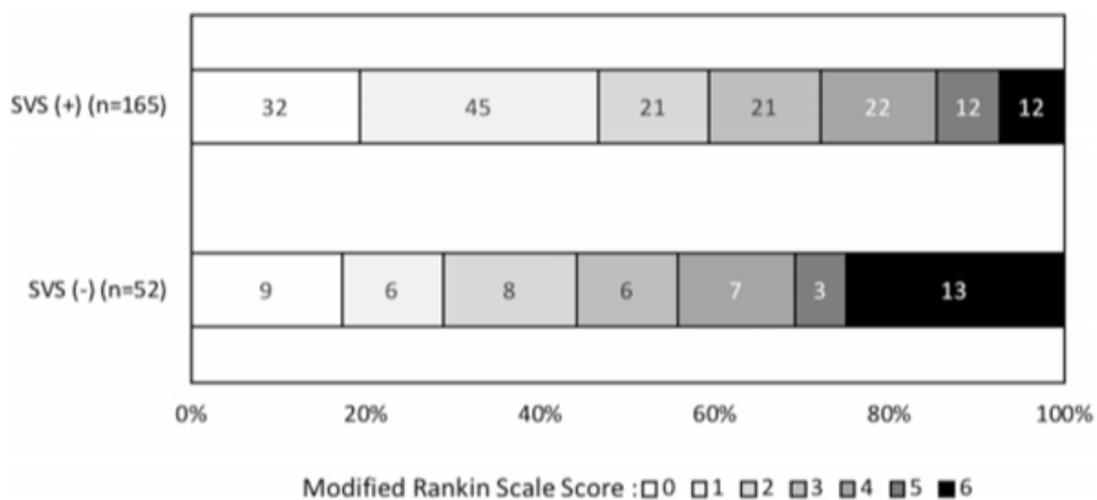


Figure 20. Distribution du score mRS à 90 jours selon la présence du SVS (63)

Au total, il semble se dégager que plus la quantité de globules rouges est élevée, plus on voit le SVS, plus le thrombus est facile à retirer, plus le taux de recanalisation est élevé et meilleur est le pronostic fonctionnel à distance (mRS plus faible à 3 mois).

III. Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude est l'importance de notre population, composée de 203 patients disposant d'une IRM pré-thérapeutique avec séquence de susceptibilité magnétique. L'étude IRM est réalisée en multicentrique, permettant une extrapolation plus facile car représentative de la vraie vie.

Il existe cependant dans notre étude un biais de recrutement lié au fait que nous n'avons pu étudier en histologie que les thrombus retirés et de bonne qualité. Si nous avons ainsi pu analyser 203 thrombus d'AVC issus de thrombectomies réalisées au CHRU de Lille entre le 21 juillet 2017 et le 20 août 2019, ces thrombus ne sont pas consécutifs puisqu'il y a eu en réalité 998 thrombectomies réalisées dans cet établissement sur cette même période. Notre population d'étude ne représente donc que 20% des thrombectomies réalisées. Cette discordance peut s'expliquer en partie par des échecs de retrait, représentant 20 à 30% des cas selon la littérature (86). On peut ainsi supposer que l'on sous-recrute les thrombus fibrineux et adhérents dans notre étude. De plus, les thrombectomies ne permettent parfois pas de récupérer le thrombus, soit du fait d'une reperméabilisation précoce sous l'effet de la thrombolyse intra-veineuse, soit du fait d'une fragmentation du thrombus avec éventuels embolies. Par ailleurs, l'effet de la thrombolyse intra-veineuse et/ou de la thrombectomie mécanique elle-même pourrait modifier l'histologie du thrombus, comme cela a été suggéré dans une étude précédente (87).

CONCLUSION

La concentration en globules rouges du thrombus est corrélée à la présence du *Susceptibility Vessel Sign* et à un *Overestimation Ratio* élevé. Approcher l'histologie du thrombus à la phase aiguë de l'AVC présente un intérêt clinique puisqu'un thrombus riche en globules rouges est associé à un nombre de passages moindre en thrombectomie mécanique, une probabilité de recanalisation au premier passage plus élevée et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois. Cette approche de l'histologie par l'imagerie est imparfaite dans un contexte multicentrique, mais elle peut être modestement améliorée en y associant des paramètres cliniques et biologiques sanguins.

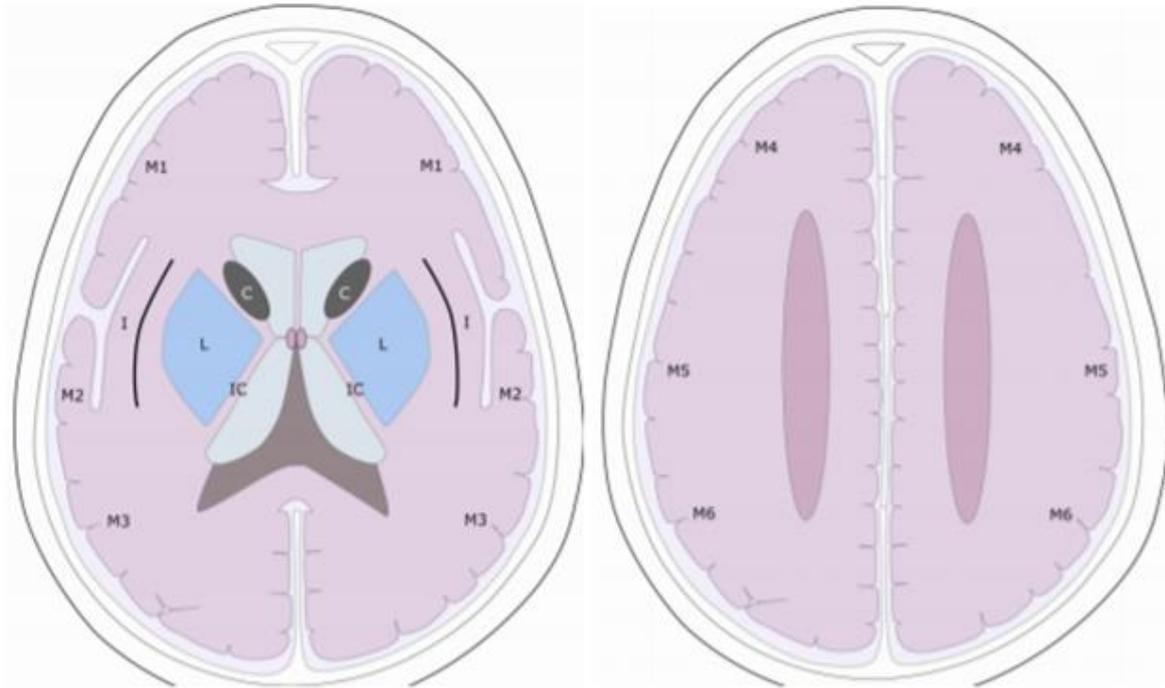
ANNEXES

Annexe 1. Grille de cotation du NIHSS de la SFNV (88)

Item	Intitulé	Cotation	Score	
1a	vigilance	<p>0 vigilance normale, réactions vives</p> <p>1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes</p> <p>2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives</p> <p>3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice</p>		
1b	orientation (mois, âge)	<p>0 deux réponses exactes</p> <p>1 une seule bonne réponse</p> <p>2 pas de bonne réponse</p>		
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	<p>0 deux ordres effectués</p> <p>1 un seul ordre effectué</p> <p>2 aucun ordre effectué</p>		
2	oculo-motricité	<p>0 oculomotricité normale</p> <p>1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard</p> <p>2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard</p>		
3	champ visuel	<p>0 champ visuel normal</p> <p>1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale</p> <p>2 hémianopsie latérale homonyme franche</p> <p>3 cécité bilatérale ou coma (1a = 3)</p>		
4	paralysie faciale	<p>0 motricité faciale normale</p> <p>1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète)</p> <p>2 paralysie faciale unilatérale centrale franche</p> <p>3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale</p>		
5	motricité membre supérieur	<p>0 pas de déficit moteur proximal</p> <p>1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit</p> <p>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit</p> <p>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)</p> <p>4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire)</p> <p>X cotation impossible (amputation, arthrodèse)</p>	Dt	G

Item	Intitulé	Cotation	Score	
			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)		
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus		
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minime à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale		
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible		
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
		TOTAL		

Annexe 2. Score ASPECTS (89)



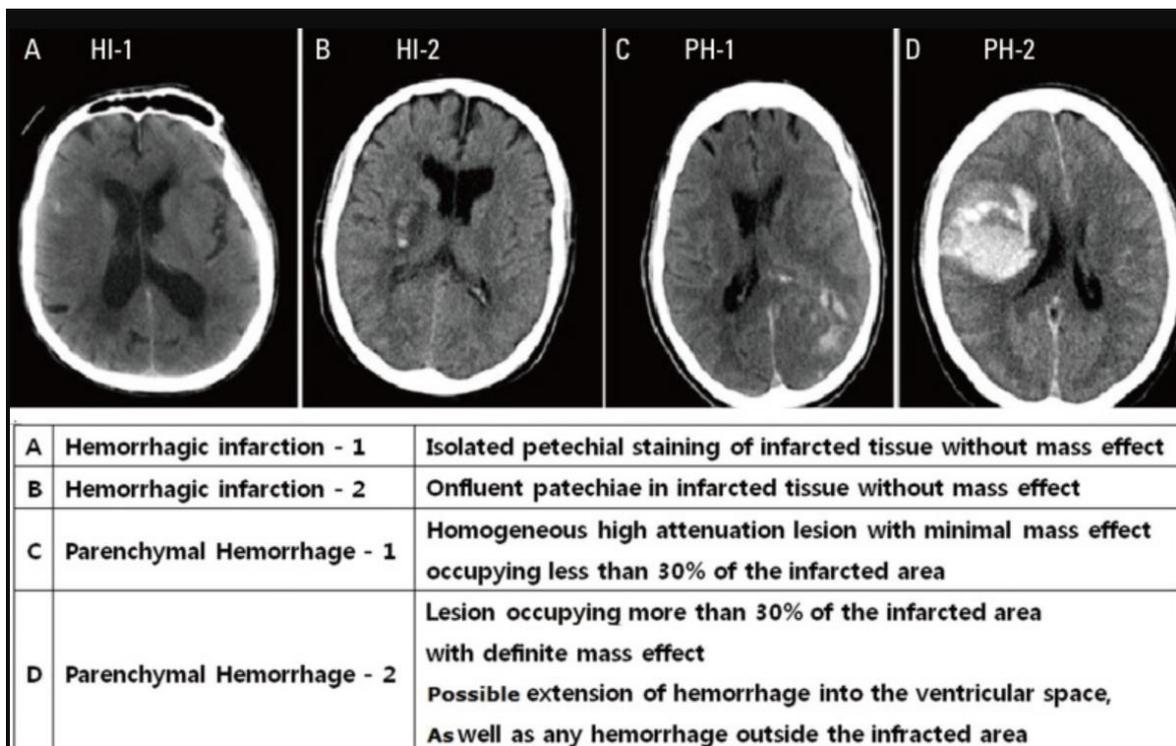
Score de 10 points permettant d'évaluer l'étendue de l'AVC ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne sur un scanner réalisé sans injection.

1. C- Noyau Caudé
2. I- Ruban Insulaire
3. IC – Capsule interne
4. L- Noyau lenticulaire
5. M1 – ACM antérieur
6. M2 – Territoire de l'ACM devant le ruban insulaire
7. M3 – ACM postérieure
8. M4 – Territoire ACM antéro-supérieur
9. M5 – Territoire ACM latéro-supérieur
10. M6 – Territoire ACM postéro-inférieur

Annexe 3. Echelle mRS (*modified Rankin Scale*)

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

Annexe 4. Classification ECASS II des remaniements hémorragiques (90)



Annexe 5. Corrélation entre les paramètres biologiques sanguins et les caractéristiques histologiques du thrombus.

Thrombus Sang	GR	Plaquettes (CD42b)	Fibrine	Leucocytes	NETS	VWF
Hb	0,19 (0,008)	-0,13 (0,06)	-0,16 (0,02)	-0,16 (0,02)	-0,10 (0,18)	-0,22 (0,002)
Plaquettes	-0,05 (0,50)	0,21 (0,003)	-0,01 (0,84)	0,07 (0,32)	-0,02 (0,77)	-0,03 (0,69)
Fibrinogène	-0,17 (0,30)	0,12 (0,46)	0,40 (0,01)	0,30 (0,06)	0,03 (0,85)	0,13 (0,43)
TP	0,17 (0,02)	-0,04 (0,57)	-0,20 (0,005)	-0,06 (0,45)	0,03 (0,71)	-0,07 (0,34)
TCA	-0,09 (0,20)	-0,12 (0,08)	0,10 (0,19)	0,17 (0,02)	0,11 (0,13)	-0,11 (0,12)

Annexe 6. Corrélations entre l'étiologie et les paramètres histologiques.

Etiologie Histologie (%)	Cardio- embolique (n=97)	Athéro- mateuse (n=34)	Autre (n=72)	p
Concentration en GR	37 (19)	50 (18)	41 (19)	0,003
Plaquettes (CD42b)	40 (18)	29 (16)	38 (19)	0,009
Fibrine	33 (16)	25 (12)	26 (12)	0,001
VWF	41(15)	39 (12)	43 (16)	0,33
Leucocytes	23 (15)	15 (10)	17 (10)	<0,001
NETs	9,4 (9,6)	6,9 (9,2)	6,6 (7,5)	0,09

Annexe 7. Tableau récapitulatif de la littérature.

AUTEURS	POPULATION	TYPE D'IMAGERIE	PREVALENCE PARAMETRES IRM	RESULTATS
Liebeskind et al. Stroke 2011 doi : 10.1161/STROKEAHA.110.605576	50 patients Occlusion ACM	Scanner non injecté et IRM Séquence T2*	ACM hyperdense 50% SVS+ : 55%	Thrombus riches en GR : 100% SVS Thrombus mixtes : 63% Thrombus riches en fibrine : 25% (p<0.002) Concentration en GR : 42% si SVS+ 23% si SVS- (p=0.011)
Kim et al. AJNR 2015 doi : 10.3174/ajnr.A4402	37 patients Occlusion ACM	IRM 1.5 T GE Séquence T2*	SVS+ : 59,4 %	<u>Concentration en GR :</u> 37,8% si OCE 8,5 % si OA (p=0.013) 48 % si SVS+ 1.9 % si SVS- (p<0.001) <u>Concentration en fibrine :</u> 32,3 % si OCE 52,1 % si OA (p=0,035) 26.4% si SVS+ 57% si SVS- (p<0.001)

Yamamoto et al. Stroke 2014 doi : 10.1161/STROKEAHA.114.007227	132 patients Occlusion ACM ou ACI	IRM 3T GE Séquence T2*		TL-SVS associé à OCE <u>SVS+</u> 74,6% si OCE 58% si OA (p>0.05) <u>TL-SVS+</u> 42,9% si OCE 2,9% si OA (p<0,001)
Cho et al. Stroke 2005 doi : 10.1161/01.STR.0000185932.73486.7a	95 patients Occlusion proximale des artères du polygone de Willis	IRM 1.5 T GE Séquence T2*	SVS+ : 47,4 %	<u>SVS +</u> 77,5 % si OCE 25,5 % si autre cause (p<0,001) SVS et recanalisation (p<0,001)
Zhang et al. Stroke 2017 doi : 10.1161/STROKEAHA.117.016727	111 patients Occlusion proximale des artères du polygone de Willis	IRM 3T GE Séquence SWI	SVS+ : 72,1 % Médiane overR 2,08	overR prédit OCE Se 0.971 Spe 0.913 P<0,001
Kang et al. Stroke 2017 doi : 10.1161/STROKEAHA.116.016217	89 patients Occlusion circulation antérieure	IRM 3T Siemens (n=60) 3T GE (n=14) 1.5 T GE (n=15)	SVS+ : 78 %	<u>SVS+</u> 86% si OCE 63 % si autre étiologie (p=0.01)

		Séquence SWI		<u>Largeur SVS</u> 11.2+/-8mm si OCE 6.9+/-7mm si autre (p=0.01) <u>Recanalisation \geq 2b</u> 86% si OCE 66 % si autre (p=0.03)
Niesten et al. PLoS One 2014 doi 10.1371/journal.pone.0088882	22 patients Occlusion proximale du polygone de Willis	Scanner non injecté		<u>Concentration en GR :</u> 50% si OA 35% si OCE (p=0.006)
Bourcier et al. AJNR 2019 doi : 10.3174/ajnr.A5865	260 patients Multicentrique (26 centres) THRACE Occlusion ACI ou ACM	IRM 1.5T (159) IRM 3T (101) Séquence T2* Absence de SVS = overR à 1	TL-SVS+ : 36 % Médiane overR 1.59 (1,54 3T ; 1,60 1.5T)	Association SVS/overR avec OCE : spécificité 0,77 à 1.5T et 1 à 3T
Bourcier et al. ESR 2018 doi : 10.1007/s00330-018-5835-y	258 patients Multicentrique (26 centres) THRACE	IRM 1.5T (156) IRM 3T (102) Séquence T2* Absence de SVS = overR à 1	TL-SVS+ : 39,2 % Médiane overR 1,59	OCE associé à overR élevé (p=0.004) TL-SVS associé au délai symptômes/imagerie TL-SVS- 109min et TL-SVS+ 121min (p=0 .012) Paramètres techniques non liés à l'overR et TL-SVS

Yamamoto et al Clinical Neuroradiology 2014 doi 10.1007/s00062-014-0363-x	49 patients Occlusion ACI ou M1 ou M2	IRM 3T GE Séquence T2*	SVS+ : 75,5%	<u>SVS +</u> 76.2% si recanalisation 75% si pas de recanalisation (p = 0.597) Recanalisation meilleure quand occlusion distale (p<0.05)
Yamamoto et al. Journal of the Neurological Sciences 2015 doi 10.1016/j.jns.2015.10.033	132 patients Occlusion circulation antérieure	IRM 3T GE Séquence T2*	SVS+ : 38,6% TL-SVS 22%	<u>SVS+</u> 33.3% si OCE 43.5% si OA (p=0.284) <u>TL-SVS+</u> 42.9% si OCE 2.9% si OA (p=0.001)
Yan et al. Eur J Neurol 2016 doi : 10.1111/ene.12930	93 patients Occlusion ACM	IRM 3T GE Séquence SWI	SVS+ : 68,8 % overR 1.228 à 3.276	Pas recanalisation (2.223 +/- 0.548) Recanalisation (1.680 +/- 0.344) (p<0,001)
Kimura et al. Stroke 2011 doi 10.1161/STROKEAHA.111.623207	132 patients Occlusion circulation antérieure	IRM 1.5T GE Séquence T2*	SVS+ : 22 %	<u>Pas recanalisation :</u> 89.7 % si SVS+ 55,3% si SVS – (p=0.0007) <u>SVS +</u> 31,3 % si pas recanalisation 6,1 % si recanalisation (p=0.0007)

<p>Legrand et al. Stroke 2013</p> <p>doi : 10.1161/STROKEAHA.113.001026</p>	<p>184 patients</p> <p>Occlusion circulation antérieure</p>	<p>IRM 1.5T GE</p> <p>Séquence T2*</p>	<p>28% CBS ≤ 6</p>	<p><u>Recanalisation à 24h</u></p> <p>54 % si CBS > 6</p> <p>7 % si CBS ≤ 6</p> <p><u>mRS à 3 mois</u></p> <p>1 (0-3) si CBS > 6</p> <p>4 (2-5) si CBS ≤ 6</p>
<p>Bourcier et al. AJNR 2015</p> <p>doi : 10.3174/ajnr.A4483</p>	<p>73 patients</p> <p>Occlusion circulation antérieure</p>	<p>IRM 1.5 T Siemens</p> <p>Séquence T2*</p>	<p>SVS+ : 72%</p>	<p>mRS ≤ 2 à 3 mois</p> <p>65% si SVS +</p> <p>26 % si SVS –</p> <p>(p=0,004)</p>
<p>Bourcier et al. J NeuroIntervent Surg 2018</p> <p>doi : 10.1136/neurintsurg-2018-014217</p>	<p>217 patients</p> <p>Multicentrique THRACE + ASTER</p> <p>Occlusion circulation antérieure</p>	<p>IRM 1.5 T IRM 3T</p> <p>Séquence T2*</p>	<p>SVS + : 76%</p>	<p>mRS à 3mois :</p> <p>3 (1-5) SVS -</p> <p>2 (1 -4) SVS +</p> <p>(p=0.002)</p>
<p>Bourcier et al. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2020</p> <p>doi :10.1016/j.strokecerebrovasdis.2020.105245</p>	<p>139 patients</p> <p>Occlusion circulation antérieure</p>	<p>IRM 1.5 T Siemens</p> <p>Séquence T2*</p>	<p>SVS+ : 84.2%</p> <p>TL-SVS+ : 5.8%</p>	<p><u>Thrombus rouge (macroscopique) :</u></p> <p>77.27% SVS-</p> <p>97.44% SVS+</p> <p>(p=0.003)</p> <p>93.89% TL-SVS -</p> <p>100% TL-SVS +</p> <p>(p=1.0)</p>

BIBLIOGRAPHIE

1. B  jot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas J-L.   pid  miologie des accidents vasculaires cérébraux. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2009;25(8-9):727-32.
2. Chevreur K, Durand-Zaleski I, Gou  po A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol*. juill 2013;20(7):1094-100.
3. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. janv 2006;37(1):263-6.
4. Haute Autorité de Santé - Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_830203/fr/accident-vasculaire-cerebral-prise-en-charge-precoce-alerte-phase-prehospitaliere-phase-hospitaliere-initiale-indications-de-la-thrombolyse
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 14 d  c 1995;333(24):1581-7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, D  valos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.
7. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. oct 2010;41(10):2254-8.
8. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):11-20.
9. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):1009-18.
10. 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.
11. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):1019-30.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 22 févr 2018;378(8):708-18.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. déc 2019;50(12):e344-418.
17. Papanagiotou P, White CJ. Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 22 févr 2016;9(4):307-17.
18. Haddar D, Haacke E, Sehgal V, Delproposto Z, Salamon G, Seror O, et al. [Susceptibility weighted imaging. Theory and applications]. *J Radiol*. nov 2004;85(11):1901-8.
19. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *PNAS*. 4 janv 1936;22(4):210-6.
20. Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med*. 1 janv 2015;73(1):82-101.
21. Grand S, Tropres I, Krainik A, Casez O, Attye A, Le Bas JF. Principes fondamentaux de l'imagerie par résonance magnétique. Principes de l'IRM multimodalité. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 sept 2012;3(3):253-69.
22. Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, Al-Shareef F, Touzé E, Chenoufi M, et al. T2* « susceptibility vessel sign » demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2013;8(10):e76727.
23. Romero JM, Liberato ACP, Montes D, Barnaure I, Xu J, Maza N, et al. Accuracy of MRI T2*-weighted sequences (GRE-EPI) compared to CTA for detection of anterior circulation large vessel thrombus. *Emerg Radiol*. juin 2020;27(3):269-75.
24. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Aymerich X, Grivé E, et al. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology*. août 2004;232(2):466-73.
25. Zhang R, Zhou Y, Liu C, Zhang M, Yan S, Liebeskind DS, et al. Overestimation of Susceptibility Vessel Sign: A Predictive Marker of Stroke Cause. *Stroke*. 2017;48(7):1993-6.
26. Bourcier R, Derraz I, Bracard S, Oppenheim C, Naggara O, THRACE Investigators. Two-Layered Susceptibility Vessel Sign and High Overestimation Ratio on MRI Are Predictive of Cardioembolic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(1):65-7.
27. Yan S, Chen Q, Zhang X, Xu M, Han Q, Shao A, et al. Extensive blooming artifact predicts no recanalization after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. avr 2016;23(4):737-43.
28. Yamamoto N, Satomi J, Tada Y, Harada M, Izumi Y, Nagahiro S, et al. Two-layered susceptibility vessel sign on 3-tesla T2*-weighted imaging is a predictive biomarker of stroke subtype. *Stroke*. janv 2015;46(1):269-71.
29. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. [Internet]. *Epistemonikos*. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: /fr/documents/e00f55cf2f4c8965d959af0d54c15b5b2aac0dba
30. Chalian M, Tekes A, Meoded A, Poretti A, Huisman T a. GM. Susceptibility-weighted imaging (SWI): a potential non-invasive imaging tool for characterizing ischemic brain injury? *J Neuroradiol*. juill 2011;38(3):187-90.

31. Rosso C, Belleville M, Pires C, Dormont D, Crozier S, Chiras J, et al. Clinical usefulness of the visibility of the transcerebral veins at 3T on T2*-weighted sequence in acute stroke patients. *Eur J Radiol.* juin 2012;81(6):1282-7.
32. Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, Delbosc S, Boisseau W, Deschildre C, et al. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* mars 2018;49(3):754-7.
33. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, Duffy S, Gilvarry M, Brouwer PA. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* janv 2018;10(1):34-8.
34. Staessens S, Denorme F, Francois O, Desender L, Dewaele T, Vanacker P, et al. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. *Haematologica.* 2020;105(2):498-507.
35. Staessens S, Fitzgerald S, Andersson T, Clarençon F, Denorme F, Gounis MJ, et al. Histological stroke clot analysis after thrombectomy: Technical aspects and recommendations. *Int J Stroke.* juill 2020;15(5):467-76.
36. Staessens S, De Meyer SF. Thrombus heterogeneity in ischemic stroke. *Platelets.* 3 avr 2021;32(3):331-9.
37. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke.* mai 2011;42(5):1237-43.
38. Borggreffe J, Kottlors J, Mirza M, Neuhaus V-F, Abdullayev N, Maus V, et al. Differentiation of Clot Composition Using Conventional and Dual-Energy Computed Tomography. *Clin Neuroradiol.* 1 déc 2018;28(4):515-22.
39. Velasco Gonzalez A, Buerke B, Görlich D, Fobker M, Rusche T, Sauerland C, et al. Clot Analog Attenuation in Non-contrast CT Predicts Histology: an Experimental Study Using Machine Learning. *Transl Stroke Res.* 1 oct 2020;11(5):940-9.
40. Kim SK, Yoon W, Kim TS, Kim HS, Heo TW, Park MS. Histologic Analysis of Retrieved Clots in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Etiology and Gradient-Echo MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* sept 2015;36(9):1756-62.
41. Bourcier R, Détraz L, Serfaty JM, Delasalle BG, Mirza M, Derraz I, et al. MRI Interscanner Agreement of the Association between the Susceptibility Vessel Sign and Histologic Composition of Thrombi. *J Neuroimaging.* 2017;27(6):577-82.
42. Chung J, Park SH, Kim N, Kim W, Park JH, Ko Y, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging. *J Am Heart Assoc [Internet].* 11 août 2014 [cité 22 févr 2021];3(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310410/>
43. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke.* 2017;48(8):2206-10.
44. Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förchler A, Prothmann S, Kreiser K, Zimmer C, et al. The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clin Neuroradiol.* juin 2016;26(2):189-97.
45. Cho K-H, Kim JS, Kwon SU, Cho A-H, Kang D-W. Significance of susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. *Stroke.* nov 2005;36(11):2379-83.

46. Kang D-W, Jeong H-G, Kim DY, Yang W, Lee S-H. Prediction of Stroke Subtype and Recanalization Using Susceptibility Vessel Sign on Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2017;48(6):1554-9.
47. Janot K, Oliveira TR, Fromont-Hankard G, Annan M, Filipiak I, Barantin L, et al. Quantitative estimation of thrombus-erythrocytes using MRI. A phantom study with clot analogs and analysis by statistic regression models. *J Neurointerv Surg*. févr 2020;12(2):181-5.
48. Manning N, Campbell B, Oxley T, Chapot R. Acute Ischemic Stroke Time, Penumbra, and Reperfusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 7 janv 2014;45.
49. Kim HS, Lee DH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Progression of middle cerebral artery susceptibility sign on T2*-weighted images: its effect on recanalization and clinical outcome after thrombolysis. *AJR Am J Roentgenol*. déc 2006;187(6):W650-657.
50. Choi MH, Park GH, Lee JS, Lee SE, Lee S-J, Kim J-H, et al. Erythrocyte Fraction Within Retrieved Thrombi Contributes to Thrombolytic Response in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. mars 2018;49(3):652-9.
51. Shin JW, Jeong HS, Kwon H-J, Song KS, Kim J. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197492.
52. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, et al. The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR Am J Neuroradiol*. avr 2012;33(4):643-8.
53. Hashimoto T, Hayakawa M, Funatsu N, Yamagami H, Satow T, Takahashi JC, et al. Histopathologic Analysis of Retrieved Thrombi Associated With Successful Reperfusion After Acute Stroke Thrombectomy. *Stroke*. 2016;47(12):3035-7.
54. Fereidoonzhad B, Dwivedi A, Johnson S, McCarthy R, McGarry P. Blood clot fracture properties are dependent on red blood cell and fibrin content. *Acta Biomaterialia* [Internet]. 31 mars 2021 [cité 19 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706121002026>
55. Tutwiler V, Singh J, Litvinov RI, Bassani JL, Purohit PK, Weisel JW. Rupture of blood clots: Mechanics and pathophysiology. *Sci Adv*. août 2020;6(35):eabc0496.
56. Schellinger PD, Chalela JA, Kang D-W, Latour LL, Warach S. Diagnostic and prognostic value of early MR Imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged <3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol*. mars 2005;26(3):618-24.
57. Flacke S, Urbach H, Keller E, Träber F, Hartmann A, Textor J, et al. Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology*. mai 2000;215(2):476-82.
58. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Watanabe M, Iwanaga T, Aoki J. M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Stroke*. sept 2009;40(9):3130-2.
59. Kimura K, Sakamoto Y, Aoki J, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T. Clinical and MRI Predictors of No Early Recanalization Within 1 Hour After Tissue-Type Plasminogen Activator Administration. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 25 août 2011;42:3150-5.
60. Soize S, Batista AL, Rodriguez Regent C, Trystram D, Tisserand M, Turc G, et al. Susceptibility vessel sign on T2* magnetic resonance imaging and recanalization results of mechanical thrombectomy with stent retrievers: a multicentre cohort study. *Eur J Neurol*. juin 2015;22(6):967-72.

61. Darcourt J, Withayasuk P, Vukasinovic I, Michelozzi C, Bellanger G, Guenego A, et al. Predictive Value of Susceptibility Vessel Sign for Arterial Recanalization and Clinical Improvement in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(2):512-5.
62. Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, Dumas-Duport B, Lintia-Gaultier A, Papagiannaki C, et al. Susceptibility Vessel Sign on MRI Predicts Favorable Clinical Outcome in Patients with Anterior Circulation Acute Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2015;36(12):2346-53.
63. Bourcier R, Hassen WB, Soize S, Roux P, Labreuche J, Kyheng M, et al. Susceptibility vessel sign on MRI predicts better clinical outcome in patients with anterior circulation acute stroke treated with stent retriever as first-line strategy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(4):328-33.
64. Bourcier R, Mazighi M, Labreuche J, Fahed R, Blanc R, Gory B, et al. Susceptibility Vessel Sign in the ASTER Trial: Higher Recanalization Rate and More Favourable Clinical Outcome after First Line Stent Retriever Compared to Contact Aspiration. *J Stroke*. mai 2018;20(2):268-76.
65. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Subramaniam S, Sylaja PN, Krol A, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke*. nov 2008;3(4):230-6.
66. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. juin 2011;42(6):1775-7.
67. Gralla J, Burkhardt M, Schroth G, El-Koussy M, Reinert M, Nedeltchev K, et al. Occlusion length is a crucial determinant of efficiency and complication rate in thrombectomy for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 2008;29(2):247-52.
68. Soize S, Barbe C, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Pierot L. Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever. *Neuroradiology*. août 2013;55(8):977-87.
69. Chaptal T, Le Bars E, de Champfleury NM, Costalat V, Bonafé A. Stratégies et résultats de la segmentation volumique lésionnelle de l'AVC en IRM. *Journal of Neuroradiology*. 1 mars 2016;43(2):115-6.
70. Yamamoto N, Satomi J, Harada M, Izumi Y, Nagahiro S, Kaji R. Is the Susceptibility Vessel Sign on 3-Tesla Magnetic Resonance T2*-Weighted Imaging a Useful Tool to Predict Recanalization in Intravenous Tissue Plasminogen Activator? *Clinical Neuroradiology*. 18 déc 2014;26.
71. Janot K, Zhu F, Kerleroux B, Boulouis G, Shotar E, Premat K, et al. « Adaptive endovascular strategy to the CloT MRI in large intracranial vessel occlusion » (VECTOR): Study protocol of a randomized control trial. *J Neuroradiol*. sept 2020;47(5):382-5.
72. Bourcier R, Duchmann Z, Sgreccia A, Desal H, Carità G, Desilles JP, et al. Diagnostic Performances of the Susceptibility Vessel Sign on MRI for the Prediction of Macroscopic Thrombi Features in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. nov 2020;29(11):105245.
73. Bourcier R, Legrand L, Soize S, Labreuche J, Beaumont M, Desal H, et al. Validation of overestimation ratio and TL-SVS as imaging biomarker of cardioembolic stroke and time from onset to MRI. *Eur Radiol*. mai 2019;29(5):2624-31.
74. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Time-dependent organic changes of intravenous thrombi in stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Forensic Sci Int*. 25 févr 2010;195(1-3):143-7.
75. Wixom RL, Prutkin L, Munro HN. Hemosiderin: nature, formation, and significance. *Int Rev Exp Pathol*. 1980;22:193-225.

76. Marta-Enguita J, Navarro-Oviedo M, Muñoz R, Olier-Arenas J, Zalba G, Lecumberri R, et al. Inside the Thrombus: Association of Hemostatic Parameters With Outcomes in Large Vessel Stroke Patients. *Front Neurol* [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2021];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.599498/full>
77. Rao DS, Goldin JG, Fishbein MC. Determinants of plaque instability in atherosclerotic vascular disease. *Cardiovasc Pathol*. déc 2005;14(6):285-93.
78. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 11 déc 2003;349(24):2316-25.
79. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 31 mai 2005;111(21):2768-75.
80. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, et al. The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR Am J Neuroradiol*. avr 2012;33(4):643-8.
81. Weafer FM, Duffy S, Machado I, Gunning G, Mordasini P, Roche E, et al. Characterization of strut indentation during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke clot analogs. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 1 sept 2019;11(9):891-7.
82. Fereidoonzhad B, Dwivedi A, Johnson S, McCarthy R, McGarry P. Blood clot fracture properties are dependent on red blood cell and fibrin content. *bioRxiv*. 5 oct 2020;2020.10.05.326165.
83. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, 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*. 2018;8(1):39-49.
84. Benson JC, Fitzgerald ST, Kadirvel R, Johnson C, Dai D, Karen D, et al. Clot permeability and histopathology: is a clot's perviousness on CT imaging correlated with its histologic composition? *J Neurointerv Surg*. janv 2020;12(1):38-42.
85. Santos EMM, Dankbaar JW, Treurniet KM, Horsch AD, Roos YB, Kappelle LJ, et al. Permeable Thrombi Are Associated With Higher Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment Success in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. août 2016;47(8):2058-65.
86. Yoo AJ, Andersson T. Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Challenges to Procedural Success. *J Stroke*. mai 2017;19(2):121-30.
87. Horie N, Shobayashi K, Morofuji Y, Sadakata E, Iki Y, Matsunaga Y, et al. Impact of Mechanical Thrombectomy Device on Thrombus Histology in Acute Embolic Stroke. *World Neurosurg*. déc 2019;132:e418-22.
88. Avc aux urgences [Internet]. [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/costephilippe/avc-aux-urgences>
89. Ghandehari K, Rezvani MR, Shakeri MT, Mohammadifard M, Ehsanbakhsh A, Mohammadifard M, et al. Inter-rater reliability of modified Alberta Stroke program early computerized tomography score in patients with brain infarction. *J Res Med Sci*. oct 2011;16(10):1326-31.
90. *Journal of Stroke* [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.j-stroke.org/journal/Figure.php?xn=jos-16-131.xml&id=F4-jos-16-131>

AUTEUR : Nom : MATÉOS

Prénom : Marjorie

Date de soutenance : 21 Juin 2021

Titre de la thèse : Étude en IRM de 203 thrombus responsables d'AVC ischémiques : corrélations radio-histologiques

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Imagerie

DES + spécialité : DES de radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : AVC, thrombus, histologie, IRM, susceptibilité magnétique

Résumé :

Objectif : L'objectif de notre travail est d'étudier l'effet des paramètres techniques, biologiques et cliniques sur la capacité de l'imagerie de susceptibilité lors de l'IRM pré-thérapeutique à prédire (a) la concentration en globules rouges déterminée histologiquement au sein de thrombus issus de thrombectomie mécanique, (b) leur étiologie et (c) le pronostic.

Méthode : Nous avons collecté de manière prospective 203 thrombus d'AVC issus de thrombectomies réalisées au CHRU de Lille entre juillet 2017 et août 2019 pour lesquels une IRM pré-geste avait été réalisée. Nous avons relevé les données cliniques (facteurs de risque vasculaire, étiologie, score NIHSS et pronostic), biologiques (numération formule sanguine, bilan de coagulation), temporels (délai écoulé avant l'imagerie), histologiques (notamment concentration en globules rouges) et radiologiques (paramètres techniques, artefact de susceptibilité magnétique, recanalisation). Nous nous sommes particulièrement intéressés aux caractéristiques IRM du thrombus telles que décrites dans la littérature : *Susceptibility Vessel Sign*, *Overestimation Ratio* et *Two-Layered-SVS*, à partir desquelles nous avons créé un score IRM.

Résultats : Le score IRM était significativement associé à la catégorie de concentration en globules rouges ($p < 0,001$) mais cette association n'était pas suffisamment forte pour une utilisation en routine clinique (AUC à 0,64 pour la prédiction de thrombus riche en globules rouges). Nous avons créé un score mixte radio-clinique en y intégrant des paramètres également associés à la composition du thrombus : l'hypertension artérielle et l'hémoglobine. Ce score mixte améliorait la prédiction de thrombus riche en globules rouges (AUC à 0,69). Par ailleurs l'histologie, le score IRM et le score mixte radio-clinique ne permettaient pas de prédire l'étiologie (AUC à 0,67, 0,54 et 0,57 respectivement pour prédire l'origine athéromateuse). Enfin, nous avons montré que la concentration en globules rouges en histologie et le score mixte radio-clinique étaient associés à un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois ($p = 0,03$ et $p < 0,001$).

Conclusion : L'approche de la concentration en globules rouges du thrombus par l'imagerie est imparfaite dans un contexte multicentrique, mais il est possible de l'améliorer modestement en y associant des paramètres cliniques et biologiques sanguins.

Composition du Jury :

Président : Pr Jean-Pierre PRUVO

Asseseurs : Pr Xavier LECLERC, Pr Sophie SUSEN, Dr Barbara CASOLLA

Directeur de thèse : Dr Grégory KUCHCINSKI

