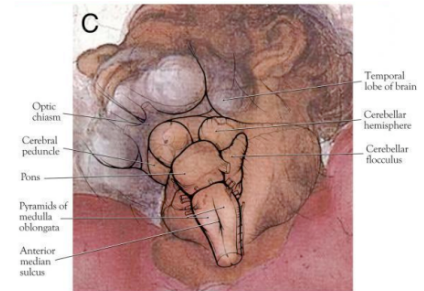


Impact de la pression artérielle initiale et de la variabilité de la pression artérielle chez des patients souffrant d'infarctus cérébral et traités par thrombectomie mécanique



Benjamin MAÏER
Neurologie
Neuroradiologie Interventionnelle

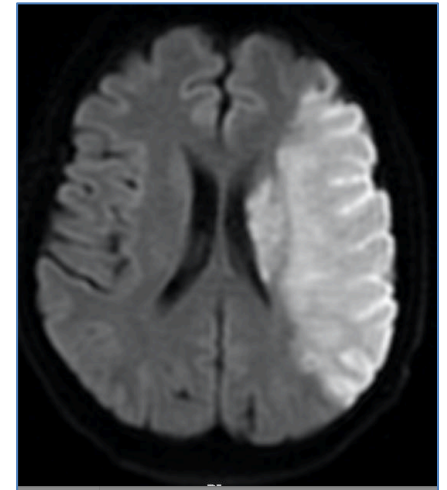
J2N 2019, Paris



M. le Pr Mathieu ZUBER, président du Jury
M. le Pr Mikaël MAZIGHI, directeur de thèse
M. le Dr Michel PIOTIN, membre du Jury
Me le Pr Nathalie KUBIS, membre du Jury
M. le Dr Guillaume TURC, membre du Jury
M. le Pr Jacques BLACHER, membre du Jury

Introduction générale (1)

- Accident Vasculaire Cérébral (AVC)¹ :
 - 1^{ère} cause de handicap
 - 3^e cause de mortalité
 - 2^e cause de démence
- AVC :
 - Ischémique : 80%
 - Avec occlusion proximale : 40%²
 - Hémorragique : 20%
- Un pronostic souvent défavorable³ :
 - 60% de mortalité à 5 ans
 - 50% de survivants avec séquelles

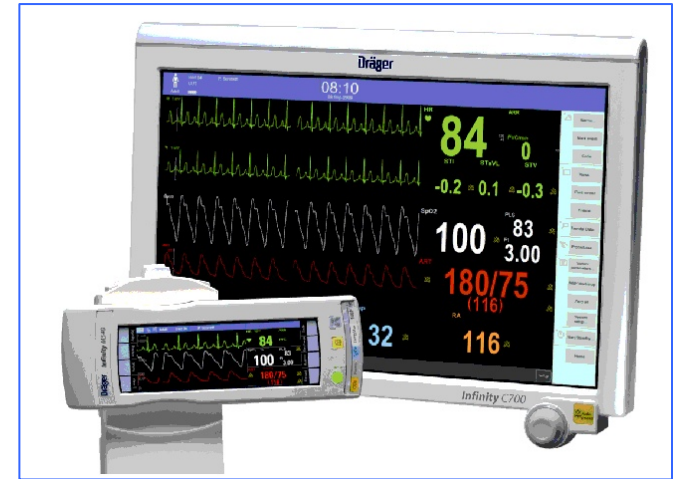


Infarctus cérébral : les traitements en 2018

- **Thrombolyse IV :**
 - Les 4.5 premières heures⁴
 - Faible taux de recanalisation⁵
- **Thrombectomie mécanique :**
 - Occlusion proximale de la circulation antérieure
 - Les 6 premières heures⁶... 16h, 24h^{7,8} ?
 - >80% de recanalisation artérielle⁶
- **Malgré ces traitements :**
 - 36-47% des patients recanalisés (TICI 2b/3) entre 3 et 6 heures restent dépendants (mRS 3-6) à 3 mois⁶

Problématique de la PA

- HTA à la phase aiguë : $>140/90$ mmHg⁹
- 50-70% des patients :
 - HTA à la phase aiguë de l'IC¹⁰⁻¹²
 - Mauvais pronostic et mortalité
- Registre SITS¹⁰
 - Meilleure évolution :
 - PAS 141 et 150 mmHg
 - Courbe en « U »
- Limites de ces études:
 - Absence de thrombectomie
 - Etiologies variables (OAP ou pas)
 - Statut artériel post-traitement?



Objectifs

« *INITIALE* »

Mortality and Disability According to Baseline Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Thrombectomy: A Collaborative Pooled Analysis

Benjamin Maïer, MD; Benjamin Gory, MD, PhD; Guillaume Taylor, MD; Julien Labreuche, BST; Raphaël Blanc, MD; Michael Obadia, MD; Marie Abrivard, MSc; Stanislas Smajda, MD; Jean-Philippe Desilles, MD; Hocine Redjem, MD; Gabriele Ciccio, MD; Anne Claire Lukaszewicz, MD, PhD; Francis Turjman, MD, PhD; Roberto Riva, MD; Paul Emile Labeyrie, MD, MSc; Alain Duhamel, MD, PhD; Jacques Blacher, MD, PhD; Michel Piotin, MD, PhD; Bertrand Lapergue, MD, PhD; Mikael Mazighi, MD, PhD; on behalf of the Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Research Investigators*

« *PER-PROCEDURE* »

Prognostic Significance of Pulse Pressure Variability During Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients

Benjamin Maïer, MD; Guillaume Turc, MD, PhD; Guillaume Taylor, MD; Raphaël Blanc, MD; Michael Obadia, MD; Stanislas Smajda, MD; Jean-Philippe Desilles, MD, PhD; Hocine Redjem, MD; Gabriele Ciccio, MD; William Boisseau, MD; Candice Sabben, MD; Malek Ben Machaa, MSc; Mylene Hamdani, MSc; Morgan Leguen, MD; Etienne Gayat, MD, PhD; Jacques Blacher, MD, PhD; Bertrand Lapergue, MD, PhD; Michel Piotin, MD, PhD; Mikael Mazighi, MD, PhD; on behalf of the Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Investigators*

Méthode (1)

« On ne peut se passer d'une méthode pour se mettre en quête de la vérité des choses »
R. Descartes, Discours de la méthode, 1637

- De Janvier 2012 à Juin 2016
- **Etude multicentrique**
 - Registre ETIS : «*Endovascular Treatment for Ischemic Stroke*»
- **Critères d'inclusion**
 - Infarctus cérébral : circulation antérieure ou postérieure
 - OAP prouvée à l'imagerie artérielle
 - Dans les 8H pour circulation antérieure / 12H pour circulation postérieure
- **PA considérée** : première PA mesurée par l'équipe « neurovasculaire », avant tout traitement

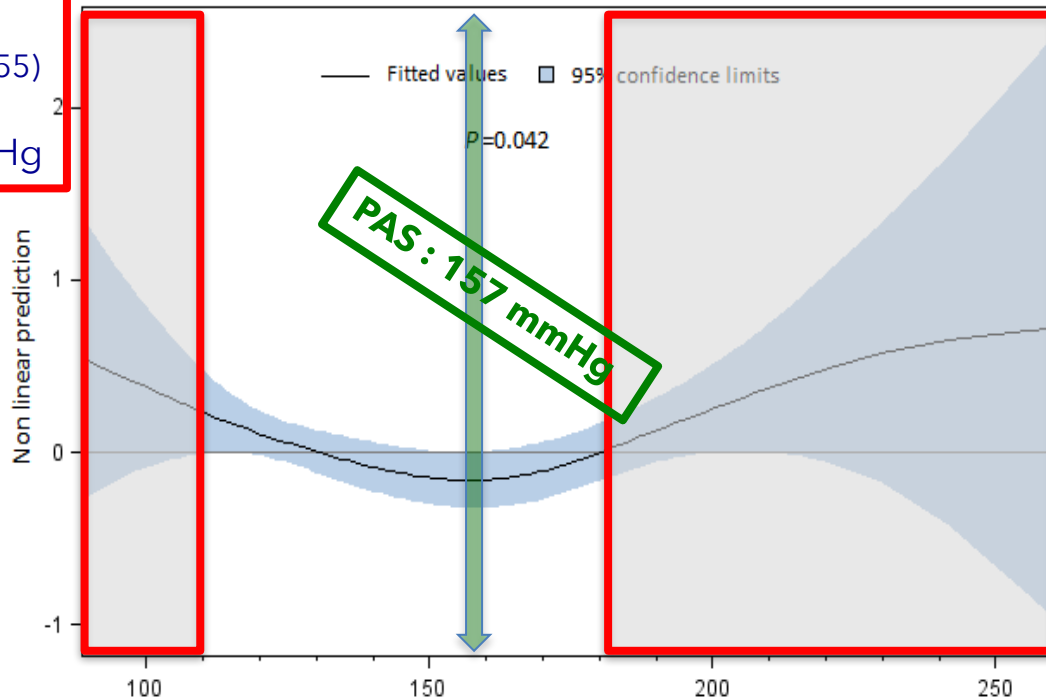
Méthode (2)

- Définition des critères de jugement
 - **Critère de jugement principal**
 - Pourcentage de mortalité toute cause à 3 mois
 - **Critère de jugement secondaire**
 - Evolution clinique favorable (mRS 0-2 à 3 mois)

Relation entre PA initiale et mortalité à 3 mois (1)

OR : 3,78

(IC95% : 1,50-9,55)
fold pour une
PAS < 110 mmHg



OR : 1,81

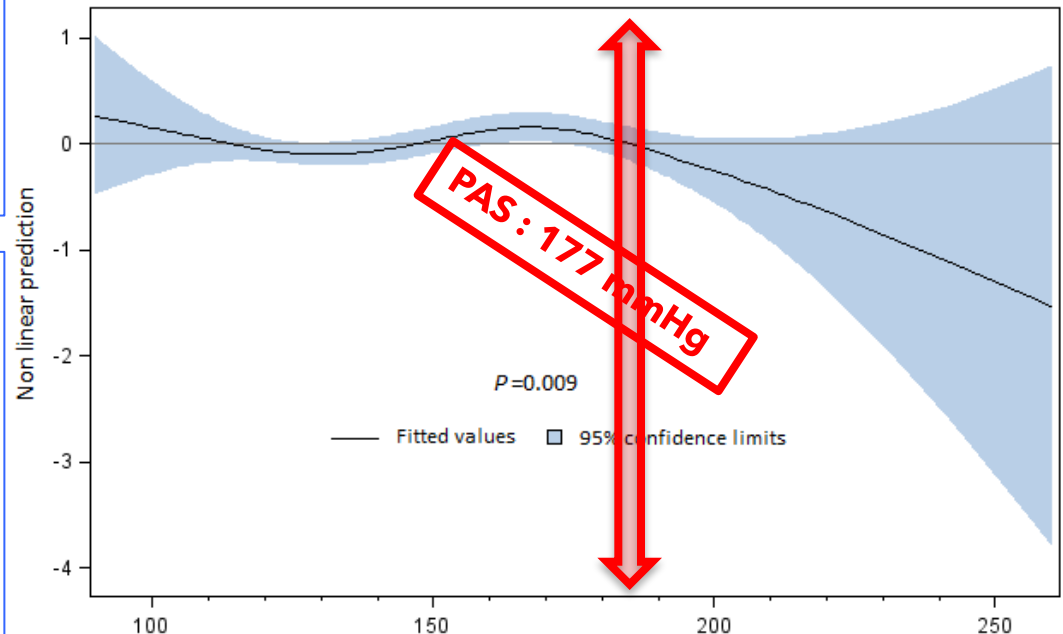
(IC95% : 1,01-3,36)
fold pour une
PAS ≥ 180 mmHg

Pression artérielle systolique

Relation entre la PA initiale et le handicap à 3 mois (1)

« Plus grand taux d'évolution favorables pour des PA initiales basses et plus grand taux d'évolution défavorables pour des PA initiales élevées »

- OR par 10 mmHg d'augmentation :
 - **0,89** ; IC95% : 0,84-0,94
- Relation non-linéaire
 - Courbe plate pour des PAS < 180 mmHg
 - **Effet seuil** au-delà
- Analyse en courbe ROC
 - Seuil de PAS à **177 mmHg**



Pression artérielle systolique

Principaux résultats

Chez des patients souffrant d'IC avec OAP et traités par TM :

La PA initiale était associée à la MORTALITE

Courbe en U ou en J

Nadir de mortalité pour une PAS à 157 mmHg

La relation entre la PA initiale et l'évolution favorable était différente :

**Taux d'évolution favorable plus élevé pour des PAS initiales basses
et taux plus faible pour des PAS initiales élevées**

Effet seuil pour une PAS > à 180 mmHg

Discussion (1)

Relation différente entre mortalité et handicap avec la PA initiale :

- Mythe ou réalité ?
- Physiopathologie différente de la mortalité vs handicap ?
- Courbe en J pour la PAS initiale avec la mortalité dans les SCA¹⁵
 - Nadir inférieur: 136/85 mmHg
- PAS initiale : un marqueur indirect de l'hémodynamique intracrânienne ?
- Pas de données de PA pendant la TM...

Maier et al, JAHA 2017

Prognostic Significance of Pulse Pressure Variability During Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients

Benjamin Maïer, MD; Guillaume Turc, MD, PhD; Guillaume Taylor, MD; Raphaël Blanc, MD; Michael Obadia, MD; Stanislas Smajda, MD; Jean-Philippe Desilles, MD, PhD; Hocine Redjem, MD; Gabriele Ciccio, MD; William Boisseau, MD; Candice Sabben, MD; Malek Ben Machaa, MSc; Mylene Hamdani, MSc; Morgan Leguen, MD; Etienne Gayat, MD, PhD; Jacques Blacher, MD, PhD; Bertrand Lapergue, MD, PhD; Michel Piotin, MD, PhD; Mikael Mazighi, MD, PhD; on behalf of the Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Investigators*

Contexte et problématiques (2)

- Quel paramètre hémodynamique ?
 - Statiques ? Dynamiques ?
 - PAS ? PAD ? PAM ? PP ?



Yalta conference, February 4 – 11, 1945

OCCASIONAL NOTES

THIS DAY 50 YEARS AGO

Ochsner Clinic and Alton Ochsner Medical Foundation
New Orleans, LA 70121

FRANZ H. MESSERLI, M.D.

'CAME OUT OF CLEAR SKY,' SAYS PRESIDENT'S PHYSICIAN

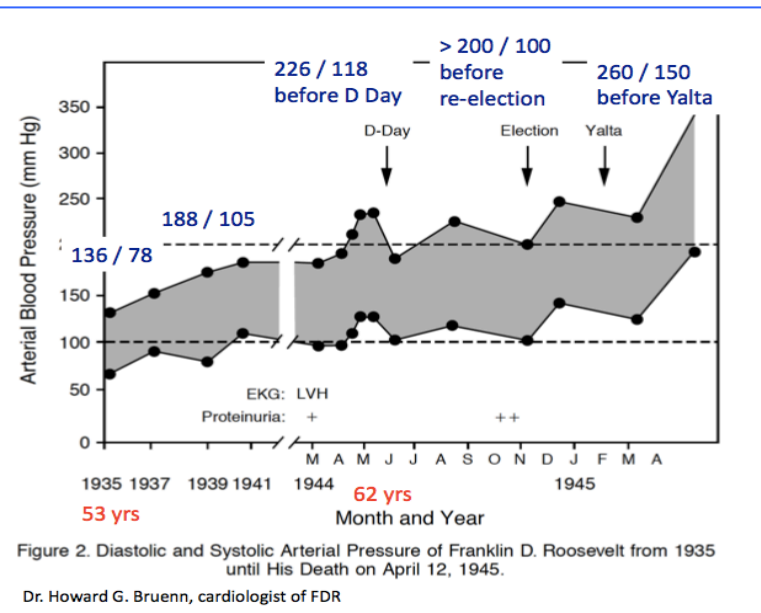
Adm. Ross T. McIntire Asserts There Was No Indication of Imminent Danger.

By CHARLES G. ROSS

DEATH DUE TO CEREBRAL HEMORRHAGE -- BLOOD VESSEL IN BRAIN BROKE

WASHINGTON, April 13 (AP). PRESIDENT ROOSEVELT died from what doctors call a cerebral hemorrhage, which means a sudden exten-

Figure 1. Headlines of the *St. Louis Post-Dispatch*, April 13, 1945.



- Notion de rigidité artérielle
- Marqueur global de l'état artériel central et périphérique
- Association aux complications cardiovasculaires
- PP périphérique : même valeur prédictive que la PP centrale



Méthode (1)

« La connaissance de l'homme ne saurait s'étendre au-delà de sa propre expérience »
J. Locke, Essai sur l'entendement humain, 1690

- Etude monocentrique : Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild
- De Janvier 2012 à Juin 2016
- Critères inclusion :
 - Infarctus cérébral sur imagerie (IRM ou TDM)
 - Occlusion artérielle proximale antérieure ou postérieure
 - TM dans les 8 heures pour circulation antérieure, 12 heures pour circulation postérieure
 - Données de PA per-opératoire disponibles
- Critères exclusion :
 - Recanalisation lors de la première série artériographique
 - Absence de TDM H24 ou de mRS 3 mois

Méthode (2)

- Variabilité de la PA per-opératoire
 - PA mesurée au brassard : PAS / PAD / PAM / PP (PAS - PAD)
 - /10 minutes si sédation vigile
 - /2 minutes si AG
 - Première mesure lors de l'arrivée en salle de KT, avant ponction
 - Mesure au moment recanalisation et lors de fermeture artère fémorale

- Traitement : selon les recommandations de l'AHA¹³
 - Anti-HTA : Nicardipine / Uradipil
 - Catécholamines : Norepinéphrine

- Variabilité PA : coefficient de variation¹⁴
 - Déviation standard de la PP divisée par la moyenne des PP

Méthode (3)

- **Critère de jugement principal :**
 - « Aggravation clinique à 3 mois »
 - Analyse ordinale («shift analysis») du mRS à 3 mois
- **Critères de jugement secondaires :**
 - Evolution clinique défavorable
 - mRS à 3 mois entre 3 et 6

Résultats

- Coefficient de variation de la PP

- **Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis univariable**

OR = 1,56 ; IC à 95% = 1,24-1,96 par augmentation d'une unité, P = 0,0002

- **Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis multivariable**
(Age, HTA, diabète, mRS avant AVC, NIHSS initial, AG, recanalisation)

OR = 1,40 ; IC à 95% = 1,09-1,79, P = 0,008

- Coefficient de variation de la PP

- **Association significative avec l'évolution clinique défavorable (mRS 3-6)**

Univariable : OR = 1,53 ; IC à 95% = 1,17-2,01 ; P = 0,002

Multivariable : OR ajusté = 1,42 ; IC à 95% = 1,02-1,98 ; P = 0,04

Résultats (2)

- Coefficient de variation de la PP

- Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis univariable

L'association entre la variabilité de la PP et le devenir clinique n'a pas été modifiée par :

- Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis multivariable

(Age, IITA, diabète, mRS avant 48h, HSS initial, AG, recanalisation)

- le succès de la recanalisation
- l'anesthésie générale
- les traitements antihypertenseurs utilisés

(P pour interaction > 0,10)

- Association significative avec l'évolution clinique défavorable (mRS 3-6)

Univariable : OR = 1,53, IC à 95% = 1,17-2,01, P = 0,002

Multivariable : OR ajusté = 1,42 ; IC à 95% = 1,02-1,98, P = 0,04

Discussion (2)

- **Pression pulsée : un paramètre intéressant en phase aiguë ?**
 - Etudes de SCA
 - Caractère pulsatile : reflet de l'état artériel global
 - «Surrogate marker» de rigidité artérielle
- Absence d'interaction avec AG :
 - Dans le sens de l'étude Goliath¹⁶
- Un contrôle de la PA pendant la TM ?

Limites

« Un homme est bien fort quand il s'avoue sa faiblesse »
La Peau de chagrin, H. de Balzac, 1831

- Etudes rétrospectives
- Faible nombre de patients pour la deuxième étude
- Absence de données de PA après TM
- Inclusion d'IC avec OAP de la circulation antérieure ET postérieure
- Biais de sélection
- PP mesurée en périphérie
 - Mais diminution du gradient d'amplification central-périphérique chez les patients âgés
 - « Bonne » approximation de la RA centrale

Merci de votre attention...

« L'ignorance est la mère de tous les crimes. Un crime est, avant tout, un manque de raisonnement. »
La cousine Bette, H. de Balzac, 1846



Hippocrate refusant les présents d'Artaxercès
A-L Girodet (1792)
Musée de l'histoire de la Médecine, Paris



Science et charité
P Picasso (1897)
Musée Picasso, Barcelone

Résultats (1)

	Overall	All-cause mortality		P-Value
		No	Yes	
Number of patients	1042	822	220	
Age, y mean ± SD	67.6 ± 15.0	66.1 ± 15.1	73.4 ± 13.1	<0.001
Men	538 (51.6)	421 (51.2)	117 (53.2)	0.60
<u>Medical history</u>				
Hypertension	587 (56.3)	439 (53.4)	148 (67.3)	<0.001
Diabetes	163 (15.7)	106 (12.9)	57 (25.9)	<0.001
Hypercholesterolemia	304 (29.2)	231 (28.2)	73 (33.2)	0.15
Current smoking	223 (22.8)	188 (24.1)	35 (17.5)	0.047
Antithrombotic therapy	399 (38.6)	298 (36.5)	101 (46.1)	0.010
<i>Antiplatelet</i>	258 (24.9)	195 (23.9)	63 (28.8)	0.28
<i>Anticoagulant</i>	181 (17.5)	127 (15.6)	54 (24.7)	0.002
NIHSS score, median (IQR)	16 [11-21]	15 (10-19)	20 (16-23)	<0.001
DWI-ASPECTS, median (IQR)	7 [6-9]	8 (6-9)	7 (4-8)	<0.001

A partir de **1332** IC

- **290** exclus
- **126** car absence de suivi
- **196** car absence de PA initiale

CV PAS et handicap à 3 mois

- Coefficient de variation de la PAS

- **Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis univariable**

OR = 2,16 ; IC à 95 = 1,50-3,10 par augmentation d'1 unité, P < 0,0001

- **Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis multivariable**
(Age, HTA, diabète, mRS avant AVC, NIHSS initial, AG, recanalisation)

OR = 1,62 ; IC à 95 = 1,07-2,45 ; P = 0.02

- Coefficient de variation de la PAS

- **Association significative avec l'évolution clinique défavorable (mRS 3-6)**

Univariable : OR = 1,83 ; IC à 95 = 1,20-2,80 ; P = 0,005

Multivariable : non significatif

OR ajusté = 1,40 ; IC à 95 = 0,81-2,42 ; P = 0,23

Résultats (4)

Coefficient de variation de la PAS

- Association significative avec le mRS à 3 mois en shift analysis univariable

L'association entre la variabilité de la PAS et le devenir clinique n'a pas été modifiée par :

- **le succès de la recanalisation 3 mois en shift analysis multivariable**
(Age, HTA, diabète, mRS avant AVC, NIHSS initial, AG, recanalisation)
OR = 1,62 ; IC à 95 = 1,07-2,45 ; P = 0,02
- **l'anesthésie générale**
- **les traitements antihypertenseurs utilisés**

(P pour interaction > 0,10)

Coefficient de variation de la PAS

- Association significative avec l'évolution clinique défavorable (mRS 3-6)

Univariable : OR = 1,83 ; IC à 95 = 1,20-2,80 ; P = 0,005

Multivariable : non significatif

OR ajusté = 1,40 ; IC à 95 = 0,81-2,42 ; P = 0,23

CV PAS de mortalité à 3 mois

- Coefficient de variation de la PAS

- **Association significative avec mortalité toute cause à 3 mois en analyse univariable**

OR = 1,71 ; IC à 95 = 1,07-2,74 ; P = 0,02

- **Absence d'association avec la mortalité toute cause à 3 mois en analyse multivariable**

OR ajusté = 1,28 ; IC à 95 = 0,74-2,24 ; P = 0,38

Absence d'association entre le coefficient de variation de la PAS avec les transformations hémorragiques symptomatiques (uni ou multivariable).

SD PP et handicap à 3 mois

Pour chaque augmentation de 10 mmHg de l'écart-type (SD) de la PP :

- Univariable shift analysis : OR 1.74 (1.26-2.40), P=0.0007
- **Multivariable shift analysis: OR 1.43 (1.01-2.02), P=0.04**

- Univariable mRS 3-6 : OR 1.95 (1.32-2.88), P=0.0007
- **Multivariable mRS 3-6: OR 1.57 (0.98-2.50), P=0.06**

- Ajustement sur âge, hypertension, diabète, pré-stroke mRS, baseline NIHSS score, anesthésie générale, thrombolyse intraveineuse et recanalisation)

SD PAS/PAD et handicap à 3 mois

Pour chaque augmentation de 10 mmHg de l'écart type (SD) de la PAS :

- Univariable shift analysis : OR 1.70 (1.31-2.20), $P < 0.0001$
- **Multivariable shift analysis : OR 1.40 (1.05-1.86), $P = 0.02$**
- Univariable mRS 3-6 : OR 1.62 (1.19-2.19), $P = 0.002$
- **Multivariable mRS 3-6 : OR 1.34 (0.92-1.96), $P = 0.13$**

Pour chaque augmentation de 10 mmHg de l'écart type (SD) de la PAD :

- Univariable shift analysis : OR 1.40 (0.98-2.00), $P = 0.06$
- **Multivariable shift analysis: OR 1.15 (0.78-1.70), $P = 0.48$**
- Univariable mRS 3-6 : OR 1.40 (0.92-2.13), $P = 0.11$
- **Multivariable mRS 3-6: OR 1.14 (0.68-1.89), $P = 0.62$**

Relation entre PA initiale et transformations hémorragiques symptomatiques

- Etude rétrospective : limite
- Problématique concernant la définition et le recueil des ICH
- Faible nombre d'ICH

- Association retrouvée dans les études de TIV :

Study	Imaging	Relation	Time frame
Tsivgoulis et al, Stroke 2009	Any neurological worsening	Any ICH	Temporal
Butcher et al, Stroke 2010	≥ 4 pts NIHSS increase	Any ICH	Not specified
Niaz et al, Stroke 2008	≥ 4 pts NIHSS increase	Any ICH	Presumed causal
Leonardi-Bee et al, Stroke 2009	≥ 4 pts NIHSS increase	PH2	Not specified
- Et non retrouvée parfois...
 - Leonardi-Bee et al, Stroke 2009

Original description of each sICH definition:

ECASS-2: "Symptomatic intracranial haemorrhage was defined as blood at any site in the brain, CT, or MRI, that led to clinical deterioration, or adverse events indicating clinical worsening or causing an increase in the NIHSS score of 4 or more points. CT scans of the brain were assessed 22–36 h after the infusion of trial medication started, and at day 7. Other CT scans were done if necessary."

- Données plus controversées pour la TM:
 - Pas d'association
 - Maïer et al, JAMA 2017
 - Goyal et al, JNIS 2016 (faible nombre de patients)
 - Association :
 - Mulder et al, Stroke 2017
 - « Chaque augmentation de 10 mmHg était associé à une augmentation de 21% du risque d'sICH »
- Impact de la recanalisation artérielle ?
 - Boisseau et al, en soumission

- Importance des données PA post-recanalisation +++

Absence d'interaction entre mortalité/handicap et PA initiale avec statut recanalisation

- Explications :

- Le fait de recanaliser ne modifierait pas l'effet délétère de la PA initiale sur la mortalité/le handicap à 3 mois



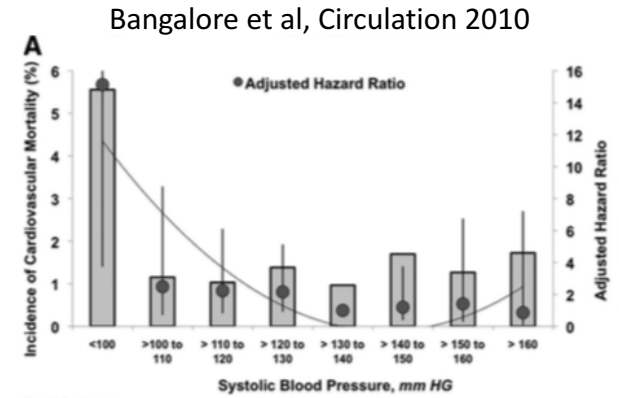
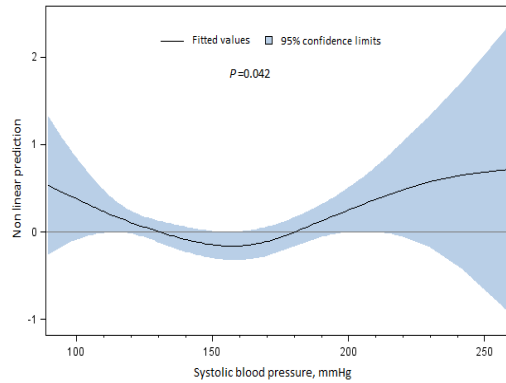
- Ne remet pas en question l'effet du traitement endovasculaire :
 - Pas de groupe contrôle dans notre étude
 - Mulder et al, Stroke 2017 : pas d'interaction entre PA initiale et effet de la TM sur le pronostic

- Marqueur clinique fort à l'admission
- Recanalisation : pas l'unique problématique, impact fort de la PA sur le pronostic

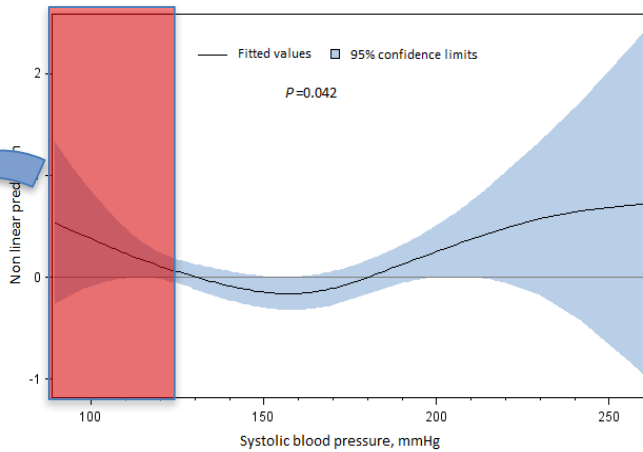
- Autre explication :
 - Faible nombre de patients non recanalisés
 - Pas de data PA post TM

Relation PA et mortalité versus relation PA et handicap (1)

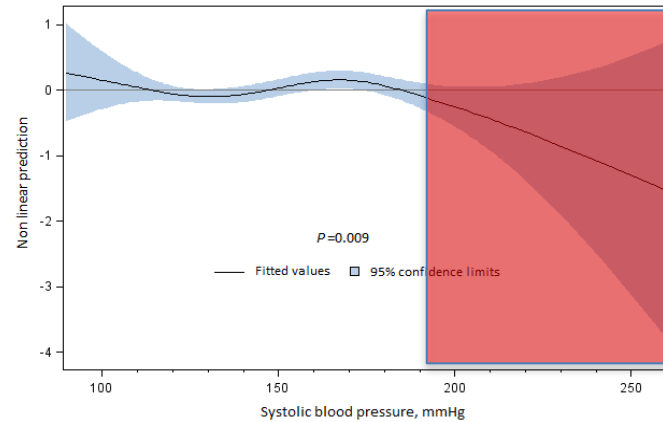
- Mortalité impactée par les événements cardiovasculaires (coronariens ?)
- Leonardi-Bee et al, Stroke 2002



Death from presumed cerebral edema	1.031 (0.993–1.070)	1.058 (1.019–1.097)
Death from coronary heart disease	0.989 (0.982–0.996)	0.990 (0.983–0.997)



Mortalité CV
Extension infarctus



Syndrome de reperfusion

Relation PA et mortalité versus relation PA et handicap (2)

- Relation différentes dans les études TIV +++
 - Exemple de Niaz et al, Stroke 2009
 - Courbe en U pour le handicap ET la mortalité
 - Mais cohortes TRES hétérogènes
- Homogénéité de notre cohorte +++
 - Occlusion artérielle proximale

Impact of Collaterals on Successful Revascularization in Solitaire FR With the Intention for Thrombectomy

David S. Liebeskind, MD; Reza Jahan, MD; Raul G. Nogueira, MD; Osama O. Zaidat, MD; Jeffrey L. Saver, MD; for the SWIFT Investigators

N = 119

Facteurs prédictifs d'une mauvaise collatéralité :

- Hyperglycémie : $p = 0,013$
- HTA : $p = 0,039$
 - Grade 1 : 149 +/- 24 mmHg
 - Grade 2 : 137 +/- 23 mmHg
 - Grade 3 : 137 +/- 24 mmHg
 - Grade 4 : 138 +/- 10 mmHg

Pas d'évaluation de la collatéralité dans notre étude
Etude ancillaire ASTER à venir

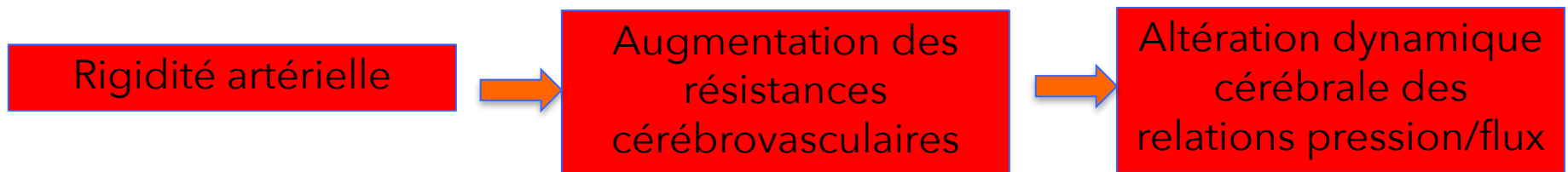
En analyse univariable :

- Age : $r = 0,11$ ($P=0,03$)
- NIHSS : $r = 0,14$ ($P=0,008$)
- En particulier, pas d'association avec HTA ou diabète.

Intérêt de la PP à la phase aiguë de l'IC ? (1)

- Quid de l'intérêt de la PP pour monitorer les patients en phase aiguë
 - Utilisé en cardiologie, en réanimation
 - Aucune recommandation en neurologie
 - PP moyenne à l'admission très importante par rapport à PAS moyenne à l'admission^{25,31}
 - $69,4 \pm 23,5$ mmHg versus $150,8 \pm 25,7$ mmHg
 - Rigidité artérielle majeure versus réponse hypertensive systolique isolée

Association entre rigidité artérielle et résistances cérébrovasculaires chez le patient âgé^{32,33}



Intérêt de la PP à la phase aiguë de l'IC (2)

- Quid de l'intérêt de la PP pour monitorer les patients en phase aiguë
 - Utilisé en cardiologie, en réanimation
 - Aucune recommandation en neurologie
 - PP moyenne à l'admission très importante par rapport à PAS moyenne à l'admission^{25,31}
 - $69,4 \pm 23,5$ mmHg versus $150,8 \pm 25,7$ mmHg
 - Rigidité artérielle majeure versus réponse hypertensive systolique isolée
- Association entre valeurs élevées de PP à l'admission et mauvaise collatéralité leptoméningées³⁴
 - Lien physiopathologique entre collatéralité et rigidité artérielle ?

slCH et variabilité PA ?

- Contradictoire avec la littérature ?
 - Association avec la rigidité artérielle³⁵
 - Association avec la variabilité de la PA^{36, 37}
- Taux de recanalisation dans la présente étude de **82,2%**...
 - **100%** de traitements par TM
 - Thrombolyse principalement pour les autres études :
 - 60% pour Acampa et al, 100% pour Liu K et al et exclusion des traitements endovasculaires, 80% pour Ko Y et al)
 - Résultats à venir de l'étude de W. Boisseau et al
- Problématique de définition de la slCH ?
- Absence de données PA après recanalisation

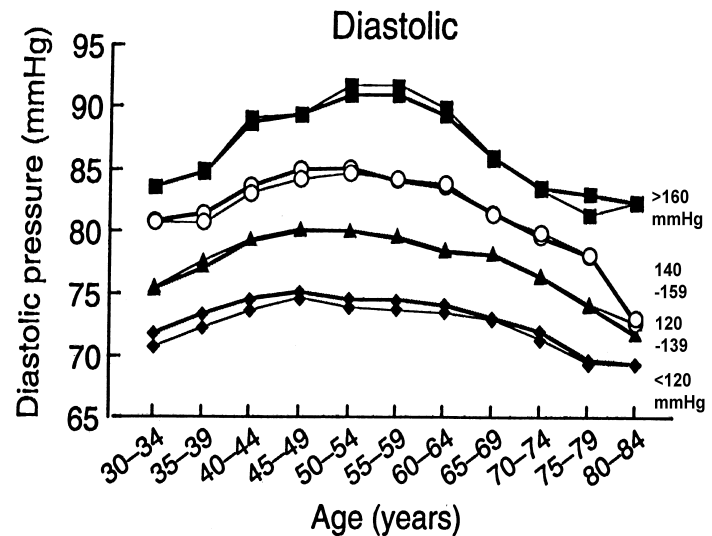
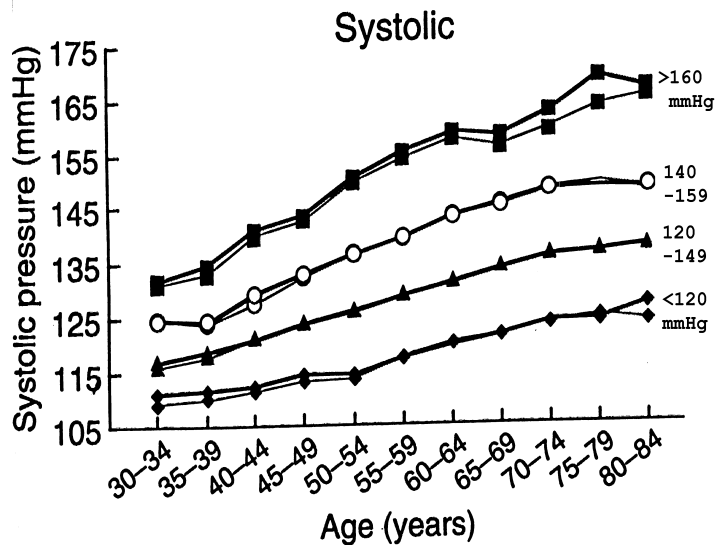
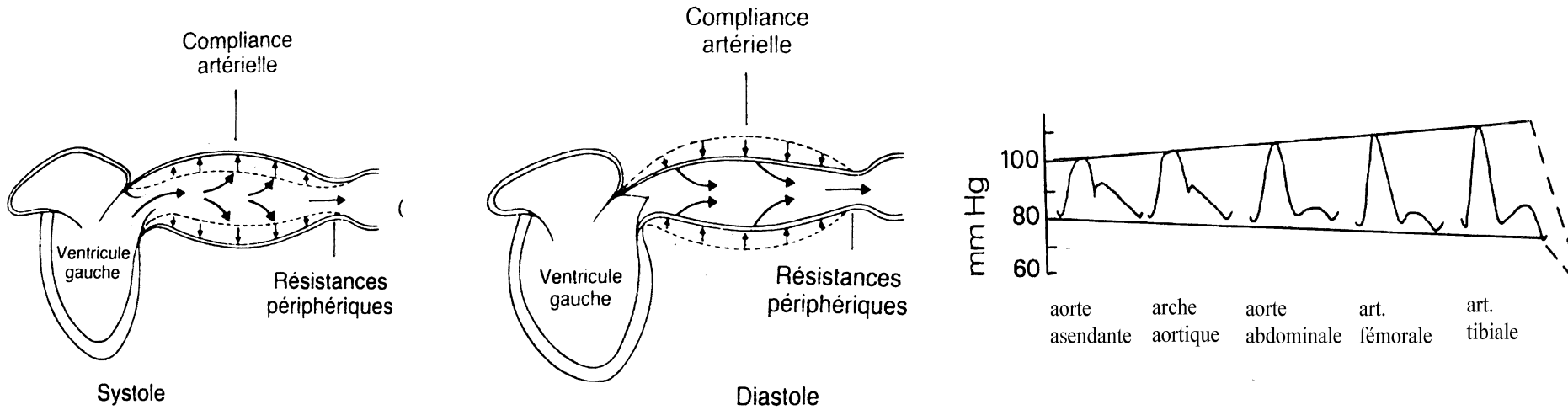
D'autres paramètres hémodynamiques pour monitorer nos patients à la phase aiguë ?

- **USINV** : mais pas si intensive que ça...
- **PA invasive ?**
- **PAM ?**
 - Un paramètre très « neuro-réanimatoire »
 - PPC
- **PP et rigidité artérielle ?**
 - Marqueur intégratif de l'état artériel du patient
- **Doppler TC ? CBF ?**
- **NIRS ?**
- **Clear Sight™ ?**
- **PWV ?**

PP et hémodynamique vasculaire

- 2 composantes de la PA
 - Statique (steady) : MAP
 - $MAP = DC \times \text{résistance vasculaire}$; indice du calibre petites artères
 - Pulsatile :
 - $PP = VES / \text{rigidité aortique} / \text{onde de réflexion}$
 - Rigidité aortique et onde de réflexion : capacité d'appliquer Windkessel
 - Indice artères de gros calibre
- PWV : évaluation de la vitesse de propagation de l'onde de pression après contraction VG
 - A 2 sites différents (et donc de rigidité différente)
- Plus on s'éloigne du cœur :
 - PAS augmente
 - PAD et MAP diminuent
 - Donc : l'amplitude de l'oscillation de pression entre PAS et PAD (=PP) double
- Importance des ondes de incidentes et de réflexion (conséquence sur la post-charge et perfusion coronarienne)
 - Amplification physiologique de la PP et PAS du centre vers la périphérie
 - Contraire pour la MAP et la PAD

Et la diastole dans tout ça... ?



- Très peu de données concernant la phase aiguë
 - Rupture BHE
 - Activation microgliale ?
 - Impact sur l'environnement :
 - Cytokines pro-inflammatoires ?
 - Modulation de la cicatrice gliale ?
 - Conséquences du pic d'Angiotensine II ?
 - En cardio ?
 - En neuro ?

B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction

Yasmine Zouggari^{1,2,13}, Hafid Ait-Oufella^{1-3,13}, Philippe Bonnin⁴, Tabassome Simon^{3,5}, Andrew P Sage⁶,

The ischemic environment drives microglia and macrophage function

Stefano Fumagalli^{1,2}, Carlo Perego¹, Francesca Pischiutta¹, Elisa R. Zanier¹ and Maria-Grazia De Simoni^{1*}

Identification of Splenic Reservoir Monocytes and Their Deployment to Inflammatory Sites

Filip K. Swirski,^{1*†} Matthias Nahrendorf,^{1*} Martin Etzrodt,^{1,2} Moritz Wildgruber,¹ Virna Cortez-Retamozo,¹ Peter Panizzi,¹ Jose-Luiz Figueiredo,¹ Rainer H. Kohler,¹ Aleksey Chudnovskiy,¹ Peter Waterman,¹ Elena Aikawa,¹ Thorsten R. Mempel,^{1,3} Peter Libby,^{4,5} Ralph Weissleder,^{1,6†} Mikael J. Pittet^{1†}

A current paradigm states that monocytes circulate freely and patrol blood vessels but differentiate irreversibly into dendritic cells (DCs) or macrophages upon tissue entry. Here we show that bona fide undifferentiated monocytes reside in the spleen and outnumber their equivalents in circulation. The reservoir monocytes assemble in clusters in the cords of the subcapsular red pulp and are distinct from macrophages and DCs. In response to ischemic myocardial injury, splenic monocytes increase their motility, exit the spleen en masse, accumulate in injured tissue, and participate in wound healing. These observations uncover a role for the spleen as a site for storage and rapid deployment of monocytes and identify splenic monocytes as a resource that the body exploits to regulate inflammation.

Protection of injured or infected tissue involves migratory leukocytes (1–3). Among them are blood monocytes, which consist of at least two functionally distinct subsets (4, 5).

Ly-6C^{high} (Gr-1⁺) monocytes are inflammatory and migrate to injured (6, 7) or infected (8–10) sites but also propagate chronic diseases (11–13). Ly-6C^{low} (Gr-1⁻) monocytes patrol the resting

2

31 JULY 2009 VOL 325 SCIENCE www.sciencemag.org



ARTICLE

Received 3 Oct 2016 | Accepted 23 Feb 2017 | Published 19 Apr 2017

DOI: 10.1038/ncomms15051 OPEN

Adrenergic-mediated loss of splenic marginal zone B cells contributes to infection susceptibility after stroke

Laura McCulloch¹, Craig J. Smith^{2,3} & Barry W. McCol¹



- Très peu de données concernant la phase aiguë

- Rupture BHE
- Activation microgliale ?
- Impact

Sur modèle animal :

→ AIC + HTA :

- Mo
 - Com
 - Cor
 - d'Ar
- Evaluation (en FACS +++) réponse microgliale
 - Evaluation (en FACS +++) réponse lymphocytaire
 - Treg (FoxP3), Th1 (IL1b, IFN γ ...), Th2 (TGF β , IL10), Th17 ?

En recherche clinique :

- Cytokines pro-inflammatoires / marqueurs M1 / Th1 corrélé avec HTA phase aiguë ?

The ischemic environment drives microglia and macrophage function

Stefano Fumagalli^{1,2}, Carlo Peregó¹, Francesca Pischiutta¹, Elisa R. Zanier¹ and Maria-Grazia De Simoni^{1*}

B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction

Yasmine Zouggari^{1,2,13}, Hafid Ait-Oufella^{1-3,13}, Philippe Bonnin⁴, Tabassome Simon^{3,5}, Andrew P. Sage⁶, et al.



- Les IEC et ARA II : des traitements « **Neuroprotecteurs** »...

- IEC / ARA II :

- Inhibition de l'activation microgliale
 - Torika et al, Plos One 2016
- Modulation de la microglie (FACS ?, contexte d'infection LPS) M1 M2
 - Torika et al, Plos One 2017
- Inhibition de la mobilisation splénique des monocytes (mécanismes B-dépendants)
 - Leuschner et al, Circ Res 2010
 - Swirzki et al, Science 2009
 - Zougari et al, Nature Med 2013

Des traitements « Neuroprotecteurs » ou « **Immunomodulateurs** » ?

Access Study...

Pial Collateral Reactivity During Hypertension and Aging

Understanding the Function of Collaterals for Stroke Therapy

- WKY et SHR 18 versus 18 semaines
- Evaluation du tonus myogénique, vasoréactivité, fonction endothéliale
 - Abolition du tonus myogénique, dès 18 weeks
 - Abolition de la réponse vasodilatatoire