



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Rôle des collatérales dans la survie de la pénombre ischémique après accident vasculaire cérébral

Messe, Maria Irena

How to cite

MESSE, Maria Irena. Rôle des collatérales dans la survie de la pénombre ischémique après accident vasculaire cérébral. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:178746

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:178746>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:178746](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:178746)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique
Département des Neurosciences Cliniques
Service de Neurologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Emmanuel CARRERA
Co-directeur : Professeur Andreas KLEINSCHMIDT

**" RÔLE DES COLLATÉRALES DANS LA SURVIE DE LA PÉNOMBRE ISCHEMIQUE
APRÈS ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Maria Irena MESSE
de

Pologne

Thèse n° 11233

Genève

2024

TABLE DES MATIERES

1. DÉCLARATIONS	3
2. RÉSUMÉ	4
3. INTRODUCTION	5
A. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	5
A.1. Impact et épidémiologie	5
A.2. Types d'AVC	5
A.3. AVC ischémiques : facteurs de risque et étiologies	6
B. CONCEPT DE PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE	8
B.1. Imagerie de la pénombre	8
C. COLLATERALES	13
C.1. Anatomie des collatérales	13
C.2. Pathophysiologie	15
C.3. Évaluation des collatérales	15
4. RAISONNEMENT CLINIQUE	21
5. PATIENTS ET METHODES	22
A. PATIENTS	22
B. METHODES	22
B.1. Bilan de base de l'AVC ischémique aigu	22
B.2. Scores Cliniques	23
B.3. Acquisition de l'imagerie	23
B.4. Occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre	24
B.5. Pénombre ischémique	24
B.6. Collatérales	25
B.7. Analyse statistique	25
6. RESULTATS	27
A. Caractéristiques des patients	27
B. Caractéristiques des patients avec mauvaises (TAN 0-1) et bonnes collatérales (TAN 2-3)	27
C. Association entre l'état des collatérales et le statut clinique à 3 mois	32
D. Association entre les caractéristiques des patients et le statut clinique à 3 mois	32
7. DISCUSSION	35
A. Rappel de l'importance de l'AVC	35
B. Rappel du raisonnement clinique	35
C. Caractéristiques des patients	35
D. Association entre statut des collatérales et pénombre	37
E. Association entre statut des collatérales en phase aiguë et statut clinique à 3 mois.	38
F. Points forts	39
G. Points faibles	40
8. CONCLUSION	40
9. BIBLIOGRAPHIE	41

1. DÉCLARATIONS

FINANCEMENT : Maria Messe a été soutenue par une bourse de la Fondation Henriette-Meyer pour l'année 2019.

CONFLITS D'INTÉRÊT : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RECONNAISSANCE : Personne.

REMERCIEMENTS : Je remercie le Professeur Emmanuel Carrera pour son engagement remarquable dans l'encadrement de cette thèse et ses enseignements méthodologiques.

Je remercie le Professeur Andreas Kleinschmidt pour sa bienveillance et ses commentaires enrichissants tout au long de ce projet.

Je remercie mon époux Romain pour son soutien indéfectible.

2. RÉSUMÉ

L'accident vasculaire cérébral (AVC) reste la première cause de handicap acquis dans les pays industrialisés, entraînant des conséquences majeures pour les patients, leur famille et la société. Récemment, des progrès significatifs ont été réalisés dans le traitement de l'AVC ischémique en phase aiguë. Actuellement, aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), 38 % des patients souffrant d'AVC ischémique sont traités par voie intraveineuse (thrombolyse) ou par voie endovasculaire (thrombectomie ou thrombo-aspiration). De manière générale, un temps réduit entre le début des symptômes et le traitement est un facteur de bon pronostic. Cependant, malgré une prise en charge précoce, on observe une variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement. Cette variabilité dépend de la sévérité de l'hypoperfusion du parenchyme cérébral en phase aiguë qui peut être différente d'un patient à l'autre pour un même site d'occlusion artériel. Ainsi, on peut observer des volumes variables de tissu définitivement infarcté (« core ischémique ») et de tissu moins sévèrement ischémié mais pouvant potentiellement éviter un infarctissement si reperfusé suffisamment tôt (« pénombre ischémique »). Afin de proposer une stratégie propre à chaque patient, il est indispensable d'identifier les facteurs déterminant la variabilité de l'hypoperfusion en phase aiguë de l'AVC.

Dans le présent travail, nous allons nous focaliser sur l'étude des vaisseaux collatéraux dans le maintien d'une perfusion adéquate dans le territoire hypoperfusé et leur importance pour prédire le pronostic clinique à trois mois. Notre hypothèse est que les vaisseaux collatéraux maintiennent une perfusion cérébrale suffisante pour limiter les conséquences cliniques de l'AVC.

Méthodologiquement, nous avons analysé rétrospectivement les données des patients victimes d'AVC ischémique traités aux HUG par thrombectomie en 2018 et 2019. Nous avons inclus tous les patients présentant une occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre dans la circulation antérieure visualisée sur le CT scanner avec séquences angiographiques (angioCT). Pour mieux comprendre le rôle des collatérales dans la survie de la pénombre ischémique, nous avons comparé l'intégrité des collatérales visualisées sur l'angioCT et les zones d'hypoperfusion sur le CT de perfusion réalisé en phase aiguë. Le statut des collatérales a ensuite été comparé avec le statut clinique à 3 mois.

Dans ce travail incluant 145 patients, nous avons pu démontrer que les volumes de pénombre et de core ischémiques sont moins étendus chez les patients avec une bonne collatéralisation. La présence de collatérales robustes est associée à un meilleur pronostic clinique à 3 mois post-AVC.

Notre étude souligne l'importance de la circulation collatérale dans le maintien d'un tissu cérébral viable dans la phase aiguë d'un AVC ischémique. La présence de collatérales suffisantes est associée à un statut clinique favorable à 3 mois.

3. INTRODUCTION

A. Accident vasculaire cérébral

A.1. Impact et épidémiologie

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie fréquente avec un impact majeur en terme de santé publique. En Suisse, on estime à plus de 16'000 le nombre de patients victimes d'AVC chaque année. Dans les pays industrialisés, l'AVC est la deuxième cause de décès et la première cause d'invalidité¹. Au cours de sa vie, une personne sur quatre sera victime d'un AVC. Il est estimé que le risque global d'AVC au cours de la vie à partir de l'âge de 25 ans est en augmentation, évalué à 22,8% en 1990 et à 24,9% en 2016². Cette augmentation du risque d'AVC ischémique est supérieure à celle du risque d'AVC hémorragique³. Le traitement aigu de l'AVC ischémique (thrombolyse intraveineuse et/ou thrombectomie endovasculaire) diminue significativement la mortalité et la sévérité du handicap à long terme⁴. Néanmoins, seuls les patients se présentant rapidement après le début des symptômes, c'est à dire dans « la fenêtre thérapeutique », peuvent bénéficier d'un traitement de la phase aiguë². En effet, une prise en charge trop tardive expose le patient à un risque hémorragique plus élevé.

Notre travail vise à déterminer si une circulation collatérale développée peut permettre de maintenir une perfusion suffisante dans le territoire ischémié. La connaissance issue de ce travail peut apporter des arguments permettant de traiter des patients au-delà de la fenêtre thérapeutique, si les collatérales permettent de maintenir une perfusion cérébrale suffisante.

A.2. Types d'AVC

Un AVC (ou « Stroke » en anglais) est défini comme un déficit neurologique aigu attribué à une atteinte vasculaire focale du système nerveux central, qui comprend le cerveau, la rétine et la moelle épinière⁵.

On peut distinguer différents types d'AVC⁶ :

a) les AVC ischémiques surviennent après occlusion d'une artère intracérébrale. Ils constituent le principal type d'AVC (80%). C'est dans cette population que nous allons étudier l'intérêt des collatérales⁷. Les occlusions proximales (« large vessel occlusion » (LVO)) concernent les artères intracérébrales dans leur segment proximal. Les facteurs de risque et les étiologies des AVC ischémiques sont développés dans un paragraphe spécifique (A.3).

b) les AVC hémorragiques résultent de la rupture d'une artériole de Duret. Ils représentent 15% des AVC environ⁸. La cause la plus fréquente d'AVC hémorragique est l'hypertension artérielle. L'hémorragie survient le plus souvent au niveau des artérioles perforantes. La localisation de la vasculopathie hypertensive est principalement « profonde », atteignant les

noyaux gris centraux, le cervelet, le thalamus et le pont. La deuxième cause d'AVC hémorragique est l'angiopathie amyloïde, liée à un dépôt d'amyloïde dans les parois des vaisseaux. Dans ce cas, la localisation est principalement lobaire et postérieure, pouvant être accompagnée d'une hémorragie sous-arachnoïdienne. Moins fréquemment, les AVC hémorragiques peuvent être liés à la rupture de malformations artérioveineuses ou d'anévrismes mycotiques, à un syndrome de vasoconstriction réversible cérébral, à un syndrome de reperfusion, à la transformation hémorragique d'un AVC ischémique, à une thrombose veineuse cérébrale, à une tumeur cérébrale primaire ou métastatique ou finalement secondaire à une vasculite cérébrale ⁹.

c) Les hémorragies sous arachnoïdiennes (HSA) (5% de tous les AVC) sont liées à l'irruption de sang dans l'espace sous-arachnoïdien. Moins fréquentes que les AVC ischémiques ou hémorragiques, les HSA sont le plus fréquemment liées à un traumatisme ou à la rupture d'un anévrisme intracrânien ¹⁰.

A.3. AVC ischémiques : facteurs de risque et étiologies

Facteurs de risque de l'AVC ischémique

Les facteurs de risque de l'AVC ischémique sont les mêmes que les facteurs de risque de la pathologie coronarienne à savoir l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabagisme¹¹.

Au-delà de ces facteurs de risque cardiovasculaires bien connus, des études récentes ont mis en évidence d'autres facteurs de risque d'AVC comme le stress ou l'inactivité physique ¹². De manière générale, il est important d'insister sur le fait que 90% des AVC ischémiques peuvent être attribués à des facteurs de risque modifiables ¹³. Les AVC d'origine génétique, indépendants des facteurs de risque cardiovasculaires décrits ci-dessus, sont rares ¹⁴.

Étiologies de l'AVC ischémique

Les étiologies des AVC ischémiques sont les suivantes :

A) Athéro-embolique (20-30% des AVC ischémiques). Les plaques d'athérome siègent principalement au niveau de artères pré-cérébrales de gros calibres, c'est-à-dire : les artères carotides communes, les artères carotides internes, les artères vertébrales et la crosse aortique ¹⁵.

B) Cardio-embolique (30% des AVC ischémiques). La source embolique se trouve au niveau cardiaque. Les causes cardio-emboliques incluent la présence de thrombus intraventriculaire ou intraauriculaire, d'une endocardite ou d'une fibrillation auriculaire (FA) ⁶, cette dernière pouvant favoriser la formation de thrombus intraauriculaires. La FA représente le trouble du rythme cardiaque emboligène le plus fréquent. Les AVC liés à une FA ont tendance à provoquer

des atteintes plus sévères et plus invalidantes que les AVC liés à d'autres origines ¹⁶. Le Foramen Ovale Perméable (FOP) est reconnu comme une potentielle cause cardio-embolique chez le sujet jeune.

C) Maladie des petits vaisseaux (20% des AVC ischémiques). Une atteinte des artérioles sous corticales provoque des infarctus de petite taille. Les modifications de la structure de l'endothélium artériel, des couches sous-intimales et de la média sont principalement liées à l'hypertension artérielle. On observe également des modifications de la physiologie artériolaire avec modification de leur contractilité, de leur élasticité et de leur résistance au flux sanguin ¹⁷. Les « micro-AVC », provoqués par l'atteinte artériolaire, ne sont pas toujours révélés par un trouble neurologique focal, mais peuvent mener à des troubles cognitifs en cas de répétition (concept de « démence vasculaire ») ¹⁸.

D) Athérosclérose intracrânienne (5% des AVC ischémiques). A l'origine d'un nombre important d'AVC dans la population d'origine asiatique et africaine. En revanche, chez le patient caucasien, les sténoses artérielles intracrâniennes in situ sont plus rares ¹⁹.

E) Autres causes. Chez le patient jeune (<60 ans), la dissection d'une artère cervicale (carotide ou vertébrale) est l'une des causes les plus fréquentes d'AVC. La dissection artérielle carotidienne ou vertébrale peut être à l'origine d'une embolie entraînant une occlusion distale. Une inflammation artérielle (vasculite) ⁵ peut également provoquer un AVC (**Tableau 1**).

Tableau 1. Causes d'AVC ischémique

Causes fréquentes	Causes rares
Athérosclérose : <ul style="list-style-type: none"> • Carotidienne • Vertébrale • Crosse aortique 	Dissection artérielle : <ul style="list-style-type: none"> • Carotidienne • Vertébrale • Intracrânienne
Cardio-embolique : <ul style="list-style-type: none"> • Fibrillation auriculaire • Akinésie cardiaque segmentaire • Foramen ovale perméable • Endocardite 	Vasculite : <ul style="list-style-type: none"> • Isolée du système nerveux central • Artérite giganto-cellulaire • Artérite liée à une infection systémique
Maladie des petits vaisseaux	Etat hypercoagulable : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome des anticorps antiphospholipides • Syndrome de Trousseau • Polycythemia vera, myelome multiple
Athérosclérose intracrânienne	Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> • Cocaïne • Héroïne

B. Concept de pénombre ischémique

Le concept de la pénombre ischémique a été abordé pour la première fois dans les années 1970 par l'étude de la perfusion du cortex cérébral chez le babouin ²⁰. En aval de l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM), une partie du territoire cérébral hypoperfusé présentait une perte de fonction électrique avec absence de potentiels évoqués somesthésiques, mais sans libération de potassium que l'on retrouve typiquement lors de la mort cellulaire. Ce tissu fonctionnellement silencieux peut échapper à la nécrose tissulaire si le flux sanguin est restauré suffisamment tôt. Ce tissu, encore viable, a été nommé « pénombre ischémique » par Astrup et al en 1977²¹. Depuis lors, la pénombre est devenue la principale cible des traitements de reperfusion en phase aiguë car la restauration de la fonction neurologique chez le patient dépend de son « sauvetage ». En revanche, si une reperfusion aiguë n'a pas lieu, l'ensemble du tissu pénobral est à risque d'évoluer vers l'infarctus définitif. Le « core ischémique » représente le tissu cérébral si sévèrement hypoperfusé que même une reperfusion rapide ne permet pas de le sauver. L'irréversibilité des changements neurophysiologiques dans le core ischémique est la principale caractéristique qui différencie le core de la pénombre ischémique ²¹.

Chez l'homme, la pénombre a été documentée en 1999 dans une série d'études utilisant le Positron Emission Tomography (PET) réalisés 5 à 18 heures après AVC ischémique ⁴. D'après les études chez l'homme et le primate, le seuil dit « pénobral » (« penumbral threshold »), différenciant le tissu à risque du tissu sain, peut être défini par une valeur de flux sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow (CBF)) de 20ml/100g/min²². Le CBF au-dessous duquel le tissu cérébral est à risque de provoquer des lésions irréversibles (« core threshold ») est estimé à 10ml/100g/min ²².

B. 1. Imagerie de la pénombre

Actuellement, plusieurs techniques d'imagerie non invasives (imagerie par résonance magnétique et scanner de perfusion) sont disponibles pour établir la sévérité de l'hypoperfusion lors d'un AVC ischémique, chacune ayant leurs avantages et leurs inconvénients. D'autres techniques comme le PET ou le Single Photon Emission Tomography – Computed Tomography (SPECT) permettent également de visualiser la perfusion cérébrale mais sont d'accès limité et ne sont pas utilisées en routine clinique.

Le Scanner cérébral (Computed Tomography (CT) ou tomodensitométrie)

En phase aiguë, le CT a l'avantage d'être facile d'accès dans la plupart des services d'urgences. Il n'est pas nécessaire de « préparer » spécifiquement le patient (contrairement à l'IRM et l'obligation de proscrire tout objet ferromagnétique). La première séquence réalisée chez un patient suspect d'AVC ischémique est un CT natif. Cet examen permet d'exclure une hémorragie

intracrânienne qui se présente sous forme d'hyperdensité ²³. Cependant, le CT natif ne permet pas de déterminer la sévérité de l'ischémie cérébrale et d'évaluer le volume des différents compartiments ischémiques (core et pénombre ischémiques). Ces informations peuvent être obtenues à l'aide du CT de perfusion (CTP) qui nécessite l'injection de produit de contraste iodé, qui permet de mesurer la courbe de concentration du produit injecté dans le tissu cérébral. En pratique clinique, la sévérité de l'hypoperfusion est présentée sous forme de différentes cartes de perfusion, représentant le flux sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow (CBF)), le volume sanguin cérébral (Cerebral Blood Volume (CBV)), le temps de transit moyen (Mean Transit Time (MTT)) et le temps jusqu'au pic de la courbe de concentration (Tmax)) ²⁴. Ces paramètres sont utilisés pour définir les seuils de pénombre et de core ischémiques en fonction de la sévérité de l'hypoperfusion. (**Tableau 2 ; Figure 1**). A partir de ces données peut être également identifié le volume du *mismatch*, c'est-à-dire le volume de tissu cérébral ischémié encore viable (pénombre) mais non irréversiblement ischémié (core). L'évaluation du « mismatch » permet de mieux évaluer le risque/bénéfice d'un traitement de reperfusion en phase aiguë.

Tableau 2. Paramètres du CT de perfusion en fonction de la sévérité de l'hypoperfusion

	Tmax	MTT	CBF	CBV
Core ischémique	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
Pénombre ischémique	↑	↑↑	↓	↑
AIT	↑	↑	normal	↑

Légende : Tmax- temps jusqu'au pic de la courbe de concentration, MTT- temps de transit moyen, CBF- flux sanguin cérébral, CBV- volume sanguin cérébral, AIT- accident ischémique transitoire.

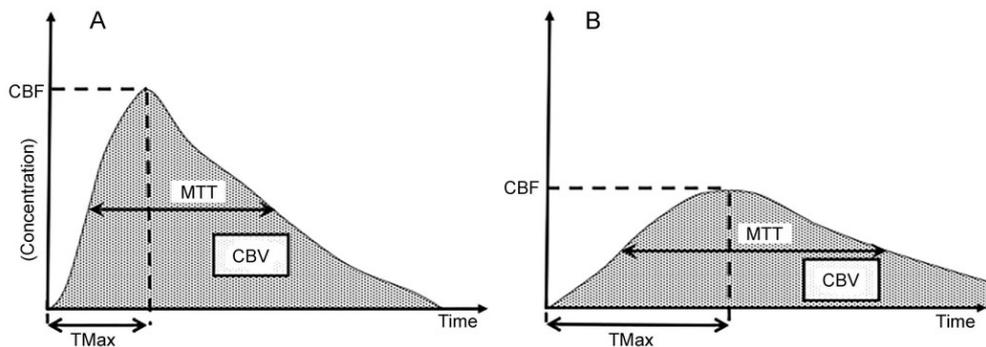


Figure 1. Courbes de perfusion dans le tissu cérébral (A) normalement perfusé et (B) tissu cérébral hypoperfusé. Dans le tissu hypoperfusé, le MTT et le T_{max} sont augmentés, tandis que le CBF est diminué. Selon la gravité de l'ischémie, le CBV peut être diminué (core ischémique), inchangé ou augmenté (pénombre ischémique). Carrera et al, Neurology 2017 ²⁴

Plusieurs logiciels sont disponibles pour produire les cartes de perfusion ²⁵(RAPID, Syngo.via, IntelliSpace Portal, Cercare Perfusion, RealNow, Viz CTP, e-CTP). Aux HUG, nous utilisons le logiciel RAPID (« ischemiaview »). Cet outil est facilement utilisable par les cliniciens, radiologues et neurologues notamment. Ce logiciel permet de déterminer les compartiments suivants lors de l'AVC ischémique aigu ^{26, 25} :

Hypoperfusion. Volume de tissu cérébral avec T_{max} > 6 secondes. Ce volume représente la zone d'hypoperfusion totale du tissu cérébral (comprenant le core ischémique et la pénombre).

Core ischémique. Volume de tissu cérébral présentant un CBF < 30% par rapport à l'hémisphère controlatéral. Le seuil d'hypoperfusion est stable au cours du temps alors que le seuil du core augmente avec la durée de l'ischémie (**Figure 2**)

Mismatch volume. Volume de tissu cérébral présentant un T_{max} > 6 secondes mais un CBF > 30% par rapport à l'hémisphère controlatéral. On peut également considérer mismatch ratio comme le rapport entre le volume de tissu avec un T_{max} > 6 secondes et le volume présentant un CBF < 30% par rapport à l'hémisphère controlatéral.

Mismatch profil favorable. Profil chez les patients avec un core ischémique < 70 ml, un mismatch ratio > 1.8 et un mismatch volume > 15 ml.

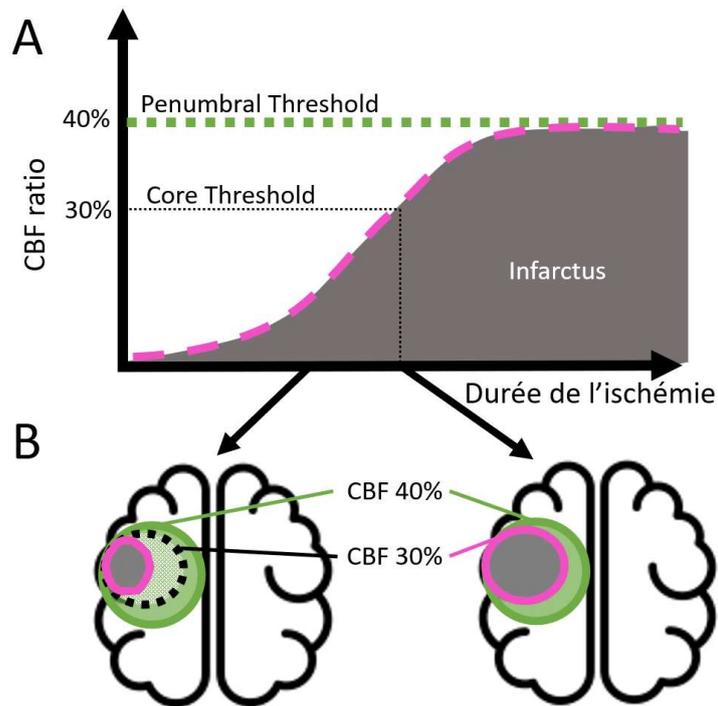


Figure 2. Seuils du core ischémique « core threshold » et de la pénombre ischémique « penumbral threshold » en fonction de la durée de l'ischémie. (A) Seuil du core ischémique en fonction de la durée de l'occlusion du vaisseau (ligne rose en pointillés). Le seuil de la pénombre ischémique est constant dans le temps (ligne verte en pointillés). (B) Seuil du core ischémique avec durée d'occlusion courte (à gauche) et plus longue (à droite). Carrera et al, Neurology 2022 ²⁷

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

En phase aiguë de l'AVC, l'IRM est supérieure au CT si l'on considère ses performances pour visualiser la lésion ischémique, notamment dans la circulation vertébrobasilaire ²⁸. Cependant, cet examen n'est pas toujours disponible et la préparation du patient pour réaliser cet examen ne permet pas de garantir une prise en charge aussi rapide qu'avec le CT.

L'IRM de phase aiguë combine séquences de diffusion, de perfusion, FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) et angio-IRM. Comparée au CTP, l'IRM de perfusion permet de déterminer le degré d'hypoperfusion avec une meilleure résolution spatiale ²⁹. Actuellement, l'IRM de perfusion est considérée comme la technique de choix pour mesurer la perfusion cérébrale dans la phase aiguë de l'AVC. La méthode Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) est basée sur le même principe que le CTP. L'agent de contraste utilisé pour réaliser l'IRM de perfusion, le gadolinium, remplace l'agent de contraste iodé utilisé pour réaliser le CTP. La chute transitoire de signal sur les séquences T2* est utilisée pour déterminer la courbe de concentration. La séquence « Arterial Spin Labeling » (ASL) est une technique alternative permettant de mesurer la perfusion cérébrale sans

injection de produit de contraste de gadolinium. Cette technique « utilise » le sang comme agent de contraste endogène en le marquant magnétiquement par des impulsions de radiofréquence. Le contraste de perfusion est établi par la différence de magnétisation induite par l'échange de ces spins marqués au niveau du tissu cérébral et une image de contrôle non marquée³⁰. En pratique clinique, cette séquence est peu utilisée du fait du long temps d'acquisition.

Le « core ischémique » est mesuré grâce à la séquence de diffusion (DWI ; Diffusion-Weighted-Imaging). La lésion de diffusion est obtenue grâce à la mesure du "mouvement de diffusion" des molécules d'eau. L'œdème cytotoxique est visualisé par le déplacement de l'eau vers le compartiment intracellulaire. Les lésions en restriction de diffusion sont considérées comme irréversibles.

Médecine nucléaire

La tomographie par émission de positrons (Positron Emission Tomography (PET)) utilise les marqueurs à l'oxygène 15 (PET-15O). Elle est considérée comme la méthode la plus fiable pour détecter la pénombre, car elle permet une mesure quantitative du CBF, du CBV, de l'Oxygen Extraction Fraction (OEF) et du Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (CMRO2)³¹.

La tomographie d'émission mono photonique cérébrale (Single Photon Emission Tomography – Computed Tomography (SPECT)) est une méthode bien établie et fiable pour évaluer le débit sanguin régional (rCBF). Le SPECT utilise les marqueurs comme le technétium-99m-hexaméthylpropylèneamineoxime^(99mTc-HMPAO) et le dimère de technétium-99m-éthylcystéinate^(99mTc-ECD)³².

L'accès aux techniques de médecine nucléaire est limité dans la phase aiguë de l'AVC et il existe toujours des risques liés à l'utilisation de traceurs radioactifs. En conséquent, le SPECT et le PET ne sont pas utilisés dans la pratique clinique.

Le Doppler transcrânien

Le Doppler transcrânien est une technique non invasive qui utilise la mesure des vitesses du flux sanguin cérébral (Cerebral Blood Flow Velocities) dans les artères cérébrales comme approximation du CBF³³. Cette technique, facile d'accès, permet d'obtenir une mesure continue, très utile aux soins intensifs, notamment dans le monitoring des patients souffrant d'hémorragie sous-arachnoïdienne pour la détection de vasospasmes. Le doppler transcrânien permet également d'évaluer la réserve cérébrale à l'aide de l'administration d'acetazolamide ou d'inhalation du CO2, en mesurant les vitesses moyennes au sein des artères cérébrales moyennes

³⁴.

C. COLLATERALES

Les collatérales sont des anastomoses qui relient les artérioles les plus distales dans le cortex cérébral. Les collatérales maintiennent le flux sanguin dans le tissu cérébral hypoperfusé lors d'un accident ischémique cérébral aigu³⁵. Sans ces collatérales, le tissu ischémié mourrait rapidement. L'état des collatérales est un déterminant de l'issue clinique chez les patients victimes d'AVC ischémique.

C.1. Anatomie des collatérales

La circulation collatérale comprend des sources intra- et extra-crâniennes. Dans ce travail, nous allons nous focaliser sur la circulation collatérale intracrânienne³⁶. On peut distinguer les voies collatérales primaires et secondaires. Les collatérales primaires comprennent les artères du cercle de Willis, tandis que l'artère ophtalmique et les vaisseaux leptoméningés constituent les collatérales secondaires²⁹.

Le développement des artères intra- et extra-crâniennes débute au cours de l'embryogénèse. Au 24ème jour de la vie embryologique, l'artère carotide interne est la première artère qui se forme fournissant la totalité du sang nécessaire au cerveau primitif³⁷. Lors du développement de différentes régions cérébrales postérieures (région occipitale, tronc cérébral et cervelet), l'apport sanguin de la carotide interne devient insuffisant, ce qui induit le développement de la circulation postérieure. A ce stade, la circulation postérieure est constituée d'un maillage primitif de réseaux artériels qui proviennent des artères perforantes de l'artère carotide interne et d'anastomoses carotido-vertébrobasilaires. Ces anastomoses régressent lorsque l'artère basilaire et les artères vertébrales deviennent indépendantes de l'artère carotide interne, mais leur persistance n'est pas rare chez l'adulte (par exemple, artère trigéminale). D'autres vestiges courants du développement embryologique sont la fenestration ou la duplication (le plus souvent de l'artère basilaire), l'hypoplasie (typiquement de l'artère communicante postérieure) ou l'agénésie (typiquement de l'artère communicante antérieure)³⁷. Le cercle de Willis a été décrit pour la première fois en 1664 par Willis dans son travail « Cerebri Anatome ». Il le décrit comme un polygone symétrique avec des anastomoses entre les branches des artères carotides internes et des artères vertébrales (donc entre la circulation antérieure et postérieure)³⁸. Il est constitué de deux artères cérébrales antérieures et deux postérieures, une artère communicante antérieure (AComA) et deux artères communicantes postérieures (AComP), qui forment ensemble un polygone. Les variations anatomiques y sont très fréquentes, allant jusqu'à 50% dans certaines populations³⁹. Les variations sont le plus souvent observées dans l'AComP, avec une hypoplasie ou une aplasie unilatérale et bilatérale présentes respectivement chez 20 et 30 % de la population

neurologiquement saine. On note l'absence de l'artère communicante antérieure chez 1% des sujets, l'absence ou l'hypoplasie de l'artère cérébrale antérieure proximale chez 10% des sujets ³⁸.

Le flux sanguin interhémisphérique se fait à travers l'ACoMA et l'inversion du flux dans l'artère cérébrale antérieure proximale, qui fournit, si besoin, un soutien collatéral dans la partie antérieure du cercle de Willis. Les AComP font communiquer la circulation antérieure et postérieure. Le nombre de vaisseaux anastomosés varie selon leur localisation⁴⁰. Ils sont les plus nombreux entre les artères cérébrales moyennes et antérieures et bien moins nombreux entre les artères cérébrales moyennes et postérieures. Ils sont enfin rares entre les artères cérébrales postérieures et antérieures⁴⁰.

Les collatérales leptoméningées et dures communiquent avec les vaisseaux corticaux et renforcent la circulation collatérale ³⁶. Les collatérales leptoméningées sont des artères piales qui sont des branches de connexion entre 2 artères cérébrales majeures alimentant 2 territoires corticaux différents ⁴¹. Elles ont été également décrites pour la 1ère fois par Willis dans son travail « Cerebri Anatomie ». Heubner dans son expérience de 1874 a essayé de délimiter les territoires suppléés par les artères cérébrales moyenne, antérieure et postérieure. De façon inattendue, chez les patients sans anastomoses au niveau du cercle de Willis, l'ensemble du territoire vasculaire hémisphérique (incluant les 3 territoires vasculaires) a été rempli après injection d'une seule artère faisant fortement suspecter la présence d'anastomoses leptoméningées. Les expériences pour confirmer la présence des collatérales leptoméningées se sont poursuivies jusqu'à nos jours avec des études récentes confirmant leur importance ⁴⁰. Du point de vue dynamique, une artère leptoméningée est un vaisseau dans lequel le sang peut circuler dans les deux sens en fonction des besoins hémodynamiques et métaboliques au sein de deux territoires qu'elle relie. Le facteur le plus important pour influencer la direction du flux est la chute de pression entre les deux extrémités du vaisseau ⁴¹.

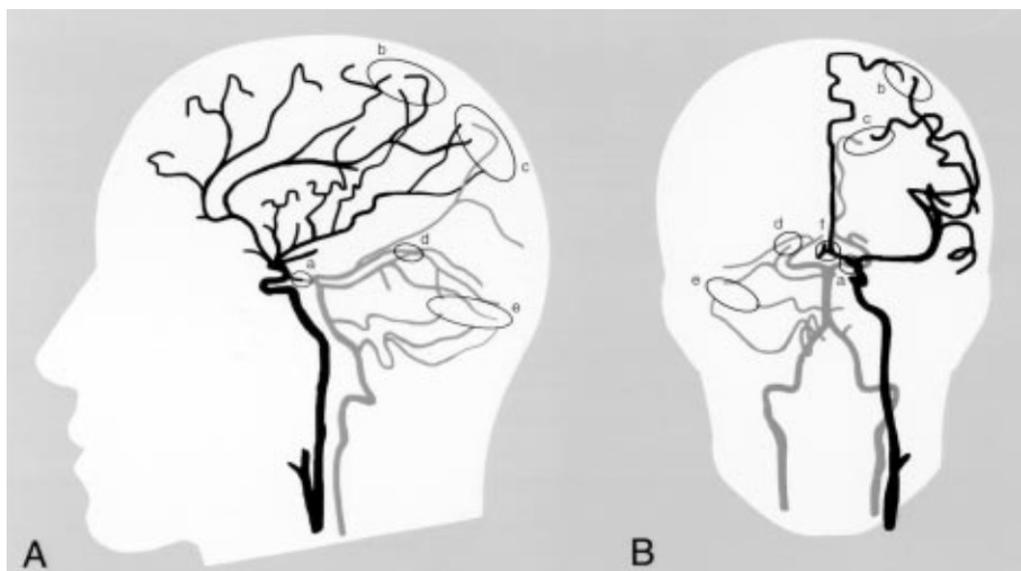


Figure 3 Circulation collatérale artérielle intracrânienne en vue latérale (A) et (B) frontale. On voit l'artère communicante postérieure (a) ; les anastomoses leptoméningées entre les artères cérébrales moyennes et antérieures (b) ; entre les artères cérébrales moyennes et postérieures (c) ; « le plexus tectal » entre les artères cérébrales postérieures et supérieures (d) ; les anastomoses des artères cérébelleuses distales (e) ; et l'artère communicante antérieure (f). Liebeskind et al, *Stroke* 2003.³⁶

C.2. Pathophysiologie

Après un AVC ischémique, la circulation collatérale cérébrale désigne le réseau subsidiaire de canaux vasculaires qui stabilisent le flux sanguin cérébral lorsque les conduits principaux sont défaillants. Le recrutement des collatérales dépend du calibre et de la perméabilité des voies primaires qui peuvent compenser rapidement la diminution du flux sanguin lors de l'occlusion d'une artère. Des collatérales secondaires telles que les anastomoses leptoméningées peuvent être anatomiquement présentes, bien que l'amélioration de la capacité de ces voies alternatives pour le flux sanguin cérébral nécessite probablement un temps de développement. L'ouverture des collatérales dépend probablement de plusieurs mécanismes compensatoires hémodynamiques, métaboliques et neuronaux^{35, 36}.

C.3 Évaluation des collatérales

La circulation collatérale peut être évaluée par différentes techniques et modalités d'imagerie cérébrale. On peut les évaluer par angiographie cérébrale, par angio-CT, par CT de perfusion, par le Doppler transcrânien, angio-IRM ou encore d'autres techniques²⁹ (**Figure 4**).

Technique	Common Findings
Digital subtraction angiography (DSA)	Lateralization of anterior cerebral artery territory Delayed retrograde filling Delayed parenchymal washout
CT angiography (CTA)	Retrograde filling Asymmetrically decreased parenchymal enhancement in territory distal to occlusion
Dynamic CT angiography (dCTA)	Delayed retrograde filling Delayed parenchymal washout
Contrast-enhanced MR angiography (CE MRA)	Retrograde filling Asymmetric enhancement
Time-of-flight MR angiography (TOF MRA)	Signal drop out distal to occlusion from slow flow
Dynamic MR angiography (dMRA)	Delayed retrograde filling Delayed parenchymal washout
FLAIR MRI	Hyperintensity in slow-flowing vessels distal to occlusion
ASL	Hyperintense vessels at edge of infarct from arterial transit artifact (ATA) Shift in perfusion territory on vessel selective ASL

Figure 4. Résumé des techniques d'imagerie les plus utilisées pour visualiser les collatérales avec des résultats les plus pertinents dans le cadre d'un AVC ischémique aigu dû à une occlusion d'un gros vaisseau. Raymond et al, *TMRI* 2017.²⁹

C.3.a. Angiographie cérébrale

L'angiographie cérébrale est la technique permettant la meilleure visualisation des collatérales et est considérée comme « gold standard », bien qu'elle reste un outil invasif. Un cathéter spécial est introduit dans les vaisseaux du cou via l'artère fémorale ou radiale, puis des images angiographiques (généralement obtenues à 2-4 images par seconde) sont acquises pendant l'injection de produit de contraste dans les différentes artères cervicales. Cela permet une visualisation directe de la vascularisation cérébrale pendant les phases artérielles, parenchymateuse et veineuse ⁴².

Bien que l'angiographie cérébrale fournisse de nombreuses informations sur les réseaux collatéraux, elle est longue et invasive, avec des risques (rares) de dissection et d'accident vasculaire cérébral.

L'autre inconvénient est l'acquisition d'images, qui sont obtenues lors de l'injection d'une seule artère, ce qui limite la possibilité de visualiser les collatérales provenant d'autres circulations, par exemple les collatérales de l'artère cérébrale postérieure vers le territoire de l'artère cérébrale moyenne.

En raison de ces limitations, l'angiographie cérébrale n'est généralement utilisée que dans le cadre d'un traitement endovasculaire d'un AVC ischémique aigu ²⁹.

C.3.b. AngioCT

Initialement développé pour visualiser, chez les patients suspects d'AVC, le site de l'occlusion vasculaire, l'angioCT permet également d'évaluer le statut des collatérales ⁴³. L'angioCT des artères cérébrales est moins invasif que l'angiographie cérébrale et de ce fait l'examen le plus répandu pour évaluer les collatérales. Cet examen est également facilement accessible dans la phase aiguë de l'AVC. L'angioCT monophasique permet d'obtenir la visualisation du lit vasculaire de la voûte au vertex après injection de contraste iodé, alors que l'angioCT multiphasique, permet d'obtenir, avec le même bolus de contraste, 2 séries supplémentaires pendant la phase de pic veineux et la phase tardive à la fin du temps veineux. Plusieurs scores, basés sur l'angioCT, permettent de quantifier le statut des collatérales ³⁶:

Miteff score

Le score de Miteff est un score en 3 points (de 1 à 3) qui classe les branches collatérales de l'artère cérébrale moyenne (ACM) par rapport à la scissure de Sylvius (**Figure 5**).

Le score est le suivant :

Score 1 - lorsque l'opacification de contraste est visualisée dans les branches superficielles distales de l'ACM

Score 2 - lorsque les vaisseaux peuvent être visualisés au niveau de la scissure de Sylvius

Score 3 - si les vaisseaux sont reconstitués distalement par rapport à l'occlusion ⁴⁴.

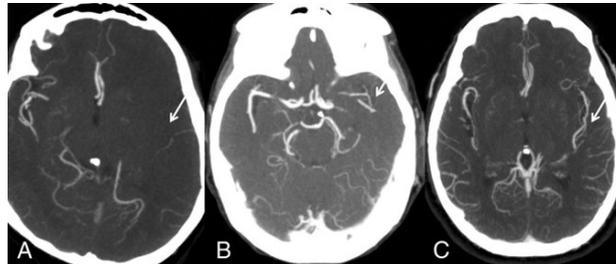


Figure 5. Score Miteff :A-score 1, B- 2, C- 3. Yeo et al., AJNR Am J Neuroradiol 2015 ⁴⁵

Maas score

Le score de Maas est un score en 5 points (de 1 à 5) qui compare la circulation collatérale entre les 2 hémisphères (affecté vs non affecté). Ce score évalue la vascularisation dans la scissure sylvienne.

Le score est le suivant (**Figure 6**):.

Score 1 - aucune opacification des vaisseaux

Score 2 - inférieur à ceux du côté controlatéral

Score 3 - égal à ceux du côté controlatéral

Score 4 - supérieur à ceux du côté controlatéral

Score 5 - exubérant ⁴⁶.

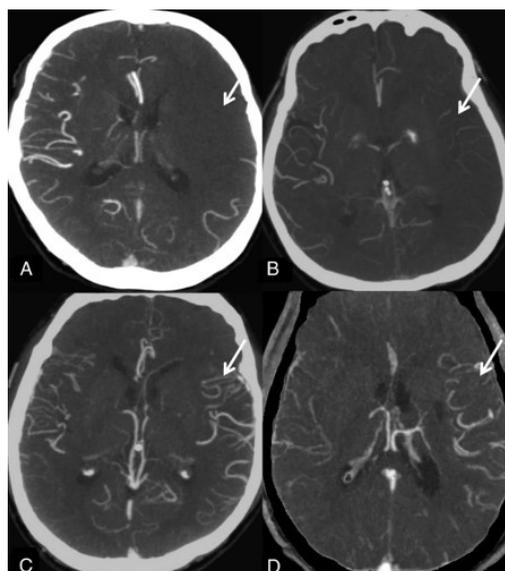


Figure 6. Score Maas: A-1, B-2, Score 3 pas montré sur l'image, C-4, D-5. Yeo et al., AJNR Am J Neuroradiol 2015 ⁴⁵

TAN score

Le score de TAN est un score en 4 points (de 0 à 3), qui compare le remplissage du territoire vasculaire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) entre les 2 hémisphères (affecté vs non affecté).

Le score est le suivant (**Figure 7**):

Score 0 - absence d'apport collatéral dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne affecté

Score 1 - apport collatéral remplissant $\leq 50\%$ mais $> 0\%$ du territoire de l'ACM

Score 2 - apport collatéral remplissant $> 50\%$ mais $< 100\%$ du territoire de l'ACM

Score 3 - apport collatéral remplissant 100% du territoire de l'ACM ⁴⁷.

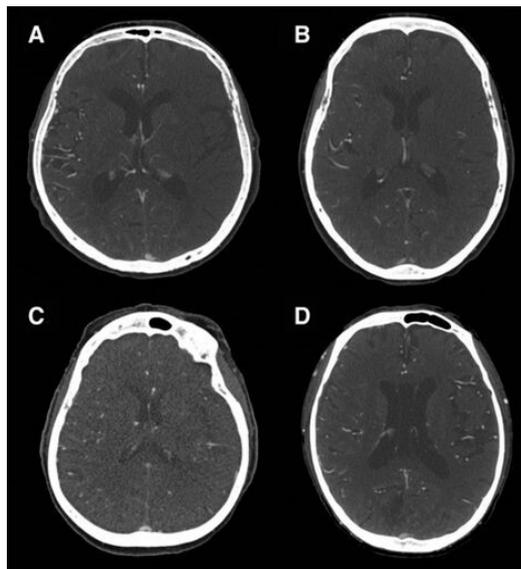


Figure 7. Score TAN: A-0, B-1, C-2, D-3. Berkhemer et al, Stroke 2016 ⁴⁸

Modified TAN score

Le score modifié de TAN est la version simplifiée du score ci-dessus et permet de quantifier les collatérales en score de 2 points (de 1 à 2). (**Figure 8**).

Le score est le suivant :

Score 1 - apport collatéral remplissant $< 50\%$ du territoire de l'ACM affecté

Score 2 - apport collatéral remplissant $> 50\%$ du territoire de l'ACM affecté) ⁴⁵ :

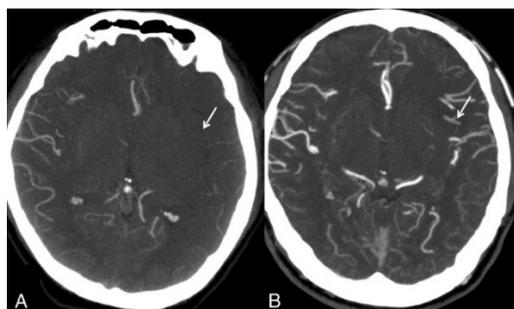


Figure 8. Score TAN modified: A-1, B-2. Yeo et al., AJNR Am J Neuroradiol 2015 ⁴⁵

ASPECTS score

Selon ce score, les collatérales sont évaluées dans les régions du cerveau correspondant au score ASPECTS. Il évalue alors l'étendue de l'opacification de contraste dans les artères distales à l'occlusion dans les différentes parties du territoire vasculaire de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Le score est le suivant (**Figure 9**):

Score 0 - ACM non opacifiée

Score 1 - ACM moins opacifiée par rapport au côté controlatéral

Score 2 - ACM égale ou plus opacifiée par rapport au côté controlatéral dans les 6 régions corticales ASPECTS (M1-6), le caudé, le ruban insulaire, la capsule interne et le noyau lentiforme pour former un score de 0 à 20 ⁴⁹.

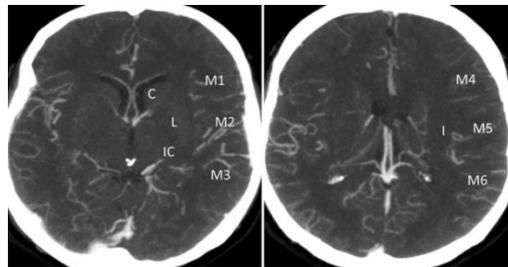


Figure 9. Score ASPECTS: M1-M6 – 6 régions corticales, C- caudé, L- noyau lentiforme, IC- capsule interne, I- ruban insulaire. Yeo et al., *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 ⁴⁵

C.3.c. CT de Perfusion

Grâce au CT de perfusion, le HIR (hypoperfusion intensity ratio) a été défini comme le rapport entre le volume du tissu cérébral avec Tmax > 10 secondes et le Tmax6 (TMax>10/TMax>6 secondes) ⁵⁰. Des études chez les patients souffrant d'AVC aigu ont démontré que le HIR est inversement corrélé à la circulation collatérale^{51, 50}. En d'autres termes plus le HIR est bas, meilleure est la collatéralisation. Une valeur HIR inférieure à 0.4 correspond à une bonne collatéralisation (angioCT, angioIRM) ^{51, 50}.

C.3.d. Doppler Transcrânien

Le Doppler transcrânien permet de visualiser les collatérales au sein des artères du cercle de Willis (les collatérales primaires), et au niveau de l'artère ophtalmique (les collatérales secondaires) ³³. Cette technique est peu onéreuse, facile d'accès pouvant être utilisée au lit du malade.

C.3.e. IRM cérébrale

L'imagerie par l'IRM permet de visualiser les vaisseaux intracrâniens en utilisant deux modalités : l'angio-IRM « classique » avec injection de produit de contraste ⁵² et le « time of flight » TOF-IRM ⁵³. Le TOF-IRM est une technique non invasive, sans injection de produit de contraste, qui permet d'obtenir une image avec différence entre les vaisseaux remplis de sang et les tissus stationnaires en induisant des effets d'afflux sanguin. A noter, que lors d'une occlusion vasculaire aiguë, un débit lent entraîne souvent une perte complète du signal dans les artères distales de l'occlusion et rendant la lecture de collatérales plus délicate.

4. RAISONNEMENT CLINIQUE

Dans ce travail, nous allons étudier l'importance des collatérales dans la phase aiguë de l'AVC.

Nous allons procéder par une démarche en 2 temps :

Dans un premier temps, nous allons comparer le statut des collatérales avec la perfusion cérébrale après un AVC aigu. Notre hypothèse est que la présence de collatérale est associée à un volume de core ischémique (c'est-à-dire la région souffrant d'une hypoperfusion sévère et définitivement infarctée) plus petite.

Dans un deuxième temps, nous allons étudier la relation entre le statut des collatérales en phase aiguë et l'état clinique du patient à 3 mois. Nous postulons ici que les collatérales, en permettant de maintenir la viabilité cérébrale, améliorent le pronostic à 3 mois.

De manière opérationnelle, nous allons inclure les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie après la réalisation d'un angioCT, permettant de visualiser la localisation du thrombus, et d'un scanner de perfusion, pour cartographier les zones de pénombre. Ces critères d'inclusion ont été établis afin d'obtenir une population relativement homogène, tous les patients présentant une occlusion proximale et ayant bénéficié d'une thrombectomie. Afin de mieux tester nos hypothèses, nous avons comparé l'état des collatérales avec les volumes d'hypoperfusion d'une part, et avec le score clinique à 3 mois.

Cliniquement, la démonstration de l'impact des collatérales sur le statut clinique à 3 mois pourrait avoir des répercussions majeures dans la prise en charge des patients. Cette information, combinée aux données du patient déjà existantes (caractéristiques du patient, valeurs physiologiques à l'admission), pourrait permettre de mieux sélectionner les patients pour un traitement de la phase aiguë, en prolongeant, par exemple, la fenêtre de traitement chez les patients bénéficiant de bonnes collatérales. De plus, l'étude de la relation entre collatérales et volumes d'hypoperfusion pourrait aider à la compréhension des mécanismes expliquant le lien potentiel entre collatérales et pronostic clinique à long terme.

5. PATIENTS ET METHODES

A. PATIENTS

Nous avons inclus 145 patients présentant un AVC ischémique aigu secondaire à une occlusion vasculaire proximale dans la circulation antérieure et traités par thrombectomie. Ces patients ont été admis en 2018 et 2019 et extraits du « Geneva Stroke Registry », registre regroupant tous les AVC hospitalisés aux HUG. Tous les patients présentant une hémorragie intracrânienne concomitante à l'AVC ont été exclus de l'étude.

Les patients sans séquences angiographiques (angioCT) ni CT de perfusion, avec une occlusion artérielle trop distale (non accessible à la thrombectomie) ou dans la circulation postérieure ont été exclus. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Age > 18 ans• Diagnostic d'AVC ischémique aigu• Occlusion vasculaire proximale dans la circulation antérieure• AngioCT cérébral en phase aiguë• CT de perfusion en phase aiguë• Thrombectomie intraartérielle	<ul style="list-style-type: none">• Hémorragie intracrânienne sur imagerie cérébrale initiale• Absence de séquences angiographiques et/ou de perfusion sur le CT cérébral initial• Occlusion vasculaire top distale (non accessible par la thrombectomie) ou dans la circulation postérieure.

B. METHODES

B.1. Bilan de base de l'AVC ischémique aigu

Tous les patients victimes d'AVC ischémique aigu et admis dans le Stroke Center des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) bénéficient d'une évaluation clinique (neurologique, incluant le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) et internistique), d'un bilan biologique complet (formule sanguine, crase, fonction rénale et hépatique, NT-pro-BNP, profil lipidique, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, fonction thyroïdienne, bilan vitaminique). Tous les patients bénéficient d'une imagerie cérébrale en phase aiguë (CT) suivie d'une IRM cérébrale 24-48h post-

AVC. Pendant au minimum 24h, un monitoring est réalisé dans nos Soins Intermédiaires de Neurologie avec surveillance de la tension artérielle, du rythme cardiaque, de la saturation, du statut neurologique et internistique. Une neuroréhabilitation précoce est débutée par les physio- et ergothérapeutes, neuropsychologues, diététiciens et logopédistes. Le bilan à la recherche de la cause de l'AVC est réalisé avec ultrason Doppler carotido-vertébral et transcrânien, une échocardiographie transthoracique et R-test (électrocardiogramme de longue durée de 7 jours).

Un bilan plus approfondi est choisi en fonction de la piste étiologique de l'AVC de chaque patient, p.ex. par une échocardiographie transoesophagienne et un Doppler spécifique lorsqu'un FOP (Foramen Ovale Perméable) à l'origine de l'AVC est suspecté ou une ponction lombaire si nous recherchons une vasculite infectieuse ou auto-immune.

B.2. Scores Cliniques

B.2.a. Score NIHSS

L'échelle NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) est utilisée pour quantifier le déficit neurologique après AVC. Le score NIHSS est composé de 11 items, chacun d'entre eux évaluant une capacité spécifique entre 0 et 4. Pour chaque item, un score de 0 indique une fonction normale (pas de déficit), tandis qu'un score plus élevé indique un certain niveau de déficit. Les scores de chaque item sont additionnés pour calculer le score NIHSS total du patient. Le score maximal possible est de 42, le score minimal étant de 0⁵⁴.

B.2.b. Modified Rankin Scale

Le statut clinique à 3 mois est déterminé par le modified Rankin Score (mRS). Le mRS est un score d'évaluation d'indépendance fonctionnelle fréquemment utilisé chez les patients souffrant d'AVC. Ce score d'invalidité comporte 7 points (0 = aucun symptôme à 6 = décès).

Le mRS est déterminé lors de la visite de contrôle 3 mois après l'AVC. Un mRS 0-2 est considéré comme un statut clinique « favorable » (« favorable outcome ») tandis qu'un mRS 3-6 est considéré comme « défavorable » (« unfavorable outcome »)⁵⁵.

B.3. Acquisition de l'imagerie

Un CT cérébral est réalisé chez tous les patients victimes d'un AVC aigu à l'admission. Dans la présente étude, le CT natif, l'angioCT de la tête et du cou et le CT de perfusion ont été effectués sur le même scanner Somatom Force (Siemens, Erlangen, Allemagne). Les paramètres de l'angioCT étaient les suivants : 70 kVp, 250 mAs, collimation de 1.2 mm de section, l'effet de dose de 6.11 mSv et le temps de rotation de 0.5s. Les images du CT de perfusion ont été acquises après administration intraveineuse de 40 ml de produit de contraste iodé à 5 ml/s par un injecteur

de puissance (Omnipaque, 350/40 ml, GE Healthcare, Chicago, États-Unis). Les paramètres d'imagerie du CT de perfusion étaient les suivants : 80 kVp, 270 mAs et collimation de 1.2 mm de section. L'épaisseur de la tranche était de 5 mm.

B.4. Occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre

Dans notre travail, nous avons considéré les patients avec une occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre (« large vessel occlusion = LVO »)⁵⁶. La localisation de l'occlusion a été utilisée pour subdiviser les patients en 2 sous-groupes (**Figure 10**):

- Occlusion plus proximale : terminaison carotidienne (ACI terminaison), segment M1 de l'artère cérébrale moyenne (ACM M1), départ de l'artère cérébrale antérieure (ACA)
- Occlusion plus distale : à la jonction M1-M2 de l'artère cérébrale moyenne (M1-M2 ACM), la portion M2 de l'artère cérébrale moyenne (M2 ACM) et à la jonction M2-M3 de l'artère cérébrale moyenne (M2-M3 ACM).

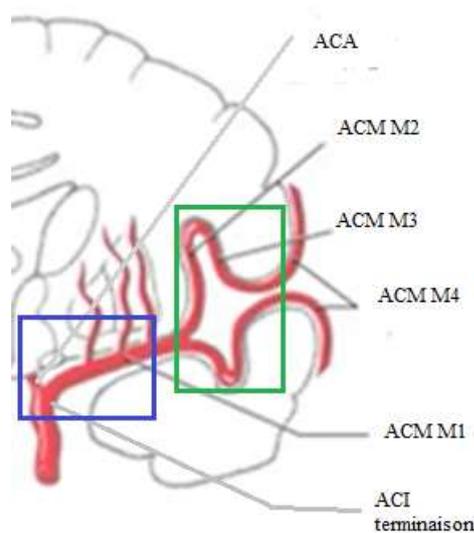


Figure 10. Localisation de l'occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre. Carré bleu : occlusion plus proximale (terminaison carotidienne ACI, segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, départ de l'artère cérébrale antérieure ACA). Carré vert : occlusion plus distale (à la jonction M1-M2 de l'artère cérébrale moyenne, la portion M2 de l'artère cérébrale moyenne et à la jonction M2-M3 de l'artère cérébrale moyenne).

B.5. Pénombre ischémique

Quatre cartes de perfusion (CBF, CBV, MTT et Tmax) ont été calculées hors ligne à l'aide d'un logiciel standard (RAPID, Ischemaview Stanford University, Stanford, USA)⁵⁷.

Les seuils pour définir les volumes de tissu cérébral correspondant aux différents compartiments d'hypoperfusion ont été définis selon les critères précédemment décrits et sont rappelés brièvement ci-dessous^{26, 25, 50, 58} :

Core ischémique : CBF < 30%

Pénombre ischémique : Tmax >6 secondes

Mismatch volume : Tmax>6s - CBF < 30%

Mismatch ratio : Tmax>6s / CBF < 30%

Hypoperfusion intensity ratio (HIR) : (TMax >10 s) / (TMax>6 s).

B.6. Collatérales

Le statut des collatérales a été évalué par le score TAN modifié. Pour rappel, le score modifié de TAN est la version simplifiée du score ci-dessus et permet de quantifier les collatérales en un score de 2 points. Le score est le suivant : 0 - 1 (apport collatéral remplissant <50% du territoire de l'ACM affecté), 2 - 3 (apport collatéral remplissant >50% du territoire de l'ACM affecté).

Dans notre étude, le score TAN a été évalué par 2 neurologues FMH spécialistes en neurologie vasculaire (Bernardo Escribano et Maria Messe) et, en cas de désaccord, départagé par un troisième neurologue vasculaire (Emmanuel Carrera). Seuls 5 cas évalués sur 145 (3.45%) ont dû être départagés par le troisième lecteur.

B.7. Analyse statistique

Nous avons tout d'abord réparti les patients en 2 groupes selon le score TAN modifié: les patients avec TAN 0 ou 1 définis comme ayant une « mauvaise collatéralisation » et les patients avec TAN 2 ou 3 une « bonne collatéralisation ».

B.7.a. Comparaison des caractéristiques des patients avec bonne et mauvaise collatéralisation

Nous avons comparé les caractéristiques des patients (statut clinique, facteurs de risque cardiovasculaires, étiologies, prise en charge de l'AVC) avec bonne et mauvaise collatéralisation.

B.7.b. Comparaison des volumes d'hypoperfusion selon le statut des collatérales

Nous avons ensuite comparé la volume de pénombre (Tmax>6s - CBF<30%), l'hypoperfusion cérébrale totale (Tmax>6s), le volume de core ischémique (CBF<30%) chez les patients avec bonnes et mauvaises collatérales.

B.7.c. Comparaison du statut clinique à 3 mois en fonction du statut des collatérales

Nous avons ensuite partagé les patients en 2 groupes selon le score mRS à 3 mois ; un mRS 0-2 indiquant un outcome clinique favorable et un mRS 3-6 correspondant à un outcome clinique défavorable. Nous avons comparé le TAN dichotomisé (bonne et mauvaise collatéralisation) avec le statut clinique à 3 mois (favorable ou défavorable).

Nous avons comparé les variables dichotomisées avec le chi-square test et les variables continues avec two-tailed Student's test ou test de Wilcoxon-Mann-Whitney vérifié par le test de Kolmogorov-Smirnoff (distribution normale ou non de variables continues). Toutes les valeurs de probabilité étaient two-tailed (« bilatérales ») et considérées comme significatives si $p < 0.05$.

6. RESULTATS

A. Caractéristiques des patients

Pendant la période d'étude, nous avons inclus 145 patients, âgés de 64 à 85 ans (médiane 76 ans (IQR 64-83)), 83 (57%) femmes et 62 (43%) hommes. Parmi les 145 patients, 92 patients (63%) présentaient une hypertension artérielle, 46 (32%) une dyslipidémie, 24 (17%) un diabète sucré et 17 patients (12%) un tabagisme actif. L'origine de l'AVC la plus fréquente était la cause cardio-embolique (71 patients (49%)), suivie par une cause artéro-artérielle (15 patients (10%)). La tension artérielle systolique médiane à l'admission était de 147 mmHg (130-161 mmHg) et diastolique de 83 mmHg (72-96 mmHg). Tous les patients ont bénéficié d'une thrombectomie endovasculaire dont 130 patients (89%) avec récanalisation « satisfaisante » du vaisseau occlus (score TICl 2b/3). Le temps entre le début de symptôme et la ponction de l'aïne (en minutes) indiquant le début de la thrombectomie endovasculaire, était de 265 minutes (181-583 minutes). Parmi les 145 patients, 77 patients (53%) ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse au préalable. Parmi les 145 patients, 54 avaient de mauvaises collatérales (TAN 0-1) et 91 de bonnes collatérales (TAN 2-3).

B. Caractéristiques des patients avec mauvaises (TAN 0-1) et bonnes collatérales (TAN 2-3)

Les caractéristiques de base des patients avec mauvaises et bonnes collatérales sont présentées dans le **Tableau 4**. Nous n'avons pas retrouvé de différences entre les 2 groupes. Une tendance (« trend ») est néanmoins observée concernant la localisation de l'occlusion avec une occlusion plus proximale (ACI, M1 ACM) plus fréquemment retrouvée chez les patients avec de mauvaises collatérales (65 vs 51% ; $p=0.094$).

Tableau 4.

Caractéristiques des patients avec mauvaises (TAN 0-1) et bonnes collatérales (TAN 2-3)

Caractéristiques	TAN 0-1 (n=54)	TAN 2-3 (n=91)	P-value
<u>Age</u>	75 (64-85)	76 (66-83)	0.818
<u>Sexe</u>			0.624
Homme	25 (46%)	37 (41%)	
Femme	29 (54%)	54 (59%)	
<u>Facteurs de risques cardio-vasculaires</u>			
Hypertension artérielle	35 (64%)	57 (62%)	0.729
Dyslipidémie	18 (33%)	28 (30%)	0.715
Diabète	9 (2%)	15 (16%)	0.992
Tabagisme	6 (1%)	11 (12%)	0.847
<u>Etiologies</u>			
Cardio-embolique	28 (52%)	43 (47%)	0.624
Artério-artérielle	5 (9%)	10 (11%)	0.730
Autre	21 (39%)	38 (42%)	0.733
<u>Début de symptômes à la ponction de l'aïne (min.)</u>	260 (167-498)	269 (187-626)	0.880
TAS à l'admission	145 (131-158)	149 (130-164)	0.874
TAD à l'admission	87 (75-96)	81 (70-98)	0.522
<u>Localisation de l'occlusion</u>			0.094
proximale : ACI et M1	35 (65%)	46 (51%)	
distale : M1-M2, M2, M2-M3	19 (35%)	45 (49%)	
<u>Thrombolyse intraveineuse</u>			0.423
OUI	31 (57%)	46 (51%)	
NON	23 (43%)	45 (49%)	
<u>TICI 2b/3</u>			0.741
OUI	49 (91%)	81 (89%)	
NON	5 (9%)	10 (11%)	

Légende : TAN : score de collatérales : 0-1 mauvaises collatérales, 2-3 bonnes collatérales ; TAS : tension artérielle systolique à l'admission, TAD : tension artérielle diastolique initiale ; ACI : artère carotide interne ; M1, M1-M2, M2-M3 : segments de l'artère cérébrale moyenne ; TICI : Thrombolysis In Cerebral Infarction, score pour évaluer le flux intracrânien à l'angiographie cérébrale, 0/1 pas de reperfusion, 2a reperfusion partielle de <2/3 du territoire vasculaire, 2b reperfusion partielle de >2/3 du territoire vasculaire, 3 reperfusion complète, les scores TICI 2b et 3 sont considérés comme une reperfusion suffisante. Résultats présentés comme médiane (IQR) pour les variables de distribution non-normale et comme moyenne (SD) pour les variables avec distribution normale.

Concernant les volumes d'hypoperfusion, la présence de mauvaises collatérales est associée à des volumes d'hypoperfusion plus grands. La zone d'hypoperfusion globale (Tmax > 6 secondes) est significativement plus grande chez les patients avec de mauvaises collatérales (154 vs 76 ml ; p<0.001), (Tableau 5, Fig. 11.A). De même le core ischémique (CBF < 30%) est plus grand chez les patients avec de mauvaises collatérales (22 vs 0 ; p<0.001) (Tableau 5 Fig 11.B). Le volume de la pénombre (Tmax > 6s-CBF<30%) est moins étendu en présence de bonnes collatérales (TAN 2-3) (68 vs 119 ml ; p<0.001) (Tableau 5 Fig 11.C). Le HIR est plus bas chez les patients avec meilleure collatéralisation (0.279 vs.0.504 ; p<0.001) (**Tableau 5, Fig.11.D**).

Tableau 5.

Volumes d'hypoperfusion chez les patients avec mauvaises (TAN 0-1) et bonnes collatérales (TAN 2-3)

	TAN 0-1 (n=54)	TAN 2-3 (n=91)	P-value
Tmax6	154 (111-206)	76 (42-117)	< 0.001
CBF<30%	22 (3-51)	0 (0-8.5)	< 0.001
Tmax6-CBF<30%	119 (85-162)	68 (37-114)	< 0.001
Tmax10	80 (30-127)	23 (0-45)	< 0.001
HIR	0.504 (0.294-0.619)	0.279 (0-0.409)	< 0.001

Légende : Variables présentées sous format médiane (IQR), TAN : score de collatérales : 0-1 mauvaises collatérales, 2-3 bonnes collatérales ; Tmax6-CBF<30% : pénombre ischémique ; HIR : hypoperfusion intensity ratio ; CBF<30% : core ischémique ; Tmax6 : hypoperfusion cérébrale ; Tmax10 : arrivée retardée du bolus de contraste à 10 secondes.

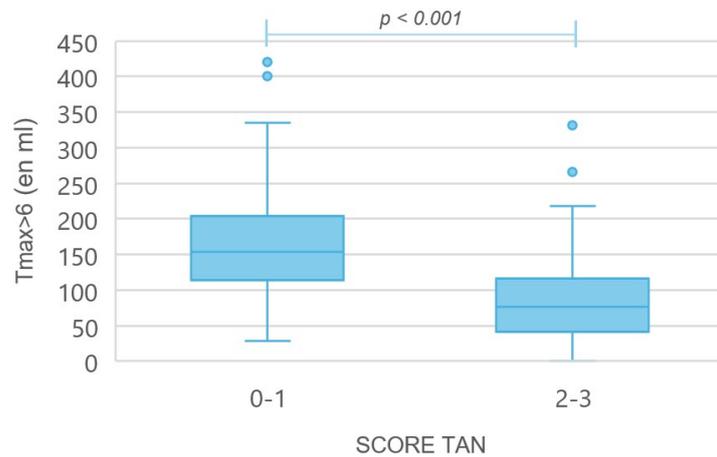


Figure 11. A Comparaison de distribution du volume (en ml) de l'hypoperfusion cérébrale ($T_{max}>6$) en fonction de l'état des collatérales (mauvaises : TAN 0-1, bonnes : TAN 2-3). La boîte montre l'intervalle des données entre le 25e et le 75e percentile. Les moustaches supérieures et inférieures représentent 1.5 fois l'espace interquartile (la distance entre le 1er et le 3ème quartile). La ligne qui divise la boîte en deux parties correspond à la médiane. Les points de données en dehors des moustaches du diagramme en boîte sont des « outliers »

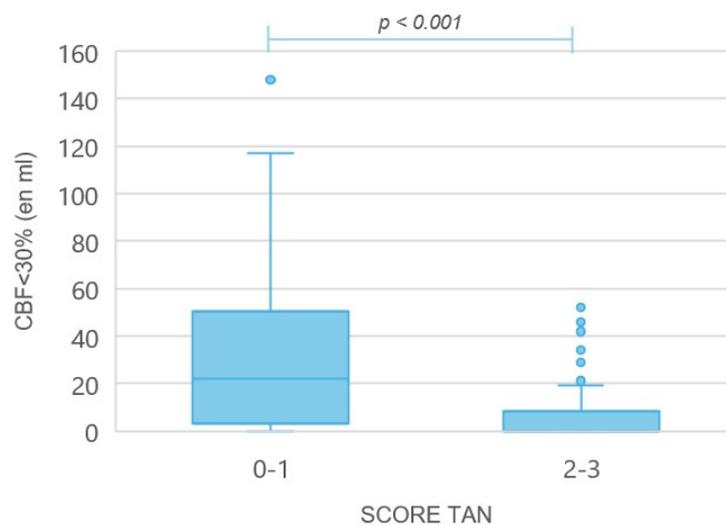


Figure 11. B. Comparaison de distribution du volume (en ml) du core ischémique (CBF30%) en fonction de l'état des collatérales (mauvaises : TAN 0-1, bonnes : TAN 2-3). La boîte montre l'intervalle des données entre le 25e et le 75e percentile. Les moustaches supérieures et inférieures représentent 1.5 fois l'espace interquartile (la distance entre le 1er et le 3ème quartile). La ligne qui divise la boîte en deux parties correspond à la médiane. Les points de données en dehors des moustaches du diagramme en boîte sont des « outliers »

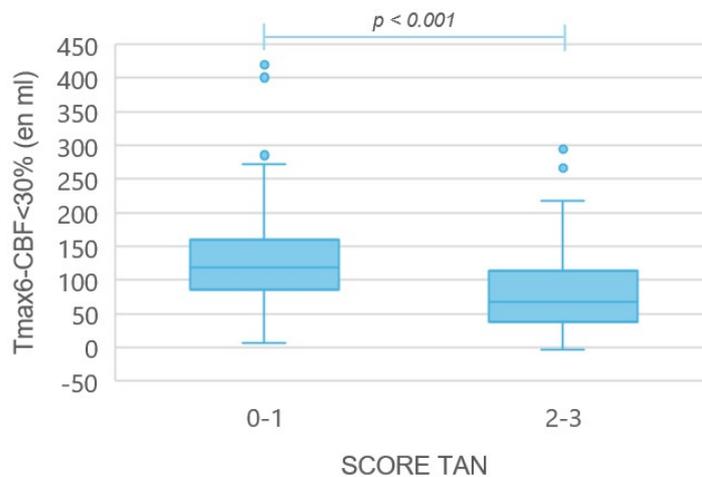


Figure 11. C. Comparaison de distribution du volume (en ml) de la pénombre ischémique ($T_{max6} - CBF < 30\%$) en fonction de l'état de collatérales (mauvaises : TAN 0-1, bonnes : TAN 2-3). La boîte montre l'intervalle des données entre le 25e et le 75e percentile. Les moustaches supérieures et inférieures représentent 1.5 fois l'espace interquartile (la distance entre le 1er et le 3ème quartile). La ligne qui divise la boîte en deux parties correspond à la médiane. Les points de données en dehors des moustaches du diagramme en boîte sont des « outliers »

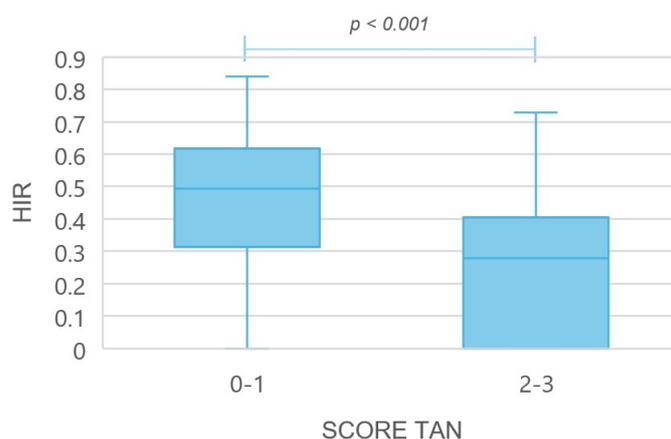


Figure 11. D. Comparaison de distribution des valeurs d'hypoperfusion intensity ratio (HIR) en fonction de l'état des collatérales (mauvaises : TAN 0-1, bonnes : TAN 2-3). La boîte montre l'intervalle des données entre le 25e et le 75e percentile. Les moustaches supérieures et inférieures représentent 1.5 fois l'espace interquartile (la distance entre le 1er et le 3ème quartile). La ligne qui divise la boîte en deux parties correspond à la médiane.

C. Association entre l'état des collatérales et le statut clinique à 3 mois

Les patients avec un statut clinique favorable à 3 mois (mRS 0-2) avaient des collatérales statistiquement meilleures en phase aiguë. (TAN 2 (1-3) vs 2 (1-2), $p=0.038$).

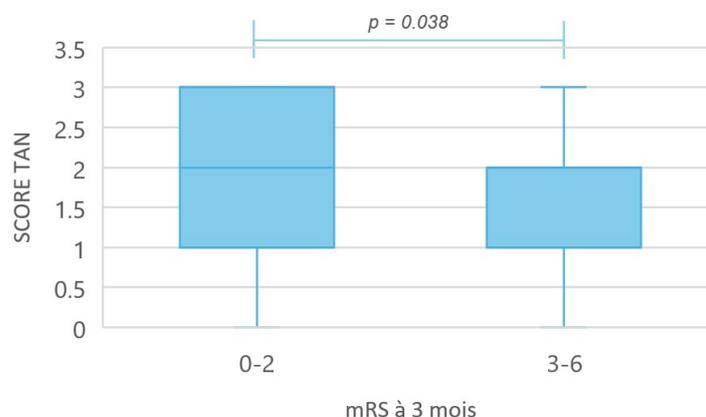


Figure 12. Comparaison de distribution des valeurs du score TAN (état des collatérales) en fonction de l'outcome clinique à 3 mois dichotomisé en « good outcome » mRS 0-2 et « poor outcome » mRS 3-6. La boîte montre l'intervalle des données entre le 25e et le 75e percentile. Les moustaches supérieures et inférieures représentent 1.5 fois l'espace interquartile (la distance entre le 1er et le 3ème quartile). La ligne qui divise la boîte en deux parties correspond à la médiane.

D. Association entre les caractéristiques des patients et le statut clinique à 3 mois

Cette analyse permet de retrouver plusieurs variables, non liées à l'imagerie, associées avec un meilleur statut clinique à 3 mois (**Tableau 6**). Les patients avec un statut clinique plus favorable à 3 mois (mRS 0-2) ont bénéficié plus fréquemment d'une thrombolyse intraveineuse (47 patients (71%) vs 22 (42%); $p=0.001$), d'une thrombectomie plus rapidement dès le début des symptômes (213 (IQR) minutes vs 343 (IQR) minutes ; $p=0.009$) et ont mieux recanalisé après thrombectomie (TICI 2b/3 64 patients (97%) vs 43 (81%) ; $p=0.004$).

Tableau 6.

Comparaison des variables chez les patients avec statut clinique à 3 mois favorable (mRS 0-2) et défavorable (mRS 3-6)

	mRS 0-2 (n=66)	mRS 3-6 (n=53)	P-value
TAN	2 (1-3)	2 (1-2)	0.038

<u>Age</u>	74 (54-79)	80 (68-86)	0.077
<u>Sexe</u>			0.052
Homme	34 (52%)	17 (32%)	
Femme	32 (48%)	36 (68%)	
<u>Facteurs de risque cardio-vasculaires</u>			
Hypertension artérielle	35 (53%)	34 (64%)	0.530
Dyslipidémie	17 (26%)	16 (30%)	0.686
Diabète	8 (12%)	7 (13%)	0.875
Tabagisme	9 (14%)	7 (13%)	0.952
<u>Etiologie de l'AVC</u>			
Cardio-embolique	28 (42%)	24 (45%)	0.845
Artério-artérielle	5 (8%)	7 (13%)	0.360
Autre	33 (50%)	22 (42%)	0.574
<u>Début de symptômes à la ponction de l'aïne (min.)</u>	213 (154-404)	343 (191-796)	0.009
TAS initiale	143 (127-158)	149 (135-162)	0.327
TAD initiale	81 (72-90)	83 (72-93)	0.681
<u>Thrombolyse intraveineuse</u>			0.001
OUI	47 (71%)	22 (42%)	
NON	19 (29%)	31 (58%)	
<u>TICI 2b/3</u>			0.004
OUI	64 (97%)	43 (81%)	
NON	2 (3%)	10 (19%)	
<u>Tmax6</u>	91 (51-162)	91 (50-138)	0.547
<u>CBF<30%</u>	0 (0-9)	5 (0-26)	0.107
<u>Tmax6-CBF<30%</u>	87 (45-143)	83 (42-112)	0.412
<u>HIR</u>	0.31 (0.11-0.47)	0.28 (0.02-0.52)	0.998
<u>Tmax10</u>	28 (6-71)	28 (2-74)	0.741

Légende : Variables continues : la médiane (IQR) et moyenne (SD), données catégorielles n(%) ; mRS « Modified Rankin Score » 0-2 : good outcome clinique, 3-6 mauvais outcome clinique. TAN : score de collatérales : 0-1 mauvaises collatérales, 2-3 bonnes collatérales ; TAS : tension systolique initiale, TAD : tension diastolique initiale ; TICI : Thrombolysis In Cerebral Infarction, score pour évaluer le flux intracrânien à l'angiographie cérébrale, 0/1 pas de réperfusion, 2a reperfusion partielle de <2/3 du territoire vasculaire, 2b réperfusion partielle de >2/3 du territoire vasculaire, 3 reperfusion complète, les scores TICI 2b/3 est considéré comme bon effet de la reperfusion ; Tmax6-CBF30% : pénombre ischémique ; HIR : hypoperfusion intensity ratio ; CBF<30% : core ischémique ; Tmax>6 secondes: hypoperfusion cérébrale ; Tmax 10 : arrivée retardée du bolus de contraste à 10 secondes à l'angioCT.

8. DISCUSSION

A. Rappel de l'importance de l'AVC

Au-delà des conséquences fonctionnelles pour le patient, la morbidité et la mortalité liées à l'AVC ont un impact socio-économique majeur. Un traitement efficace et bien adapté dès la phase aiguë peut diminuer l'impact de l'AVC pour le patient et son environnement. Aujourd'hui, un traitement personnalisé est nécessaire. Pour ce faire, l'imagerie de la phase aiguë joue un rôle clé. Dans ce travail nous nous sommes focalisés sur l'étude du rôle des collatérales dans le maintien d'une perfusion cérébrale suffisante permettant d'améliorer le devenir clinique.

B. Rappel du raisonnement clinique

Pour un même site d'occlusion artérielle, des déficits neurologiques et des volumes d'hypoperfusion cérébrale variables peuvent être observés. De multiples hypothèses peuvent expliquer ces observations, impliquant le rôle de la tension artérielle systémique⁵⁹ (des épisodes d'hypotension artérielle pouvant aggraver l'hypoperfusion cérébrale), de la glycémie⁶⁰ ou des variantes anatomiques vasculaires et fonctionnelles. La présence de collatérales robustes facilite la recanalisation lors d'un traitement endovasculaire d'une occlusion d'une artère intracérébrale de gros calibre dans la circulation antérieure⁶¹. La présence de collatérales pourrait ainsi améliorer le flux sanguin rétrograde et l'accès du produit thrombolytique au caillot si une thrombolyse intraveineuse est réalisée préalablement au traitement endovasculaire⁶². Dans ce travail, nous faisons l'hypothèse que l'apport sanguin par les collatérales améliore la perfusion résiduelle dans le territoire ischémique et conséquemment diminue la taille de l'hypoperfusion cérébrale et améliore le statut clinique à 3 mois. Dans notre étude, nous avons utilisé l'angioCT pour évaluer les collatérales et le score de TAN pour leur quantification. L'examen réalisé pour évaluer la perfusion cérébrale a été le CTP. Cet examen permet de visualiser « in vivo » le tissu déjà infarci (le core ischémique) et le tissu encore viable mais à risque (la pénombre ischémique).

C. Caractéristiques de patients

Au total, nous avons inclus 145 patients avec un AVC ischémique traité par thrombectomie entre le 01.01.2018 et le 31.12.2019. Leur âge moyen était de 76 ans (64-83). On dénombrait 83 (57%) femmes et 62 (43%) hommes. Les facteurs de risques les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (92/145, 63%), puis une dyslipidémie (46/145, 32%), suivi d'un diabète (24/145, 17%) et enfin du tabagisme (17/145, 12%). Cette répartition des facteurs de risques cardio-vasculaires est comparable avec les précédentes études portant sur le recrutement des collatérales dans la phase aiguë de l'AVC ischémique^{63, 51}. L'étiologie de l'AVC retrouvée le plus fréquemment, était dans

notre étude, l'origine cardio-embolique (75/145, 52%), suivie d'une origine artério-artérielle (15/145, 10%). Quand nous comparons ces données avec la littérature, la répartition étiologique dans les études précédentes se présente plus équilibrée entre la cause artério-artérielle (30-40% des cas) et la cause cardio-embolique (40%)^{5, 7}. La prédominance d'étiologie cardio-embolique (50%) dans notre étude provient possiblement de la recherche « intensive » chez nos patients souffrant d'AVC ischémique, d'épisodes de fibrillation auriculaire. Nos patients bénéficient d'un monitoring du rythme cardiaque de 24h dans notre Stroke Center. Par la suite, nos patients bénéficient d'un Holter (monitoring du rythme cardiaque de 24h) et de R-test (monitoring du rythme cardiaque de 7 jours), voire pour certains d'entre eux, de deux R-test ou encore de l'implantation d'un « Reveal » (dispositif de monitoring du rythme cardiaque continu sous-cutané posé pour une durée maximale de 2-3 ans). Globalement, nous estimons néanmoins que notre population d'étude est représentative des patients inclus dans les études comparables dans la littérature^{5, 7, 51, 64, 25, 65}. 54 patients (37%) présentaient des mauvaises collatérales (score TAN 0-1) et 91 patients (62%) présentaient de bonnes collatérales (TAN 2-3). Cette répartition, comportant une majorité de patients avec de bonnes collatérales, correspond également à ce qui a été précédemment décrit dans la littérature. Dans une étude récente incluant des patients bénéficiant d'un traitement endovasculaire, 80% des patients avaient de bonnes collatérales et 20% de mauvaises collatérales⁶⁴. Parmi les patients inclus dans l'étude DEFUSE3, le pourcentage de patients avec une mauvaise collatéralisation s'élève à 25%²⁵. Nous n'avons pas retrouvé de différences entre groupes avec bonnes et mauvaises collatérales en ce qui concerne les caractéristiques de base des patients. Dans notre population, l'âge médian était comparable entre les 2 groupes (75 ans dans le groupe de mauvaises collatérales et 76 ans dans le groupe de bonnes collatérales). Cette observation est convergente avec des descriptions récentes⁶⁵. A noter cependant que seuls 18% des patients inclus dans notre étude étaient âgés de moins de 60 ans. Le sexe ne semble pas influencer le statut des collatérales, car 25 (46%) hommes et 29 (54%) femmes constituent le groupe avec mauvaises collatérales, 37 (41%) hommes et 54 (59%) femmes le groupe de bonnes collatérales⁵¹. Aucune différence en termes de facteurs de risque cardio-vasculaire n'a été retrouvée entre les deux groupes (bonne et mauvaise collatéralisation) comme dans une précédente étude⁵¹. Une autre étude (MR-CLEAN-LATE), comparant l'efficacité de la thrombectomie dans la fenêtre thérapeutique tardive (6h-24h), selon l'état des collatérales, n'a pas retrouvé non plus de différences de proportion de patients souffrant des différents facteurs de risque cardio-vasculaires dans les deux groupes (bonne et mauvaise collatéralisation)⁶³. Entre patients avec bonne et mauvaise collatéralisation, nous n'avons par ailleurs pas trouvé de différence. En particulier, les pressions artérielles systémiques systoliques et diastoliques à l'admission étaient similaires entre les 2 groupes tout comme le temps entre le début des symptômes et le début du traitement endovasculaire.

Quant au succès de la thrombectomie dans les deux groupes (TICI 2b/3), aucune différence n'a été constatée : Une recanalisation satisfaisante (TICI 2b/3) a été observée chez 81 patients avec de bonnes collatérales (TAN 2-3) et chez 49 patients avec de mauvaises collatérales (TAN 0-1).

D. Association entre statut des collatérales et pénombre

Nous avons tout d'abord comparé le statut des collatérales avec la sévérité de l'hypoperfusion cérébrale. Notre étude a démontré que les zones d'hypoperfusion du tissu cérébral (pénombre et core ischémique), évaluées grâce au CT de perfusion, sont moins étendues chez les patients avec une bonne collatéralisation (TAN 2-3) et plus importantes pour le groupe des patients avec une mauvaise collatéralisation (TAN 0-1). Ces résultats suggèrent que les collatérales robustes permettent de maintenir un meilleur flux sanguin cérébral, possiblement par une suppléance ortho et rétrograde. Les collatérales participent ainsi au maintien de la viabilité du tissu cérébral dans tous les compartiments comme nous pouvons le constater avec la mesure de la perfusion cérébrale globale ($T_{max} > 6s$), du core ischémique ($CBF < 30\%$) et de la pénombre ($T_{max} > 6s - CBF < 30\%$). Nos résultats confirment ceux obtenus dans plusieurs études évaluant la perfusion cérébrale chez les patients souffrant d'AVC ischémique aigu et d'occlusion proximale dans la circulation antérieure. Par exemple, Donahue et al ⁶⁶ ont pu démontrer qu'une circulation collatérale insuffisante est associée à une compromission du débit sanguin local entraînant un infarctus irréversible. Tan et al ⁶⁷ ont comparé un patient avec de bonnes collatérales leptoméningées (« patient A ») à un patient avec de mauvaises collatérales (« patient B »), tous deux présentant une occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite (ACM) proximale. Chez le patient A, l'occlusion de l'ACM a induit un volume ischémique total plus petit et une pénombre ischémique plus petite. Chez le patient B, l'occlusion a produit une grande zone ischémique et une grande pénombre ischémique, qui, sans recanalisation, a évolué vers un infarctus du territoire complet de l'ACM. Ces deux cas illustrent le fait que le site d'occlusion, en lui-même, ne permet pas de prédire le volume de l'infarctus ou la proportion de pénombre. Cette variabilité est probablement due à des différences dans l'état de la collatéralisation. Des résultats similaires ont été décrits par Bang et al ³⁵ : la présence de bonnes collatérales diminuait le volume du core ischémique, le risque de transformation hémorragique, tout en maintenant un flux cérébral suffisant dans la zone ischémisée. Liebeskind et al ⁶⁴ a également démontré que la présence de bonnes collatérales était associée à un core ischémique plus petit sur l'imagerie cérébrale initiale chez les patients ayant bénéficié de la thrombectomie endovasculaire dans la fenêtre thérapeutique tardive (de 6 à 24h) et ce indépendamment du succès de la thrombectomie. La corrélation entre circulation collatérale et degré d'hypoperfusion déterminée non pas sur l'angioCT mais par CT de perfusion est moins connue. Selon Beyer et al ⁶⁸, la présence de collatérales est un facteur prédictif de la taille de la lésion ischémique. Calleja et al ⁶⁹ a pu montrer que la présence d'un score de collatérales favorable

sur le CTP est associé à une meilleure réponse à la thrombolyse intraveineuse évaluée sur la base du statut clinique à court et à long terme, ainsi que du volume final de l'infarctus. Miteff et al ⁴⁴ a pu démontrer une corrélation entre l'état des collatérales et la reperfusion cérébrale dans la phase aiguë de l'AVC. La réduction de collatérales associée avec un volume d'hypoperfusion élevé et, inversement, la présence de collatérales importantes est un facteur de pronostic clinique favorable.

E. Association entre statut des collatérales en phase aiguë et statut clinique à 3 mois.

Le statut clinique à 3 mois de l'AVC ischémique est évalué à l'aide du modified Rankin Scale (mRS). Un score mRS entre 0-2 définit un statut clinique « favorable » («favorable outcome»), tandis qu'un mRS entre 3-6 est considéré comme statut clinique «défavorable» («unfavorable outcome»). Cette dichotomie est utilisée de manière standard dans les études évaluant l'effet de la thrombectomie chez les patients souffrant d'AVC avec une occlusion artérielle intracrânienne de gros calibre.

Dans notre étude, les patients avec une bonne collatéralisation (TAN 2-3) présentent plus fréquemment un statut clinique favorable (mRS 0-2) à 3 mois de l'AVC, Plusieurs études ont investigué l'impact du statut des collatérales en phase aiguë de l'AVC sur le pronostic clinique à long terme. Dans la plupart des études, la présence de collatérales robustes est associée à un meilleur outcome clinique après thrombolyse intraveineuse ^{61, 70, 71, 72, 73} et chez les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie endovasculaire ⁷⁴. Une méta-analyse systématique, effectuée par Leng et al ⁷⁵ à partir de 23 études (total de >2600 patients) publiées entre 2000 et mars 2015, a démontré que la présence de bonnes collatérales sur l'imagerie cérébrale initiale chez les patients ayant bénéficié d'un traitement de la phase aiguë est associée à un statut clinique favorable à 3 mois. Gerber et al ⁷⁴ constate que le statut des collatérales sur l'angioCT pré-traitement est le meilleur prédicteur d'une issue favorable chez les patients ayant subi un AVC ischémique et traités par une thrombectomie endovasculaire. Néanmoins, le bénéfice clinique de la thrombectomie n'est pas retrouvé dans toutes les études. Par exemple dans l'étude concernant des patients ayant bénéficié d'une thrombectomie, De Havenon et al ⁷⁶ a démontré que la présence de bonnes collatérales réduit le volume du core ischémique et la progression de la lésion ischémique, tous deux facteurs de bon pronostic clinique, mais n'influence pas l'outcome clinique à 3 mois. Dans cette étude, l'effet de la thrombectomie et de la reperfusion induite semble avoir plus d'impact sur le statut clinique à 3 mois, que l'état de collatérales seul. Ce résultat paradoxal peut avoir plusieurs explications. Première hypothèse est donc la suivante : la circulation collatérale finit par échouer chez la majorité des patients victimes d'un AVC ischémique aigu avec occlusion d'un gros vaisseau sans recanalisation. De plus, le core ischémique, notamment chez les patients non-recanalisés, peut progresser dans les heures qui suivent l'AVC. Une imagerie de perfusion complémentaire à

72-96h pourrait donc montrer une évolution des collatérales dans le temps. Une autre hypothèse évoque une possibilité de mesure peu précise des collatérales dans la cohorte DEFUSE-3 car elles étaient évaluées sur le CT monophasé et non pas sur le CT multiphase..

L'importance des collatérales pourrait être décisive chez les AVC traités de manière tardive. En effet, dans une étude récente de Liebeskind et al ⁶⁴, les patients bénéficiant d'une thrombectomie tardive (soit entre 6 et 24h après début des symptômes) et qui ont des collatérales robustes, présentent un meilleur outcome clinique à 3 mois indépendamment du succès de la récanalisation vasculaire après thrombectomie. Dans cette étude, l'état des collatérales était évalué par le score TAN sur l'angioCT et par le score ASITN (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology collateral score) sur l'angiographie cérébrale. Si le statut des collatérales permet de prolonger la viabilité du tissu cérébral viable, il est alors possible d'envisager la prolongation de la fenêtre thérapeutique pour les traitements sélectionnés. Cette hypothèse est compatible avec une étude de Olthuis et al ⁶³ qui démontre que le tissu cérébral dans le territoire vasculaire affecté peut être viable pendant une période plus longue en présence de robustes collatérales. De manière intéressante Lima et al ⁷⁷ a démontré, dans la vaste cohorte prospective, que la présence de robustes collatérales prédisait de manière indépendante un pronostic favorable à long terme, et cette association était encore plus marquée chez les patients ne recevant pas de traitement aigu (thrombolyse ou thrombectomie). Nos résultats et ceux des études précédentes indiquent que le maintien du tissu cérébral viable et non ischémié grâce aux robustes collatérales permet d'améliorer l'outcome clinique à 3 mois de l'AVC ischémique, et donc ainsi de diminuer la dépendance fonctionnelle des patients. Dans notre travail, nous notons cependant que le score des collatérales n'est pas la seule variable associée avec un outcome clinique favorable. En effet, un meilleur statut clinique à 3 mois est observé chez les patients ayant bénéficié de la thrombolyse avant thrombectomie ou encore chez les patients pour lesquels une bonne recanalisation a pu être obtenue. Nous avons également observé, que le temps réduit entre le début de symptômes et le début de la thrombectomie avait un impact favorable sur le outcome clinique à 3 mois.

F. Points forts

Tous les patients inclus dans cette étude ont bénéficié d'un CT injecté et de perfusion. Ces examens ont été réalisés de routine chez tous les patients suspects d'AVC en 2018 et de 2019. Nous avons également pu bénéficier des données incluses prospectivement dans le Swiss Stroke Registry. Ce registre, obligatoire pour des raisons d'audit, regroupe de nombreuses données qui concernent les caractéristiques du patient (par exemple âge, sexe, FRCV), le type d'AVC (étiologie) ou la prise en charge du patient (NIHSS, TA à l'admission, type de traitement, temps entre l'admission et le traitement par voie intraveineuse ou thrombectomie, ou site de l'occlusion artérielle) nous permettant de bien comparer les caractéristiques des patients. Le score TAN a été

évalué par deux examinateurs indépendants et départagé par un troisième en cas de désaccord (seulement 3.5% des cas), ce qui permet de considérer nos résultats comme fiables et reproductibles.

G. Points faibles

Les données de notre étude proviennent d'une seule institution (les Hôpitaux Universitaires de Genève) et ont été récoltées sur deux années, ce qui représente une limitation pour leur généralisation (étude monocentrique sur 2 ans). Tous les patients de notre étude ont bénéficié de la thrombectomie endovasculaire. Nous n'avons pas pu comparer les données avec les patients ayant reçu uniquement la thrombolyse.

8. CONCLUSION

Le traitement aigu de l'AVC ischémique, personnalisé et efficace reste un objectif principal, afin de diminuer ses conséquences dévastatrices pour les patients. Pour ce faire, l'imagerie cérébrale de la phase aiguë d'un AVC joue un rôle majeur. Dans notre population d'étude, nous avons pu démontrer, que la zone d'hypoperfusion du tissu cérébral (pénombre et core ischémique) est moins étendue chez les patients avec une bonne collatéralisation (TAN 2-3). L'apport artériel par les collatérales participe au maintien de la viabilité du tissu cérébral dans tous les compartiments de la perfusion cérébrale globale ($T_{max} > 6s$), du core ischémique ($CBF < 30\%$) et de la pénombre ($T_{max} > 6s - CBF < 30\%$).

De plus, le groupe de patients avec une bonne collatéralisation (TAN 2-3) présente un statut clinique (mRs 0-2) à 3 mois de l'AVC ischémique meilleur que le groupe de patients avec la mauvaise collatéralisation (TAN 0-1). Ces connaissances du rôle des collatérales dans le maintien de la perfusion cérébrale pourraient permettre d'adapter la fenêtre thérapeutique pour des traitements aigus de l'AVC ischémique pour chaque patient selon l'état de ses collatérales. Une étude prospective serait nécessaire pour confirmer ces résultats prometteurs.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. Heit, J. J., Zaharchuk, G. & Wintermark, M. Advanced Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke: Penumbra and Collateral Assessment. *Neuroimaging Clinics of North America* **28**, 585–597 (2018).
2. Sweid, A. *et al.* Acute ischaemic stroke interventions: large vessel occlusion and beyond. *Stroke Vasc Neurol* **5**, 80–85 (2020).
3. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators *et al.* Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* **379**, 2429–2437 (2018).
4. Baron, J.-C. Mapping the Ischaemic Penumbra with PET: Implications for Acute Stroke Treatment. *Cerebrovascular Diseases* **9**, 193–201 (1999).
5. Campbell, B. C. V. & Khatri, P. Stroke. *The Lancet* **396**, 129–142 (2020).
6. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century | Stroke.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
7. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. | Stroke.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.24.1.35>.
8. Unnithan, A. K. A., M Das, J. & Mehta, P. Hemorrhagic Stroke. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2022).
9. Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W. & Anderson, C. S. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet* **392**, 1257–1268 (2018).
10. van Gijn, J. & Rinkel, G. J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* **124**, 249–278 (2001).
11. Alberts, M. J. *et al.* Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* **30**, 2318–2326 (2009).
12. Pandian, J. D. *et al.* Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet* **392**, 1269–1278 (2018).
13. O'Donnell, M. J. *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* **376**, 112–123 (2010).

14. Barrett, K. M. & Meschia, J. F. Genetic Stroke Syndromes. *Continuum (Minneapolis)* **20**, 399–411 (2014).
15. Marulanda-Londoño, E. & Chaturvedi, S. Stroke due to large vessel atherosclerosis. *Neurolog Clin Pract* **6**, 252–258 (2016).
16. Tu, H. T. H. *et al.* Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation Is Explained By More Severe Hypoperfusion, Infarct Growth And Hemorrhagic Transformation. *Int J Stroke* **10**, 534–540 (2015).
17. Schiffrin, E. L. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. *Hypertension* **19**, 111 (1992).
18. Kalaria, R. N., Akinyemi, R. & Ihara, M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta* **1862**, 915–925 (2016).
19. White, H. *et al.* Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics. *Circulation* **111**, 1327–1331 (2005).
20. Symon, L., Lassen, N. A., Astrup, J. & Branston, N. M. Thresholds of ischaemia in brain cortex. *Adv Exp Med Biol* **94**, 775–782 (1977).
21. Astrup, J., Symon, L., Branston, N. M. & Lassen, N. A. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* **8**, 51–57 (1977).
22. Baron, J.-C. Perfusion Thresholds in Human Cerebral Ischemia: Historical Perspective and Therapeutic Implications. *CED* **11**, 2–8 (2001).
23. Nakano, S. *et al.* Parenchymal Hyperdensity on Computed Tomography After Intra-Arterial Reperfusion Therapy for Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke* **32**, 2042–2048 (2001).
24. Carrera, E. & Wintermark, M. Imaging-based selection of patients for acute stroke treatment: Is it ready for prime time? *Neurology* **88**, 2242–2243 (2017).
25. Albers, G. W. *et al.* A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* **12**, 896–905 (2017).

26. Seker, F. *et al.* Correlation of T max volumes with clinical outcome in anterior circulation stroke. *Brain Behav* **7**, e00772 (2017).
27. Carrera, E. & Baron, J.-C. Patient Selection for Thrombectomy Using Brain Imaging: Does Time Still Matter? *Neurology* **98**, 867–868 (2022).
28. Fiehler, J. *et al.* Predictors of Apparent Diffusion Coefficient Normalization in Stroke Patients. *Stroke* **35**, 514–519 (2004).
29. Raymond, S. B. & Schaefer, P. W. Imaging Brain Collaterals: Quantification, Scoring, and Potential Significance. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* **26**, 67–75 (2017).
30. Bokkers, R. P. H. *et al.* Whole-Brain Arterial Spin Labeling Perfusion MRI in Patients With Acute Stroke. *Stroke* **43**, 1290–1294 (2012).
31. Carrera, E. *et al.* The Vascular Mean Transit Time: A Surrogate for the Penumbra Flow Threshold? *J Cereb Blood Flow Metab* **31**, 1027–1035 (2011).
32. Santra, A. & Kumar, R. Brain perfusion single photon emission computed tomography in major psychiatric disorders: From basics to clinical practice. *Indian J Nucl Med* **29**, 210–221 (2014).
33. Aaslid, R., Markwalder, T.-M. & Nornes, H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery* **57**, 769–774 (1982).
34. Dahl, A. *et al.* A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* **23**, 15–19 (1992).
35. Bang Oh Young, Goyal Mayank, & Liebeskind David S. Collateral Circulation in Ischemic Stroke. *Stroke* **46**, 3302–3309 (2015).
36. Liebeskind David S. Collateral Circulation. *Stroke* **34**, 2279–2284 (2003).
37. Menshawi, K., Mohr, J. P. & Gutierrez, J. A Functional Perspective on the Embryology and Anatomy of the Cerebral Blood Supply. *J Stroke* **17**, 144–158 (2015).
38. Jones, J. D., Castanho, P., Bazira, P. & Sanders, K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. *Clinical Anatomy* **34**, 978–990 (2021).

39. De Silva, K. R. D., Silva, R., Amaratunga, D., Gunasekera, W. S. L. & Jayesekera, R. W. Types of the cerebral arterial circle (circle of Willis) in a Sri Lankan population. *BMC Neurol* **11**, 5 (2011).
40. Moody, D. M., Bell, M. A. & Challa, V. R. Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *American Journal of Neuroradiology* **11**, 431–439 (1990).
41. Brozici, M., van der Zwan, A. & Hillen, B. Anatomy and Functionality of Leptomeningeal Anastomoses. *Stroke* **34**, 2750–2762 (2003).
42. Alakbarzade, V. & Pereira, A. C. Cerebral catheter angiography and its complications. *Pract Neurol* **18**, 393–398 (2018).
43. Pulli, B. *et al.* Acute ischemic stroke: infarct core estimation on CT angiography source images depends on CT angiography protocol. *Radiology* **262**, 593–604 (2012).
44. Miteff, F. *et al.* The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* **132**, 2231–2238 (2009).
45. Yeo, L. L. L. *et al.* Assessment of Intracranial Collaterals on CT Angiography in Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology* **36**, 289–294 (2015).
46. Maas, M. B. *et al.* Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* **40**, 3001–3005 (2009).
47. Tan, I. Y. L. *et al.* CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *American Journal of Neuroradiology* **30**, 525–531 (2009).
48. Berkhemer, O. A. *et al.* Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke. *Stroke* **47**, 768–776 (2016).
49. Menon, B. K. *et al.* Regional Leptomeningeal Score on CT Angiography Predicts Clinical and Imaging Outcomes in Patients with Acute Anterior Circulation Occlusions. *American Journal of Neuroradiology* **32**, 1640–1645 (2011).

50. Guenego, A. *et al.* Hypoperfusion Intensity Ratio Is Correlated With Patient Eligibility for Thrombectomy. *Stroke* **50**, 917–922 (2019).
51. Wang, C.-M., Chang, Y.-M., Sung, P.-S. & Chen, C.-H. Hypoperfusion Index Ratio as a Surrogate of Collateral Scoring on CT Angiogram in Large Vessel Stroke. *J Clin Med* **10**, 1296 (2021).
52. Makris, N. *et al.* Acute reperfusion without recanalization: Serial assessment of collaterals within 6 h of using perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* **39**, 251–259 (2019).
53. Tang, H. *et al.* Accelerated Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography with Sparse Undersampling and Iterative Reconstruction for the Evaluation of Intracranial Arteries. *Korean J Radiol* **20**, 265–274 (2019).
54. NIH Stroke Scale. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*
<https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/know-stroke/health-professionals/nih-stroke-scale>.
55. Rangaraju, S., Haussen, D., Nogueira, R. G., Nahab, F. & Frankel, M. Comparison of 3-Month Stroke Disability and Quality of Life across Modified Rankin Scale Categories. *Interv Neurol* **6**, 36–41 (2017).
56. Maas, M. B. *et al.* National Institutes of Health Stroke Scale Score Is Poorly Predictive of Proximal Occlusion in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* **40**, 2988–2993 (2009).
57. Lansberg, M. G. *et al.* RAPID Automated Patient Selection for Reperfusion Therapy. *Stroke* **42**, 1608–1614 (2011).
58. Campbell, B. C. V. *et al.* Cerebral Blood Flow Is the Optimal CT Perfusion Parameter for Assessing Infarct Core. *Stroke* **42**, 3435–3440 (2011).
59. Havenon, A. de *et al.* Determinants of the impact of blood pressure variability on neurological outcome after acute ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol* **2**, (2017).
60. Palaiodimou, L. *et al.* Glycemia management in acute ischemic stroke: current concepts and novel therapeutic targets. *Postgrad Med* **131**, 423–437 (2019).

61. Ringelstein, E. B. *et al.* Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology* **42**, 289–298 (1992).
62. Caplan, L. R. & Hennerici, M. Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke. *Archives of Neurology* **55**, 1475–1482 (1998).
63. Olthuis, S. G. H. *et al.* Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6–24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **401**, 1371–1380 (2023).
64. Liebeskind, D. S. *et al.* Collateral Circulation in Thrombectomy for Stroke After 6 to 24 Hours in the DAWN Trial. *Stroke* **53**, 742–748 (2022).
65. Yeo, L. L. L. *et al.* How temporal evolution of intracranial collaterals in acute stroke affects clinical outcomes. *Neurology* **86**, 434–441 (2016).
66. Donahue, J., Sumer, S. & Wintermark, M. Assessment of collateral flow in patients with cerebrovascular disorders. *Journal of Neuroradiology* **41**, 234–242 (2014).
67. Tan, J. C. *et al.* Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Annals of Neurology* **61**, 533–543 (2007).
68. Beyer, S. E. *et al.* Predictive value of the velocity of collateral filling in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* **35**, 206–212 (2015).
69. Calleja, A. I. *et al.* Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* **20**, 795–802 (2013).
70. Kucinski, T. *et al.* Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* **45**, 11–18 (2003).
71. Yeo, L. L. L. *et al.* Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke due to Cervical Internal Carotid Artery Occlusion. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* **25**, 2423–2429 (2016).

72. van den Wijngaard, I. R. *et al.* Impact of Collateral Status Evaluated by Dynamic Computed Tomographic Angiography on Clinical Outcome in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* **46**, 3398–3404 (2015).
73. van Seeters, T. *et al.* The Prognostic Value of CT Angiography and CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases* **40**, 258–269 (2015).
74. Gerber, J. C. *et al.* Collateral state and the effect of endovascular reperfusion therapy on clinical outcome in ischemic stroke patients. *Brain Behav* **6**, e00513 (2016).
75. Leng, X. *et al.* Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **87**, 537–544 (2016).
76. de Havenon, A. *et al.* Results from DEFUSE 3: Good Collaterals Are Associated with Reduced Ischemic Core Growth but Not Neurologic Outcome. *Stroke* **50**, 632–638 (2019).
77. Lima, F. O. *et al.* The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on CT Angiography Is a Strong Predictor of Long-Term Functional Outcome in Stroke Patients With Large Vessel Intracranial Occlusion. *Stroke* **41**, 2316–2322 (2010).