

Évaluation du score ICH et identification des facteurs prédictifs de mortalité sur une cohorte de patients ayant présenté une hémorragie intracérébrale.

BERTHOMET Aline

Mars 2017

Service de Neurologie du CHU de Poitiers

Directeur de mémoire :
Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU,
CHU de Poitiers

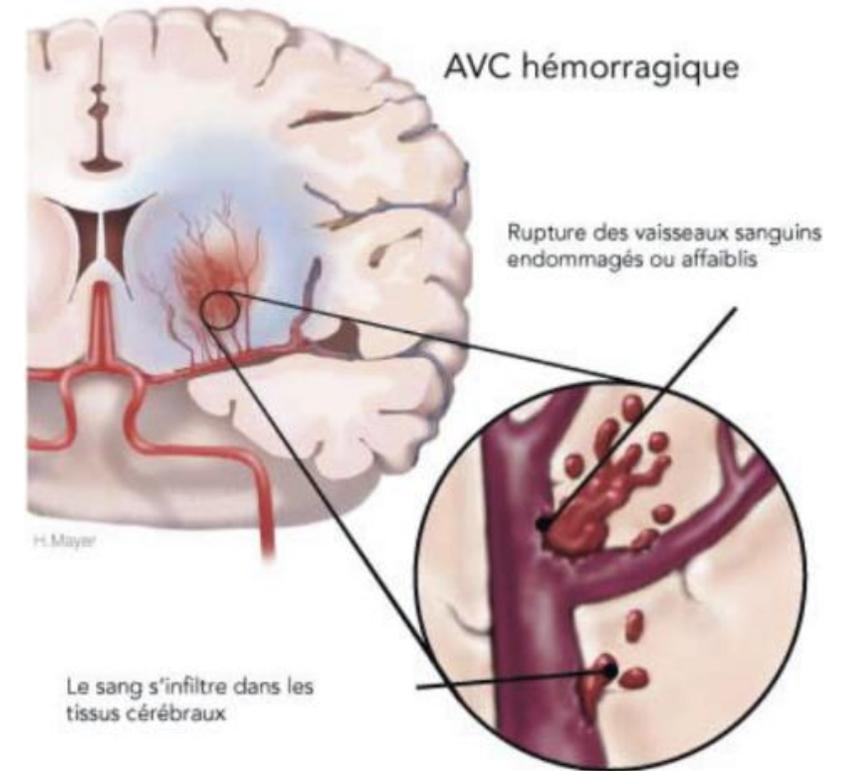


I. INTRODUCTION

Les hémorragies intracérébrales (HIC) :

- 10 à 20% des accidents vasculaires cérébraux ¹
- Pronostic vital sévère :
 - 40% de décès à 1 mois ².
 - < 50% de survivants à un an (46%) ³.
 - < 1/3 de survivants à 5 ans (29,6%) ³.

Le risque de décès à M1 est évalué par le calcul du score ICH établi par Hemphill et al en 2001 ⁴.

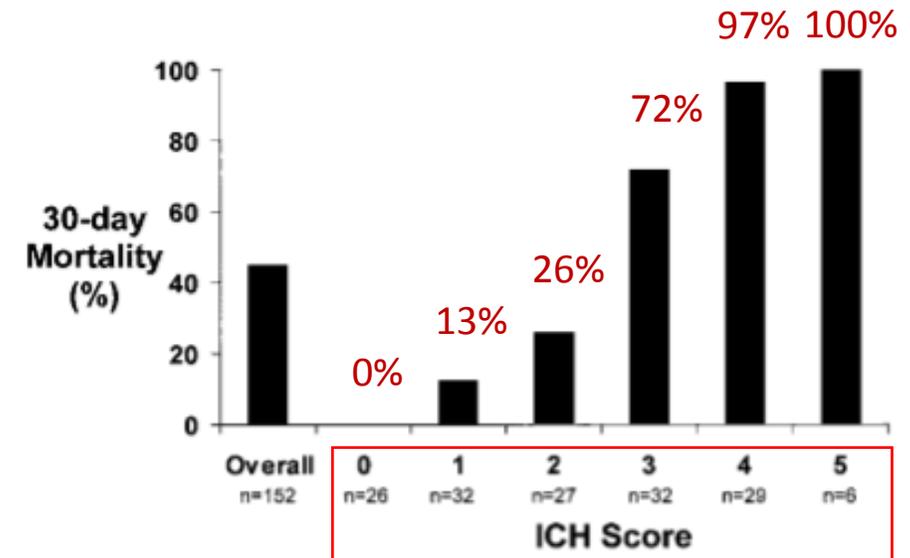




I. INTRODUCTION : score ICH de Hemphill

Component	ICH Score Points
GCS score	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICH volume, cm ³	
≥30	1
<30	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
≥80	1
<80	0
Total ICH Score	0–6

GCS score indicates GCS score on initial presentation (or after resuscitation); ICH volume, volume on initial CT calculated using *ABC/2* method; and IVH, presence of any IVH on initial CT.

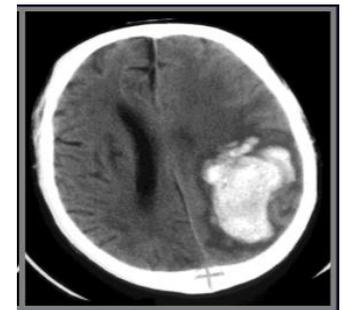
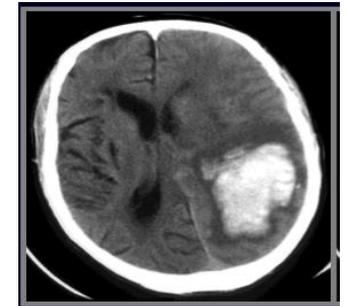
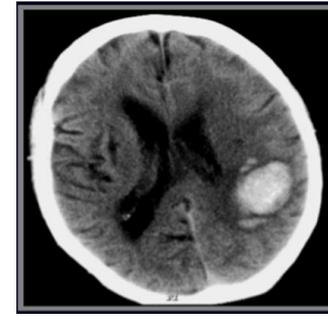


The ICH Score and 30-day mortality. Thirty-day mortality increases as ICH Score increases. No patient with an ICH Score of 0 died. All patients with an ICH Score of 5 died. No patient in the UCSF ICH cohort had an ICH Score of 6, although this would be expected to be associated with mortality.

Hemphill et al. The ICH Score A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-897.

I. INTRODUCTION

- Nouveaux facteurs prédictifs de mortalité identifiés.
- Impact de la croissance de volume de l'HIC sur la mortalité ¹⁻⁴.
 - 26% à H1 pour les HIC < 3h ⁵
 - 12% entre H1 et H24 ⁵



¹ Hypertension. 2010;56:852-858. ² N Engl J Med 2013;368:2355-65. ³ Neurology. 2006;66:1175– 1181.

⁴ Stroke. 1993;24:987–993. ⁵ Stroke. 1997;28:1–5..



II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

- **L'objectif principal** de cette étude :
 - Vérifier l'applicabilité du **score ICH** de Hemphill sur les patients admis pour HIC entre 2010 et 2016.
- **Les objectifs secondaires** :
 - Évaluer la **mortalité** à 7 jours, 1 mois et 3 mois.
 - Évaluer le **devenir fonctionnel** à 3 – 6 mois par le score de Rankin modifié (mRS).
 - Identifier les **facteurs prédictifs de mortalité à 1 mois**.



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique (CHU Poitiers).

- Patients consécutifs admis pour une HIC,
- entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 juin 2016,
- sélectionnés à l'aide de la cotation PMSI.

Critères d'inclusion :

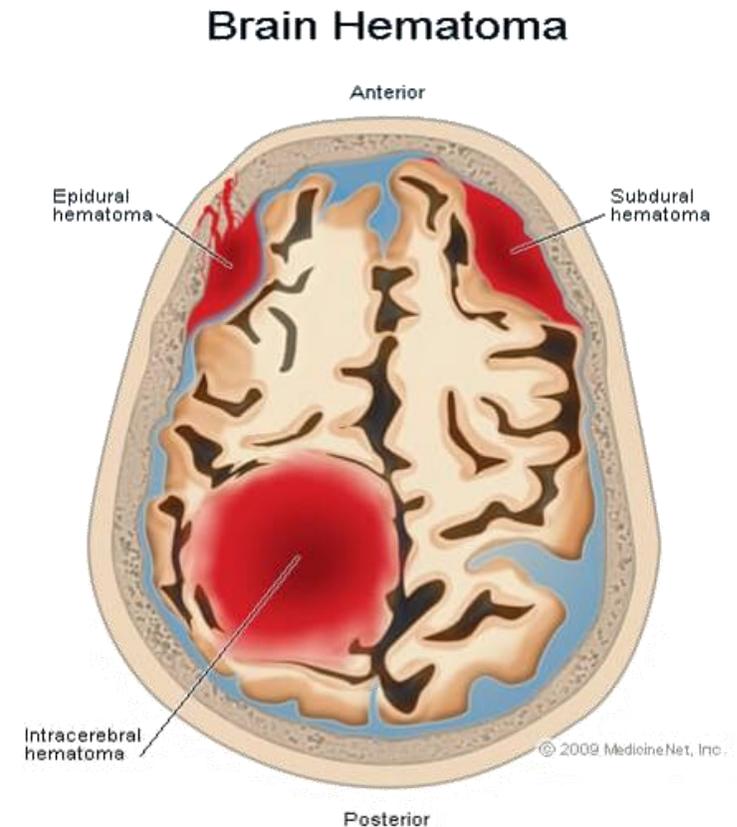
- Patients ≥ 18 ans.
- HIC confirmée par une imagerie cérébrale,
- Imagerie d'admission (TDM J0) réalisée $\leq 9h$ après l'apparition des symptômes.
- Si réalisée : imagerie de contrôle (TDM J2) 24 à 72h après la TDM J0 (ou $< 24h$ en cas d'aggravation neurologique).



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Critères d'exclusion :

- HIC secondaires (tumeur, TVC, cavernome...)
- Hémorragies intra-ventriculaires pures, sous arachnoïdiennes, sous et extra duraux.
- Imagerie d'admission > 9h après le début des symptômes.
- **Heure de début inconnue** ou déficit neurologique survenu au **réveil**.
- Imagerie de **contrôle < 6h ou > 72h** après la première imagerie.
- Traitement chirurgicale avant l'imagerie de contrôle.
- Imageries non disponible sur le PACS.
- Manque de données.





III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Recueil de données :
par un seul opérateur,
à partir des dossiers médicaux

- Données démographique : sexe, âge.
- Antécédents médicaux.
- Traitement en cours.
- Autonomie.
- Données cliniques.
- Données biologiques.
- Données radiologiques.

	J0	< 24h	H48
Glasgow	x		
NIHSS	x		x
PA (PAS / PAD / PAM)	x	x	
Température	x	x	
Saturation en oxygène	x	x	
Oxygénodépendance	x	x	



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Recueil de données :
par un seul opérateur,
à partir des dossiers médicaux

- Données démographique : sexe, âge.
- Antécédents médicaux.
- Traitement en cours.
- Autonomie.
- Données cliniques.
- Données biologiques.
- Données radiologiques.

J0	
Glycémie	Créatininémie
Natrémie	Troponine
NFS, plaquettes	TP / INR et TCA
D-dimères	Fibrinogène
CRP	Cholestérol total et LDLc



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Recueil de données :
par un seul opérateur,
à partir des dossiers médicaux

- Données démographique : sexe, âge.
- Antécédents médicaux.
- Traitement en cours.
- Autonomie.
- Données cliniques.
- Données biologiques.
- Données radiologiques.

	J0	H48
Type d'imagerie	x	x
Délais de réalisation	x	x
Localisation de l'HIC	x	
Volume de l'HIC	x	x
Présence HIV	x	x
Présence engagement	x	x



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Méthode de calcul de volume

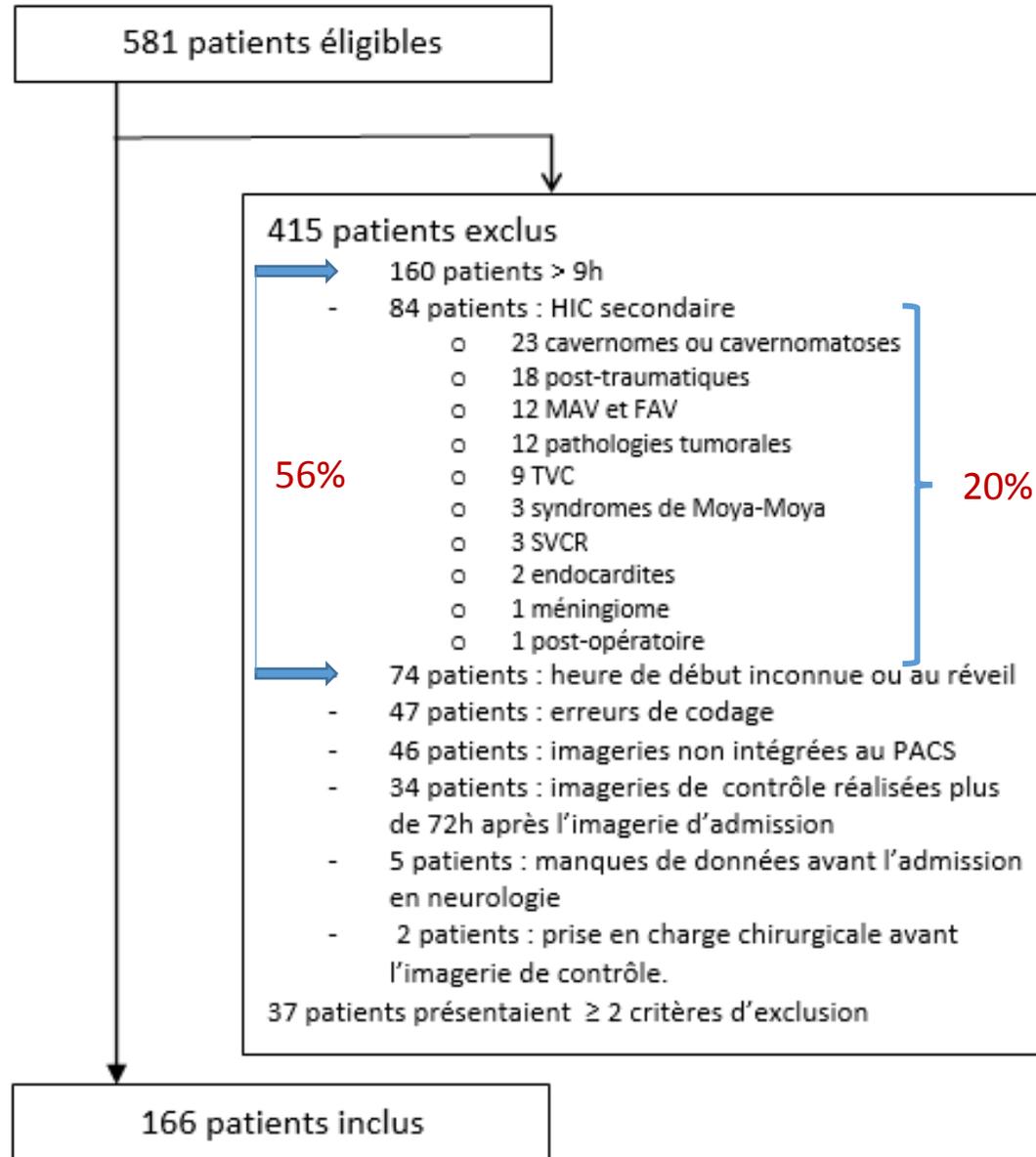
Logiciel *Vitrea Core*®



Quantification de l'HIV

Stade 0	Stade 1
<p>absence d'hémorragie intra-ventriculaire</p>	<p>hémorragie intra-ventriculaire de faible abondance</p>
Stade 2	Stade 3
<p>hémorragie intra-ventriculaire de moyenne à grande abondance</p>	<p>hémorragie intra-ventriculaire du 3^e et/ou du 4^e ventricule</p>

IV. RÉSULTATS





IV. RÉSULTATS

- 94 hommes (56,6%)
- 72 femmes (43,4%)
- Age moyen 74,5 ans ± 11,4 ans [41 ; 97]

Antécédents	N	%
Diabète	28/166	16,9%
HTA	115/166	69,3%
Œnolisme chronique	36/166	21,7%
Fibrillation atriale	40/166	24,1%
Coronaropathie	22/166	13,25%
AIC/AIT	27/166	16,3%
HIC	20/166	12,05%
Troubles cognitifs	32/166	19,3%
Cancer actif ou de < 1 an	16/166	9,6%

Traitement en cours	N	%
Traitement anticoagulant (TAC)	48/166	28,9%
- AVK	- 42/166	- 25,3%
- AOD	- 4/166	- 2,4%
- Héparines / Fondaparinux	- 2/166	- 1,2%
Traitement antiagrégant plaquettaire (AAP)	40/165	24,2%
- Aspirine (75 – 300mg)	- 36/165	- 21,8%
- Clopidogrel	- 4/165	- 2,4%
Association TAC-AAP	13/165	7,9%
Prise de statine	48/165	29,1%
Traitement antihypertenseur	104/165	63%
- Monothérapie	- 47/165	- 28,5%
- Bithérapie	- 35/165	- 21,2%
- Trithérapie	- 15/165	- 9,1%
- Quadrithérapie ou plus	- 7/165	- 4,2%
Autonomie antérieure		
- Autonome à domicile	126/162	77,8%
- Aides à domiciles	19/162	11,7%
- Institutionnalisation	17/162	10,5%

IV. RÉSULTATS : données cliniques et biologiques

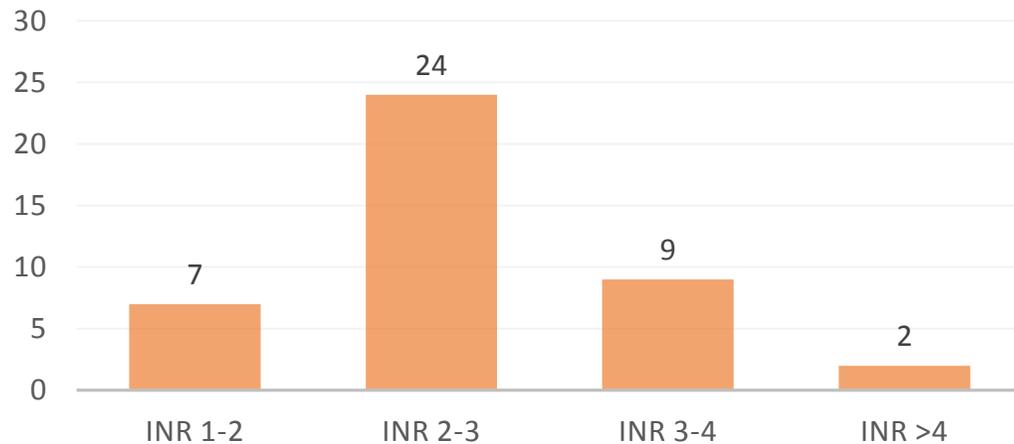


Caractéristiques cliniques	
Score Glasgow /166	14,2 ± 1.7 [4 ; 15]
Score NIHSS	
- À l'admission /166	11,6 ± 6,1 [0 ; 24]
- à J2 /150	12,1 ± 7,6 [0 ; 27]
PAS (mmHg),	
- à l'admission /165	175,3 ± 26,6 [112 ; 255]
- maximale dans les 24h /143	177,8 ± 22,2 [130 ; 240]
PAM (mmHg),	
- à l'admission /165	123,5 ± 20,8 [77,7 ; 185]
- maximale dans les 24h /143	121 ± 17,2 [83,3; 188,3]
Température (°C),	
- à l'admission /163	36,6 ± 0,7 [34,4 ; 38,3]
- maximale dans les 24h /141	37,8 ± 0,7 [36 ; 40]
Hématose :	
- Saturation en O2 à l'admission /144,	96,3 ± 2,1 [90 ; 100]
- oxygénodépendance à l'admission	19/163 (11,7%)



IV. RÉSULTATS : données cliniques et biologiques

Répartition des taux d'INR chez les 42 patients ayant présenté une HIC sous AVK



Caractéristiques biologiques :

Glycémie veineuse (g/L) /162	1,3 ± 0,4 [0,69 ; 3]
GB (G/L) /166	9476 ± 4560 [1700 ; 49400]
Plaquettes (G/L) /166	234 ± 79,5 [80 ; 739]
TP (%) / 164	74,7 ± 27,3 [15 ; 100]
INR /156	1,5 ± 0,8 [1 ; 5,2]
TCA /160	1,1 ± 0,2 [0,7 ; 2,2]
Fibrinogène (g/L) /106	4,1 ± 0,9 [2,1 ; 7,2]
d-dimères (ng/mL) / 112	1384 ± 1653 [166 ; 11565]
Troponine (µg/L) /148	0,025 ± 0,038 [0,007 ; 0,39]
Natrémie (mmol/L) /166	139,7 ± 3,8 [117 ; 148]
Creatininémie (µmol/L) /166	85,3 ± 47,1 [39 ; 545]
CRP (mg/L) /133	8,5 ± 13,1 [0,5 ; 81]
Bilan lipidique :	
- Cholestérol total (g/L) /129	1,9 ± 0,4 [1,1 ; 3]
- LDL-Ct (g/L) /129	1,1 ± 0,4 [0,4 ; 2,1]

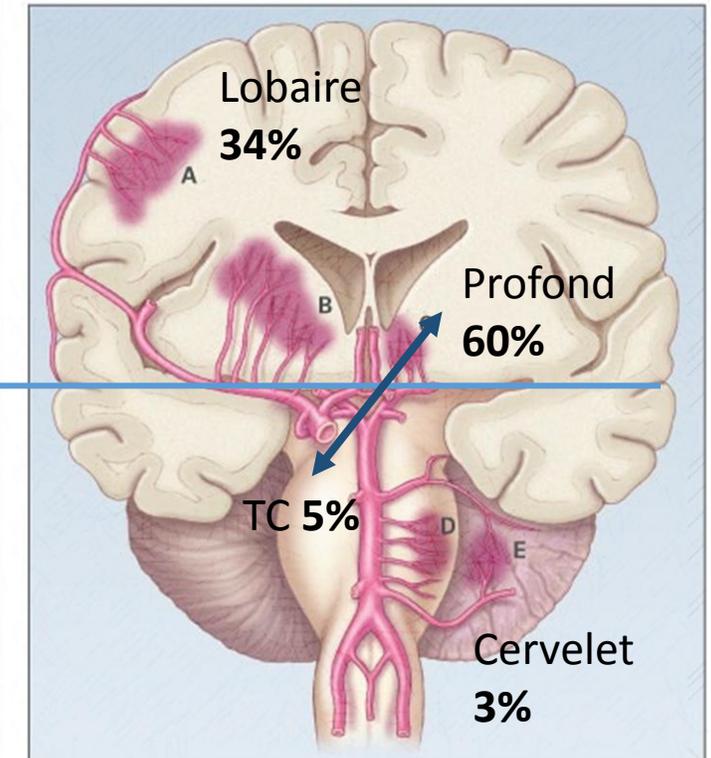


IV. RÉSULTATS : données radiologiques

Type d'imagerie réalisée à l'admission, N (%)	
- TDM SI	92/166 (55,4%)
- TDM AI	26/166 (15,7%)
- IRM	48/166 (28,9%)
Type d'imagerie réalisée à J2, N (%)	
- TDM SI	114/153 (74,5%)
- TDM AI	37/153 (24,2%)
- IRM	2/153 (1,3%)
Délais début des Symptômes - Imagerie (min) /152, moy ± ET [min ; max]	220,3 ± 111,6 [35 ; 540]
- Délais 0-3h, N (%)	73/166 (44%)
- Délais 3-6h; N (%)	72/166 (43,4%)
- Délais 6-9h, N (%)	21 /166 (12,6%)
Volume de l'HIC, moy ± ET [min ; max]	
- Mesuré sur imagerie à J0 /166	27 ± 33,2 [0,15; 270]
- Mesuré sur imagerie à J2 /153	25,9 ± 26,8 [0,25 ; 112,3]
Croissance de volume : N (%)	
- croissance ≥ 6mL et/ou > 33%	46/153 (30%)

HIC supra-tentorielle
94%

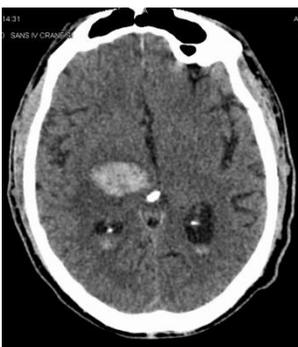
HIC infra-tentorielle
8%



IV. RÉSULTATS : données radiologiques

Hémorragie intra-ventriculaire

Engagement sous-falcorien

				
	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3
J0	97/166 58,4%	23/166 13,9%	19/166 11,4%	27/166 16,3%
J2	75/153 49%	22/153 14,4%	24/153 15,7%	32/153 20,9%

	
J0	63/158 39,9%
J2	73/145 50,3%



IV. RÉSULTATS : Applicabilité du score ICH

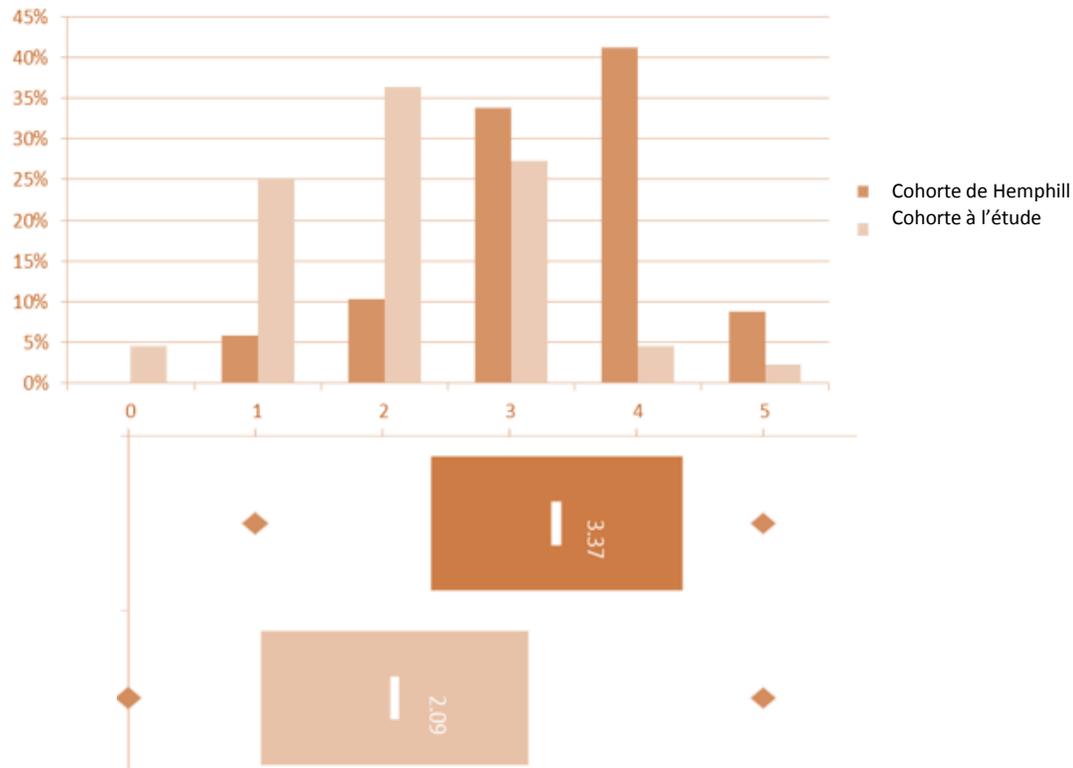
Comparaison des risques de décès obtenus dans l'étude de développement du score ICH et dans notre étude



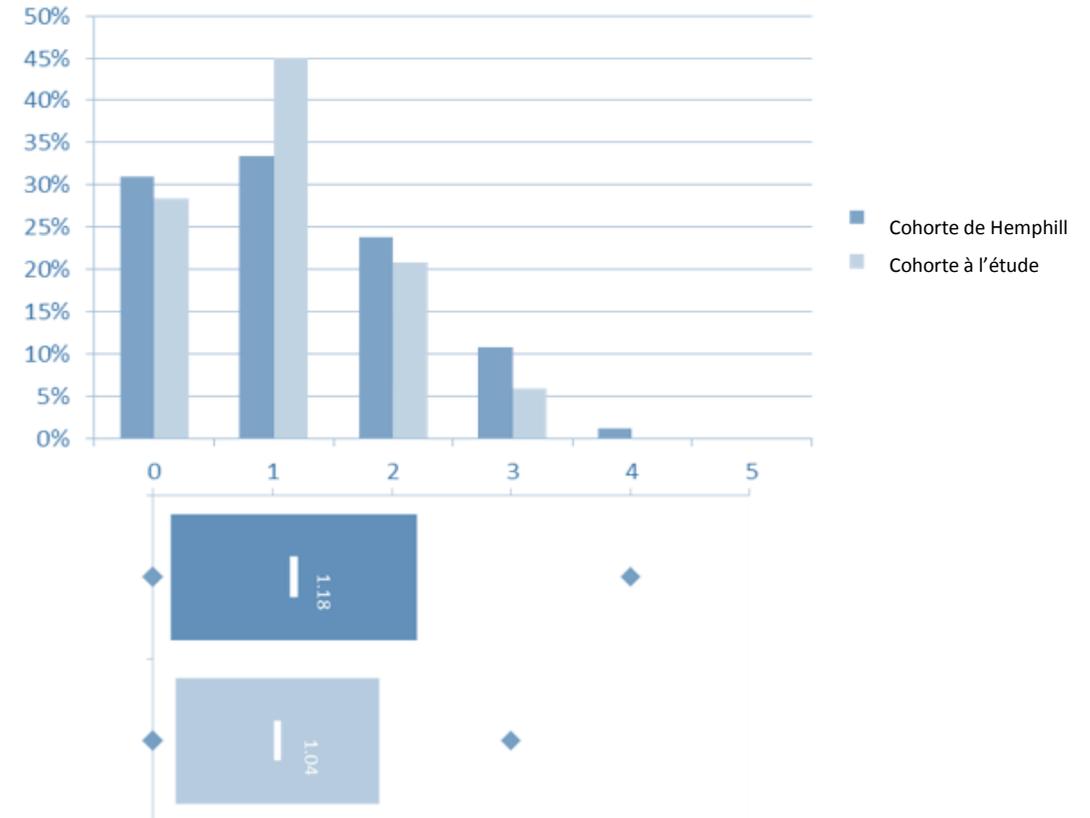


IV. RÉSULTATS : Applicabilité du score ICH

Distribution des scores chez les patients **décédés**



Distribution des scores chez les patients **survivants**

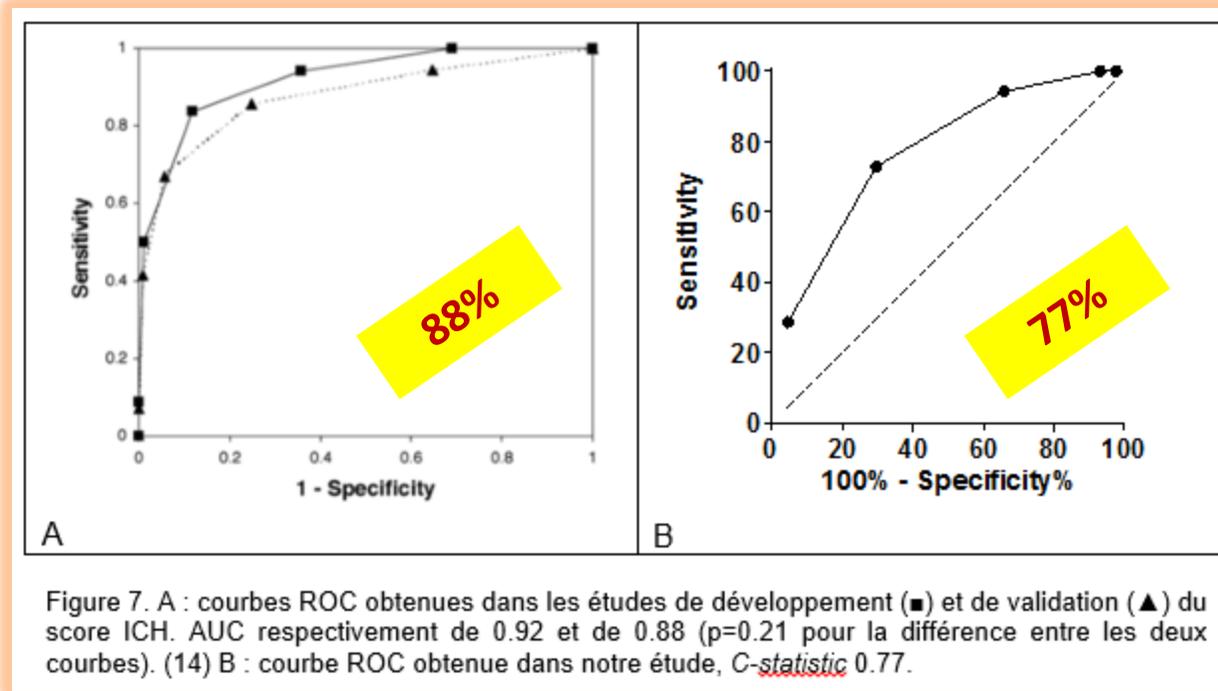




IV. RÉSULTATS : Applicabilité du score ICH

Augmentation du score bien corrélée à la mortalité ($p < 0.0001$).

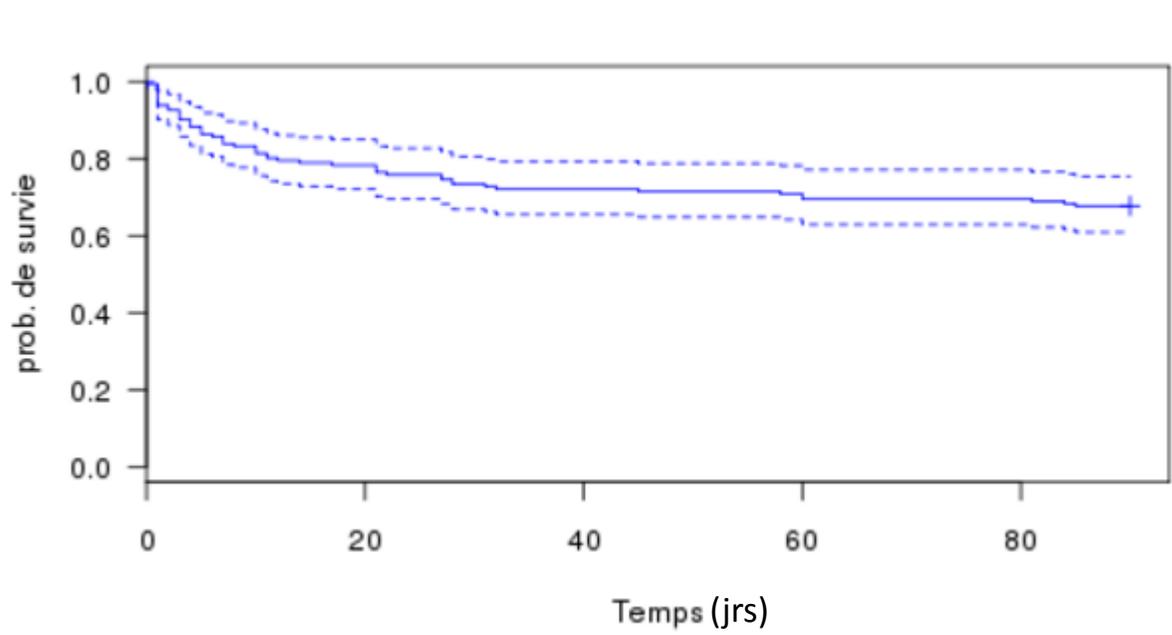
C-statistic à **0,77** contre **0,88** dans la cohorte de validation du score ICH¹.



¹ Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D, Hemphill JC III. External validation of the ICH Score. *Neurocritical Care*. 2004;1:53–60.



IV. RÉSULTATS : Mortalité et devenir fonctionnel



- Mortalité à J7 : 15,8%
 - Délais moyen de 3 jours
- Mortalité à M1 : 26,8%
- Mortalité à M3 : 31,7%

- mRS moyen : 3,8
 - 30,8% mRS ≤ 2
 - 33,3% mRS 3-5

Score de Ranking modifié (N = 159)





IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse univariée ($p < 0,10$)

Caractéristiques / effectif	Patients survivants à M1	Patients décédés à M1	p
Sexe , N/164 (%)			
- Homme	69 (57,5%)	24 (54,5%)	P = 0.8590
- Femme	51 (42,5%)	20 (45,5%)	
Age (/164), moyenne (ET)	72,56 (\pm 11,8)	79,52 (\pm 8,7)	P = 0.0003
Autonomie , N/160 (%)	95 (79,8%)	29 (70,7%)	P = 0.2784

IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse univariée ($p < 0,10$)



Antécédents / effectif	Patients survivants à M1	Patients décédés à M1	p
HTA, N/164 (%)	79 (65,8%)	34 (77,3%)	P = 0.1860
Diabète, N/164 (%)	18 (15%)	9 (20,5%)	P = 0.4764
Alcoolisme, N/164 (%)	31 (25,8%)	5 (11,4%)	P = 0.0558
Fibrillation atriale, N/164 (%)	23 (19,2%)	17 (38,6%)	P = 0.0138
Coronaropathie, N/164 (%)	16 (13,3%)	5 (11,4%)	P = 1.0000
AVC ou AIT, N/164 (%)	15 (12,5%)	11 (25%)	P = 0.0886
HIC, N/164 (%)	15 (12,5%)	5 (11,4%)	P = 1.0000
Troubles cognitifs, N/164 (%)	21 (17,5%)	11 (25%)	P = 0.2770
Cancer datant <1an, N/164(%)	10 (8,3%)	6 (13,6%)	P = 0.3733

IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse univariée ($p < 0,10$)



Traitement habituel / effectif	Patients survivants à M1	Patients décédés à M1	p
Traitement anticoagulant, N/164 (%)	28 (23,3%)	20 (45,5%)	P = 0.0110
Traitement antiagrégant plaquettaire, N/163 (%)	27 (22,5%)	12 (27,9%)	P = 0.5333
Traitement antihypertenseur, N/163 (%)	70 (58,3%)	32 (74,4%)	P = 0.0684
Statine, N/163 (%)	30 (25%)	17 (39,5%)	P = 0.0800

IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse univariée ($p < 0,10$)



Clinique / effectif	Patients survivants à M1	Patients décédés à M1	p
Score de Glasgow /164	14,61 (\pm 1,11)	13,20 (\pm 2,58)	$P < 0.0001$
Score NIHSS			
- NIHSS J0 /164	10,10 (\pm 5,74)	15,70 (\pm 5,28)	$P < 0.0001$
- Item vigilance du NIHSS J0 /164	0,13 (\pm 0,36)	0,75 (\pm 0,94)	$P < 0.0001$
- NIHSS J2 /148	9,88 (\pm 6,80)	19,91 (\pm 5,18)	$P < 0.0001$
Pression artérielle (mmHg)			
- PA systolique (PAS) J0 /163	175,08 (\pm 27,16)	176,39 (\pm 25,44)	$P = 0.8432$
- PA moyenne (PAM) J0 /163	123,14 (\pm 20,74)	124,81 (\pm 21,53)	$P = 0.8301$
Température corporelle ($^{\circ}$C)			
- T $^{\circ}$ J0 / 161	36,71 (\pm 0,65)	36,43 (\pm 0,73)	$P = 0.0161$
- T $^{\circ}$ maximale dans les 24h /139	37,63 (\pm 0,60)	38,18 (\pm 0,80)	$P = 0.0001$
Saturation en oxygène en AA J0 /142	96,53 (\pm 1,94)	95,46 (\pm 2,36)	$P = 0.0306$

IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse univariée ($p < 0,10$)



Caractéristiques biologiques	Patients survivants à M1	Patients décédés à M1	p
Glycémie veineuse (g/L) /160	1,27 (\pm 0,35)	1,49 (\pm 0,47)	P = 0.0096
Globules blancs totaux (G/L) /164	9011 (\pm 3299)	10719 (\pm 6885)	P = 0.1481
- Polynucléaires neutrophiles (G/L) /127	6875 (\pm 3139)	7287 (\pm 4333)	P = 0.9145
- Monocytes (G/L) /127	586 (\pm 239)	662 (\pm 314)	P = 0.2497
Hémoglobine (g/dL) /164	14,04 (\pm 1,71)	13,91 (\pm 1,58)	P = 0.4851
VGM (fL) /164	90,7 (\pm 5,17)	91,34 (\pm 4,72)	P = 0.5722
Plaquettes (G/L) /164	234,8 (\pm 81,3)	228 (\pm 72)	P = 0.7248
TP (%) /162	77,62 (\pm 25,62)	66,19 (\pm 30,92)	P = 0.0618
INR /154	1,41 (\pm 0,71)	1,79 (\pm 0,98)	P = 0.0139
Fibrinogène (g/L) /104	4,12 (\pm 0,94)	4,05 (\pm 0,76)	P = 0.8524
D-dimères (ng/mL) /110	1242,2 (\pm 1434,7)	1807,6 (\pm 2223,6)	P = 0.0327
Troponine (μg/L) /146	0,02 (\pm 0,02)	0,03 (\pm 0,06)	P = 0.4093
Natrémie (mmol/L) /164	139,75 (\pm 3,34)	139,45 (\pm 4,75)	P = 0.8992
Créatininémie (μmol/L) /164	82,6 (\pm 32,1)	92,62 (\pm 74,48)	P = 0.5835
CRP (mg/L) /131	8,34 (\pm 13,95)	7,35 (\pm 6,89)	P = 0.4830

IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse univariée ($p < 0,10$)



Caractéristiques radiologiques	Patients survivants à M1	Patients décédés à M1	p
localisation de l'hématome N/164			
sus tentorielle	114 (95%)	40 (90.9%)	P = 0.4602
- HIC lobaire	- 38 (31.7%)	- 17 (38.6%)	P = 0.4566
- HIC profond	- 76 (63.3%)	- 23 (52.3%)	P = 0.2120
sous tentotielle	7 (5.8%)	6 (13.6%)	P = 0.1124
- Tronc cérébral	- 2 (1.7%)	- 3 (6.8%)	P = 0.1204
- cervelet	- 5 (402%)	- 3 (6.8%)	P = 0.4435
Volume de l'HIC (mL), moyenne (ET)			
- sur imagerie à J0 /164	18.55 (\pm 18.77)	50.79 (\pm 49.48)	P < 0.0001
- sur imagerie de contrôle /151	19.61 (\pm 21)	50.26 (\pm 33.18)	P < 0.0001
Croissance de volume de l'HIC, N /151 (%)			
- croissance > 33%	23 (19.2%)	15 (48.4%)	P = 0.002
- croissance > 33% et/ou > 6mL	28 (23.3%)	17 (54.8%)	P < 0.0001
Engagement sous falcoriel > 10mm			
- sur imagerie à J0, N/156 (%)	1 (0.9%)	7 (17.1%)	P = 0.0004
- sur imagerie de contrôle, N/143 (%)	3 (2.6%)	11 (39.3%)	P < 0.0001
Présence d'une HIV et gravité			
- sur imagerie à J0 /164	0.76 (\pm 1.10)	1.11 (\pm 1.28)	P = 0.1073
- sur imagerie de contrôle /151	0.96 (\pm 1.19)	1.58 (\pm 1.23)	P = 0.0111



IV. RÉSULTATS : Facteurs prédictifs de mortalité à M1 : analyse multivariée

- A partir des données ayant $p < 0,10$ en analyse univariée,
- Retrait des variables comportant un manque de données important et des variables colinéaires.

Identification de 4 facteurs prédictifs indépendants de mortalité à M1 (*C-statistic* à **0.84**).

	OR	IC 95%	P
Antécédent de FA	3,24	(1,15 ; 9,15)	0,0264
Item « vigilance » du score NIHSS	3,79	(1,65 ; 8,69)	0,0020
Volume de l'HIC à l'admission	1,03	(1,01 ; 1,05)	0,0017
Croissance de volume > 33% et/ou ≥ 6 mL	5,04	(1,80 ; 14,07)	0,0008



V. DISCUSSION : Applicabilité du score ICH

Score ICH appliqué à notre population :

- bien corrélé à la mortalité à M1 :
 - *c-statistic* **0,77** contre **0,88** dans l'étude de validation ¹
- Ce résultat est comparable aux données de la littérature (AUC 0,76 – 0,86) ².
- Taux de mortalité à 1 mois moins élevé dans notre étude
 - **26.8%** contre **44.7%** dans l'étude princeps ³
 - Patients globalement moins graves dans notre étude.
 - biais de recrutement ?

¹ *Neurocritical Care*. 2004;1:53–60. ² *J Clin Neurol* 2015;11(4):339-348. ³ *Stroke*. 2001;32:891-897.



V. DISCUSSION : mortalité et devenir fonctionnel

- Mortalité à M1 : 26,8%. 15,8% étaient décédés à J7 dont 61,5% à J3.
 - Taux de mortalité à M1 plus faible dans notre étude que dans la littérature (40%)^{1,2}.
 - Étude était plus récente (2010 à 2016),
 - tendance à la baisse de la mortalité avec le temps³.
 - Biais de sélection (patients de neurochirurgie et de réanimation non inclus),
 - < 1/3 des patients avaient un mRS 0-2 à M3-6.
 - > 1/3 des patients avaient un mRS 3-5 à M3-6.
- => Similaires à la littérature : taux d'indépendance 33% à M6¹

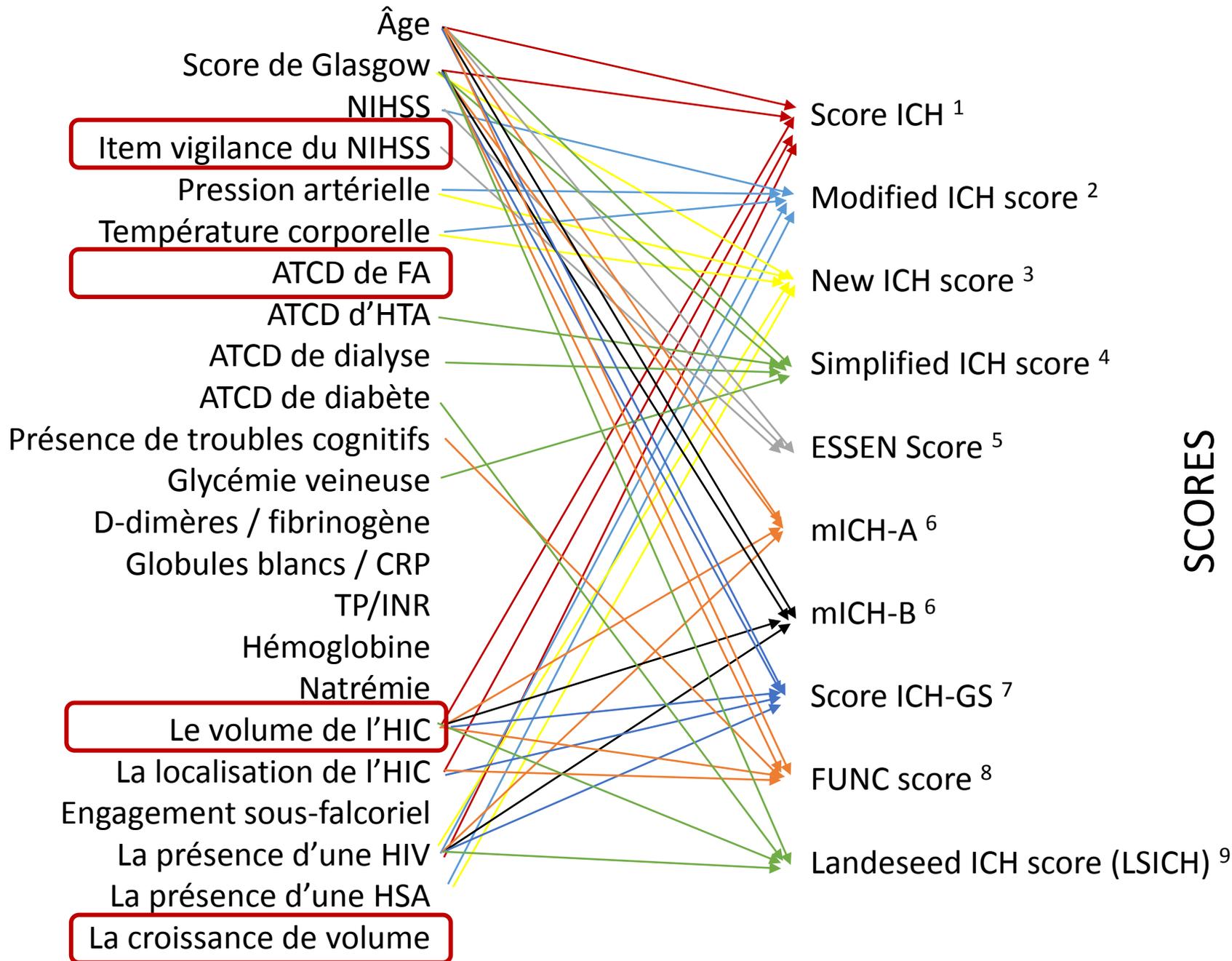
¹ *Lancet Neurol* 2010;9:167–176. ² *Lancet Neurol* 2009;8:355–369. ³ *Neurology* 2013;81:559–565.



V. DISCUSSION : Facteurs prédictifs de mortalité à M1

4 facteurs indépendants de mortalité M1 dans notre étude :

- L'antécédent de **fibrillation atriale**
 - OR 3,24, IC [1,15 ; 9,15] (p = 0,0264)
- L'item « **vigilance** » du score **NIHSS** à l'admission
 - OR 3,79, IC [1,65 ; 8,69] (p = 0,0020)
- Le **volume de l'HIC** à l'admission
 - OR 1,03, IC [1,01 ; 1,05] (p = 0,0017)
- La **croissance de volume** $\geq 33\%$ et/ou $\geq 6\text{mL}$
 - OR 5,04, IC [1,80 ; 14,07] (p = 0,008)



SCORES

¹ *Stroke*. 2001;32:891-897.
² *Stroke*. 2003;34:1717-1722
³ *Stroke*. 2003;34:1717-1722
⁴ *Int J Qual Health Care*. 2009;21:441-7
⁵ 2006;77:601-605
⁶ *Stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;37:1038-1044.
⁷ *Stroke*. 2007;38:1641-1644.
⁸ *Neurocrit Care* 2013;19:329-335.
⁹ *Eur Neurol* 2011;66:59-63



VI. CONCLUSION

- Bonne évaluation du risque de décès par le score ICH (c-statistic **0,77**)
 - 4 facteurs prédictifs indépendants de mortalité à M1 (c-statistic **0,84**)
 - **La fibrillation atriale**
 - **L'item « vigilance » du score NIHSS**
 - **Le volume de l'HIC**
 - **La croissance de volume**
 - Nouvelle conception : facteurs évolutifs avec le temps
- => Intérêt de créer un nouveau score prédictif de mortalité à M1**



Merci de votre attention...