

Table des matières

Remerciements.....	1
Résumé.....	3
Abstract.....	3
Liste des abréviations.....	7
Index de figures	8
Avant-propos	10
Introduction	11
1 La craniectomie décompressive. Généralités	12
1.1 Historique	12
1.2 Principe et technique	18
1.3 Indications de la craniectomie décompressive	22
1.4 Complications de la craniectomie décompressive	22
1.5 La cranioplastie.....	24
2 La craniectomie décompressive en pathologie neurovasculaire	26
2.1 L'accident vasculaire cérébral	26
2.1.1 Généralités	26
2.1.2 Historique.....	26
2.1.3 Epidémiologie AVC.....	28
2.1.4 Sous-groupes d' AVC	29
2.2 L'Accident vasculaire cérébral ischémique	29
2.2.1 Physiopathologie de l'ischémie cérébrale	30
2.2.2 Prise en charge et traitement des AVC ischémiques.....	32
2.2.3 La thrombolyse intraveineuse	33
2.2.4 La thrombolyse par voie endovasculaire.....	39
2.2.5 La transformation hémorragique (TH) d'un infarctus cérébral chez l'homme.....	47
2.2.6 L'accident vasculaire cérébral ischémique malin	57
2.2.7 La craniectomie décompressive dans les accidents vasculaires ischémiques	59
2.2.8 L'AVC ischémique dans la recherche préclinique	66
2.2.9 La transformation hémorragique d'un infarctus dans la recherche animale.....	79
2.3 L'Accident vasculaire cérébral hémorragique	85
2.3.1 Généralités	85
2.3.2 La CD dans d'autres types d'AVC chez l'homme	89
2.3.3 La CD dans les hémorragies cérébrales.....	89
2.3.4 La CD dans des modèles d'hémorragie cérébrale	93
3 La craniectomie décompressive dans les traumatismes crâniens	96
3.1 Traumatismes crâniens généralités	96

3.1.1	Historique.....	96
3.1.2	Incidence	96
3.1.3	Classification.....	97
3.1.4	Physiopathologie du traumatisme crânien	97
3.1.5	Prise en charge de traumatisés crâniens.....	98
3.2	La craniectomie décompressive dans le traumatisme crânien grave chez l'homme.....	100
3.3	La CD dans la recherche préclinique dans des modèles de traumatismes crâniens.....	105
3.3.1	Les modèles de traumatisme crânien dans la recherche animale	105
3.3.2	La craniectomie décompressive dans des modèles de traumatisme crânien	106
4	Physiologie du liquide cérébro-spinal. Système glymphatique et l'impact de la craniectomie décompressive	111
4.1	Généralités	111
4.2	Études de l'impact de la CD sur la physiologie cérébrale chez l'homme	117
4.3	La craniectomie décompressive et son impact sur la physiologie cérébrale chez l'animal	121
4.4	Le système glymphatique	124
4.4.1	Généralités et définitions	124
4.4.2	Méthodes d'évaluation	125
4.4.3	Mécanismes impliqués.....	127
4.4.4	Rôle des Aquaporines.....	128
4.4.5	Implication du système glymphatique dans le sommeil	128
4.4.6	Le système glymphatique en conditions pathologiques	129
4.4.7	Controverses	131
	Objectifs	133
	Résultats	136
	Article 1 Cranioplasty reverses dysfunction of the solutes distribution in the brain parenchyma after decompressive craniectomy	137
	Article 2 Impact of decompressive craniectomy on hemorrhagic transformation in malignant ischemic stroke in mice	143
	Discussion.....	166
1.	Impact de la CD sur le système glymphatique.....	167
2.	Impact de la CD sur la TH dans les AVC ischémiques.....	171
3.	Perspectives.....	173
	Conclusion	174
	Bibliographie.....	175

Liste des abréviations

ACC	artère carotide commune
ACA	artère cérébrale antérieure
ACE	artère carotide externe
ACI	artère carotide interne
AC	artère cérébrale moyenne
AVC	accident vasculaire cérébral
AQP	aquaporine
BHE	barrière hémato-encéphalique
CCA	common carotid artery – artère carotide commune
CD	craniectomie décompressive
CP	cranioplastie
Ctx	cortex cérébral
CMRO ₂	consommation cérébrale en oxygène
CMR _{glc}	consommation cérébrale en glucose
DSC	débit sanguin cérébral
ECA,	external carotid artery – artère carotide externe
cEPC	épithélium des plexus choroïdes
FSC	flux sanguin cérébral
GOS	Glasgow outcome scale
GOS-E	Glasgow Outcome Scale-Extended
HC	hippocampe
HMGB1	groupe de mobilité élevée box-1
HI	infarctus hémorragiques
HSA	hémorragie sous-arachnoïdienne
HTA	hypertension artérielle
HTIC	hypertension intracrânienne
Iv	intraveineux
KO	<i>knock-out</i> - invalidation génétique
LCS	liquide cérébro-spinal
LRP	<i>low density lipoprotein receptor-related protein</i> - récepteurs aux lipoprotéines de faible densité
MAV	malformation artério-veineuse
MCAO	middle cerebral artery occlusion – occlusion de l'artère cérébrale moyenne
MCA	middle cerebral artery artère cérébrale moyenne
MMP	métalloprotéases matricielles
mRS	échelle de Rankin modifiée
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
PCOM	posterior communicating artery – artère communicante postérieure
PH	hématome parenchymateux
PIC	pression intracrânienne
PICA	artère cérébelleuse postéro-inférieure
PPC	pression de perfusion cérébrale
PPA	pterygopalatine artery – artère ptérygopalatine
ROS	reactive oxygen species - dérivé réactif de l'oxygène
SMAD 2	voie de signalisation – mère contre homologue decapentaplégique
SCtx	structures sous corticale
TEV	thrombectomie endovasculaire
TICI	échelle de reperfusion en cas d'infarctus du myocarde
TGF	facteur de croissance transformant
TP	pression tissulaire
tPA	activateur tissulaire du plaminogène
TTC	Chlorure de triphényltétrazolium
TR	résistance tissulaire cérébrale
VEGF	facteur de croissance vasculaire
WM	substance blanche

Index de figures

Figure 1. Exemples des crânes trépanés	Page 13
Figure 2. Technique du marteau et ciseau	Page 14
Figure 3. Exemple de "tripode" tréphine	Page 15
Figure 4. Craniotomie ostéoplastique	Page 16.
Figure 5. L'hémicraniectomie temporaire	Page 16
Figure 6. Schéma de la diminution progressive de la pression intracrânienne	Page 18
Figure 7. Aspects chirurgicaux de l'hémicraniectomie décompressive	Page 19
Figure 8. La craniectomie bifrontale	Page 20
Figure 9. Décompression temporale	Page 21
Figure 10. Schéma d'une ischémie cérébelleuse	Page 21
Figure 11. Cascade des événements cellulaires dans un AVC ischémique	Page 30
Figure 12. Activité fibrinolytique de la fibrinokinas	Page 34
Figure 13. Structure moléculaire du tPA	Page 36
Figure 14. Recanalisation dans l'étude EKOS	Page 40
Figure 15. Dispositifs de thrombectomie	Page 41
Figure 16. Distribution du score Rankin dans l'étude Mr CLEAN	Page 44
Figure 17. Résultats de la méta-analyse TEV versus thérapie médicale	Page 46
Figure 18. Exemples de sous-types de TH	Page 49
Figure 19. Corrélation entre le moment de la reperfusion et la TH	Page 53
Figure 20. Mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la TH	Page 54
Figure 21. Majoration de la TH chez des souris PDGFiCre	Page 56
Figure 22. Score Alberta	Page 58
Figure 23. Images d'AVC malin	Page 59
Figure 24. Résultats de l'étude DECIMAL	Page 60
Figure 25. Résultats étude DESTINY	Page 61
Figure 26. Résultats de l'étude HAMLET	Page 62
Figure 27. Résultats de la méta-analyse d'Alexander	Page 63
Figure 28. Résultats de la méta-analyse de Reinnik	Page 64
Figure 29. Schéma d'une occlusion intraluminale de l'ACM chez la souris	Page 67
Figure 30. Evolution de l'infarctus en cas d'occlusion de l'ACM chez le rongeur	Page 68
Figure 31. Évolution du flux sanguin dans l'occlusion vasculaire transitoire	Page 69
Figure 32. Evolution d'un AVC chez le rat dans un modèle de reperfusion	Page 70
Figure 33. Le modèle thrombine chez le rongeur	Page 72
Figure 34. Schéma du modèle de Chlorure de Fer	Page 74
Figure 35. Images de microangiographie après occlusion de l'ACM	Page 75
Figure 36. Evolution du score neurologique après occlusion de l'ACM	Page 76
Figure 37. Images histologiques d'un AVC après occlusion ACM	Page 76
Figure 38. Evaluation d'un AVC après occlusion ACM par IRM	Page 77
Figure 39. Histogramme montrant le volume de l'AVC	Page 77
Figure 40. Infarctus avec occlusion ACM et hypothermie	Page 80
Figure 41. Image de différents types de TH sur IRM et coupes histologiques	Page 82
Figure 42. Incidence de la TH dans le temps	Page 83
Figure 43. Images de TH en coupes anatomiques cérébrales	Page 83
Figure 44. Schéma de l'évaluation de la TH dans un modèle de reperfusion	Page 84
Figure 45. Volume de l'infarctus dans un modèle de reperfusion par rtPA	Page 85
Figure 46. Incidence de la TH dans un modèle d'occlusion transitoire de l'ACM	Page 86
Figure 47. Evaluation de la CD dans les hématomes intracérébraux primitifs	Page 93
Figure 48. La craniectomie décompressive dans un modèle d'HSA	Page 97
Figure 49. Résultats de l'étude DECRA	Page 104
Figure 50. Résultats du RESCUEicp	Page 106
Figure 51. Section coronale d'un cerveau d'animal lésé	Page 108
Figure 52. Impact de la CD sur le volume de la contusion	Page 109

Figure 53. Evolution dans le temps du volume de la contusion	Page 108
Figure 54. Lésion cérébrale et l'œdème dans un modèle de traumatisme	Page 109
Figure 55. Evaluation neurologique dans un modèle de traumatisme crânien	Page 110
Figure 56. Schéma de la circulation du liquide cébrospinal	Page 116
Figure 57. Modification du flux sanguin cérébral après une craniectomie	Page 118
Figure 58. Valeurs des paramètres physiologiques de la circulation cérébrale	Page 119
Figure 59. Flux sanguin cérébral et scanner cérébral de perfusion	Page 121
Figure 60. La CD et la physiologie de la circulation cérébrale chez l'animal	Page 122
Figure 61. Pet scan chez des chats sains avec une CD	Page 123
Figure 62. Schéma du système glymphatique	Page 124
Figure 63. Le système glymphatique en microscopie biphotonique	Page 125
Figure 64. Voies glymphatiques de l'échange LCS en IRM	Page 126
Figure 65. Distribution du traceur fluorescent	Page 126
Figure 66. Evaluation du flux paravasculaire en microscopie biphotonique	Page 127
Figure 67. Evaluation de la circulation glymphatique par IRM	Page 130
Figure 68. Evaluation du système glymphatique en imagerie par fluorescence	Page 170
Figure 69. Incidence dans le temps de la CD, thrombectomie	Page 172

Avant-propos

La craniectomie décompressive (CD) est une procédure neurochirurgicale qui consiste d'enlever une grande partie de la voûte crânienne pour contrôler une hypertension intracrânienne qui ne répond plus à une thérapie médicamenteuse. Elle est utilisée depuis le début du XXe siècle principalement pour traiter une hypertension intracrânienne incontrôlable en cas de traumatisme crânien grave ou en cas d'œdème secondaire à un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique malin.

La procédure permet dans une large majorité de cas de diminuer la mortalité, et dans une moindre mesure d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients. Elle est cependant potentiellement génératrice de complications liées à l'absence de continuité de la boîte crânienne. Elle nécessite à distance un geste de reconstruction de la voûte crânienne appelée cranioplastie.

Dans cette thèse, nous avons étudié l'impact de la CD et de la cranioplastie sur la circulation de solutés cérébraux en conditions physiologiques chez des souris.

Par la suite nous nous sommes intéressées à son impact lorsqu'elle est réalisée en cas d'AVC malin, après échec de thrombectomie et de reperfusion.

L'objectif de ces travaux était premièrement de mieux comprendre l'impact de la CD et de la cranioplastie en conditions physiologiques, sur un modèle murin.

Le second objectif était d'étudier l'impact de la CD sur la transformation hémorragique qui est une complication du traitement de reperfusion (intraveineux ou mécanique).

Ainsi, pour présenter mes recherches, j'exposerai dans la première partie de l'introduction les connaissances actuelles sur la CD en clinique et en recherche préclinique. Par la suite je présenterai les résultats de mes travaux sur la CD chez des souris en conditions physiologiques et pathologiques. Les résultats sont commentés et mise en perspective d'une discussion.

Introduction

1 La craniectomie décompressive.

Généralités

1.1 Historique

La craniectomie décompressive (CD) est une procédure chirurgicale qui consiste à enlever une grande partie de l'os de la voûte crânienne. Les CD sont utilisés en médecine dans des diverses situation pathologiques à l'origine d'un œdème cérébral, pour diminuer la pression intracrânienne (PIC), et ainsi éviter les lésions cérébrales secondaires à une hypertension intracrânienne (HTIC) (Vahedi et al., 2007 ; Taylor et al., 2001).

L'ablation chirurgicale d'une partie du squelette du crâne (voûte) ou la réalisation d'un trou de trépan est connue sous le terme de trépanation. Les premières traces archéologiques datent d'environ 6000 ans, soit la période péruvienne précolombienne, l'âge de bronze en Europe et Néolithique africain. D'autres données historiques anciennes sur la CD datent de l'époque des incas, 4000 ans avant JC. Des données apparaissent à l'époque de l'Égypte et Grèce antique (Martin 2000). Les premières découvertes étaient représentées par des instruments chirurgicaux, défaut osseux crâniens voir mêmes des cranioplasties (El Gindi 2002).

Les Grecques de l'époque antique n'avaient pas de connaissance concernant la trépanation. Elle n'était pas décrite à l'époque quand Homère a écrit l'Illiade (VIII^e siècle AJC). Pourtant des soins pour des blessures crâniennes de guerre apparaissent dans cette épopée (Martin, 2000).

Le premier manuscrit concernant les traumatismes crâniens et la chirurgie crânienne date de l'époque de Hippocrate (400 AJC). Cependant plusieurs auteurs pensent que ce n'était pas Hippocrate lui-même qui a écrit le livre.

Les chirurgiens à l'époque étaient formés à l'école d'Hippocrate. Ils proposaient à l'époque une trépanation dans les premiers jours suite à un trauma crânien avec un double but, évacuer le sang et éviter les infections, surtout partant de l'idée que le sang représentait un foyer et un facteur prédisposant d'une infection. Hippocrate considérait à l'époque que la chirurgie crânienne doit se limiter au niveau osseux et jusqu'à la méninge.

Des trépanations ont été décrites dans des sociétés tribales du Pacifique du Sud ou Africaine pour le traitement de l'épilepsie ou pour des céphalées. D'autres raisons de réaliser des trépanations étaient pour libérer des démons ou des esprits chez des personnes possédées.

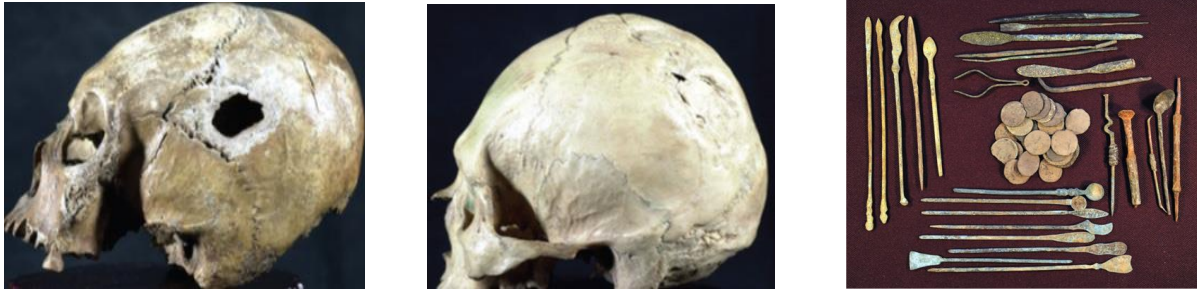


Figure 1. Exemples des crânes trépanés et d'instruments confectionné de pierre volcanique datant du 2ème siècle. D'après Goodrich, 2014.

Il y avait trois techniques décrites, la technique du grattage ; la technique de hachures avec des entailles parallèles suivi d'une craniotomie ; la réalisation de trous qui étaient ensuite interconnectés (Figure 1, Goodrich 2014).

Une première description des techniques chirurgicales cérébrales a été mentionné par Paul of Aegina (625–690 ad), un médecin grec du VIIe siècle.

Les manuscrits chirurgicaux ont commencé à se développer pendant l'époque gréco-romaine (environ 450 avant JC–6e siècle) et ont subi peut de modification jusqu'à la Renaissance.

Certaines techniques chirurgicales se sont développées à l'époque de guerres et de campagnes militaires. Pendant l'époque gréco romaines, Galien de Pergamon (130 AD–200 AD), un anatomiste et chirurgien grec, a développé et écrit de nombreux travaux de chirurgie et médecine. Il a décrit la trépanation pour des fractures avec embarrure, fractures avec des hématomes et des fractures comminutives (Galien, Goodrich 2014).

Des manuscrits détaillés nous sont parvenus du scientifique Aulus Aurelius Cornelius Celsus (25 AJC–AD 50) qui a recommandé la trépanation chez des patients ayant développés des symptômes après des traumatismes crâniennes et en absence de fracture. A l'époque Byzantine deux figures notamment Avicenna (980–1037 AD) et Albucasis (Abul Qasim, 936–1013 AD) ont continué de codifier les traitements chirurgicaux et la pratique médicale pour les chirurgiens (Goodrich 2014).

Pendant l'époque Médiévale les techniques chirurgicales sont restées basées sur les concepts Hippocratiques et l'école Islamique. Les instruments étaient un marteau et un ciseau (Figure 2, Goodrich 2014). En Europe le chirurgien était un chirurgien barbier, qui voyageait d'une ville à l'autre. Pour les procédures chirurgicales une anesthésie minimaliste était possible.

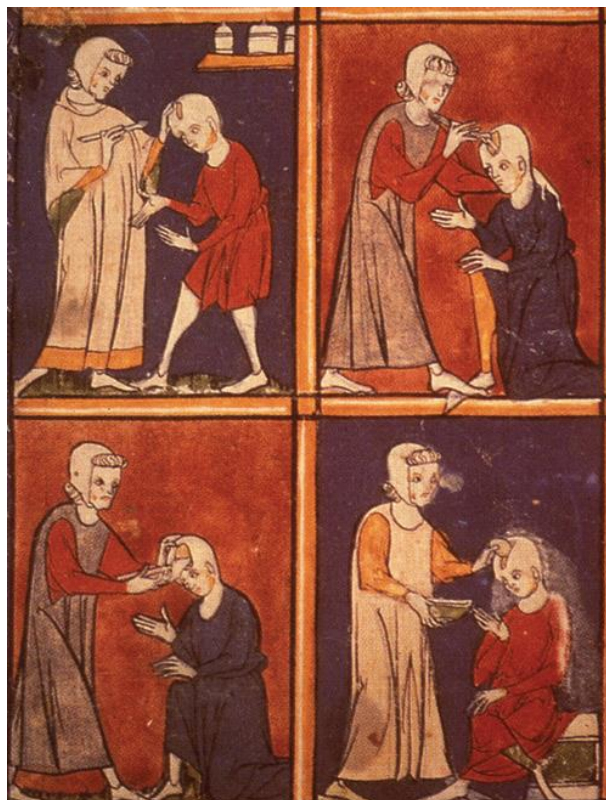


Figure 2. Technique du marteau et ciseau utilisés en Europe à l'époque médiévale. Courtesy of the Sloane Collection, British Museum, London, England. D'après Goodrich 2014.

Au XVI^e siècle est apparue la tréphine tripode, illustré dans le livre de Hans von Gersdorff's (1455–1529) book on surgery (1517) (Figure 3).

Berengario da Carpi, un médecin italien à l'université de Bologne, a décrit en 1518 un traitement chirurgical d'une fracture de la voûte chez Lorenzo de Medici. Il présentait une fracture occipitale suite à un impact balistique « Tractatus de fractura ». C'est le premier manuscrit où est décrite une craniectomie décompressive (Carpi 1518).

La craniectomie à os perdu était très populaire le 18^{ème} siècle. Un des chirurgiens renommés était William Hey, F.R.S. (1736–1819), qui a développé une scie crânienne. Il a également décrit une technique où il réalisait une série de découpes parallèles au niveau de la voûte pour ensuite enlever un volet rectangulaire (Goodrich 2014). Vers la fin des années 1800 Paul Broca a émis l'hypothèse que cette ancienne pratique

chirurgicale de trépanation était la première évidence chirurgicale de contrôle d'une pression intracrânienne élevée (Schirmer et al., 2008).



Figure 3. Exemple de tréphine tripode utilisée par un éminent chirurgien de la Renaissance —Hans von Gersdorff. L'image montre aussi une parésie du nerf oculomoteur commun. Adapté de Reynolds Library, University of Alabama, Birmingham, Alabama.

Une étape importante dans l'évolution de la chirurgie crânienne a été le concept d'asepsie par Sir Joseph Lister (1827–1912). Pour la première fois l'équipement utilisé dans la salle de chirurgie devrait être stérilisé dans de l'eau bouillante ou du liquide caustique comme l'acide carbonique.

Le volet pédiculé ostéoplastique a été introduit et largement utilisé à partir du milieu du XIX siècle, un de pionniers étant Wilhelm Wagner (1848–1900) (Wagner 1889, Goodrich 2014).

La technique de craniotomie a été ensuite significativement améliorée par des découpes osseuses plus fines grâce à la scie de Gigli, une scie flexible développée par Leonardo Gigli (1863–1908). Une modification de la scie de Gigli a été réalisée par le chirurgien Parisien Eugène-Louis Doyen (1859–1916), qui a conçu un système de protection durale entre la scie et la dure mère, en développant par la suite une scie électrique (Figure 4, Goodrich, 2014).



Figure 4. A gauche, craniotomie ostéoplastique avec trépan manuel. A droite, craniotomie par moteur électrique avec une scie. Doyen EL: *Surgical Therapeutics and Operative Technique* English edition prepared by the author in collaboration with H. Adapté de Spencer-Browne. New York: William Wood and Co., 1917. D'après Goodrich 2014.

La première description détaillée d'une CD a été faite en 1896 par Charles Adrien Marcotte dans sa thèse en Médecine et Chirurgie, nommé l'hémicraniectomie Temporaire. La technique a été décrite dans des cas de méningite et consiste en la réalisation d'un large volet osseux fronto-temporo-pariétal, avec l'os adhérent au périoste, au muscle temporal, au tissu sous-cutané et au scalp. Ce type de volet pédiculé limite la résorption osseuse et les défauts de cicatrisation et a été utilisé pour diminuer la pression intracrânienne (PIC) (Marcotte et al. 1896, Rossini et al, 2019) (Figure5).

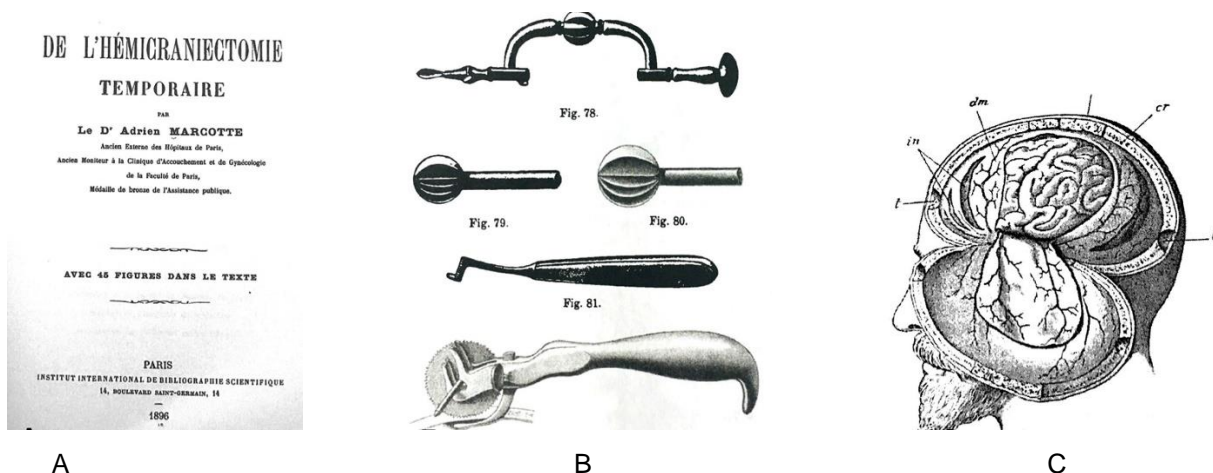


Figure 5. A. L'hémicraniectomie temporaire décrite par Charles Adrien Marcotte. (B) Instruments utilisés pour la CD. (C) Aspect intradural après la CD. D'après Marcotte

A l'époque moderne les premières descriptions des craniectomie décompressive sont de Kocher et Cushing. En 1901 Emil Theodore Kocher proposait des CD pour des patients traumatisés crâniens graves (Kocher et al., 1901). Kocher a introduit le premier le concept de la craniectomie décompressive pour des traumatisé crâniens, puis pour d'autres lésions intracrâniennes qui entraînent une atteinte neurologique progressive et sévères "time to act has come in any case of brain damage leading to progressive and severe neurological impairment".

Quatre ans plus tard Harvey Cushing proposait des CD pour des hernies cérébrales dans les œdèmes liés à des tumeurs cérébrales (Cushing, 1905), puis en 1908 a développé le concept de craniectomie décompressive (de 6x8 cm) sous temporale pour les traumatisés crâniens. Cette année Cushing a publié une petite série de 15 patients dont seulement deux avaient succombés à leur lésion traumatique ce qui représentait un très bon résultat (Cusing, 1908). 10 ans plus tard il publie une série de 250 patients avec des craniectomies pour des blessures crânienne de la Grande Guerre (Rossini et al., 2019).

La CD a ensuite été décrite au début du vingtième siècle dans le traitement des lésions cérébrales tumorales (Spiller et al., 1906, Horsley et al., 1906).

Ransohoff a décrit en 1971 la première série des CD réalisées pour des hématomes sous duras aigues (20 cas) avec la moitié des patients qui survivait et 40% de retour à l'état antérieur du traumatisme. Tous les patients étaient arrivés dans un état de coma grave (Ransohoff et al., 1971).

Le premier rapport de cas détaillé d'hémicraniectomie décompressive pour un infarctus cérébral sylvien malin a été publié en 1974 par Henrique S. Ivamoto. La pression intracrânienne a été mesuré avant, pendant et après la chirurgie. Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature et ont trouvé 18 cas d'infarctus dont 4 cas d'infarctus cérébelleux. Ils ont conclu qu'un infarctus massif produira un œdème cérébral significatif et une hypertension intracrânienne, suggérant la nécessité d'une étude randomisée pour les CD dans cette indication (Ivamoto et al., 1974).

Deux ans plus tard Kakita et al ont publié une petite série d'infarctus cérébraux avec déviation de la ligne médiane sur l'angiographie. Il recommandait une thérapie chirurgicale pour les patients avec œdème cérébral dont l'HTA était un facteur prédisposant. Ils proposaient un volet décompressif et la résection d'une partie de l'infarctus (Kakita et al., 1974).

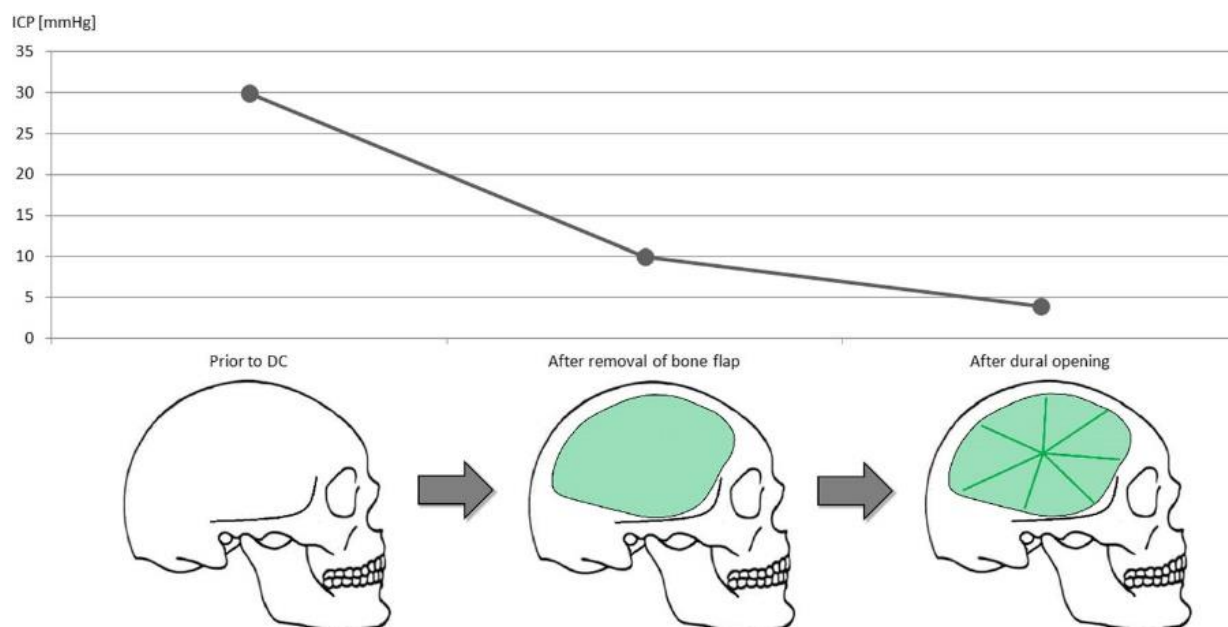


Figure 6. Schéma de la diminution progressive de la pression intracrânienne pendant une CD avec HTIC réfractaire. D'après Beez et al., 2019.

Le premier cas décrit d'une ischémie cérébelleuse date de 1930 et les premières publications d'une CD sous occipitale pour un infarctus cérébelleux ont été publiées en 1956 par Fairbairn et Linden (Fairbairn et al., 1956 ; Lindgren et al., 1956). En 1970 est apparue la première série des craniectomies infratentorielles par James R Leichner qui recommandaient un diagnostic précoce et une décompression chirurgicale (Leichner et al., 1970).

1.2 Principe et technique

Il existe différentes techniques de craniectomie décompressive. Le plus souvent il est utilisé la technique d'un grand volet fronto-temporo-pariéto-occipital homolatéral à la lésion. Le diamètre du volet est en général d'environ 12 cm. Un capteur de mesure de pression intracrânienne est posé à ce moment. La dure-mère est largement ouverte ensuite il est réalisé une plastie d'agrandissement par matériel autologue (aponévrose musculaire temporelle ou épicrotine) ou hétérologue (NeuroPatch ou Dura gel). Cela permet une expansion du cerveau, qui n'est plus comprimé dans un espace clos. Il y aura une diminution de la pression intracrânienne et donc une amélioration de la perfusion.

cérébrale, diminuant ainsi le risque de lésions ischémiques secondaires. La peau est fermée en 2 plans sur un drain aspiratif. Le volet osseux est mis en nourrisse dans la paroi abdominale ou conservé en cryocongélation (à -80°C). Cette technique représente une hémicraniectomie décompressive (Vahedi et al., 2007) (Figure 7).

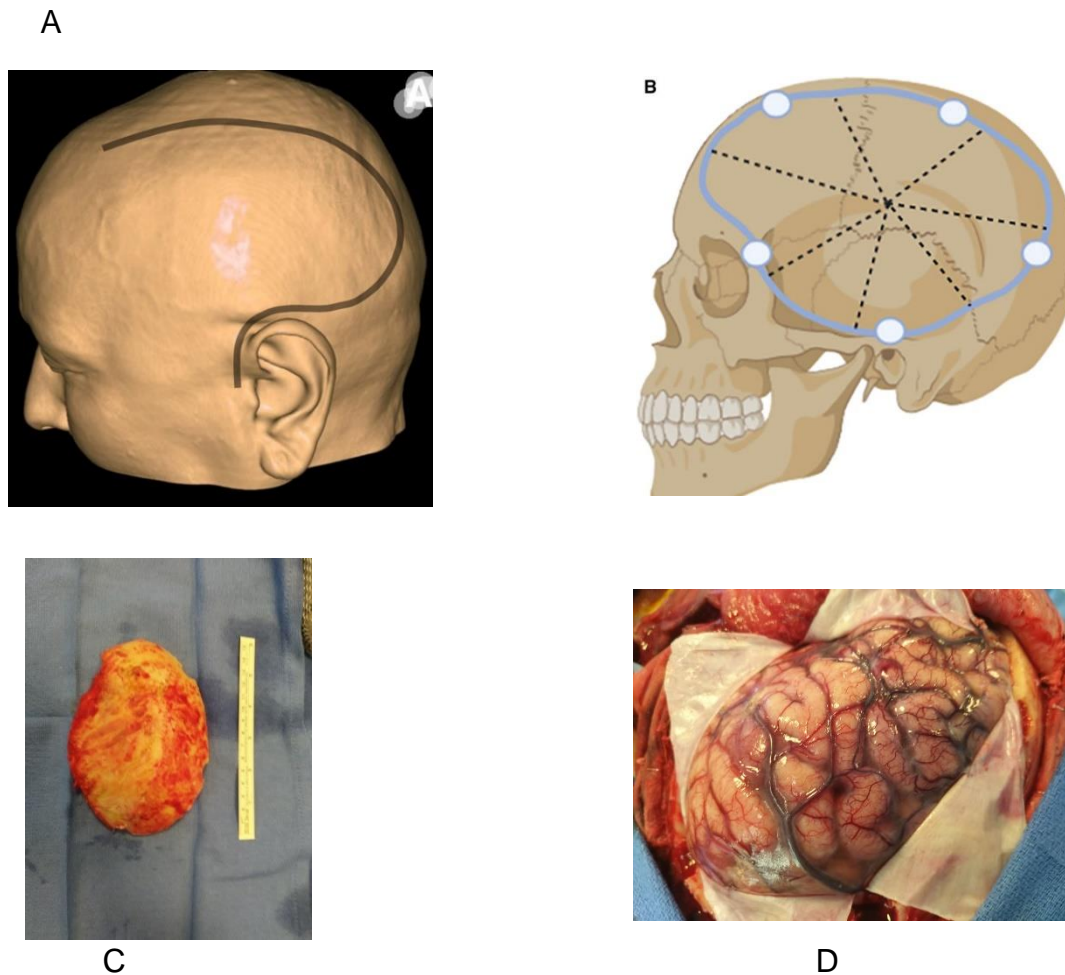


Figure 7. Hémicraniectomie décompressive. **(A)** Aspects chirurgical de l'incision. **(B)** volet avec les trous de trépan (B Lin et al, 2021) ; **(C)** Aspect du volet osseux. **(D)** ouverture durale en cas de hémicraniectomie décompressive gauche

La technique de la hémicraniectomie est la plus utilisée actuellement. Il a été décrit des variantes de craniectomies avec la résection de la partie antérieure du lobe temporal et de l'uncus et des reprises chirurgicales pour persistance de l'effet de masse, avec résection du tissu nécrotique (Curry et al. 2004).

Une autre technique est de réaliser un large abord volet bifrontal (craniectomie bifrontale). La dure-mère est ouverte avec la préservation du sinus longitudinal supérieur. Elle est surtout utilisée dans les traumatismes crâniens graves ou il y a une prédominance de lésions dans la région frontale. Cette technique a été décrite sur une

large série (73 patients) pour la première fois en 1971 Kijelberg. Une large majorité des patients était victime d'un trauma crânien grave (50 cas). Dans cette première description le sinus longitudinal était ligaturé et la faux sectionnée (Kijelberg et al., 1971) (Figure 8A Kijelberg 1971, Figure 8B Bohman et al., 2013). La procédure de fermeture est similaire.

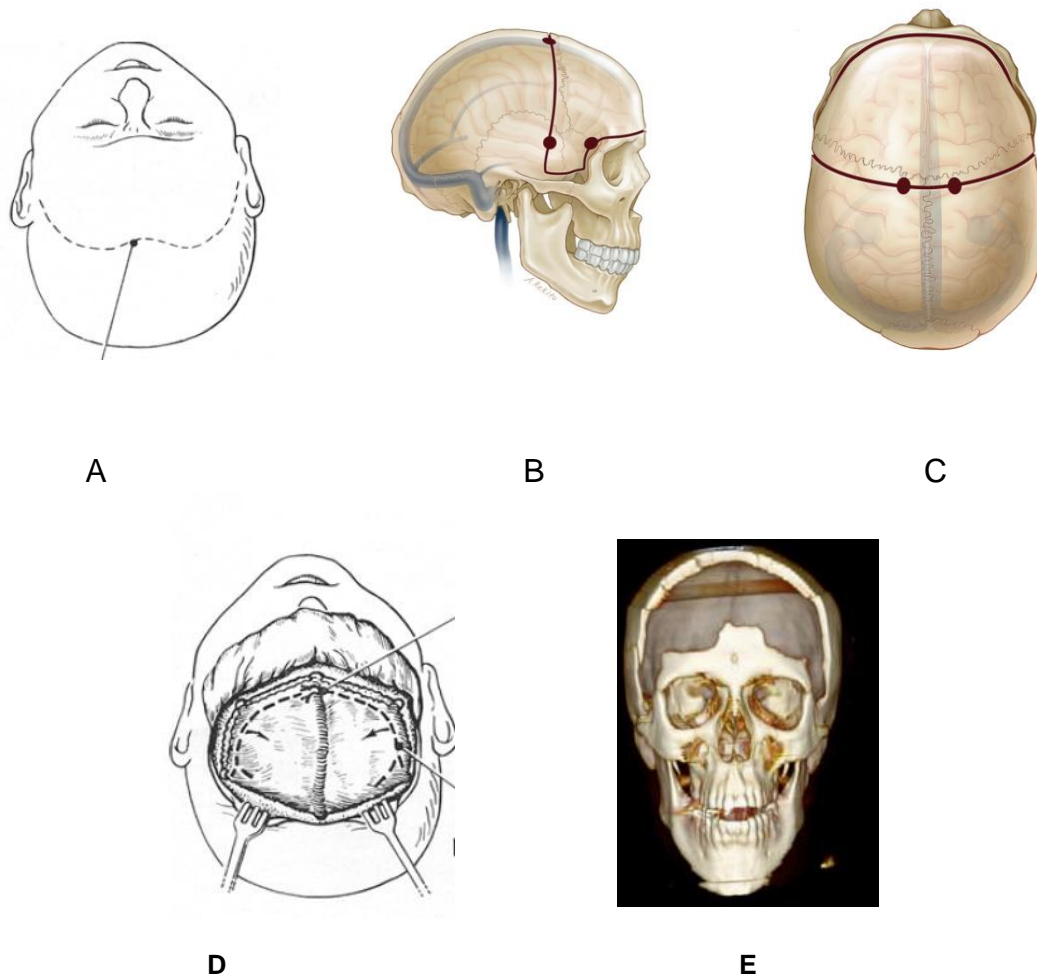


Figure 8. La craniectomie bifrontale. **(A)** Incision cutané et duremérienne. D'après Kijelberg et al., 1971. **(B, C)** Emplacements des trous des trépan pour le volet (Ragel et al., 2010). **(D, E)** Craniectomie bifrontale aspect scanographique 3D. D'après Bohman et al., 2013.

Une variante de la craniectomie bilatérale consiste à réaliser une craniectomie bitemporale par incision de chaque côté au niveau temporal. Il s'agit d'une technique décrite chez les enfants victime d'un trauma crânien grave (Taylor et al., 2001).

La troisième technique qui d'ailleurs est une des premières techniques de craniectomie décompressive est la CD sous-temporale décrite par Cushing pour des tumeurs cérébrales (Cushing, 1905) (Figure 9).

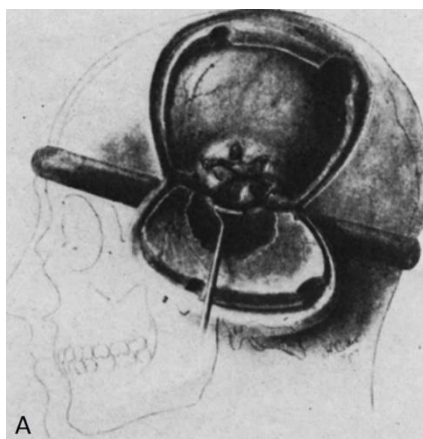


Figure 9. Décompression temporale et sous-temporale décrite par Cushing (Cushing, 1905).

Une quatrième technique de craniectomie décompressive est représentée par la craniectomie au niveau de la fosse postérieure, la craniectomie décompressive sous-occipitale (Figure 10). Elle est utilisée dans les accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques cérébelleux (Kim et al., 2016 : Ayling et al., 2018). Il est réalisé un abord de fosse postérieure en décubitus ventral ou ventro-latéral. L'abord est sous-occipital. La craniectomie est réalisée à os perdu avec un diamètre d'environ 4 cm centré sur le héli-cervelet en regard de la lésion. Une partie de la lésion peut être enlevée afin d'obtenir une bonne détente cérébrale. Contrairement aux craniectomies supratentorielles, il n'est pas réalisé de drainage sous cutané et en général il n'est pas réalisé de cranioplastie à distance non plus, en raison de la bonne tolérance clinique et la protection suffisante fourni par les muscles sous-occipitaux.

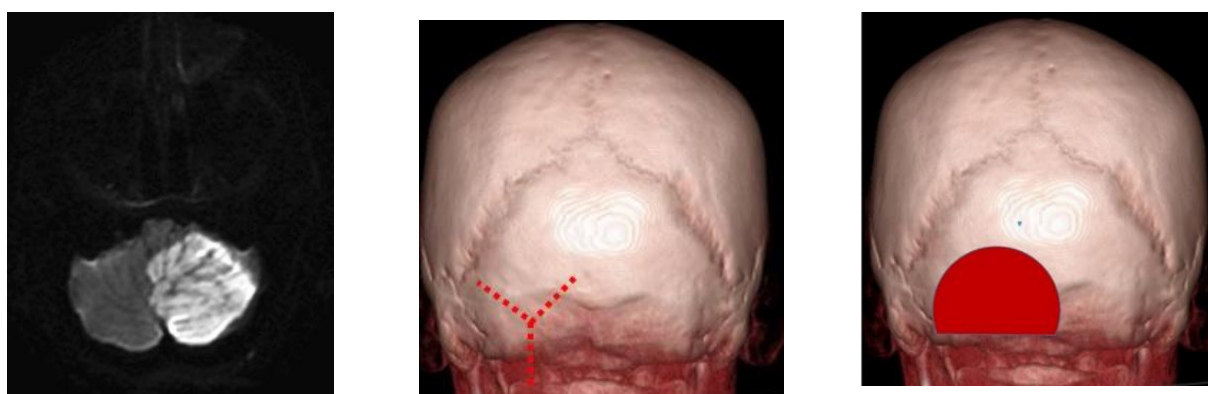


Figure 10. Schéma d'une ischémie cérébelleuse. **(A)** Coupe axiale séquence de diffusion . Infarctus complet dans le territoire de l'artère cerebelleuse postéro-inférieure (PICA) gauche. **(B)** Schéma de l'incision durale (ligne rouge) - en Y sur une reconstruction scanographique 3D. **(C)** Schema de la CD sous-occipitale gauche à os perdue

1.3 Indications de la craniectomie décompressive

Le rationnel pour la CD repose sur le contrôle de la PIC, basé sur la doctrine Monroe-Kellie qui stipule qu'une augmentation de volume d'un compartiment intracrânien doit être compensée par la diminution d'un autre volume pour maintenir une pression intracrânienne stable (Mokri, 2001).

Les principales indications de la craniectomie décompressive sont les traumatismes crâniens graves (Hutchinson et al., 2016) et les accidents vasculaires ischémiques malins, avec un œdème cérébral non maîtrisé par la thérapie médicamenteuse (Vahedi et al., 2007). La CD a été utilisée avec succès dans d'autres indications comme les hémorragies cérébrales (Yao et al., 2018), les thrombophlébites (Avanali et al., 2019) ou des cas extrêmement isolés de pathologies infectieuses, virales (Ong et al., 2008, Ahmed et al., 2010 ; Byun et al., 2018 ; Hasan et al., 2020, Moscot Salazar et al., 2019) , thrombose veineuse cérébrale post vaccin anti Covid (De Michele et al., 2021), encéphalite (Perez Boyet et al., 2012) ou elles sont utilisées comme derniers recours en cas d'hypertension intracrânienne réfractaire à un traitement médical.

1.4 Complications de la craniectomie décompressive

Malgré les bénéfices de la procédure à la phase aiguë, la CD n'est pas dénuée des complications. Ces complications peuvent être précoce ou à distance.

A la phase précoce les principales complications sont hémorragiques (hématome sous dural ou extradural) ou liées à une fuite de liquide cérébro-spinal (LCS), pouvant entraîner un sepsis.

Les complications à distance sont plus nombreuses : collections sous-durales ou sous-galéales, hydrocéphalie, hernie cérébrale via la craniectomie, épilepsie, et le syndrome du trépané (Honeybuhl et al., 2010, 2013). Ces problèmes fréquents à distance sont essentiellement liés à une perturbation hydraulique du LCS, sans doute due à une diminution de la pulsatilité cérébrale et à un manque de contrepression osseuse en regard de la craniectomie. De fait, il est assez communément admis que pour réduire

les complications à distance il faut envisager la cranioplastie le plus rapidement possible après la stabilisation clinique (Bender et al., 2013).

Une revue approfondie de la littérature a été réalisée par Kurland et collaborateurs, en analysant 142 publications avec CD réalisée dans un contexte d'AVC ou de traumatisme crânien. Les complications trouvées ont été divisées en trois grands groupes : hémorragiques, infectieuses ou inflammatoires, et liées à la circulation du LCS (hydrauliques) (Kurland et al., 2015).

Les complications hémorragiques : peuvent être une hémorragie ipsi- ou contralatérale (8,6-10%), la progression d'une contusion hémorragique (12%), une transformation hémorragique (TH) d'un infarctus (29-43%). Ces types des complications sont liées à une diminution de la pression intracrânienne ou défaut d'hémostase voir sont liées à la sévérité de la lésion initiale et sont en général assez précoce après la chirurgie.

Les complications inflammatoires et infectieuses peuvent être superficielles (8%) et profondes (4-5%) et sont liée à une grande incision, à une dévascularisation du scalp et à la présence d'un tissu cérébral devascularisé et nécrotique. Les méningites ou les ventriculites apparaissent entre 4-6% des cas.

Le dernier groupe de complications après une CD est représenté par les complications hydrauliques sont très fréquentes et regroupent l'hydrocéphalie, les hygromes et les fuites du LCR. L'hydrocéphalie est plus fréquente dans les CD réalisé pour des AVC ischémiques (25%) et AVC hémorragiques (21%) contre 14,4-16,8% dans les CD pour des traumatismes crâniens graves) (Akins et al., 2019).

De Bonis et al a trouvé une incidence de l'hydrocéphalie posttraumatique entre 0,7 et 51,4% dans la littérature et 22% dans leur série. Ils ont étudié les facteurs de risque de l'apparition de l'hydrocéphalie sur 41 patients avec trauma crânien grave. 8 patients sur 9 (89%) qui ont développé une hydrocéphalie avait une craniectomie très proche de la ligne médiane. Ils ont trouvé qu'une CD trop proche de la ligne médiane (inférieure à 25 mm) représente un facteur de risque de développement d'une hydrocéphalie (De Bonis et al., 2010). En analysant 2402 patients de 25 études il a été observé que l'incidence de l'hydrocéphalie post craniectomie décompressive dans des traumatismes crâniens graves est plus élevé chez les enfants (37,6%) que chez les adultes (13%) (Fattahian et al., 2018).

L'hygrome sous-dural représente une complication hydraulique fréquente et apparait dans 27,4% des CD pour des trauma crâniens graves et 12,8% dans les CD pour des AVC ischémiques. Chez les enfants cette complication est plus fréquente (57%)

(Hejazi et al., 2002). La physiopathologie est liée à une altération ou blocage des granulations arachnoïdiennes. Les collections bilatérales sont souvent associées à une hydrocéphalie. Dans une autre étude, la présence d'un hygrome interhémisphérique et l'âge jeune étaient des facteurs de risque pour l'hydrocéphalie post CD dans un traumatisme crânien grave (Vedantam et al., 2018).

Les fistules de LCS apparaissent dans 6% des cas et peuvent être liées à un défaut de fermeture étanche dure mérienne.

Une autre complication importante est représentée par le syndrome de trépanées "sinking skin flap syndrome." Ce syndrome apparaît avec une fréquence de 10% après une CD et consiste dans l'effondrement du scalp suite à l'absence de l'os pour contrecarrer la pression atmosphérique. Le scalp exerce une pression sur le cortex sous-jacent en altérant la pression de perfusion cérébrale et dans des rares cas se complique d'une détérioration neurologique ou d'un engagement cérébral. Ce syndrome est favorisé par les procédures des drainages, ponction lombaire ou dérivation ventriculo-péritonéale voir l'administration prolongée de Mannitol ou une hyperventilation (Kurland et al., 2015).

1.5 La cranioplastie

Dans les semaines ou mois qui suivent la procédure de craniectomie, l'œdème cérébral va se résorber, rendant inutile le maintien du volet décompressif. Il est alors réalisé une procédure de cranioplastie (CP), consistant à remettre en place le volet osseux ou l'utilisation d'une plaque sur mesure.

La première description d'une cranioplastie date des années 1500, quand Fallopius utilise une plaque en or pour remplacer un défaut osseux. Le concept d'autogreffe (prélèvement d'une greffe de la voûte, tibia, scapula ou côtes), allogreffe (greffe d'origine humaine autre que le patient) ou xélogreffe (greffe de l'animal) a été introduit dans les années 1859 par un chirurgien français Ollier. La première autogreffe date de 1821 par Walther. En 1890 Muller décrit la première cranioplastie avec périoste et table externe de la voûte. (Alkhaibary et al., 2020).

Dans l'époque moderne l'autogreffe par le volet qui est mis en nourrisse dans la paroi graisseuse de l'abdomen ou en congélation, est la plus utilisée.

Si le volet n'est pas utilisable il est confectionné un volet sur mesure d'un matériel biologique ou métallique. Les matériaux les plus utilisées sont le Methyl methacrylate (MMA), hydroxyapatite, Polyetheretherketone (PEEK) ou Titanium (Alkhaibary et al., 2020).

Cependant, même si la réalisation d'une craniectomie décompressive permet de sauver la vie des patients, la procédure de cranioplastie est loin d'être dénuée d'effets secondaires. En dehors d'un bénéfice esthétique et protecteur évident, la cranioplastie va restaurer le flux sanguin cérébral et la perfusion cérébrale qui est diminué par la CD (Wen et al.,2015; Chibarro et al., 2013).

Le moment pour réaliser la cranioplastie reste un sujet de débat, mais il semble qu'une cranioplastie précoce (moins de 3 mois après la CD) est bénéfique en terme de récupération fonctionnelle (Bender et al.,2013; Chibarro et al.,2013).

Dans une méta-analyse incluant 23 études, Shepetovski et collaborateurs ont recensés les principales complications de la CP. Il a été analysé et comparé le taux des complications dans des indications de trauma crâniens grave ou pas (Shepetovski et al., 2021). Les principales complications sont l'épilepsie, l'hémorragie et l'infection. Le taux global de complication était de 24.6% (683/2779) ; 27.8% (353/1269) chez des CP post CD réalisée dans le trauma et 21.9% (330/1510) dans les indications non traumatiques.

Le taux des complications hémorragiques était de 4.8% (63/1320), chez des patients avec une CD pour un traumatisme crânien grave et de 5% pour les CD réalisés pour une cause non traumatique.

Concernant le problème d'infection, le taux global des complications infectieuses était de 10%, avec 11% de cas après des CD réalisées pour des traumatismes crâniens graves et 8,8% pour des CD réalisées dans une pathologie non traumatique.

L'hydrocéphalie après la cranioplastie et une complication hydraulique qui apparaît dans environ 12% des cas. Dans 8,1% des cas l'hydrocéphalie apparaît dans le groupe CP après une CD dans un contexte de traumatisme crânien grave et 15,2% dans les CD réalisées pour des indications d'autres étiologies que le traumatisme crânien (Shepetovski et al., 2021). Une cranioplastie précoce (moins de 2 mois après la CD) diminue le risque d'hydrocéphalie (Ozoner et al., 2020).

Cela souligne l'importance d'une indication pertinente de la craniectomie décompressive, car elle très souvent synonyme d'au moins deux chirurgie pour le patient, chirurgies non dénuées de risque.

2 La craniectomie décompressive en pathologie neurovasculaire

2.1 L'accident vasculaire cérébral

2.1.1 Généralités

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un déficit neurologique focal de survenue soudaine (apparition en moins de 2 minutes) en relation avec une lésion du parenchyme cérébral par infarctus ou par hémorragie. Les AVC sont définis par l'OMS comme le développement rapide de signes localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures, sans autre cause qu'une origine vasculaire. Cette définition a évolué et a été réadaptée avec le temps (Sacco et al., 2013, Aho et al., 1980).

On distingue deux grandes catégories d'AVC. La première et la plus fréquente (80 à 85%) est représentée par les AVC ischémiques correspondant à l'obstruction de causes différentes d'un vaisseau sanguin cérébral ou une diminution importante du flux sanguin dans un territoire et sont les plus fréquents. L'AVC hémorragique correspond à une rupture d'un vaisseau sanguin cérébral ou de micro vaisseaux entraînant une extravasation du sang au niveau du tissu cérébral. Ce type d'AVC intervient dans 20% des cas. Les hémorragies méningées ou sous-arachnoïdiennes comptent pour environ 2% des AVC.

2.1.2 Historique

Des événements médicaux qui correspondent à des accidents vasculaires ont été décrits dans l'ancienne Mésopotamie et Perse, il y a 2700 ans. Hippocrate (400 ans avant J.-C.) a fait une des premières descriptions en l'interprétant comme une apoplexie, en décrivant un collapsus brutal, perte de connaissance et paralysie. L'hypothèse d'Hippocrate était une explication fluidique humorale liée à l'apoplexie. Il croyait que le sang tenait l'esprit ou la vitalité (Coupland et al., 2017).

Le terme « stroke » ou accident vasculaire cérébral a été utilisé pour la première fois dans un contexte médical en 1599 en décrivant des symptômes aigus, d'apparition brutale lié à la main de Dieu 'stroke of God's hand' (Pound et al., 1997).

Par la suite le terme apparaît rarement jusqu'au milieu du XXe siècle. Initialement il a été utilisé pour décrire des événements aigus associé à des symptômes neurologiques. Le terme n'a pas été adopté comme un terme médical. Les scientifiques continuaient d'utiliser le terme apoplexie.

Le concept hippocratique concernant la pathogénie de l'apoplexie était lié à la théorie humorale. Il pensait que le sang (un de 4 humeurs avec la bile jaune, noire et la phlegme) tenait notre esprit et notre vitalité. En conséquence, toute interférence ou atteinte avec le flux ou la vitalité cérébrale va déterminer une apoplexie. Le concept a été soutenu par Galien (né 131 AD) qui pensait que l'apoplexie est la conséquence d'une aberration humorale comme l'accumulation de la bile noire ou du phlegme dans les ventricules.

En 1664, Thomas Willis (1621-1675) a publié les travaux de Cerebri Anatome, une des plus détaillée description du système nerveux et a décrit un complexe hexagonal artériel à la base du crâne, connu comme le cercle de Willis. En injectant *post-mortem* un produit de contraste au niveau carotidien il a remarqué que le produit apparaissait au niveau de la carotide contralatérale. Il a également décrit 2 patients où ce réseau anastomotique pouvait prévenir une apoplexie. Il a également le mérite d'avoir reconnu que des lésions de la capsule interne produisent une hémiplégie.

En 1658, dans ses travaux Apoplexia, Johann Jacob Wepfer (1620–1695) a identifié la cause d'AVC hémorragique en suggérant que les patients décédés d'apoplexie avaient des hémorragies cérébrales. Wepfer a identifié les grandes artères cérébrales vertébrales et carotides qui vascularisent le cerveau comme étant la cause des AVC ischémiques en suggérant que l'apoplexie pouvait être la cause du blocage de ces artères. Ainsi le principe de stroke est devenu une maladie cerebro-vasculaire (Coupland et al., 2017).

Au XIXème siècle, le Dr James Copland a décrit la relation entre l'apoplexie et la paralysie.

Les neurochirurgiens américains Bernard Sussman and Thomas Fitch ont été les premiers à proposer un traitement d'un AVC ischémique en 1958 dans l'article "Thrombolysis with Fibrinolysin in Cerebral Arterial Occlusion." Ils ont décrit chez un patient une occlusion de l'ACM visible en angiographie qui a disparu après une

administration iv de fibrinolyse. L'article décrit 3 patients dont un seul a présenté une reperméabilisation vasculaire. Ces auteurs ont notamment introduit le concept de stroke aigue et la relation thérapie / temps (Sussman et al., 1958).

2.1.3 Epidémiologie AVC

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) affectent environ 16 millions nouveaux patients par an, un nombre qui a tendance à croître en raison de l'augmentation et du vieillissement de la population. Environ un quart des AVC sont des récives survenant chez des patients ayant un antécédent cérébro-vasculaire (Strong et al., 2007).

Les AVC peuvent survenir à tout âge y compris dans l'enfance mais dans 75 % des cas ils affectent des patients âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes).

L'AVC représente la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (30 % des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC) et la troisième cause de mortalité

En France l'incidence sur la période 2000-2006 était de 113/100 000 habitants/an. Sur l'ensemble du territoire, elle serait d'environ 130 000 nouveaux cas par an, soit environ 360 personnes par jour victimes d'un AVC (Bejot et al. 2009).

L'âge moyen de survenue de l'AVC, déterminé à partir des données du registre dijonnais des AVC de 1985 à 2004, est de 71,4 ans chez l'homme et de 76,5 ans chez la femme. Ce registre montre une augmentation du nombre absolu des cas incidents d'AVC. Dans le registre de Dijon l'incidence pour les patients de moins de 55 ans a augmenté de 8.1/100,000/an entre 1985–1993 à 10.7/100,000/an entre 1994–2002, et 18.1/ 100,000/an entre 2003–2011 (Bejot, Osseby et al., 2009).

Des disparités d'incidence annuelle des AVC dans le monde ont été mises en évidence, celle-ci variant de 113 à 410 cas/100 000 personnes/an. Il existe un gradient décroissant nord-sud et est-ouest qui implique probablement à la fois des facteurs génétiques et environnementaux qui sont mal identifiés (Bejot, Touzé et al., 2009). Des incidences élevées ont également été constatées dans les pays nordiques (Danemark, Norvège). Une augmentation de l'incidence des AVC est observée dans la population africaine subsaharienne (Bejot, Touzé et al., 2009 ; Connor et al., 2007).

2.1.4 Sous-groupes d' AVC

Le terme d'AVC regroupe l'ensemble des pathologies vasculaires cérébrales d'origine artérielle ou veineuse, à savoir :

- a. les AVC ischémiques (80 %) :
 - les AVC transitoires : accidents ischémiques transitoires (AIT),
 - AVC constituées : infarctus cérébraux ;
- b. les AVC hémorragiques ou hémorragies cérébrales (ou intraparenchymateuses) (20 %)

2.2 L'Accident vasculaire cérébral ischémique

L'étiologie des AVC occlusifs des grands vaisseaux est essentiellement embolique. Elle peut être cardio embolique (emboles d'origine cardiaque) ou artério-embolique (de provenance vasculaire), chacune des causes représentant environ 25% des AVC ischémiques.

Une cause fréquente des embolies d'origine cardiaques est le thrombus mural accroché à l'auricule gauche associé à une fibrillation atriale. 14% des AVC ischémiques sont dus à une fibrillation auriculaire.

Les causes artério-emboliques sont dues à l'artériosclérose de l'arche aortique ou aux grands vaisseaux extra crâniens carotidiens et vertébraux. L'artériosclérose intracrânienne, rare dans la population Caucasienne (moins de 10% des AVC ischémiques) est plus fréquente dans la population Hispanique, asiatique ou afro américaine (jusqu'à 54% des AVC - dépendent de la population).

Une troisième cause est représentée par les AVC lacunaire (25% des AVC ischémiques) représentant des AVC liés à une occlusion de micro vaisseaux profonds pénétrants.

Dans environ 25-39% des cas la cause n'est pas identifiée, constituant les AVC cryptogéniques (Holodinsky et al., 2016).

2.2.1 Physiopathologie de l'ischémie cérébrale

Le fonctionnement cérébral nécessite un apport sanguin constant en oxygène et en glucose. En raison de l'absence de réserve en ces deux substrats, toute réduction aiguë du flux artériel cérébral sera responsable d'une souffrance du parenchyme cérébral situé en aval de l'occlusion artérielle. La vitesse d'extension de la zone ischémie dépendra de la mise en jeu de systèmes de suppléances artérielles (collatérales) et de leur qualité.

En cas d'infarctus cérébral, il existe : une zone centrale, où la nécrose s'installe immédiatement et qui sera responsable des séquelles neurologiques ; une zone périphérique, dite «zone de pénombre», où les perturbations tissulaires sont réversibles si le débit sanguin cérébral est rétabli rapidement (premières heures), qui est responsable des symptômes présentés par le patient ; cette zone constitue la cible des traitements d'urgence de l'ischémie cérébrale.

On considère que chaque minute en ischémie est responsable d'une perte de 2 millions de neurones.

Les mécanismes cellulaires participant à la physiopathologie de l'AVC sont l'excitotoxicité, les dépolarisations envahissantes, l'apoptose et l'inflammation (Dirnagl et al., 1999) (Figure 11).

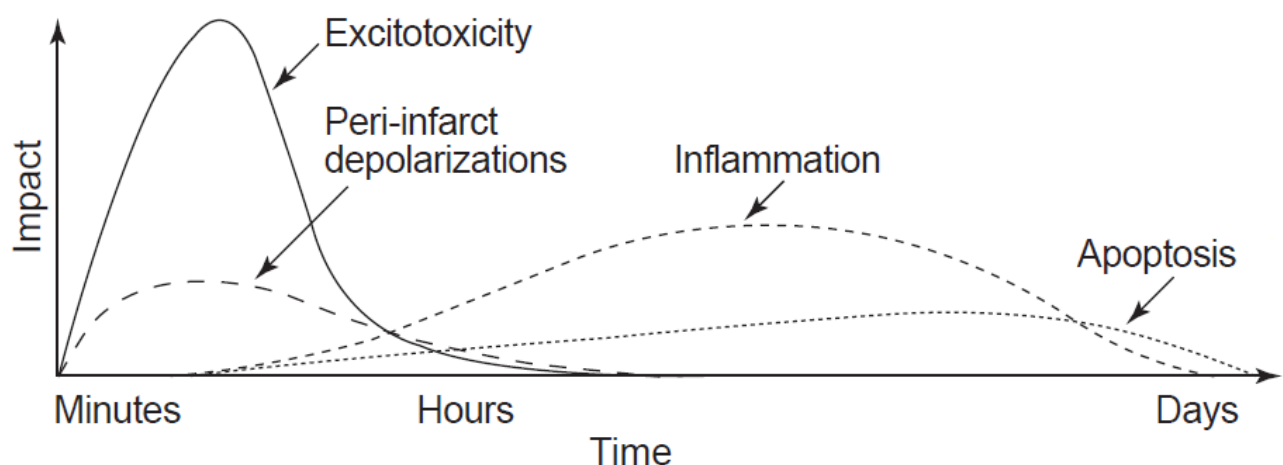


Figure 11. Cascade des événements cellulaires dans le temps (time) suite à la survenue d'un AVC ischémique. Pendant les premières minutes après la survenue de l'AVC, les neurones du core de l'ischémie meurent par excitotoxicité. Ceci a pour conséquences des vagues de dépolarisation des neurones autour de la lésion, puis une entrée des neurones en apoptose. L'inflammation prend place, et se maintient dans le temps. D'après Dirnagl et al., 1999.

Excitotoxicité

Le tissu cérébral a une consommation élevée d'oxygène et glucose étant dépendant de la phosphorylation oxydative.

Dans les AVC ischémiques, les neurones qui sont dans le territoire du vaisseau obstrué n'ont pas d'apport nutritif, ni d'oxygène, ce qui va entraîner une perte du potentiel membranaire et une dépolarisation gliale. Par conséquence les canaux somato-dendritiques et les canaux présynaptiques voltage dépendants s'activent et permettent la libération de aminoacides dans l'espace extra-cellulaire. Cet évènement va faire que ces neurones vont produire des importantes quantités de neurotransmetteur excitateur le glutamate, qui à son tour se fixe sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du compartiment post-synaptique et vont produire l'entrée des ions de calcium (Ca^{2+}) (via des signaux phospholipase C et Ins P3). Il existe également une entrée de ions Na^+ et Cl^- via des canaux ioniques monovalents AMPA récepteurs, qui a leur tour sont succédé d'une entrée passive de l'eau. Les ions de Ca^{2+} vont activer des enzymes qui à leur tour vont dégrader l'ADN et le cytosquelette avec la mort des neurones, phénomènes qui représente l'excitotoxicité (Dirnagl et al., 1999).

La dépolarisation peri-infarctus - Dépolarisations envahissantes

Le phénomène de spreading depression (Cortical spreading depression) a été décrit pour la première fois par Leao est représenté une onde lente d'altération de l'activité neuronale avec une brève excitation suivie d'une inhibition prolongée (Leão, 1986).

Le phénomène d'excitotoxicité produit une importante augmentation de concentration en glutamate dans le tissu lésé par l'ischémie. Suite à une hyperproduction et libération de glutamate, celui-ci va activer les neurones voisins qui à leur tour vont s'hyperactiver. Le processus s'étend au tissu non lésé, qui devient alors lui aussi en souffrance : c'est le phénomène de dépolarisations envahissantes (dépression envahissante ou spreading depression). Le phénomène est caractérisé par une atteinte du gradient ionique transmembranaire, une atteinte de la résistance membranaire neuronale et un œdème neuronal avec une distorsion dendritique Les processus de dépolarisations envahissantes sont responsables de la formation de l'œdème cytotoxique (Dreier et al., 2011; 2015)

Apoptose

Dans les AVC ischémiques il existe une dysfonction mitochondriale (lié aux radicaux libres) au niveau de la membrane interne ainsi que à l'oxydation de protéines de transport membranaires. La membrane devienne perméable, avec des pores, produisant un œdème mitochondrial, l'arrêt de la production d'ATP et la production des radicaux libres.

L'entrée massive des ions Ca^{2+} a d'autres conséquences que l'entrée de glutamate via les récepteurs NMDA. Les ions Ca^{2+} vont également agir sur le fonctionnement des mitochondries : ils vont s'accumuler, entraînant la formation de dérivés réactifs de l'oxygène, et un arrêt de la production d'adénosine triphosphate (ou ATP). De plus, l'entrée de Ca^{2+} s'accompagne d'un déséquilibre ionique, menant à un gonflement de la mitochondrie (œdème). La mitochondrie étant en souffrance, elle va libérer les ions Ca^{2+} , et les radicaux libres oxygénés, qui vont aboutir au déclenchement de la mort programmée de la cellule via l'activation des caspases : c'est le phénomène d'apoptose (Kristián and Siesjö, 1996, 1997).

La réaction inflammatoire

La réponse inflammatoire est un processus mis en place dès les premiers instants et perdure dans le temps. L'oxyde nitrique synthase neuronal (NOS) synthétisé par les enzymes Ca^{2+} -dépendantes, réagit avec un anion superoxydé et forme le peroxynitrite qui va produire une destruction tissulaire (Dirnagl et al., 1999).

2.2.2 Prise en charge et traitement des AVC ischémiques

Cette prise en charge comporte une phase préhospitalière, une phase hospitalière, et une phase rééducative et de réinsertion sociale.

Nécessite dans un premier temps un examen clinique et une évaluation du patient (échelle FAST et score NIHSS), une régularisation par le SAMU et une phase de transport (glycémie, médicalisation du transport, ECG, oxygénothérapie).

La phase hospitalière comporte l'accueil hospitalier avec une filière neuro-vasculaire (remplissage d'une fiche standard, évaluation clinique, monitoring tension artérielle, ECG, bilan sanguin, oxygénothérapie) (Terent et al., 2009).

Une seconde étape, hospitalière consiste à réaliser une imagerie cérébrale et vasculaire le plus rapidement possible, en général une IRM cérébrale ou un scanner cérébral avec de séquences de perfusion.

La prise en charge médicale des AVC

Est bien codifiée et est soumise à des recommandations bien précises qui sont régulièrement révisées (Powers et al., 2019).

2.2.3 La thrombolyse intraveineuse

Représente le principal traitement médicamenteux validé pour le traitement de l'AVC ischémique et est utilisée couramment depuis les années 1995. Il consiste en une injection intraveineuse de l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA (pour tissue-type plasminogen activator) qui est recommandée jusqu'à 4 heures 30 après le début des symptômes. 5% seulement des patients atteints d'AVC ischémiques sont traités au tPA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 1995)

2.2.3.1 L'activateur tissulaire du plasminogène

L'activateur tissulaire du plasminogène (en anglais : *tissue-type plasminogen activator*, tPA) est une sérine protéase présente dans le sang qui transforme la proenzyme plasminogène en plasmine. Il fait partie des activateurs de plasminogène avec l'urokinase présente dans le sang (Holodinski et al., 2016).

Le tPA est également exprimé par plusieurs types cellulaires cérébraux (neurones, oligodendrocytes, microglies, ...) et joue différents rôles notamment au niveau synaptique et au cours du développement, en conditions physiologiques mais aussi pathologiques.

Historique

L'histoire du tPA a débuté durant la Grèce antique avec les travaux d'Hippocrate qui avait observé que le sang des personnes décédées subitement ne coagulait pas. En 1844, les travaux d'Andral montrent que le sang coagulé pouvait redevenir liquide : il

apporte ainsi les bases scientifiques du système fibrinolytique (Andral, 1844). En 1893 Dastre, Denys et De Marbaix déterminent que ce résultat est la conséquence d'un mécanisme protéolytique qu'ils nomment : fibrinolyse (Dastre, 1893 ; Denys and De Marbaix, 1889, Hebert et al., 2016).

Au début du XXe siècle, Conradi démontra qu'il était possible de dégrader des caillots sanguins par l'ajout d'extraits de différents organes (Conradi, 1902). En 1903, Hedin démontra une activité protéolytique dans une fraction de sérum (Hedin, 1903). Cette fraction sera identifiée plus tard comme étant celle contenant le plasminogène, précurseur de la plasmine, principale enzyme responsable de la dégradation de la fibrine. Le système fibrinolytique commençait alors à se dévoiler (Hebert et al., 2016). En 1915 Fleisher et Loeb ont commencé à avancer le concept de thrombolyse mais la première protéine fibrinolytique a été mise en évidence en 1933 lorsque Tillet et Garner ont découvert, par hasard, que le milieu de culture de certaines souches de streptocoques contenait un élément capable de dissoudre les caillots sanguins constitués (Tillet, 1933, Hebert et al., 2016)..

En 1947 Astrup dévoile au monde scientifique le concept de thrombolyse, la dégradation de caillots déjà formés (Astrup, 1947). En 1952, Astrup et Stage arrivent pour la première fois à isoler cette molécule capable d'activer le plasminogène à partir de tissus de cœurs de porc qu'ils nommèrent la fibrinokinase (Figure 12) (Astrup and Stage, 1952).

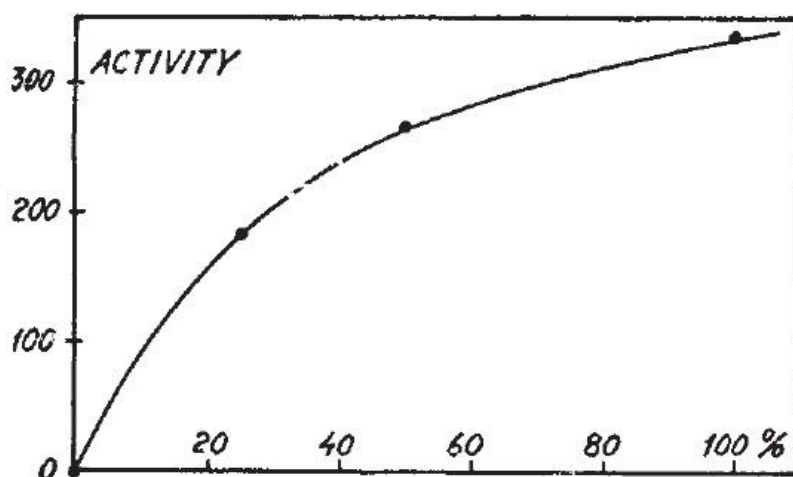


Figure 12. Activité fibrinolytique de la fibrinokinase (extraite du cœur de cochon). Sur l'abscisse concentration croissante d'une solution de fibrinokinase. Axe des ordonnées activité fibrinolytique obtenu comme le résultat des 2 diamètres perpendiculaires de la zone lytique. D'après Astrup et al., 1952.

La fibinokinase a été purifiée en 1979 dans un premier temps dans la circulation sanguine (Binder et al., 1979), puis ensuite dans l'utérus (Rijken et al., 1979). Ainsi pour obtenir 1mg de fibinokinase, 5 Kg d'utérus humain étaient nécessaires. Suite aux travaux conjoints de Collen et Rijken, la fibinokinase fut purifiée à partir de surnageant de culture de cellules de mélanome humain permettant ainsi sa caractérisation. Cet activateur fut également rebaptisé « activateur tissulaire du plasminogène » (Rijken and Collen, 1981).

En 1981 Weimar communique un cas thrombose de veine rénale et ilio-fémorale chez un patient de 30 ans avec allogreffe rénale, traité par tPA appelé HEPA (human extrinsic plasminogen activator). Le tPA, obtenu par culture de cellules de mélanome humain, a été injecté par voie intraveineuse avec un bon résultat (Weimar et al., 1981).

2.2.3.2 La structure moléculaire du tPA

Le tPA est synthétisé sous la forme d'une chaîne polypeptidique de 527 acides aminés. C'est une glycoprotéine qui appartient à la famille de sérine protéase et existe en 2 formes glycoformes (Figure 13) (Mican et al., 2019).

Sa structure tridimensionnelle est maintenue par 17 ponts disulfures. Le tPA est composé de cinq domaines (Finger, EGF, Kringel1, Kringel2 et sérine protéase), lui permettant d'agir avec diverses actions physiologiques la migration neuronale, la croissance des neurites, la transmission glutamatergique, le couplage neuro vasculaire et la plasticité synaptique (Hebert et al., 2016).

Le tPA est essentiellement trouvé au niveau sanguin ou est synthétisé par les cellules endothéliales avec une demi-vie dans le plasma est d'environ 6 minutes (Levin et al., 1997, Hebert et al 2015). Sa libération par les cellules endothéliales peut se faire : de façon constitutive ou en réponse à un stimulus spécifique. Les cellules endothéliales sont capables de stocker le tPA et de le libérer en réponse à des facteurs de la cascade de la coagulation ou à l'hypoxie (Hebert et al., 2016).

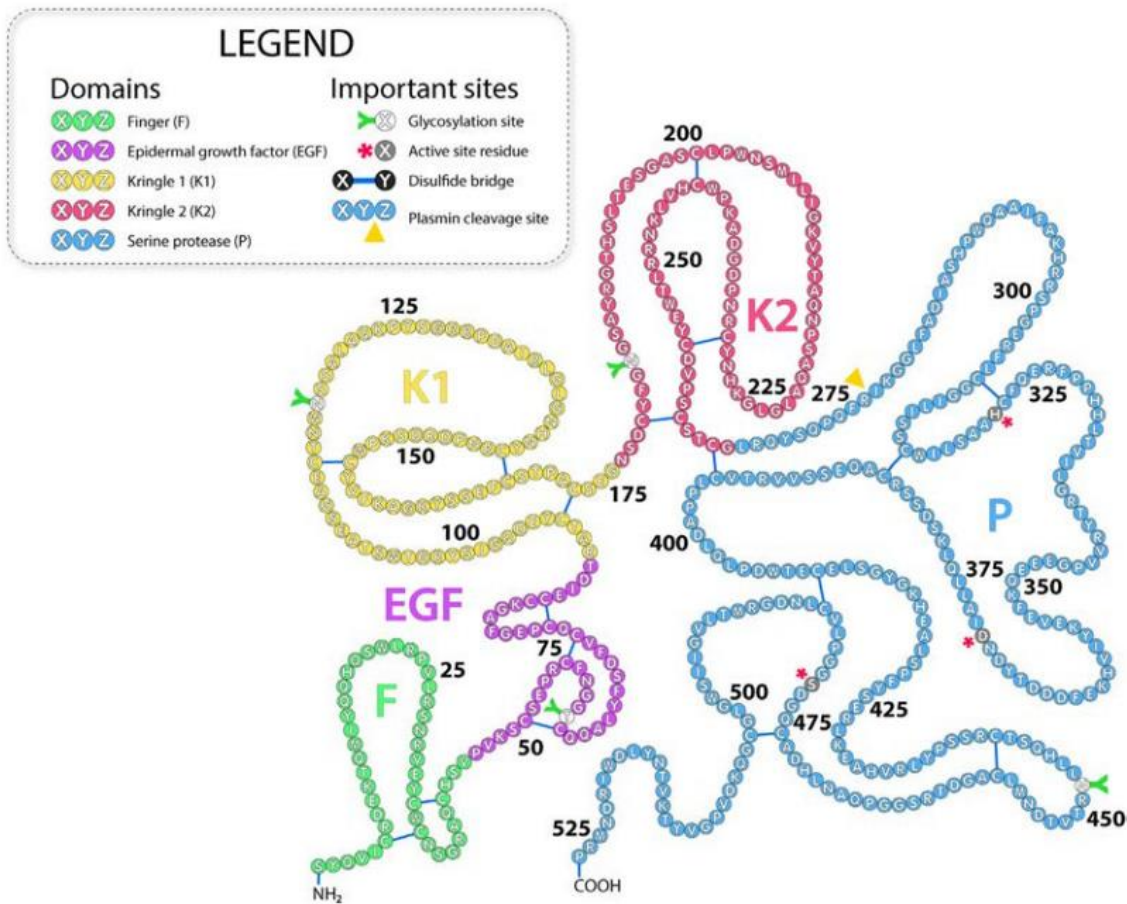


Figure 13. Structure moléculaire du tPA. D'après Mican et al., 2016. Domaines individuels Finger – F – en vert, Facteur de croissance épidermique – EGF – en violet, kringle 1 -K1 – en jaune, kringle 2 -K2 – en rouge, sérine protéase – P – en bleu, site de glycolisation en vert

Au niveau du parenchyme cérébral le tPA est exprimé et synthétisé par les astrocytes, les neurones, oligodendrocyte et la microglie. Au niveau neuronal le tPA est exprimé dans les dendrites et les synapses ou il est stocké dans les vésicules présynaptiques et libéré suite à une dépolarisation. Les astrocytes sont capables de réguler la quantité de tPA au niveau synaptique. (Cassé et al., 2012, Hebert et al., 2015).

2.2.3.3 Rôles du tPA vasculaire

La majorité des effets biologiques du tPA consistent dans son activité fibrinolytique médié par son activité de protéase. D'autres études ont montré une implication du tPA dans la neuroprotection, l'activation de la microglie et l'apprentissage et de la mémoire (Hebert et al., 2016, Qian et al., 1993, Correa et al., 2011).

Au niveau cérébral le tPA intervient dans le développement et la migration cellulaire, l'altération de la BHE, la poussée dendritique, dans l'excitotoxicité, dans la mort mais aussi dans la survie neuronale (Hebert et al., 2016).

Le tPA joue un rôle dans le comportement, lié à sa localisation dans l'hippocampe et l'amygdale. Le tPA représente un acteur des acquisitions spatiales, les souris déficients en tPA présentent une altération des capacités de reconnaissances et apprentissage spatial. Le tPA joue également un rôle dans le stress et anxiété (Hebert et al., 2016).

2.2.3.4 Thérapie par tPA

Historique et évolution

Le premier traitement d'un AVC ischémique cérébral par thérapie lytique (fibrinolyse) date des années 1958, Sussman et Fitch ayant publié l'utilisation de la fibrinolyse iv (plasmine) pour le traitement d'AVC. Ils ont traité 3 patients et une restauration complète du flux sanguin a été observé chez un patient, et une restauration partielle dans un cas. Cet essai a été réalisé dans des cas de thrombose vasculaire occlusive artérielle de la circulation antérieure (Sussman et al., 1958).

Dans les années 1980 ont commencées les premières études avec des médicaments thrombotiques iv. Une première étude, Multicentre Acute Stroke Trial—Italy (MAST-I) a randomisé des patients entre streptokinase et Aspirine, la streptokinase augmentant le risque d'évolution défavorable si associé avec Aspirine par rapport à un traitement sans Aspirine (Hommel et al., 1995). L'étude européenne MAST E n'a pas trouvé de différence concernant la mortalité ou handicap entre streptokinase et placebo à 6 mois. Cette étude a montré une incidence plus élevée de la TH chez des patients traité par Streptokinase surtout si celle-ci était administré après 6 h du début des symptômes (Hommel et al. 1993 ; 1995 ; Jaillard et al., 1999).

Une autre étude australienne n'a pas montré de bénéfice pour la streptokinase iv dans les 3 premières heures et a montré des effets délétères si administré après 3 heures (Donnan et al., 1996).

Dans le même temps apparaissaient les premières études dans des modèles animaux (lapins) avec le tPA (Zivin et al., 1988). Elles ont montré une efficacité du tPA s'il est administré dans les 45 minutes après l'AVC.

En 1992 apparaît une des premières études chez l'homme dans les AVC avec ischémie focale. Cette étude évalue l'intérêt de la Duteplase (forme bicaténaire de rtPA) dans les AVC du territoire carotidien ou vertébro-basilaire avec un contrôle angiographique. Del Zoppo a montré une relation entre la recanalisation précoce et le site d'occlusion vasculaire. La dose de 0,9 mg/kg a été la dose la plus sûre et recommandée (Del Zoppo et al., 1992). Il a été montré que le site d'occlusion et le temps jusqu'au début de traitement sont des variables importantes dans le pronostic. L'occlusion des branches distales M2 et M3 de l'artère sylvienne sont plus susceptibles de reperméabilisation qu'en cas d'occlusion de l'artère carotide interne.

Trois ans plus tard apparaît l'étude de National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), qui était une des premières études randomisées entre Alteplase et Placebo. Cette étude a montré que les patients traités par l'Alteplase avaient un taux plus élevé de déficit minime ou pas de déficit à 90 jours si le traitement est administré rapidement (dans les 3 premières heures) (NINDS 1995). NINDS (1995) a comparé 624 patients traités dans les 3 premières heures du début des symptômes avec rtPA (0.9 mg/kg IV, maximum 90 mg) avec Placebo. Dans la première partie de l'étude il a été réalisé une évaluation à 24 heures sur la récupération neurologique complète ou une amélioration de 4 points sur l'échelle NIHSS. Dans la deuxième partie de l'étude il a été évalué l'odds ratio (rapport des cotes) pour une évolution favorable à 3 mois. L'évolution favorable a été atteinte en 31-50% des patients traités avec rtPA et 20-38% dans le groupe placebo. Le bénéfice était le même à un an. Le taux de mortalité était en revanche similaire à 3 mois (17 versus 20%) et à un an (24 versus 28%). Une transformation hémorragique était observée dans le groupe tPA dans 6,6% de cas.

Ce traitement reste la première ligne dans le traitement des AVC ischémiques. Les recommandations actuelles sont de réaliser la thrombolyse intraveineuse jusqu'à 4,5 heures après le début de symptômes (Lees et al., 2010 ; Powers et al., 2019).

Les études ECASS I et II apparues dans la même période confirment le bénéfice fonctionnel du traitement par tPA à la dose de 0,9 mg/kg en cas d'AVC ischémique pour certains sous-groupes des patients (Hacke et al., 1995 ; 1998).

Le bénéfice fonctionnel augmente d'avantage si le traitement par thrombolyse est administré rapidement, surtout dans les 90 minutes (Hacke et al., 2004).

En 2019, une large étude a montré un bénéfice fonctionnel de la thrombolyse intraveineuse versus placebo pour des patients dont le moment de l'AVC ischémique était entre 4,5 et 9 h ou qui présentaient l'AVC au réveil (sans horaire précis) et dont

l'imagerie IRM par perfusion montrait un tissu cérébral qui était sauvable (Campbell et al., 2019).

2.2.4 La thrombolyse par voie endovasculaire.

Les occlusions proximales des grands vaisseaux, comme une occlusion carotidienne en T (occlusion de l'ACA et ACM), ou une occlusion en L (occlusion de l'ACI et d'un segment de la bifurcation), ou les occlusions des segments M1/M2 de l'ACM concernent environ 1/3 de cas des AVCI (Holodinski et al., 2016).

Chez ces patients la thérapie par tPA ne permet d'obtenir que peu de recanalisation : 8% de recanalisation dans les occlusions de l'ACI, 26% dans les occlusions M1, 35% dans les occlusions M2 et 40% dans les occlusions M3 (del Zoppo et al., 1992).

Etant donné la faible efficacité des thérapies lytiques intra veineuses chez des patients avec l'occlusion des grands vaisseaux cérébraux, il a été proposé des thérapies alternatives, essentiellement des thérapies endovasculaires (Holodinski et al., 2016). Les premières études ont commencé dans les années 1980 avec des thérapies lithiques injectées directement au niveau artériel. Zeumer et al ont décrit des cas de patients traité par thérapie intravasculaire locale directe au niveau de la circulation postérieure ou présentant une occlusion carotidienne (Zeumer et al., 1984). Dans une autre série Mori et al a montré chez 22 patients que l'injection d'urokinase intraartérielle a permis une recanalisation chez 10 patients (Mori et al., 1988).

Les études Proact et ProactII étaient les premières études randomisées qui ont comparé le traitement intra artériel direct par pro Urokinase recombinée vs placebo, ou prourokinase recombinée + héparine vs héparine. Ces études ont montré des bons résultats de recanalisation par rapport au groupes contrôles : 57 vs. 14 % dans PROACT et 66 vs. 18 % dans PROACT-II. Il semblait également exister un bénéfice sur le pronostic fonctionnel : 40% des patients présentaient un déficit mineur dans le groupe r-proUK vs 25% dans le groupe contrôle (Del Zoppo et al., 1998, Furlan et al., 2003).

L'étude Melt comparait l'urokinase intraartérielle dans les embolies sylvienne et qui montrait un bénéfice significatif en faveur d'une excellente évolution (mRS 0-1) entre urokinase et le groupe contrôle, mais pas de différence pour une bonne évolution (mRS 0-2) (Ogawa et al., 2007).

2.2.4.1 Thrombectomie endovasculaires mécaniques (TEM)

La TEM consiste dans un retrait mécanique d'un thrombus à l'aide d'un micro cathéter. Ce thrombus peut soit être aspiré par succion, soit il peut être retiré à l'aide d'un filament.

La première notion de thrombectomie date de 1953 quand Strully et al a décrit un patient traité par thrombendarterectomie incomplète (Strully et al., 1953).

Les patients qui peuvent bénéficier de la thrombectomie mécanique sont ceux dont l'occlusion artérielle se produit uniquement sur les grosses artères à la base du cerveau. La thrombectomie mécanique peut être associée à la thrombolyse par tPA. Concernant la fenêtre thérapeutique, une étude récente a montré que contrairement à la fibrinolyse par tPA, la thrombectomie mécanique conservait des effets bénéfiques au-delà de 6h après la survenue de l'AVC. Dans les suites de la reperfusion environ 11% des patients peuvent présenter une hémorragie cérébrale dans ou autour de la zone d'infarctus, qui est source de handicap et de risque de décès.

L'étude IMS II qui utilisait le dispositif EKOS (EkoSonic Endovascular System) avec des ultrasons de faible intensité associé à un traitement thrombolytique intra artériel a montré un taux de recanalisation de 60% dans la première heure (Figure 14) (Mahon et al., 2003).

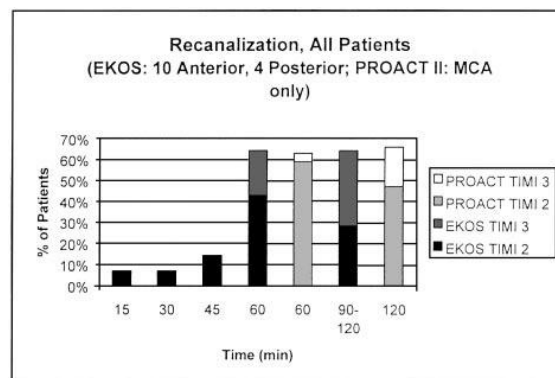


Figure 14. Recanalisation dans l'étude EKOS. Histogramme montrant le taux de recanalisation dans le temps dans l'étude EKOS et PROACT. TIMI score de reperfusion myocardique TIMI2 le contraste passe la sténose mais il y a un retard du flux en aval, TIMI 3 flux normal. D'après Mahon et al., 2003.

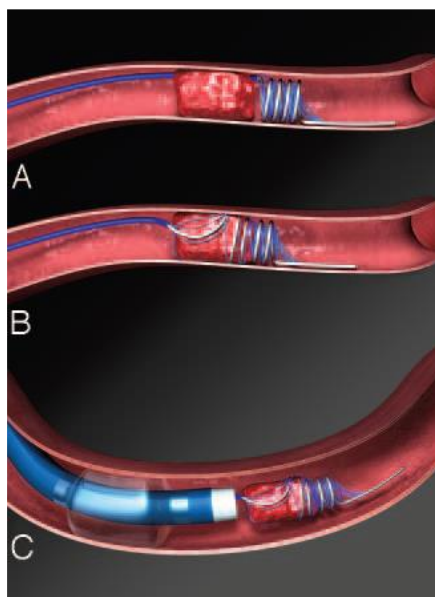
2 ans plus tard Noser et al a traité 16 patients avec occlusion de l'ACM et 16 avec occlusion de l'ACI par thrombolyse intraartérielle et associée à une thrombectomie endovasculaire mécaniques (Noser et al., 2005). Dans cette étude il a été obtenu une

recanalisation immédiate dans 38% de cas (50% ACM, 25% ACI) et une recanalisation tardive dans 75% (88% ACM, 63% ACM) des patients. Une évolution favorable est retrouvée dans 59% de cas et une TH dans 9,4%. Il s'agit d'une des premières études de thrombectomie mécanique avec une recanalisation dans 1/3 de cas qui a ensuite amené au développement de cette prise en charge.

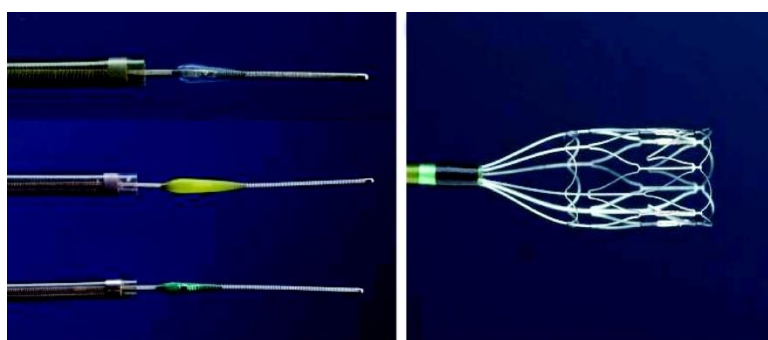
La première étude qui évalue un dispositif de thrombectomie était l'étude Merci en 2005, qui utilisait un dispositif en forme de tire-bouchon (Figure 15 A,B). Merci a montré dans une étude multicentrique prospective un taux de recanalisation de 43 % avec le dispositif seul, taux qui montait à 64% en cas d'utilisation d'une thrombolyse intra-artérielle.



A



B.



C

Figure 15. Dispositifs et de thrombectomie : **(A)** Merci. D'après Gobin et al., 2004 **(B)** Dispositif de thrombectomie L5. D'après Smith et al., 2006. **(C)** Cathéters de reperfusion et anneau de thrombectomie Penumbra

La moitié de patients qui ont eu une recanalisation ont eu une bonne évolution (mRS 0-3) (Smith et al., 2005). Des complications liées à la procédure ont été rencontrées dans 7,1% des cas et une TH dans 7,8% de cas.

Après le système Merci, le dispositif de thrombectomie Penumbra a été développé et évalué. Penumbra permettait un taux élevé de recanalisation (81%), mais seulement 28% des patients présentaient une bonne évolution mRS 0-2 à 90 jours (Figure 15C) (Penumbra, Clark et al., 2009).

Avec le temps, les dispositifs de thrombectomie se sont améliorés. Les nouveaux dispositifs Trevo et Solitaire pouvaient attraper le thrombus permettant une meilleure extraction et peuvent dilater l'artère en permettant une restauration rapide du flux cérébral (Saver et al., 2012, Nogueira et al., 2015). Ces études ont montré une meilleure reperfusion (86 vs 60%) et une meilleure Indépendance fonctionnelle (40 vs 22%) en comparaison à Merci (étude Trevo). Les nouveaux dispositifs présentent une meilleure sécurité, une diminution de la fréquence de perforation vasculaire et une diminution des TH (Saver et al., 2012).

Les premières études randomisées évaluant les thérapies endovasculaires

Les premières études de thérapie endovasculaire ont commencé en 2013 et ont comparé la thrombectomie avec le traitement médical standard par rtPA. Ces études ont évalué le pronostic fonctionnel mRS 0-2 à 3 mois et n'ont pas montré de différence significative entre la thrombectomie mécanique et le traitement par Alteplase (Broderick et al., 2013, Kidwell et al., 2013, Ciccone et al., 2013). Cependant dans ces premières études il n'était pas nécessaire de confirmer une occlusion vasculaire et le délai du traitement était prolongé, ou la dose de Alteplase était sous-maximale (Broderick et al., 2013).

Études récentes sur la thérapie endovasculaire mécanique

Les premières études randomisées de TEV avec des résultats positifs sont apparues dans les années 2015 et avaient des critères d'inclusions et d'analyse plus rigoureux (Berkhemer et al., 2015 ; Goyal et al., 2015).

L'étude Mr CLEAN a enrôlé 500 patients avec une occlusion proximale des grands vaisseaux, dont l'âge moyen était de 65ans. 445 des patients (89%) étaient traités avec Alteplase avant la randomisation. L'inclusion des patients était acceptée dans les 6 premières heures après le début des symptômes. Il y avait une différence absolue de 13,5% dans le taux des patients indépendants en faveur de la thrombectomie (32,6% vs 19,1%). Il n'y avait pas de différence au niveau de la mortalité et du risque

de transformation hémorragique symptomatique (Figure 16) (Mr Clean, Berkhemer et al., 2015).

Campbell et al ont comparé les bénéfices d'une thrombectomie mécanique versus rtPA (0,9 mg/kg) (35 patients dans chaque groupe). L'inclusion et le traitement été réalisé dans les 4,5 premières heures. La thrombectomie a été réalisée avec le dispositif Solitaire. Il a été trouvé une amélioration neurologique à 3 jours (80% vs 37%) et 3 mois (amélioration des patients avec déficit léger Rankin inférieur à 2 – 71% vs 40%). Il n'y avait pas de différence sur la TH ni sur la mortalité (Campbell et al., 2015).

La même année deux autres études ont montré aussi des effets bénéfiques de la thrombectomie en ayant un timing d'inclusion et de traitement plus large.

Une étude espagnole sur 2 ans a montré un bénéfice de la TEV sur le plan fonctionnel versus la thérapie médicale par Alteplase i.v. Les patients étaient inclus dans l'étude jusqu'à 8 heures après le début des symptômes (Jovin et al., 2015 ; REVASCAT).

Goyal et les collaborateurs ont étudié 315 patients avec un petit infarctus sur l'imagerie initiale, une occlusion vasculaire proximale et une circulation collatérale moyenne ou bonne. Les patients étaient randomisés entre Alteplase iv (150) versus tt standard plus traitement endovasculaire (165). L'inclusion des patients était acceptée jusqu'à 12 heures du début des symptômes. Le taux d'Indépendance fonctionnelle (mRS 0-2 à 90 jours) était plus élevé dans le groupe traitement endovasculaire (53 vs 29%). La TH symptomatique était de 3,6% dans le groupe endovasculaire versus 2,7% dans le groupe contrôle (Goyal et al., 2015, ESCAPE).

En utilisant des critères de sélection plus rigoureux, ces études plus récentes ont montré des résultats tout à fait spectaculaires en faveur des thérapies endovasculaires.

Le bénéfice d'un traitement par a thrombolyse intraveineuse qui précède la thrombectomie endovasculaire est très discuté. Certaines études montrent que la thrombolyse intraveineuse facilite ce geste et diminue le temps de la procédure de TEV (Pfefferkorn et al., 2012). Plus récemment une étude randomisée multicentrique n'a pas montré que le site d'occlusion des grands vaisseaux est prédictif de la décision d'une thérapie combinée Alteplase iv et thrombectomie et n'a pas montré de différence de résultats entre TEV seule et la thérapie combinée (Zhou et al., 2022).

Un des critères de jugement secondaire utilisé dans ces études, est la reperfusion cérébrale, qui conditionne bien le pronostic neurologique. La reperfusion est évaluée

par l'échelle TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction scale), décrite en 2003 (Higashida et al., 2003) :

Grade 0 : Pas de perfusion au-delà de l'occlusion

Grade 1 : Pénétration mais sans perfusion. Pénétration du produit de contraste au-delà de l'obstruction initiale mais remplissage minimal du territoire vasculaire

Grade 2a : Perfusion partielle avec remplissage partiel distal de moins de 50% du territoire affecté

Grade 2b : Perfusion partielle avec remplissage partiel entre 50%-99% du territoire affecté

Grade 2c : Perfusion Presque complète, sans thrombus visible mais avec retard du passage du produit de contraste

Grade 3 : Perfusion complète avec remplissage normal des branches distales.

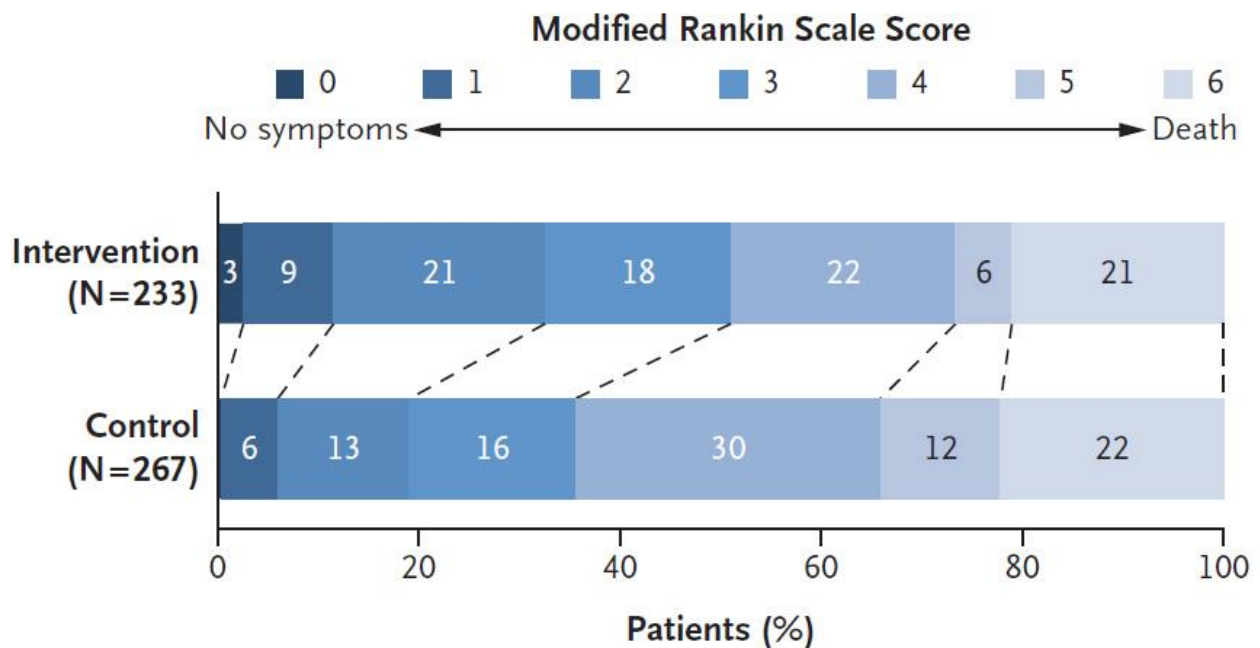


Figure 16. Distribution du score Rankin chez des patients avec thérapie endovasculaire ou thérapie par fibrinolyse iv. Il y a une différence significative en faveur du groupe traité par voie endovasculaire. D'après Berkhemer at., 2015, Mr CLEAN.

Au final, plusieurs méta-analyses ont montré un bénéfice du traitement endovasculaire (Badhiwala et al., 2015 ; Balami et al., 2015 ; Goyal et al., 2016).

Dans une large méta-analyse, Goyal et collaborateurs ont comparé 1287 patients, 634 ayant bénéficié d'une thrombectomie endovasculaire (TEV), 653 dans le groupe contrôle Alteplase i.v.. La thrombectomie endovasculaire a réduit le déficit (handicap) à 90 jours comparative au group contrôle qui était traité avec thrombolyse intraveineuse. Les effets étaient présents même pour des patients au-delà de l'âge de 80 ans, ainsi que ceux randomisées après 300 min après le début de symptômes ou ceux qui n'étaient pas éligible pour Alteplase i ;v. La mortalité à 90 jours et le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique était similaires dans les 2 groupes (Goyal et al., 2016).

Une autre méta-analyse réalisée par Badhiwala a montré que la thérapie endovasculaire était significativement supérieure au traitement standard sur le plan de l'Indépendance fonctionnelle (mRS 0–2 à 90 jours) et la revascularisation artérielle. Il n'y avait pas de différence sur le plan du risque de TH et de décès (Figure 17) (Badhiwala et al., 2015).

Toujours en 2015 Balami et collaborateurs ont montré un bénéfice fonctionnel clair (score Rankin 0-2) en faveur de la thrombectomie endovasculaire (Balami et eal., 2015).

La TEV reste actuellement le traitement de référence en cas d'occlusion de grand vaisseaux cérébraux.

En cas d'ischémie importante les résultats de la TEV sont controversés. Meyer et collaborateurs ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfice de la thrombectomie endovasculaire chez des patients avec une ischémie importante (score Alberta inférieur à 5). Dans cette étude survenait une TH symptomatique chez 16% des patients dans le groupe EVT versus 5,6% dans le groupe contrôle (Meyer et al., 2021).

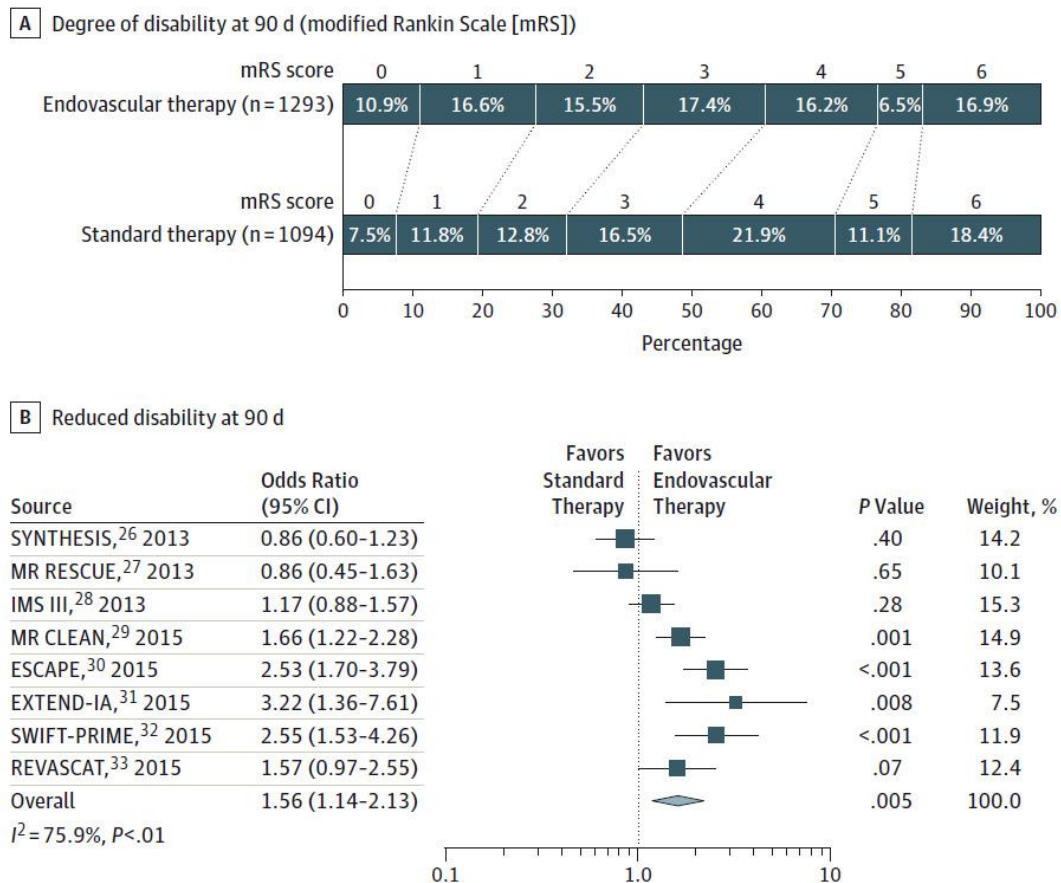


Figure 17. Résultats de la méta-analyse TEV versus thérapie médicale standard. **(A)** Echelle Rankin à 90 jours montrant un bénéfice en faveur de traitement par TEV. Echelle Rankin : 0 - pas de symptômes 1 – symptômes minimes, 2 - handicap mineur, 3- handicap modéré, 4 - handicap modérément sévère, 5 - handicap sévère, 6 - décès. **(B)** Diminution du handicap à 90 jours en faveur de la TEV. D'après Badhiwala et al. 2015

Cependant une autre étude japonaise a montré un bénéfice même dans ce groupe. Yoshimura et collaborateurs ont étudié dans une large étude le bénéfice de la TEV vs thérapie médicale chez des patients avec des larges infarctus (score Alberta entre 3-5). 203 patients ont été randomisé : 101 dans le groupe EVT et 102 dans le groupe traitement médical). A 90 jours une bonne évolution, défini par un mRS 0-3 était de 31% dans le groupe TEV et 12,7% dans le groupe traitement médical. Il y avait une amélioration de minimum 6 points sur le score NIHSS dans les 48 premières heures chez 31% des patients dans le groupe EVT vs 8,8% dans le groupe thérapie médicale. Une TH a été trouvé plus fréquemment dans le groupe TEV 58.0% and 31.4%, respective (Yoshimura et al. 2022).

2.2.5 La transformation hémorragique (TH) d'un infarctus cérébral chez l'homme

La TH représente une complication importante du traitement par thrombolyse ou thrombectomies dans les AVC ischémiques et inclut un spectre d'hémorragie cérébrales comme l'infarctus hémorragique et l'hématome parenchymateux. Cette complication est fréquente chez les patients avec AVC ischémiques traité par tPA et particulièrement la transformation hémorragique symptomatique a une incidence de 2 à 7% (Khatri et al., 2007).

La transformation hémorragique est associée avec une majoration de la morbidité et de la mortalité des AVC ischémiques (Berger et al., 2001). Sa compréhension est nécessaire afin de réduire son impact néfaste sur le devenir de patients.

2.2.5.1 Classification et définition de la TH

Il existe plusieurs classifications des transformations hémorragiques TH, une *classification clinique* et une *classification radiologique* qui inclut plusieurs sous types de TH (NinDS, ECASS, Heidelberg) .

La classification clinique divise les TH en TH asymptomatique ou symptomatique (THs). Une TH symptomatique représente une aggravation clinique qui n'est pas en rapport avec l'AVC initial. Dans l'étude ECASS II, la TH symptomatique représente une aggravation clinique avec une somnolence, une aggravation de l'hémi-parésie initiale ou une majoration de 4 points ou plus sur l'échelle NIHSS dans les 36 premières heures après l'installation de l'AVC (Jickling et al., 2013; Hacke et al., 1998, ECASSII). Cette classification a le plus large consensus. Cependant la classification SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: Monitoring Study) montre une meilleure corrélation avec la mortalité à distance. Dans cette deuxième classification, la THs est représenté par toute aggravation dans le score NIHSS dans les 7 premières jours (Yaghi et al., 2017 ; Walgren et al., 2007).

La classification radiologique a évolué et s'est amélioré dans le temps. La première série randomisée NINDS a utilisé comme divisé les TH en infarctus hémorragique (HI) qui comprenait des hémorragie péti-chiale à l'intérieur de la zone d'infarctus et hématome parenchymateux (PH) , qui représentais une hémorragie plus importante à l'intérieur de l'infarctus.

La classification ECASS (European–Australasian Acute Stroke Study) différencie les infarctus hémorragiques (HI) et les hématomes parenchymateux. L'infarctus hémorragique peut être pétéchiol (HI1) ou confluent (HI2) (Fiorelli et al., 1999, Hacke et al., 1995 ; 1998). A son tour l'hémorragie parenchymateuse représente une région hémorragique homogène avec un discret effet de masse (PH1 $\leq 30\%$ du volume de la lésion) ou une lésion plus importante, avec un œdème périlésionnel (PH 2 $> 30\%$ de la lésion). Les lésions hémorragiques en dehors de la zone de l'infarctus sont appelées extra-ischémiques (Figure 18) (Berger et al., 2001 ; Jickling, Hacke et al. 1995, 1998).

Devant l'apparition des hémorragies aussi à distance de la zone d'infarctus, en 2015 est apparue la classification de Heidelberg qui retrouve 3 sous-types de TH (von Kammer et al., 2015) :

- 1 a - équivalent de HI1 – petites pétéchiol
- 1 b - équivalent de HI2 – pétéchiol confluentes
- 1 c - équivalent de PH1 - hématome à l'intérieur de l'infarctus, inférieur à 30% du volume
- 2 - équivalent de PH2 – hématome à l'intérieur de l'infarctus qui dépasse 30%
- 3 a - hématome parenchymateux extra infarctus
- 3 b - hémorragie ventriculaire
- 3 c - hémorragie sous-arachnoïdienne
- 3 d - hémorragie sous-durale

2.2.5.2 Incidence

L'incidence de la TH dépend de plusieurs facteurs notamment de la modalité de la thérapie de revascularisation, du moment de la réalisation de l'imagerie cérébrale et de la définition clinique utilisée.

Dans des vieilles séries autopsiques l'incidence de la TH est de 38-71%. Toujours des anciennes études sur scanner ont montré une incidence de 13-43% .

La TH peut apparaître spontanément dans l'évolution d'un AVC ischémique même en absence de traitement de revascularisation. L'incidence de la transformation chez des patients avec un infarctus cérébral sans thérapie de reperfusion est de 6% les 3 premières jours, 17-26 % entre j5 et j7 et 43% à un mois (Horowitz et al., 1992, Hornig et al., 1986).

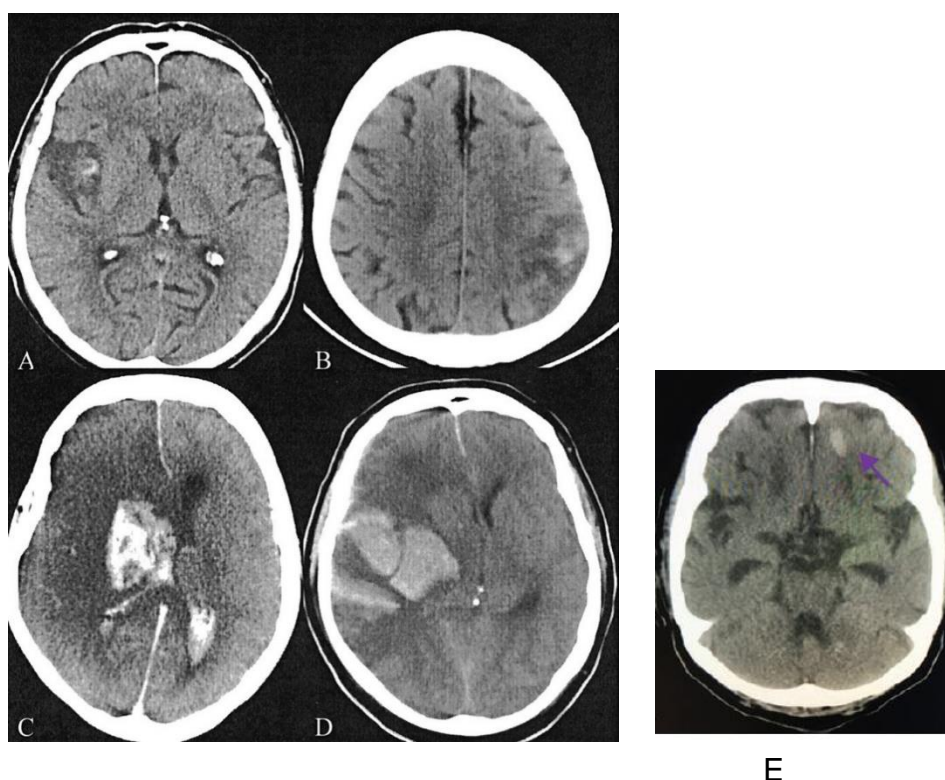


Figure 18. Exemples de sous-types de TH: A HI-1 hémorragie pétéchiiale, ; B HI-2 pétéchiies hétérogènes dans la zone d'infarctus ; C. PH-1 hématome parenchymateux inférieur à 30% de la taille de l'infarctus , Associé à une hémorragie ventriculaire ; D. PH-2 hématome dense qui dépasse 30% du volume de l'infarctus ; E. Hémorragie extra-ischémique (flèche violette) . D'après Berger et al., 2001 ; Yaghi et al., 2017)

Actuellement la classification et la définition ECASS de la TH reste la plus utilisée.

Khatri et collaborateurs ont réalisés une revue de la littérature pour évaluer l'incidence et le risque de transformation hémorragique chez des patients pris en charge pour un AVC ischémique, en fonction de la modalité de prise en charge et du traitement (Khatri et al., 2007) :

- chez les patients avec de AVC pris en charge avec une thérapie antiagrégante (antithrombotique). L'incidence d'une TH symptomatique est de 1 - 4,3%, et celle d'une TH asymptomatique de 4-9,7 %
- chez des patients avec des AVC ischémiques traités par tPA IV, l'incidence de TH symptomatique est comprise entre 3,6% et 26 % et dépend aussi de la dose de tPA et le délai d'administration. Dans l'étude de référence NINDS (National Institute of

Neurological Disorders and Stroke, 1995) l'incidence de la THs est de 6,4% versus 0,6% pour placebo.

- pour les AVC traités avec une thérapie lytique intra-artérielle, l'incidence de la TH varie entre 6,3 et 10.9 %.

Les études plus récentes de thrombectomie mécanique ont montré une incidence des transformations hémorragiques symptomatiques qui varie entre 4,4 et 5,1% (Goyal et al., 2016).

2.2.5.3 Evolution de la TH

Dans les études ECASS I et II, la transformation hémorragique de type PH1 a été associé avec une aggravation clinique précoce mais sans altération clinique à distance et la PH2 était associé avec une majoration des déficits sévères et la mortalité à 3 mois (Berger et al., 2001 ; Jickling et al., 2014). Les transformations hémorragiques de type HI1 et HI2 n'ont pas d'impact sur l'évolution à long terme.

En conclusion la transformation de type PHY2 reste une complication redoutable qui aggrave le pronostic et avec une mortalité élevée qui avoisine 50% (Yaghi et al., 2017).

2.2.5.4 Facteurs de risques TH chez l'homme

Plusieurs études ont analysée les facteurs de risques cliniques et biologiques de la TH chez l'homme (Thomalla et al., 2007 ; Nogueira et al., 2015 ; Jickling et al., 2014).

Probablement la plus large méta-analyse avant l'époque de la thrombectomie était l'étude de Whitley et collaborateurs. Il s'agit d'une méta-analyse de 55 études. La transformation hémorragique après traitement par rtPA était associée à l'âge, à la sévérité de l'infarctus et à l'hyperglycémie (Whitley et al., 2012).

Chez des patients avec des AVC traité par thérapie endovasculaire il a été retrouvé comme principal facteur de risque la présence d'une fibrillation atriale. Les TH de type PH sont associé à un mauvais pronostic et une majoration de la mortalité (Nogueira et al., 2015). Un score NIHSS élevé et un antécédent de coronaropathie, une pression systolique élevée et la prise d'un traitement antiagrégant a été également associé à une TH (Li et al., 2020).

Kaesmacher et collaborateurs ont étudié les facteurs de risques pour une TH à l'admission. Ces facteurs étaient un score NIHSS élevée et des valeurs élevées de la glycémie. L'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne et l'HTA sont

également des facteurs de risques. Les hémorragies sévères étaient liées à une durée plus longue entre le diagnostic et le cathétérisme, et à un score scanographique Alberta plus bas. Une bonne reperméabilisation et le sexe féminin étaient associés avec une diminution du risque de TH (Kaesmacher et al., 2017).

Une grande méta-analyse sur 10000 patients inclus dans 42 études, a trouvé comme facteurs de risques le sexe féminin, l'intervalle jusqu'à la thrombolyse, l'utilisation de tirofiban et le score Aspect à l'admission. La même étude a trouvé comme facteurs prédictifs de transformation hémorragique le diabète ; l'aspect de la substance blanche en IRM de diffusion et l'utilisation de tPa (Hao et al., 2019).

L'étude DIRECT a analysé les facteurs de risque d'une transformation hémorragique symptomatiques chez des patients traités par TEV et si un traitement préalable avec Alteplase a un impact sur les TH. Sur 633 patients analysés : 261 (41.2%) avaient une TH; 34 (5.4%) une ICH ; et 85 (13.4%) présentait une transformation hémorragique de type PH. Le score NIHSS moyen était de 18, 320 patients ayant eu une thérapie combinée. Les TH symptomatiques étaient associés à un score NIHSS plus élevée et une hyperglycémie à l'arrivée. Dans cette large étude il n'a pas été trouvé d'association entre le traitement par Alteplase et la TH. Les facteurs prédictifs pour une TH symptomatiques étaient un NIHSS élevé dans le groupe thrombectomie et l'utilisation des anticoagulants, l'hyperglycémie à l'arrivée et un passage multiple du cathéter (au-dessus de 3) lors de la procédure d'EVT dans le groupe thérapie combinée (Tian et al., 2021).

Une autre très large étude récente a analysé les données de plus de 3300 patients du registre et de l'étude MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). L'incidence de la TH symptomatique (THs) était de 6%6%) dont 25% à l'intérieur de l'infarctus, 11% à l'extérieur et 57% était mixte. L'étude s'est intéressée aux facteurs déterminants de la TH (van der Steen et al., 2022, Berkhemer et al., 2015 ; Jansen et al., 2018). Il a été retrouvé comme facteurs déterminants d'une TH s à l'intérieur de l'infarctus, l'antécédent d'infarctus du myocarde et un score de perfusion collatérale faible. L'infarctus de myocarde est souvent associé à une artériosclérose généralisée et la circulation collatérale faible est souvent associé à des hémorragies parenchymateuse PH lié à un défaut de perfusion et à la croissance concomitante de l'infarctus (Steen et al., 2022).

2.2.5.5 Physiopathologie de la transformation hémorragique

Après l'ischémie, la réduction dans le flux cérébral va produire une diminution de l'oxygène, un dysfonctionnement membranaire avec un œdème cytotoxique. Par la suite il apparaît un phénomène inflammatoire avec une surrégulation de cytokines et activation des métalloprotéases avec lésions endothéliales. La reperfusion va majorer les lésions endothéliales capillaires avec majoration des lésions de la BHE et apparition d'un œdème vasogénique à l'origine d'une diapédèse sanguine entraînant l'apparition d'un infarctus hémorragique.

La reperfusion précoce diminue le risque de transformation hémorragique. La reperfusion tardive après 3-4 h augmente le risque de rupture de la BHE.

Le moment de l'apparition d'une TH peut être précoce (entre 6 et 24 heures) après l'AVC ou tardif (après 24 heures) (Figure 19) (D'après Hong et al., 2021).

Transformation hémorragique précoce

Il existe une rupture de la BHE entre 2-6 heures après l'AVC (Latour et al., 2004, Yang et al., 2011). Les transformations hémorragiques précoces impliquent plusieurs facteurs : les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les métalloprotéases matricielles (MMP) dérivées de leucocytes MMP-9, et les MMP-2 dérivées du cerveau (Romanic et al., 1998).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) apparaissent suite au phénomène de reperfusion dans un tissu ischémié. Ils arrivent de plusieurs sources comme les mitochondries, la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH oxydase), xanthine oxydases, les récepteurs des membrane cellulaires ou les médiateurs inflammatoires (Fraser et al., 2011). Les ROS vont s'attaquer à unité neurovasculaire et produire des dommages au niveau endothélial, des cellules musculaires et des astrocytes (Candelario-Jalil et al., 2009, Asahi et al. 2000).

Transformation hémorragique tardive

Celle-ci apparaît 18-24 h après l'AVC et peut durer plusieurs semaines (Strbian et al., 2008). La TH tardive implique des métalloprotéinase d'origine cérébrale (MMP-9, MMP-2 et MMP-3), d'autres protéinases cérébrales (la plasmine, le rtPA endogène, urokinase, la cathepsine, la neuroinflammation et un processus de remodelage

vasculaire et de néovascularisation (Figure 20) (Wang et al., 2007, Jickling et al., 2014).

La neuroinflammation joue un rôle dans la TH. La microglie est active après un AVC et représente une source importante de MMP 9 qui va produire à son tour une rupture de la BHE (del Zoppo et al., 2012).

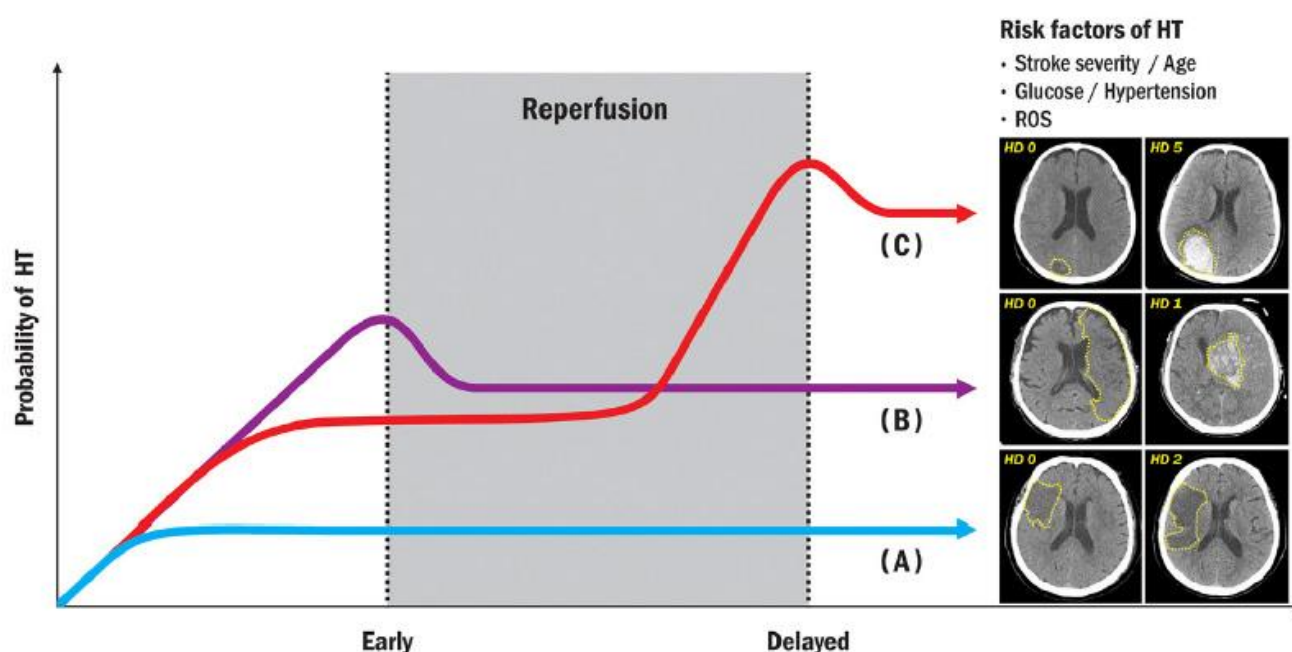


Figure 19. Corrélation entre le moment de la reperfusion et la TH, après un AVC ischémique. Facteurs de risque - Risk factors. **(A)** Pas de TH; **(B)** TH précoce (entre 6 et 24 h après AVC) . **(C)** TH tardive (après 24h). D'après Hong et al., 2021.

Pendant le processus de remodelage vasculaire les vaisseaux s'affaiblissent et sont susceptible à une TH (Durukan et al., 2009). Le facteur de croissance endothélial VEGF a un rôle important dans l'angiogenèse et le remodelage vasculaire. Dans l'AVC chez le rongeur une diminution de VEGF par suppression du facteur d'hypoxie HIF 1alpha va produire une diminution de la TH (Chen et al., 2010).

Transformation hémorragique avec tPA

Le tPA majore le risque de transformation hémorragique de 10 fois dans certaines études (Lees et al., 2010). Il y a plusieurs mécanismes par lesquels le tPA majore le risque de transformation hémorragique d'un infarctus, le principal mécanisme étant la reperfusion par la lyse du caillot et la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) souvent par augmentation de l'activité de la métalloprotéase MMP3 e (via

l'hyperactivation du récepteur LRP (récepteur d'endocytose de protéine de bas densité) et MMP 9 (Yepes et al., 2003 ; Suzuki et al., 2011 ; Kelly et al., 2006). Suite à l'ischémie cérébrale il y a une diminution significative de l'ATP qui altère l'activité de l'ATPase NaK, créant une série des lésions cellulaire et métaboliques qui produisent une rupture de la BHE, ainsi qu'une puissante réponse inflammatoire. La rupture de la BHE et l'altération de l'autorégulation prédispose davantage à une extravasation quand le tissu ischémique est reperfusé et dépend surtout de la durée de l'ischémie. La transformation hémorragique est majorée par l'utilisation du tPA qui est aussi une protéase extracellulaire et molécule de signalisation cérébrale. Le tPA va médier le processus de la matrice cérébrale ainsi que la plasticité. En interagissant avec les récepteurs NMDA glutamate, le tPA va potentialiser les courants calciques excito-toxiques. Le tPA va contribuer au dysfonctionnement des métalloprotéases et va dégrader l'intégrité de la matrice extracellulaire et majore ainsi le risque de mort cellulaire, la fuite et lésion via la BHE, œdème et hémorragie (Zhang et al., 2014).

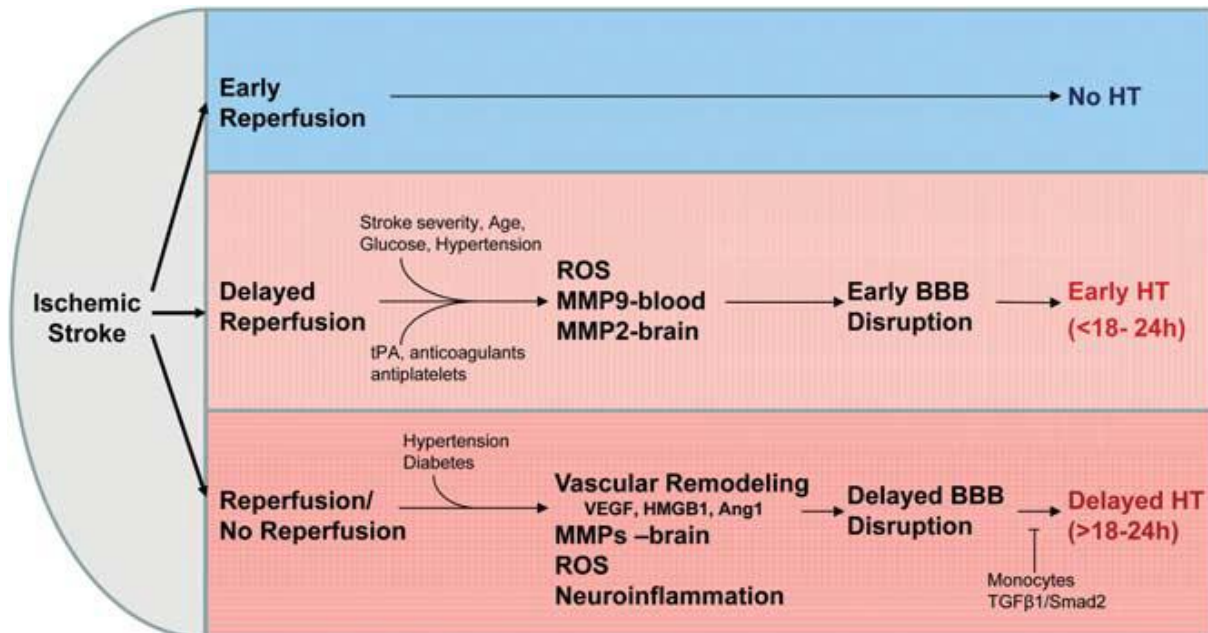


Figure 20. Schéma des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la transformation hémorragique. La reperfusion précoce (Early reperfusion) diminue le risque de TH. La reperfusion tardive (Delayed reperfusion) augmente le risque de rupture de la barrière hémato -encéphalique (BHE) et le risque de TH (HT). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les MMP-9 (métalloprotéases matricielles) et les MMP-2 dérivés du cerveau, ont un rôle important dans la rupture de la BHE. Le remodelage vasculaire (vascular remodeling), les MMP (MMP-9, MMP-2, et MMP-3), et d'autres protéases cérébrales (plasmine, tPA endogène, l'urokinase, la cathepsine, les ROS et la

neuroinflammation contribue aussi à la rupture de la BHE et la TH tardive. Certains monocytes qui rentrent dans le cerveau peuvent prévenir la TH tardive.

SMAD 2 voie de signalisation – mère contre homologue decapentaplegique ; TGFb1, facteur de croissance transformant b1; VEGF – facteur de croissance vasculaire; HMGB1 groupe de mobilité élevé box-1. D'après Jickling et al., 2014.

L'âge augmente la production des radicaux d'oxygène (ROS) et produit une rupture de la BHE (Dankbaar et al., 2009).

L'HTA chronique va altérer la vascularisation cérébrale, en augmentant la résistance vasculaire, réduisant la compliance et affectant la circulation collatérale (Tuttle et al., 2002). L'HTA augmente aussi la formation de ROS, l'activation de métalloprotéinase et l'inflammation et par conséquent la rupture de la BHE (Pires et al., 2013)

L'hyperglycémie est un facteur de risque important dans la TH. Elle augmente la production de la ROS, l'activité de MMP et de cytokines pro-inflammatoires (Elgebaly et al., 2011). L'hyperglycémie majore la sévérité de la lésion ischémique contribuant ainsi aussi à la TH (Kawai et al., 1997, Desilles et al., 2017).

2.2.5.6 Thérapie de la transformation hémorragique dans un AVC ischémique

En pratique clinique la prise en charge de la transformation hémorragique post thérapie thrombolytique suit les mêmes principes que la prise en charge des hématomes intracérébraux spontanés et inclue : le support cardiovasculaire et respiratoire quand c'est nécessaire, le management de la tension artérielle, la surveillance neurologique, la prévention de l'expansion de l'hématome et le traitement de l'hypertension intracrânienne et les traitements des complications de la TH comme l'épilepsie. (Yaghi et al., 2017)

Des facteurs importants de la prise en charge sont un diagnostic précoce, le contrôle de la tension artérielle (maintenir la TA en dessous de 180/105 mmHg pour minimum 24 heures) et la correction des troubles de la coagulation lié à l'utilisation des thrombolytiques intraveineux. Le bénéfice d'une prise en charge neurochirurgicale est très débattu et doit se discuter cas par cas (Yaghi et al., 2017 : Hong et al., 2021)

Plusieurs mesures thérapeutiques ont permis une diminution de la TH chez l'animal mais n'ont pas fait leur preuve chez l'homme. Les cibles étudiées étaient une diminution de ROS, les inhibiteurs des MMP et des thérapies ciblant la BHE.

Dans la recherche plusieurs molécules ont montré des effets bénéfiques sur la TH dans des AVC chez le rongeur comme la N-t-Butyl-Ohenylnitrone (PBN) , l'Edavarone ou la protéine active C (Ishrat et al., 2012, Jickling et al., 2014, Fan et al., 2013, Switzer et al., 2011 ; Lapchak et al., 2002, Yamashita et al., 2009).

Une administration précoce des inhibiteurs de métalloprotéases diminue la perméabilité de la BHE et l'incidence de la TH. Batimastat (BB94) est un inhibiteur des MMP qui diminue la TH tPA dépendante chez les rats (Jickling et al., 2014). La minocycline inhibe le MMP9 et la microglie et associé au tPA diminue le volume de l'ischémie et réduit la TH chez des rat diabétiques dans un modèle d'AVC focal. (Fan et al., 2013).

Goncalves et collaborateurs ont pu montrer que l'activation par le tPA de la phosphorylation de (PK)C β joue un rôle dans la perméabilité vasculaire et augmente le risque de TH. Les inhibiteurs de cette voie peuvent améliorer l'évolution, diminuer le risque de TH et augmenter la fenêtre thérapeutique (Figure 21) (Goncalves et al., 2022).

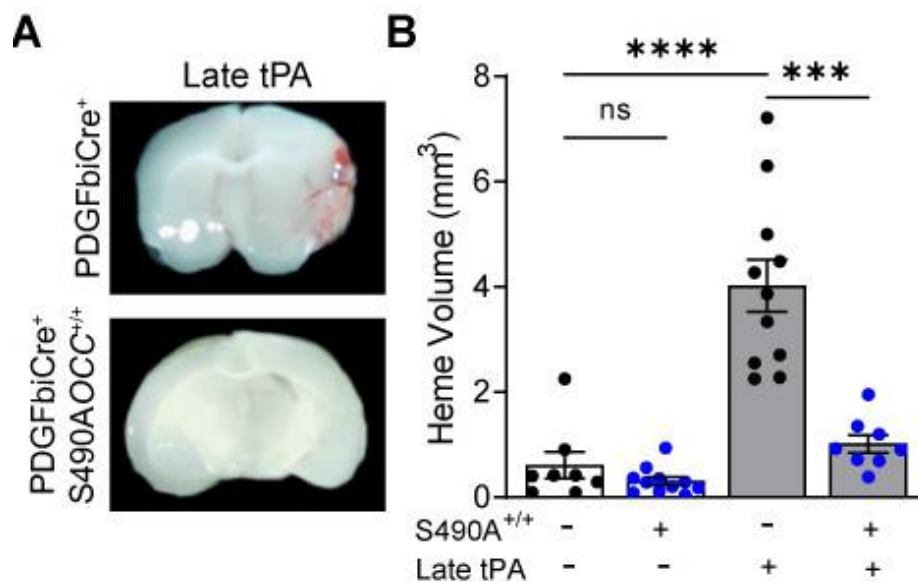


Figure 21. Majoration de la TH chez des souris PDGFiCre traité tardivement avec tPA comparés chez des souris sans tPA. L'expression de l'occludine S490 A inhibe la TH comparé au groupe contrôle PDGFiCre+. D'après Goncalves et al. 2022.

2.2.6 L'accident vasculaire cérébral ischémique malin

Le terme d'AVC malin a été décrit dans les années 1996 et inclue un syndrome d'ischémie hémisphérique sévère avec des caractéristiques cliniques prédictible incluent une hémiparésie, une déviation oculaire et crânienne et un déclin progressif de l'état de conscience, une dilatation pupillaire et une hypertension intracrânienne (Lin et al. 2021 ; Hacke et al., 1996).

Environ 10-15% des infarctus cérébraux supratentoriels ischémiques sont des infarctus supratentoriels sylvien massif qu'on appelle AVC malin. Ce type d'infarctus comporte une aggravation neurologique importante, surtout entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour après le début des symptômes. L'AVC malin représente une forme redoutable d'AVC ischémique où la neurochirurgie joue un rôle important.

L'incidence d'AVC sylvien malin est d'environ 1% de tous les AVC. Il est constitué d'un territoire vasculaire représentant 50-75% du territoire de l'artère cérébrale moyenne, incluant les noyaux gris. Le volume est d'environ 145 cm³ sur l'imagerie cérébrale par IRM. Une aggravation neurologique apparaît dans les 3-5 premiers jours avec un possible engagement tans-tentorial et en général un décès au 3^{ème} jour après l'AVC. La mortalité avoisine 80% en absence d'une intervention neurochirurgicale (Vahedi et al., 2007).

Tracol et collaborateurs ont identifié deux facteurs prédictifs d'un AVC qui pourrait évoluer vers un AVC malin et qui pourrait par la suite bénéficier d'une CD. L'étude a inclus 66 patients dont 18 (27.3%) ont développés un AVC malin. L'évolution vers un AVC sylvien malin était associée à un déficit neurologique sévère, le niveau de conscience diminué à l'admission, la taille de l'infarctus sur la séquence de diffusion DWI et l'association d'autres territoires vasculaires. Dans le groupe qui a eu un infarctus malin une bonne reperfusion supérieure à TICi 2b était de 66,7%, alors que dans le groupe qui ne développe pas d'AVC malin était de 83,3% (Tracol et al., 2020). La classification clinique la plus communément utilisé pour classer la sévérité des AVCI est le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) et a été décrit par T. Brott, en 1989 (Brott et al., 1989). Le temps de passation de l'échelle est de 6 minutes 30 en moyenne. La valeur du score NIHSS donne une idée de la sévérité de l'accident vasculaire.

Le score NIHSS :

- Score entre 1 et 4 : AVC mineur
- Score entre 5 et 15 : AVC modéré
- Score entre 15 et 20 : AVC sévère
- Score > 20 : AVC grave

Les principales études utilisent une évaluation radiologique de l'infarctus sur le scanner cérébral représenté le score Alberta qui définit 10 régions cortico-sous corticale (Barber et al., 2000 ; Abbaoud et al., 2006).

Il s'agit d'un score de 10 points permettant d'évaluer les AVC ischémiques dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne sur un scanner cérébral sans injection. Le score divise le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) en 10 secteurs : régions profondes ou sous-corticales (n= 3) et régions superficielles ou corticales (n = 7) (Figure 22) 5 Barber et al., 2000).

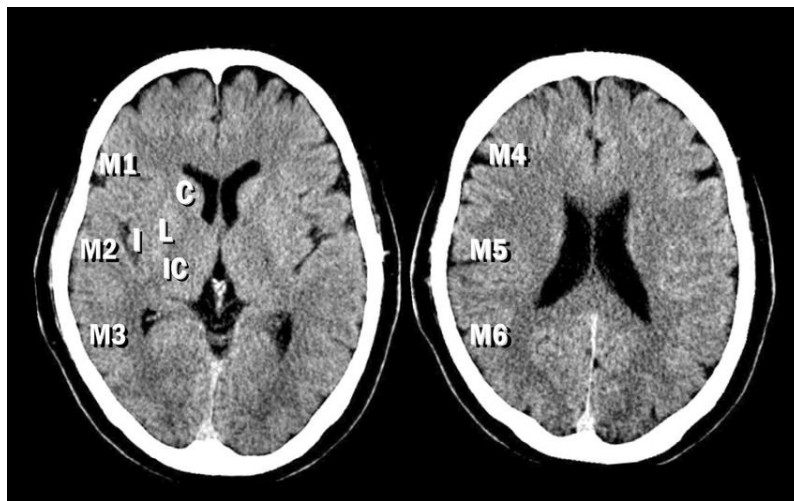


Figure 22. Images scanographiques des régions corticales et sous-corticales qui peuvent être intéressées par l'ischémie sylvienne. Score Alberta (Barber et al., 2000)

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

2.2.7 La craniectomie décompressive dans les accidents vasculaires ischémiques

La CD dans les AVC ischémiques supratentoriels

La CD est indiquée surtout dans l'œdème cérébral massif suite à un AVC ischémique majeur (Figure 23), pour lequel son bénéfice est assez communément admis (Vahedi et al., 2007 ; Jüttler et al., 2007, Hamlet et al., 2009).

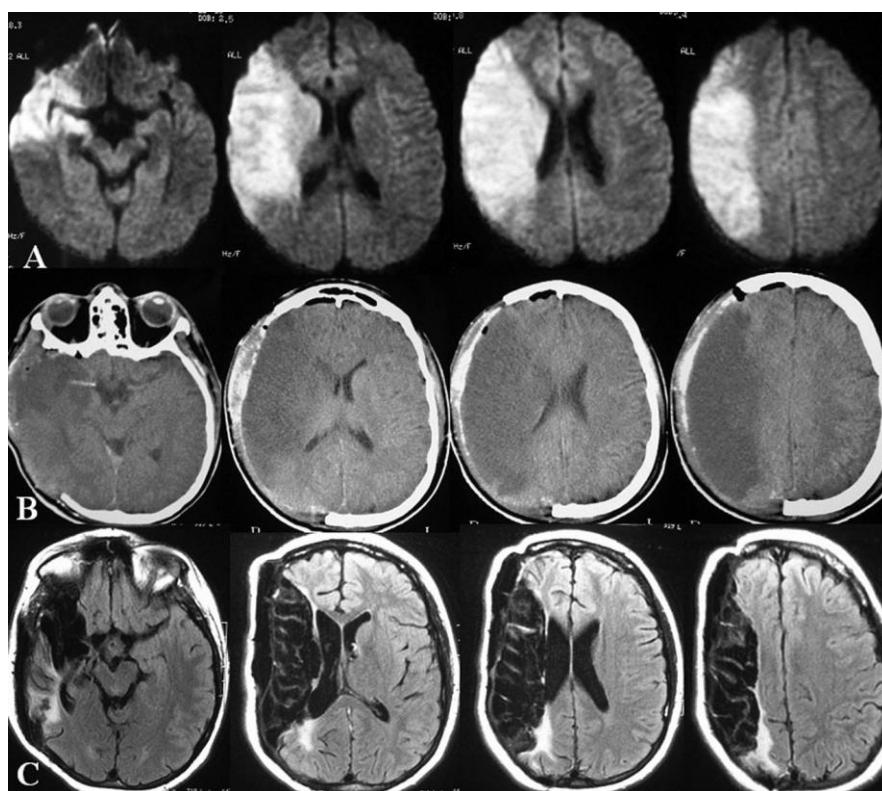


Figure 23. Images d'AVC malin. **A.** IRM cérébrale séquence de diffusion montrant un infarctus sylvien malin droit. **B.** Scanner cérébral montrant une hémicraniectomie décompressive fronto-temporo-parietale droite. **C.** Images IRM séquences FLAIR postcranioplastie D'après Vahedi et al., 2007

La publication de Scarella en 1956 qui décrit une craniectomie décompressive et la résection du tissu nécrotique pour un infarctus cérébral, était la première dans l'époque moderne de la CD. Il a décrit 6 cas où le diagnostic radiologique était réalisée sur une pneumoencephalographie. 2 patients ayant survécu (Scarella et al., 1956).

Trois études randomisées publiées entre 2007 et 2009 ont montré un bénéfice de la CD dans les AVC malin : en 2007 l'étude DECIMAL a inclut des patients entre 18 et

55 ans. Les critères d'inclusion étaient le score NIHSS supérieur à 16, avec un score supérieur à 1 pour l'item 1a (niveau de conscience); ischémie supérieure à 50% du territoire de l'artère sylvienne et un volume de l'infarctus supérieur à 145 cm³. 18 patients ont été randomisés dans le bras médical et 20 dans le bras chirurgical. Le NIHSS moyen était entre 22,5. Les résultats ont montré une meilleure évolution (score mRS inférieur à 3) à 6 mois et à un an dans le bras chirurgical, par rapport au bras médical. Il y avait une réduction de la mortalité de 52,8% après la CD (Figure 24) (Vahedi et al., 2007 ; DECIMAL).

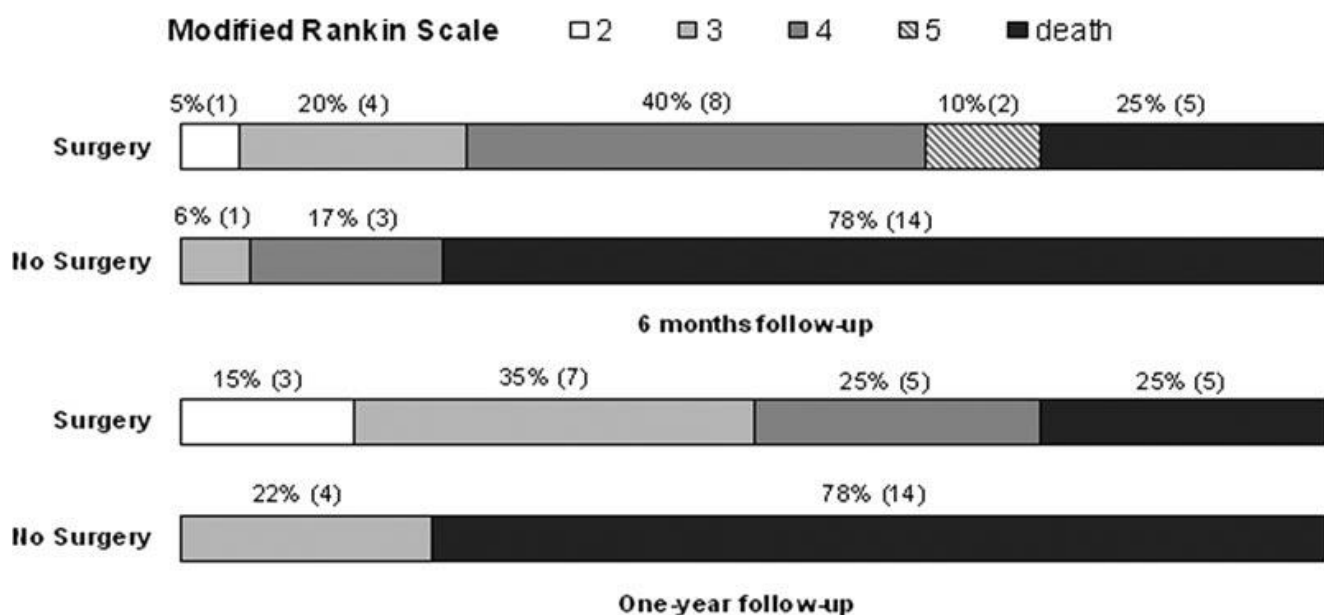


Figure 24. Résultats de l'étude DECIMAL. Dans le groupe chirurgical il existe une diminution de la mortalité et une augmentation de nombre des patients avec un pronostic favorable (mRS 2,3). D'après Vahedi et al., 2007.

La même année l'étude allemande DESTINY a randomisée 17 patients dans le bras chirurgical et 15 dans le bras médical. Il a été montré à 6 et 12 mois un score mRS inférieur à 3 de 47% dans le bras chirurgical versus 27 % dans le bras médical. Les critères d'inclusions étaient les patients avec un score NIHSS moyen entre 21 et 24 (Figure 25) (Juttler et al., 2007 ; DESTINY).

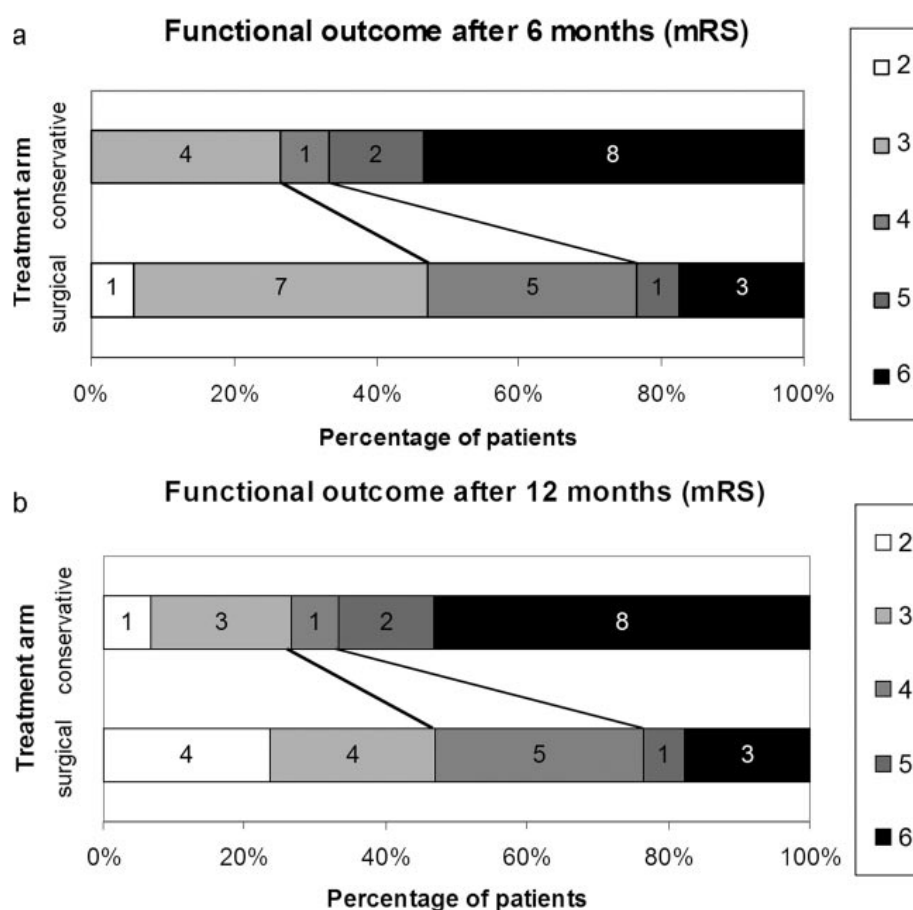


Figure 25. Résultats étude DESTINY. La CD améliore le pronostic fonctionnel et diminue la mortalité à 6 mois et à un an. mRS - échelle de Rankin modifiée. D'après Juttler et al., 2007.

En 2009 l'étude HAMLET randomise 32 patients dans le bras chirurgical (CD réalisée dans les 48 heures après l'AVC) versus 32 dans le bras médical. Les critères d'inclusion étaient un infarctus dans le territoire sylvien, un score NIHSS supérieur à 16 pour l'hémisphère mineur ou supérieur à 21 pour l'hémisphère majeur, une diminution du niveau de conscience progressive avec un score de GCS inférieur à 13 ou 9 pour hémisphère mineur, lésion ischémique dans le territoire sylvien supérieur de 2/3 du territoire, âge 18 et 60 ans. L'étude n'a pas montré une diminution du déficit neurologique lourd mRS 4-6 entre les 2 bras, en revanche il y a une réduction de la mortalité dans le bras chirurgical à un an (Figure 26) (Hoffmeier et al., 2009 ; HAMLET).

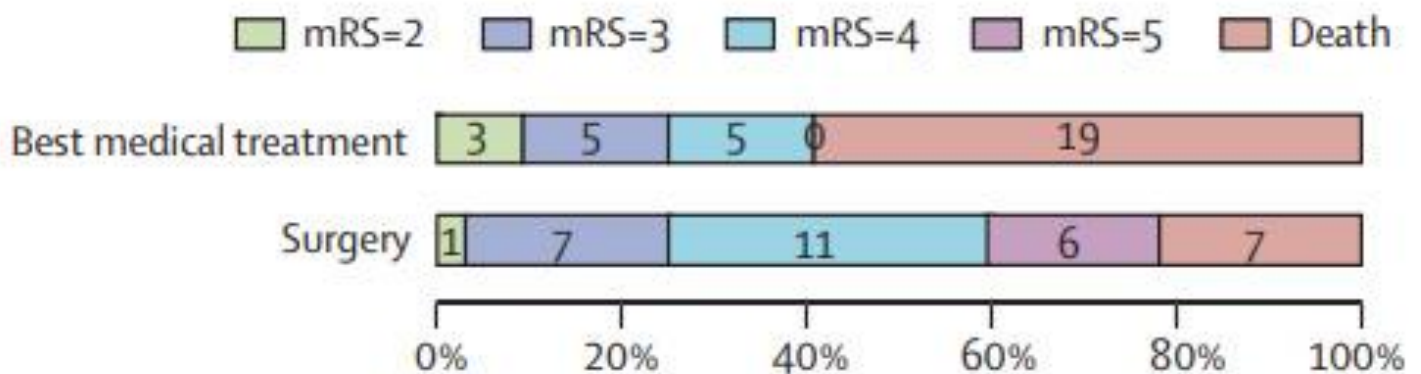


Figure 26. Résultats de l'étude HAMLET. A un an il existe une diminution de la mortalité dans le bras chirurgical. mRS - échelle de Rankin modifiée. D'après Hofemeijer et al., 2009

Plusieurs méta-analyses se sont intéressées aux résultats de la CD dans l'AVC malin. En 2007 Vahedi a analysé les résultats des 3 premiers études randomisées (DECIMAL, DESTINY et HAMLET) et a inclus 93 patients. L'analyse a montré une diminution de la mortalité et une augmentation du nombre des patients avec un bon devenir fonctionnel en cas de CD précoce (moins de 48 heures) (Vahedi et al., 2007). Une autre étude incluant les 3 essais prospectifs randomisés a montré que la craniectomie décompressive réduit très significativement la mortalité (réduction de 50%), et réduit le nombre des patients avec handicap séquellaire modéré à sévère (réduction de 23%) (Wang et al., 2015).

Streib et collaborateurs, ont analysés 6 études randomisées – 289 patients et ont montré qu'une CD précoce (inclusion et prise en charge des patients dans les 48 premières heures) augmente le taux des patients avec une excellente évolution définie comme un score de Rankin inférieur ou égal à 2 et une bonne évolution s mRS ≤ 2 . L'étude a montré aussi une augmentation du taux des patients avec évolution défavorable mRS 4-5 (Streib et al., 2016).

La méta-analyse d'Alexander a montré une diminution de la mortalité (69-30% dans le groupe médical versus 39% dans le groupe chirurgical) et une augmentation du nombre des patients avec score Rankin 2-3 (Figure 27) (Alexander et al., 2016).

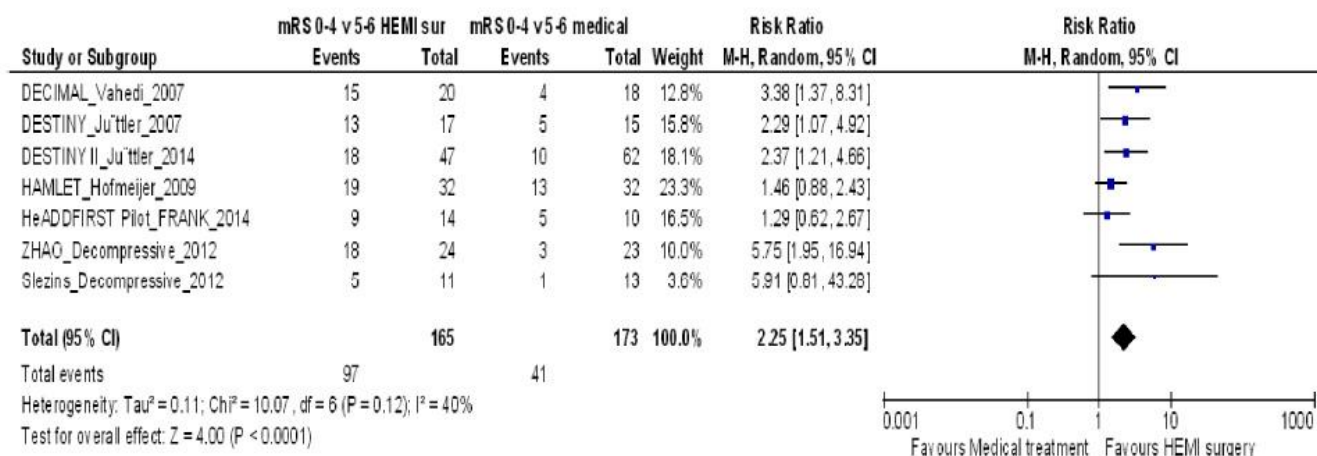


Figure 27. Résultats de la méta-analyse d'Alexander qui montre des meilleurs résultats en faveur d'une diminution du risque de handicap en cas de chirurgie CD pour les AVC malins. D'après Alexander et al 2016.

Une des méta-analyses les plus récentes, a inclus 488 patients et a montré également un bénéfice de la CD dans la diminution de la mortalité et amélioration du pronostic. Ce bénéfice reste cependant discutable chez des patients âgés (Figure 28) (Reinnik et al., 2021).

Au final l'indication d'une craniectomie décompressive pourrait se résumer aux critères suivants :

- Age entre 18-60 ans, même si la limite d'âge reste un sujet controversé
- Un déficit neurologique dans le territoire sylvien avec un score NIHSS >15
- Diminution du niveau de conscience de 1 point ou plus de 1a de score NIHSS
- Signes d'infarctus au scanner de au moins 50% du territoire sylvien sans inclure le territoire cérébral postérieur ou antérieur du même côté ou un de volume >145 cm³ sur les séquences de diffusion inclusion dans les 4-5 h après le début de symptômes (Figure22)

Il n'y a pas suffisamment des données concernant un pronostic plus favorable de la CD du côté de l'hémisphère dominant ou non dominant (Lin et al., 2021).

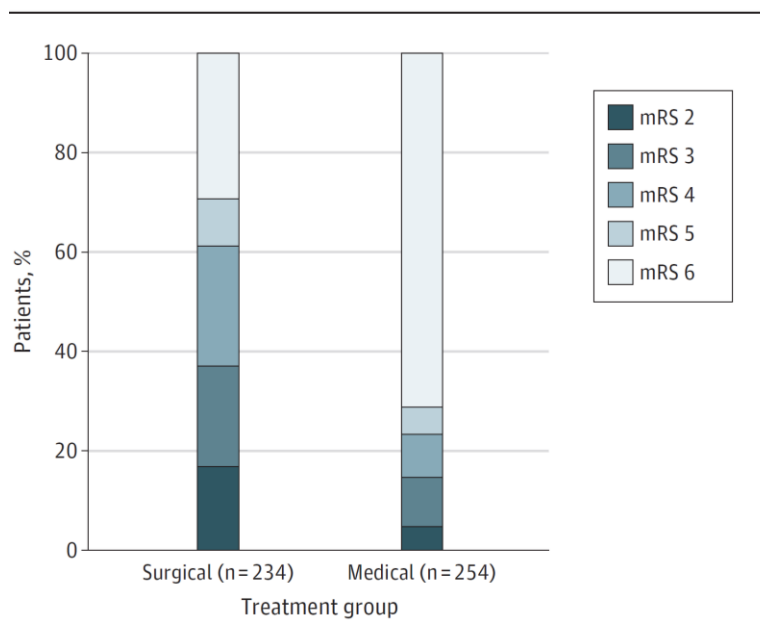


Figure 28. Résultats d'une méta-analyse qui confirme l'amélioration du pronostic après CD dans des AVC malins. D'après Reinnik et al., 2021

La limite d'âge

La limite d'âge dans la majorité des études est de 65 ans, et dans les études DECIMAL, DESTINY, and HAMLET l'âge moyen était en dessous de 50 ans (Lin et al., 2021).

Cette limite de 50 ans a montré un pronostic plus favorable dans certaines études (Gupta et al., 2004).

La limite d'âge dans les CD pour des AVC malins reste controversée et a été débattue dans une étude randomisée. En analysant 112 patients avec AVC ischémique malin et avec un âge au-dessus de 61 ans, il a été observé que dans le groupe craniectomie il y avait plus des patients qui ont survécus sans un handicap sévère (38%) versus 18% dans le groupe contrôle. La mortalité a également diminué dans le groupe CD. A noter qu'il n'y avait pas des patients qui ont survécu sans handicap ou avec un handicap léger (mRS 0-2) (Juttler et al., 2014). Des résultats similaires ont été observés dans la méta-analyse de Das. La CD diminue la mortalité mais majore la morbidité chez des patients âgées (Das et al., 2018).

Concernant la qualité de vie, les études rétrospectives ont montré que les patients au-dessus de 70 ans accepteraient plus facilement une chirurgie si le pronostic (score mRS) attendu est plus favorable, par rapport aux patients de 60 ans (Lin et al., 2021).

Le timing de la CD

Puisqu'il s'agit des patients graves avec un début d'engagement cérébral il est communément admis que les CD doivent être réalisés précocement. Du point de vue physiopathologique, une majoration de la PIC va altérer la pression cérébrale dans la zone de pénombre et déclencher une cascade des lésions secondaires (Bramlett et al., 2004, Vahedi et al., 2007).

Dans une large analyse rétrospective, Dasenbrock et collaborateurs ont analysé le timing optimal sur 1301 patients avec une CD. Les auteurs ont trouvé qu'une chirurgie tardive était associée avec plus de handicap important et des sorties vers des centres de réhabilitations, surtout si la CD est réalisée après 72 heures (Dasenbrock et al., 2017).

La CD ultra précoce (4,25h) va produire une diminution importante de la mortalité (8%) par rapport à une CD tardive (mortalité 38% si la CD est réalisée après 6 heures) (Cho et al., 2003).

L'analyse de Vahedi concernant les 3 grandes études DECIMAL, DESTINY, and HAMLET a montré un bénéfice fonctionnel (score Rankin inférieur ou égal à 3), ainsi qu'une réduction de la mortalité si la craniectomie est réalisée dans les 48 premières heures. Entre ces 3 grandes études, seulement HAMLET permettait une randomisation après 48 heures, mais un sous-groupe des patients a montré un bénéfice fonctionnel et de la mortalité si la randomisation était effectuée dans les 48 premières heures. (Vahedi, Hoffmeijer et al., 200, Lin et al., 2021).

La craniectomie décompressive chez les enfants

L'incidence des AVC ischémiques chez les enfants est très rare et varie entre 1,2 et 3,6 cas pour 100,000 par an dont moins de 2 % sont des AVC malins. Les données de CD chez les enfants sont essentiellement représentées par des cas reports. Les indications se rapprochent à celle des adultes. En analysant une série de 28 cas Beez et al ont constaté dans les AVC supratentoriels une prise en charge plus tardive que chez les adultes et la présence dans une large majorité de cas (84%) d'une anisocorie. Cependant l'évolution était meilleure avec une bonne évolution dans 96% de cas lié probablement à une meilleure plasticité cérébrale et à un meilleur potentiel de récupération (Beez et al., 2019).

2.2.8 L'AVC ischémique dans la recherche préclinique

2.2.8.1 Modèles animaux d'AVC ischémiques

L'utilisation des modèles animaux dans les AVC permet la compréhension et l'analyse des différents sous types d'AVC, de mieux comprendre l'étiologie des AVC, ainsi qu'une meilleure compréhension et le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les souris sont utilisées souvent comme modèles d'AVC. Elles ont l'avantage d'être de petite taille, de produire des modèles reproductibles, et représentent d'excellents modèles génétiques. D'autres animaux ont été utilisés pour développer des modèles d'animaux, comme les primates, le cochon ou le chat (Bailey et al., 2009).

La majorité des modèles animaux s'intéresse à des AVC dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne car la majorité des AVC chez l'homme apparaissent dans le territoire sylvien (Krafft et al., 2012).

Il existe plusieurs méthodes pour induire l'ischémie cérébrale : le modèle monofilament, le modèle par photo thrombose, le modèle électrocoagulation et les modèles thrombo-emboliques.

Le modèle monofilament

Le modèle d'occlusion sylvienne transitoire par filament est le modèle le plus utilisé car il est moins invasif par rapport à l'occlusion chirurgicale directe, de sa reproductibilité, de la taille de l'AVC et la localisation de la lésion ischémique.

Le modèle monofilament a été développé par Koizumi en 1986 et modifié par Longa en 1989. Le principe de ce modèle consiste à insérer un micro filament en nylon (siliconée à l'extrémité) au niveau de la carotide interne jusqu'au niveau de la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne (ACM). L'insertion du filament au niveau de l'ACI se réalise en insérant le cathéter via une microincision au niveau de l'artère carotide commune clampée juste avant la bifurcation (Koizumi et al. 1986) ou au niveau de l'artère carotide externe via une microincision entre 2 ligatures, ensuite remise en axe de l'ACI (Longa et al. 1989 ; Rousselet et al., 2012) (Figure 29). Le filament est laissé en place puis ensuite retiré (reperfusion) après un intervalle de

temps compris entre 30 et 120 minutes. Certains auteurs laissent le filament en place d'une façon permanente (Sutherland et al., 2015).

Le modèle monofilament est intéressant car il permet une reperfusion par l'ablation du filament, permettant de mimer une thrombectomie mécanique chez l'homme.

Les durées d'occlusion les plus utilisées sont de 60, 90 et 120 minutes ou une occlusion permanente. Le taux de succès est de 88-100% pour une ischémie et la survenue d'une HSA de 12%. Cette méthode va induire des lésions ischémiques dans les territoires du striatum et les structures cortico sous corticale fronto-temporo- pariétales ainsi qu'une partie de la région occipitale, thalamique et hypothalamique.

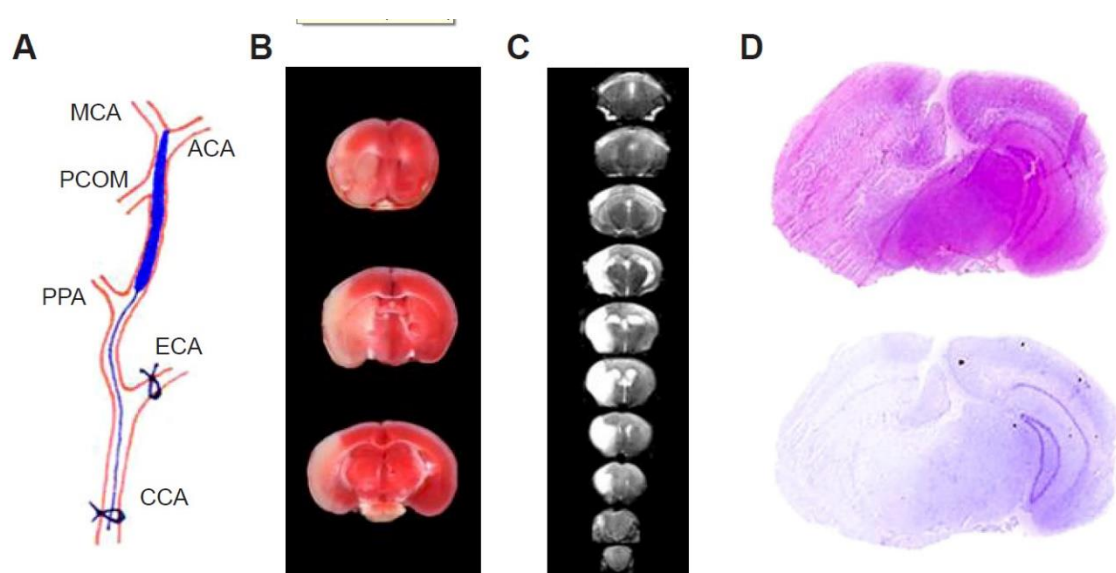


Figure 29. Schéma d'une occlusion intraluminale de l'ACM chez la souris et différentes méthodes d'évaluations d'un infarctus cérébral. **(A)** Schéma d'occlusion de l'ACM ; **(B)** coupes histologiques avec chlorure de triphényltétrazolium (TTC), obtenues après l'occlusion transitoire de l'ACM. **(C)** Images IRM pondérées T2 coupes coronales après occlusion transitoires de l'ACM. **(D)** coupes histologiques hématoxyline éosine en haut et coloration Nissl en bas ; après occlusion transitoire de l'ACM. D'après Fluri et al., 2015.

L'infarctus le plus précoce apparaît dans les noyaux gris, suivi ensuite des structures corticales qui couvrent le striatum. Cela est dû au fait que les structures vasculaires qui vascularisent les noyaux gris sont des artères terminales, contrairement aux artères corticales qui présentent des anastomoses avec les territoires vasculaires adjacents. L'évaluation de la lésion ischémique peut être réalisée par IRM ou analyse histologique (Figure 29). (Fluri et al., 2015).

L'évaluation du flux sanguin cérébral peut être réalisée via un doppler laser trans osseux. L'épaisseur du filament n'a pas d'impact significatif sur la taille de l'infarctus (Morris et al., 2016). Dans nos travaux nous avons utilisé des filaments siliconés Docol®, USA, 60231011PK10.

La pénombre ischémique dans le modèle occlusion devient une ischémie définitive au bout de 3 h, période qui représente la fenêtre thérapeutique. Malgré la reperfusion, au-delà de 90-120 minutes d'ischémie, une récupération métabolique est observée seulement en périphérie de l'infarctus car la défaillance énergétique est tardive dans cette région (Figure 30, 32) (Hossmann et al., 2012 ; Sutherland et al., 2016).

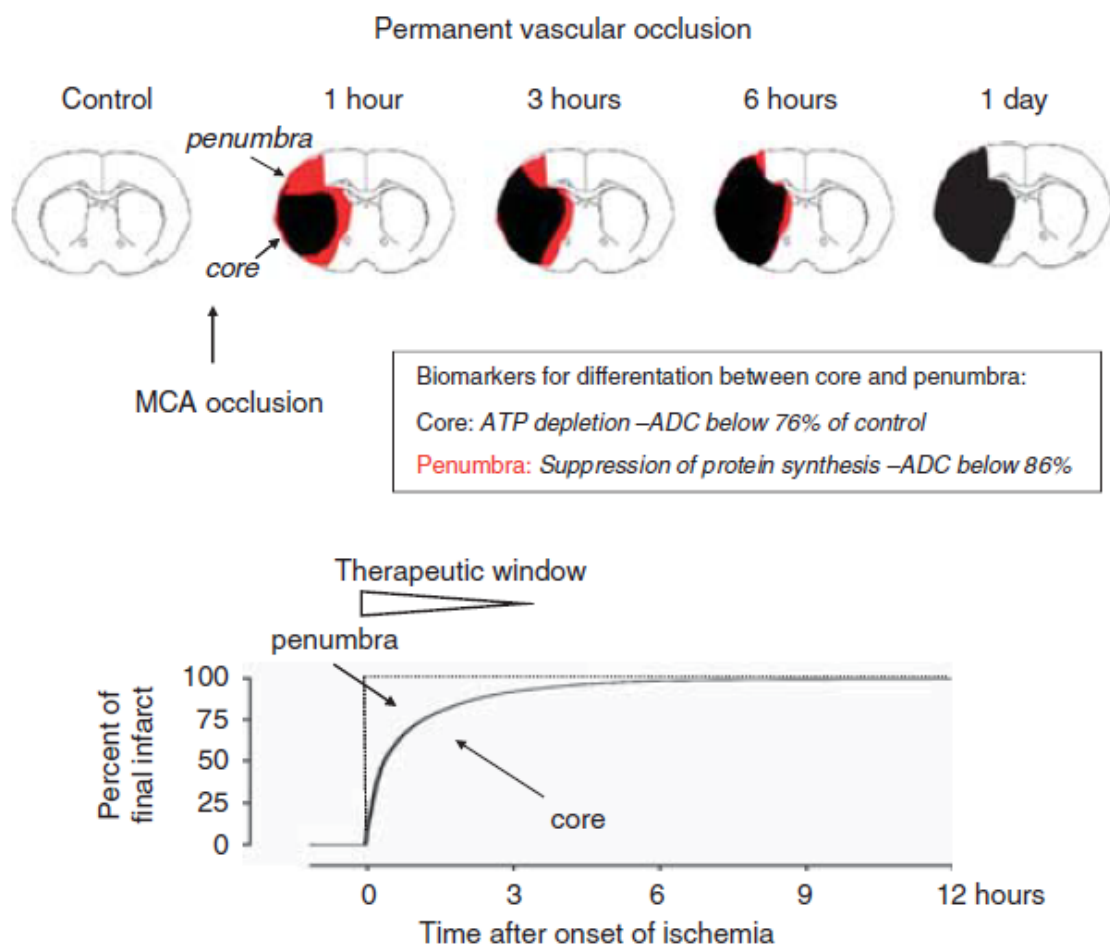


Figure 30. Représentation schématique de l'évolution de l'infarctus en cas d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne. La pénombre devient une ischémie définitive au bout de 3 h, période qui représente la fenêtre thérapeutique. D'après Hossmann et al, 2012.

La reperfusion dans les modèles d'occlusion peut être réalisée par ablation du filament. L'ablation du filament entraîne une restauration rapide du flux sanguin cérébral similaire à la thrombectomie (Figure 31). La restauration rapide du flux va

produire une rupture de la barrière entraînant le recrutement des cellules inflammatoires et un œdème vasogénique, avec le déclenchement de la mort neuronale. En cas des modèles d'injection de thrombine la reperfusion est réalisée par injection de produits thrombolytiques. (Fluri et al., 2015).

La reperfusion le la durée de l'ischémie restent contrôlables. La procédure est utilisée pour produire des modèles avec ischémies larges, pour étudier la neuro inflammation, les lésions de la BHE et se prêtent à des bonnes analyses de comportement. Le désavantage est le risque de rupture vasculaire et de HSA.

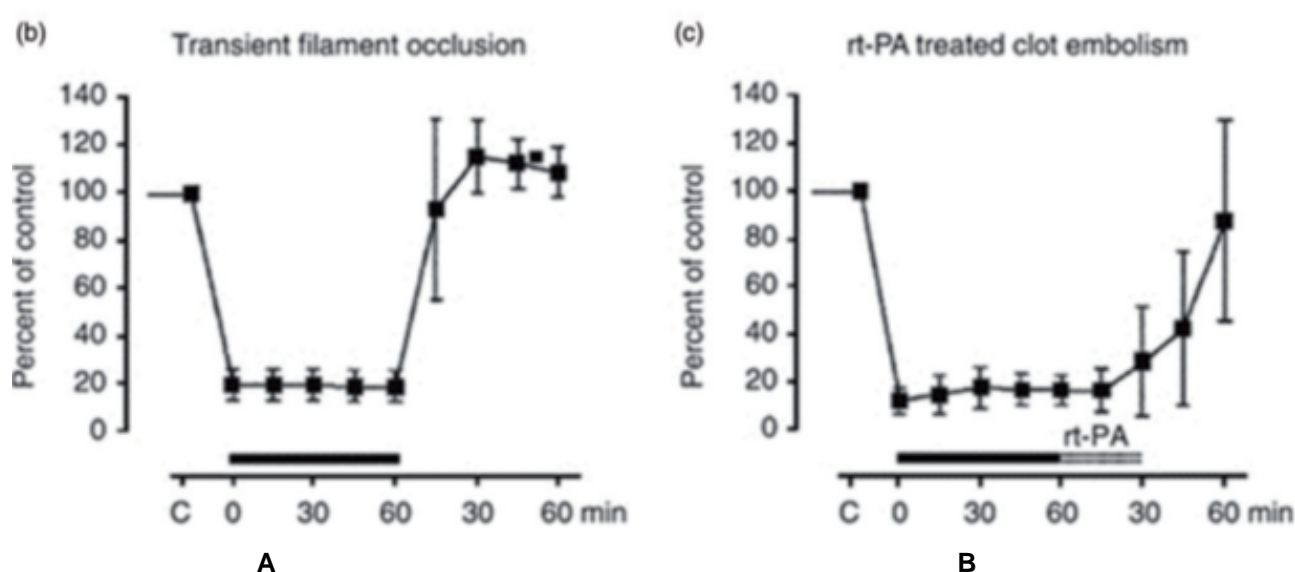


Figure 31. Évolution du flux sanguin cérébral dans l'occlusion vasculaire transitoire. (A) reperfusion mécanique. (B) reperfusion par thrombolyse intraveineuse. D'après Hossmann et al., 2012.

Après 60 minutes d'occlusion il apparaît aussi une ischémie hypothalamique qui à son tour va déterminer une hyperthermie qui peut persister environ 24 heures (Figure 32) (Hossmann et al., 2012 ; Fluri et al., 2015 ; Sutherland et al., 2016).

Les modèles d'occlusion transitoire de l'ACM présentent une réaction neuroinflammatoire moins importante que les modèles d'occlusion permanente par électrocoagulation (Zhou et al., 2013)

Les avantages du modèle d'occlusion par filament sont : il reproduit l'AVC sylvien chez l'homme et présente une zone de pénombre similaire que l'AVCs chez l'homme, il produit de large infarctus et présente une reproductibilité élevée.

Un des désavantages de ce modèle est le taux de mortalité élevée. La survie des animaux dans certaines études était comprise entre 87,5 -100% à 30 min après la reperfusion, 70-75% à 4 h après la reperfusion, et 60-83,3% à 12 h après la reperfusion et seulement 26,3% après 24h de reperfusion.

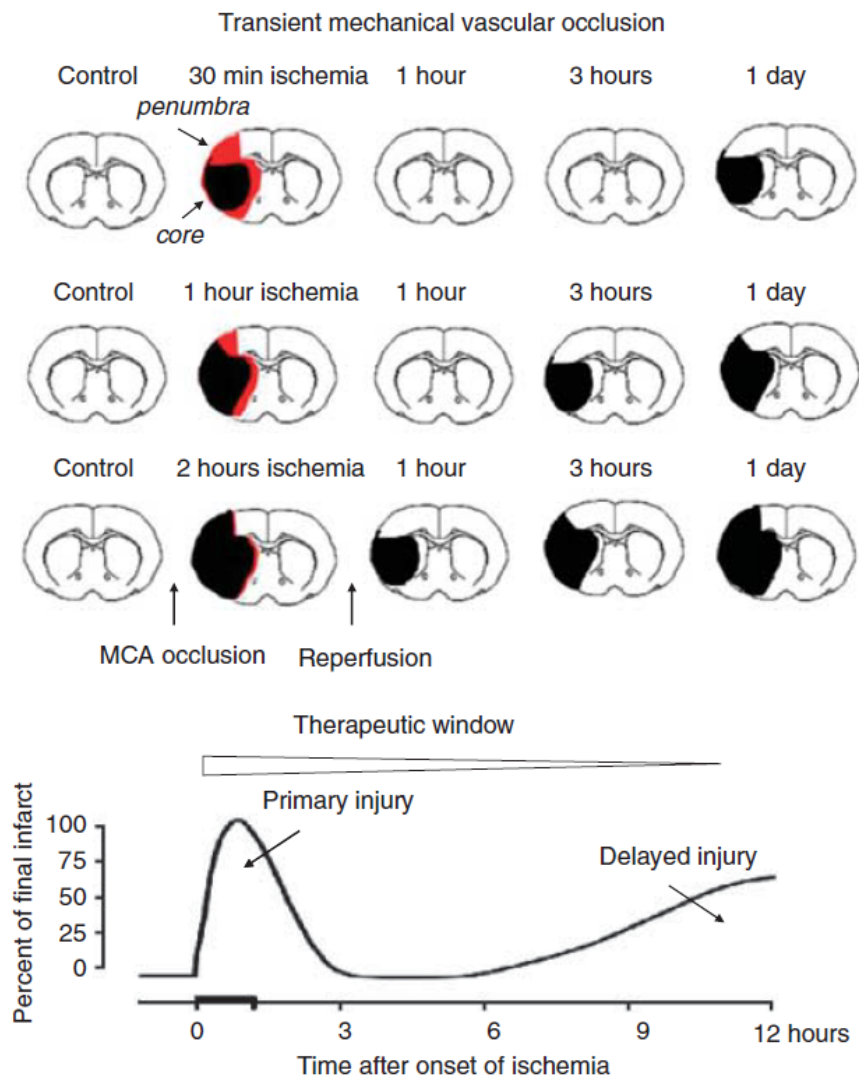


Figure 32. Evolution d'un AVC chez le rat dans un modèle de reperfusion. En cas de reperfusion (ablation du filament) l'évolution de l'infarctus dépend de la durée de l'ischémie. Transient mechanical vascular occlusion - occlusion mécanique vasculaire transitoire. Therapeutic window - fenêtre thérapeutique. D'après Hossmann et al., 2012.

La mortalité peut grimper à 100% après 3h d'ischémie et 4-6 h de reperfusion et est essentiellement en rapport avec l'ischémie cérébrale, plus qu'en rapport avec la chirurgie (Morris et al., 2016).

Modèles emboliques

Les modèles emboliques sont sous divisées en modèles qui utilisent des micros- ou des macrosphères et des modèles thrombo-emboliques (Fluri et al., 2015).

Les modèles qui utilisent les microsphères, utilisent des sphères avec un diamètre de 20-50 μm de différents matériaux comme le dextran, l'oxyde de Fer, TiO_2 , et la céramique 87. La procédure consiste à injecter les microsphères dans l'ACM ou la ACI via l'ACE en se servant d'un microcathéter. La procédure va entraîner des infarctus multifocaux et hétérogènes qui augmentent légèrement sur les 24h après l'injection.

Les modèles d'AVC qui utilisent de macrosphères. Les macrosphères ont un diamètre de 100–400 μm , et sont injectées dans l'ACI. Le modèle produit une occlusion reproductible de l'ACM, avec des lésions comparables à l'occlusion par filament.

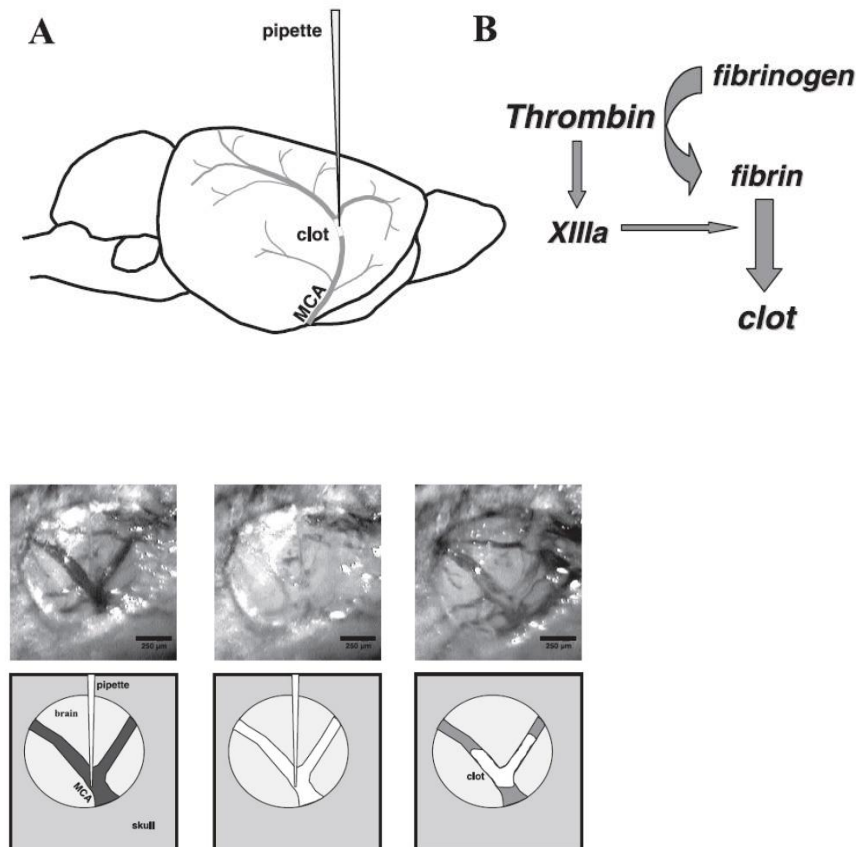
Les modèles thromboemboliques se basent sur des caillots formés spontanément ou des caillots induits à base de thrombine, en utilisant du sang autologue. Il existe différents *modèles thromboemboliques* décrits dans la littérature.

Un des modèles consiste dans l'injection d'un caillot ou de la thrombine à l'aide d'un filament dirigé jusqu'à la base de l'ACM (Fluri et al., 2015).

Dans le modèle thromboembolique de Copin, il est injecté un caillot de sang au niveau de l'artère cérébrale moyenne aussi via un cathéter à travers l'artère ACE (Copin et al., 2008).

Un autre modèle d'ischémie a été développé dans le laboratoire Cyceron et consiste en l'injection de la thrombine sous microscopie à l'aide d'une micropipette au niveau d'une branche corticale de bifurcation de l'ACM (Figure 33). L'injection va déterminer localement une cascade de la coagulation et la formation d'un caillot riche en fibrine (Orset et al., 2007; Le Behot et al., 2014). L'ACM recanalise spontanément dans les 24 premières heures, et une lésion est d'ores et déjà établie 2h30 après la chirurgie (Lemarchand et al., 2016). À 24 heures, la lésion est essentiellement corticale et bien définie, ressemblant à une lésion obtenue par électrocoagulation de l'ACM. La différence majeure entre les deux modèles d'occlusion est la présence d'une zone

péri-lésionnelle dans le modèle thromboembolique, qui peut être sauvée par fibrinolyse précoce au tPA (Orset et al., 2016).



C.

Figure 33. Le modèle thrombine chez le rongeur. **(A)** Description du modèle d'injection de thrombine dans une branche de l'ACM. **(B)** réaction impliquée à la formation du caillot. **(C)** Photomicrographie des différentes étapes de la procédure chirurgicale (Orset al., 2007)

Modèles d'occlusion par électrocoagulation ou ligature

Ce modèle consiste en un abord direct de l'artère cérébrale moyenne en regard du muscle temporal chez le rat. Dans ce modèle il est réalisé une coagulation à l'aide d'une pince bipolaire à travers une petite craniotomie (à 3 mm antérieur et 1 mm latéral du foramen ovale) sous le muscle temporal, et ablation partielle du zygoma (Tamura et al., 1981). Il existe une seconde technique (occlusion des 3 vaisseaux) qui implique l'occlusion des 2 artères carotides communes en plus de l'ACM et qui consolide ainsi la zone d'ischémie (Yamamoto et al., 2003).

La ligature de deux artères carotides communes est décrites aussi dans des modèles d'ischémie néo-natale chez le rat (Charriot-Marlangue ; 2018).

Modèle de photothrombose

La *photothrombose* se base sur la photo-oxydation intravasculaire, qui à son tour va déterminer des lésions ischémiques dans le cortex et le striatum. Un composé réactif photo-actif (Rose Bengal, érythrosine B) est injecté en intrapéritonéal (souris) ou intravasculaire (rats) puis le crâne est exposé à une source de lumière avec une longueur d'onde bien spécifique. La procédure va générer des radicaux libres qui à leur tour vont déterminer une lésion endothéliale, une activation et une agrégation plaquettaire dans les vaisseaux piaux et intraparenchymateux. L'aire d'exposition est déterminée par des coordonnées stéréotaxiques. L'avantage du modèle est qu'il nécessite peu de geste chirurgical, est reproductible et mortalité est faible. Le désavantage est que la lésion induite produit une lésion ischémique et endothéliale associé a un œdème précoce cytotoxique (intracellulaire) et un œdème vasogénique (extracellulaire). En plus la zone de pénombre et la circulation collatérale restent très petits voir absents. Des modèles plus récents utilisant une fibre optique insérée par voie stéréotaxique ont été utilisés pour induire une ischémie profonde au niveau des noyaux gris et de la capsule interne (Fluri et al. 2015).

Autres modèles animaux d'AVC ischémique

Model d'endothéline I

Le modèle d'endothéline consiste en une application directe sur l'ACM de endothelin-1 (ET-1). ET-1 est un peptide vasoconstricteur puissant. Les lésions produites sont similaires à une occlusion de l'ACM. L'injection intracérébrale produit un infarctus cortico sous cortical. Après l'administration il y aura une diminution du FSC de 70-90% suivi d'une reperfusion qui apparait quelques heures après. (Hughes et al., 2003 ; Fuxe et al., 1997).

Modèle de chlorure de fer

Le modèle de chlorure de fer a été décrit par Karatas en 2011. La molécule de Fer induit la formation de réactifs oxydants qui à leur tour vont déterminer une lésion endothéliale prédisposant ainsi à une adhérence et agrégation plaquettaire. Le temps nécessaire pour l'agrégation donne une idée du dommage vasculaire. Le modèle est reproductible avec très peu de variabilité. Ce modèle consiste en l'application de chlorure de fer à travers la dure-mère sur la partie distale de l'ACM. Il nécessite une petite craniotomie. C'est un modèle avec une faible mortalité et il est utilisé pour des études de microscopie *in vitro* ainsi que pour l'étude de la thrombolyse sous microscope (Figure 34) (Karatas et al., 2011).

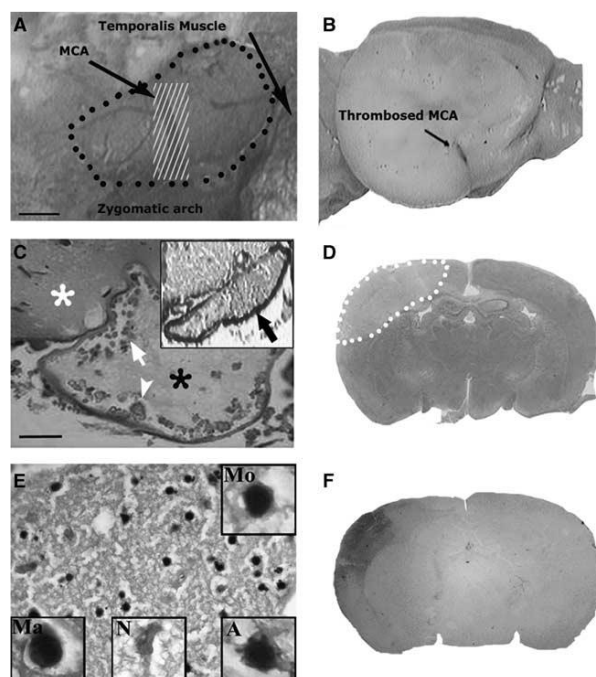


Figure 34. Schéma du modèle de Chlorure de Fer. **(A)** Application d'un papier filtre imbibé de Chlorure de Fer sur le tronc de l'ACM via une petite craniotomie **(B)** la partie thrombosée de l'ACM sur un cerveau formalisé **(C)** Le thrombus dans l'ACM et le tissu péri artériel (Asterix blanc). La lumière était remplie avec de la fibrine, des plaquettes, et des érythrocytes (flèche blanche) (HE). **(D)** L'infarctus 24 h après l'application de Fe Cl₃s sur une coupe coronale TTC (Chlorure de triphényltétrazolium). **(E)** changements microscopiques au niveau du cortex 3 jours après l'application : monocyte (Mo), macrophage (Ma), lyse neuronale (N), noyau apoptotique avec blebs (A) **(F)** Coupe histologique montrant une rupture de la BHE 72 h après l'ischémie, l'œdème vasogénique n'est pas assez sévère pour produire un œdème hémisphérique. D'après Karatas et al., 2011.

2.2.8.2 La CD dans des modèles d'AVC ischémiques

Plusieurs études expérimentales ont analysé l'impact de la CD sur la taille de l'ischémie cérébrale et sur la motricité dans différents modèles. La majorité des études utilisent des rats, avec une CD de 9-10x5 mm et ouverture durale.

Les premières études sur l'animal ont été réalisées en 1995 sur des modèles de rats avec ischémie cérébrale par occlusion. La CD (9x5 mm) a été réalisée dans la région temporo-pariétale avec une ouverture durale à 4, 12, 24 et 36 heures après l'occlusion par voie endovasculaire de l'artère cérébrale moyenne. Il a été démontré une réduction de la mortalité, une amélioration du pronostic fonctionnel ainsi qu'une diminution de taille de l'infarctus (Figure 35) (Forsting et al., 1995).

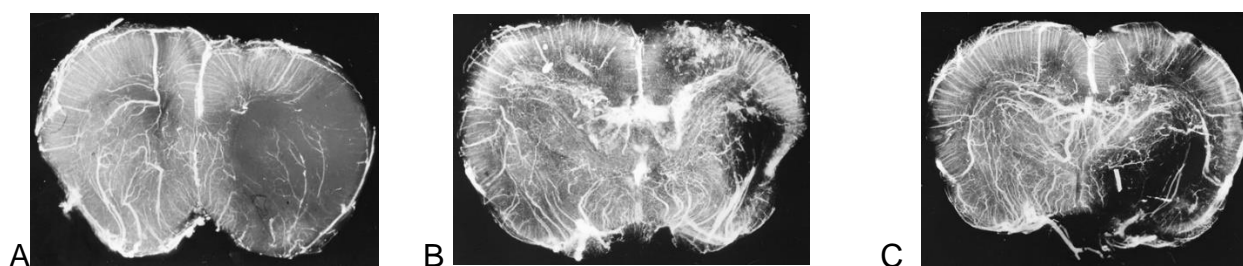


Figure 35. Microangiographie après un AVC ischémique. **(A)** Images de microangiographie après occlusion permanente de l'ACM et infarctus complet. **(B).** Occlusion ACM et CD après 1 heure après qui montre un défaut microvasculaire au niveau de noyaux gris. **(C).** Occlusion ACM et CD après 24 heures qui montre un défaut microvasculaire au niveau de noyaux gris plus une petite zone du cortex. D'après Forsting et al. 1995.

Doerfler et collaborateurs ont étudié les bénéfices de la CD dans des modèles des rats avec accident vasculaire ischémique (Doerfler et al., 1996). Une ischémie focale a été induite par technique endovasculaire. Les animaux ayant bénéficié d'une CD et ouverture durale avaient moins de mortalité en comparaison avec le groupe contrôle. Le groupe des animaux avec CD avait une diminution de la taille de l'infarctus et une amélioration neurologique par rapport au groupe n'ayant pas bénéficié d'un CD. La CD a amélioré la perfusion corticale via la circulation leptoméninge collatérale (Doerfler et al., 2002).

La même équipe a montré, une diminution du volume de l'infarctus par la majoration de la perfusion cérébrale chez des rats avec des craniectomies décompressives et accident

ischémique (Engelhorn et al., 1999). Dans une autre étude sur des rats Engelhorn a montré que la reperfusion précoce (inférieure à une heure du début de l'AVC) et la craniectomie décompressive (à 1, 4 ou 12 heures) était bénéfique dans des larges infarctus évalués sur IRM de diffusion (Figures 36,37, 38, 39).

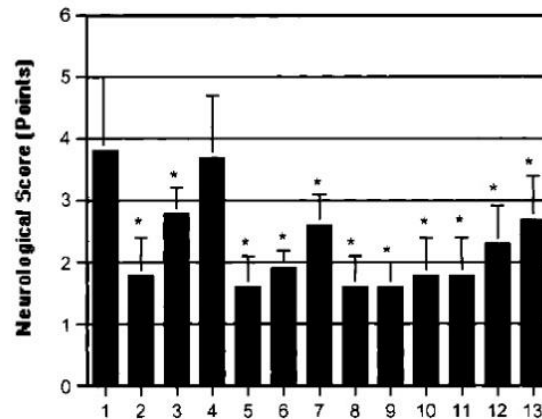


Figure 36. Evolution du score neurologique après occlusion de l'ACM. Le score neurologique à 7 jours après l'occlusion de l'ACM. A l'exception des animaux du groupe 4 (reperfusion tardive après 12 heures), tous les autres groupes avaient un meilleur score neurologique. D'après Engelhorn et al. 2002.

La reperfusion isolée après une heure d'AVC ne s'est pas montrée efficace dans cette étude. La CD était réalisée avec un drill dentaire dans la région pariétale et temporale (10x5 mm) et la dure-mère était ouverte en croix (Engelhorn et al., 2002).

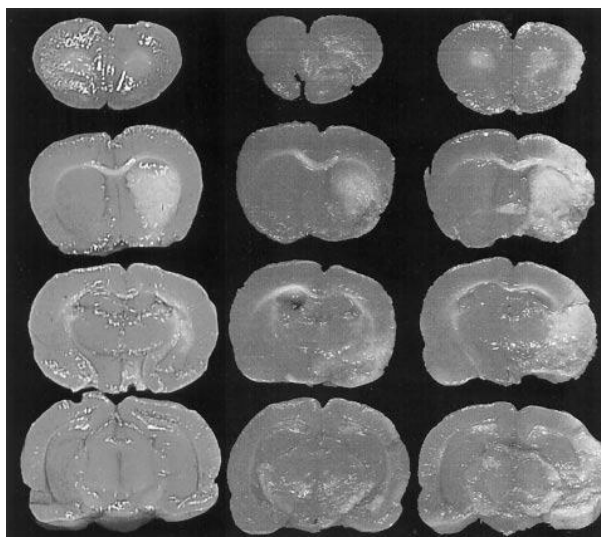


Figure 37. Images histologiques d'un AVC dans un modèle par occlusion de l'ACM. TTC (Chlorure de triphényltétrazolium), coupes coronales, groupe contrôle (occlusion permanente) gauche, reperfusion

(milieu) et CD à 1 heure. Groupe contrôle a présenté une ischémie au niveau de noyaux gris et cortex entier supplée par l'ACS, les animaux avec reperfusion précoce avaient un infarctus localisé qu'au niveau de noyaux gris. Le groupe craniectomie précoce avait un infarctus des noyaux gris et cortex temporo basal. D'après Engelhorn et al., 2002.

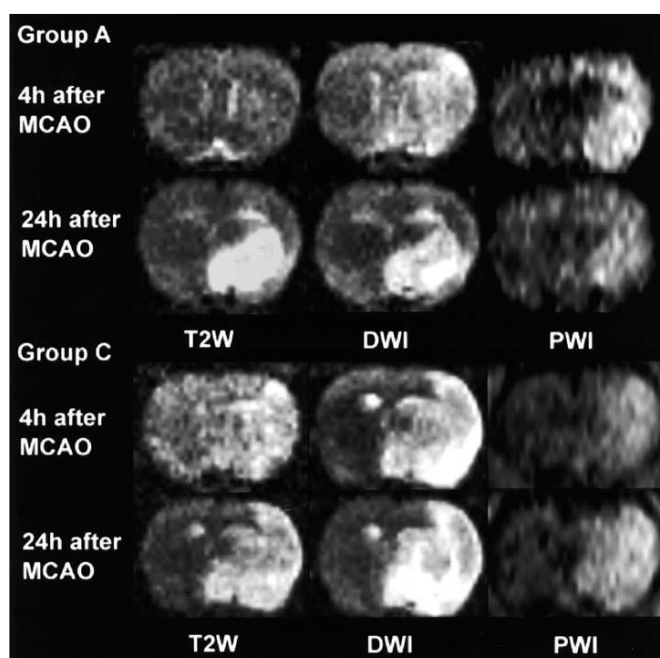


Figure 38. Evaluation d'un AVC par IRM dans un modèle d'occlusion de l'ACM. Images pondérées T2(T2W), diffusion DW (DWI), et perfusion PW (PWI) des animaux qui ont eu une CD précoce (Group A à 4 heures) et animaux contrôle (Group C sans CD) à 4 and 24 heures (h) après occlusion de l'ACM (MCAO) . D'après Doerfler et al 2002.

Dans cette étude la CD précoce diminue la taille du volume ischémique par rapport au groupe des animaux sans CD (Figure 39) (Doerfler et al., 2002).

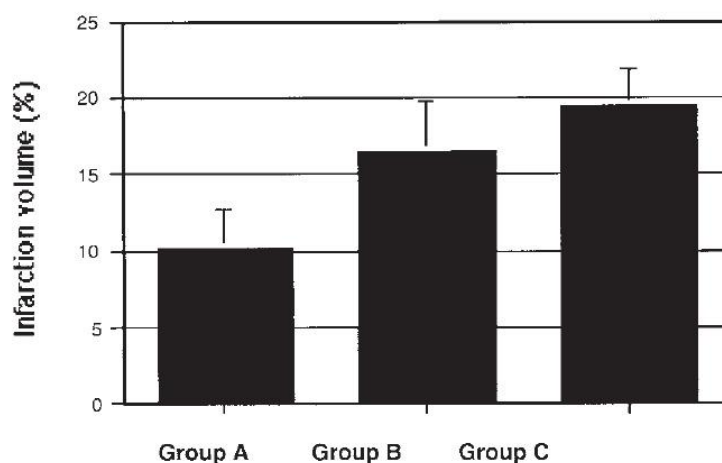


Figure 39. Histogramme montrant le volume de la lésion en coupe histologiques, 7 jours après occlusion ACM. La CD précoce à 4 heures (**groupe A**) diminue la taille de la lésion (par rapport au groupe contrôle C – animaux sans CD). **Groupe B** animaux avec CD à 24 heures D'après Doerfler 2002.

Le bénéfice de la CD précoce dans des modèles de rats a été montré aussi par d'autres équipes. Il a été démontré une diminution de la taille de l'infarctus en cas de CD précoce (4h) par rapport à une CD réalisée 24 heures après (Atlital et al., 2019).

La recherche s'est également intéressée à l'association d'autres thérapie à la craniectomie, comme l'hypothermie ou la thérapie hyperosmolaire. Le bénéfice de la CD associé à une hypothermie a été montré par plusieurs équipes dans des modèles d'AVC et occlusion intraluminale. Il a été prouvé que si la CD est associée à une hypothermie il y a un bénéfice sur le score neurologique, le volume de l'infarctus et sur la neuroinflammation (Figure 40) (Park et al., 2018).

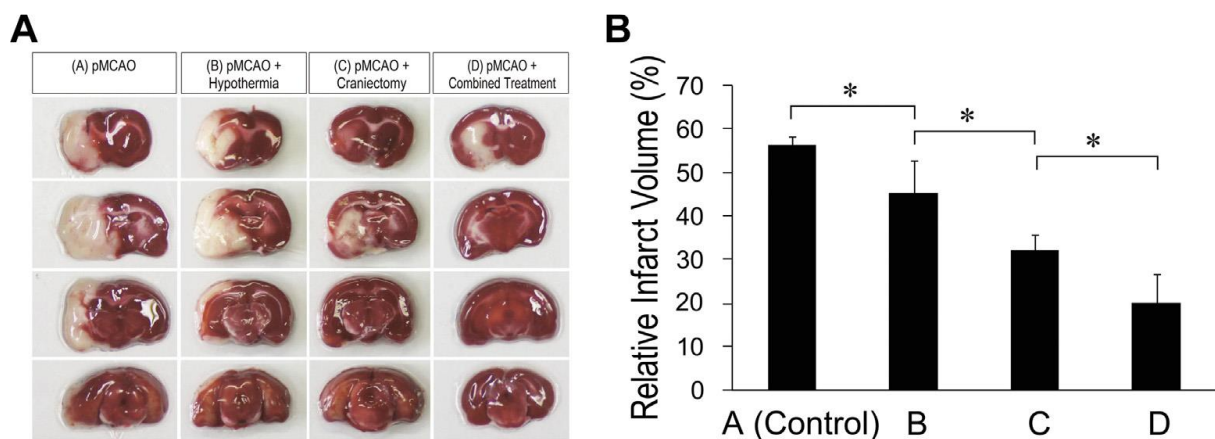


Figure 40. Evaluation du volume de l'infarctus après occlusion permanente de l'ACM et hypothermie. **(A)** Coupes histologiques représentatives TTC- Chlorure de triphényltétrazolium. **(B)** Histogrammes montrant le volume relatif de l'infarctus groupe A > groupe B > groupe C > groupe D). Groupe A occlusion permanente ACM, Groupe B Occlusion permanente + hypothermie ; Groupe C Occlusion permanente et CD. Groupe D Occlusion permanente + CD + hypothermie. D'après Park et al., 2018.

En dehors de la CD, aussi la thérapie médicale antioédémateuse avec sérum salé hypertonique ou le mannitol ont un impact dans la diminution de l'infarctus dans des modèles des rats avec occlusion carotidienne. La CD dans ce modèle avait une dimension de 5x5mm dans la région temporo-pariétale. La dure-mère était ouverte à l'aide d'une aiguille (Çalıkoğlu et al., 2015).

En conclusion la CD a un effet bénéfique sur le pronostic fonctionnel dans les modèles d'AVC ischémiques chez le rongeur surtout par le contrôle de l'œdème cérébral qui diminue si la CD est réalisée précocement (Altintas et al., 2019).

2.2.9 La transformation hémorragique d'un infarctus dans la recherche animale

La TH représente une complication redoutable d'un infarctus cérébral. Les principaux facteurs qui peuvent influencer la TH chez l'animal sont la durée de l'occlusion avant la reperfusion, l'utilisation ou pas d'une thrombolyse intraveineuse, l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie (Jickling et al., 2014). Nous nous sommes intéressés surtout à la TH dans des modèles d'infarctus qui ressemblent aux modèles de thrombectomies, notamment les modèles de reperfusion par filament.

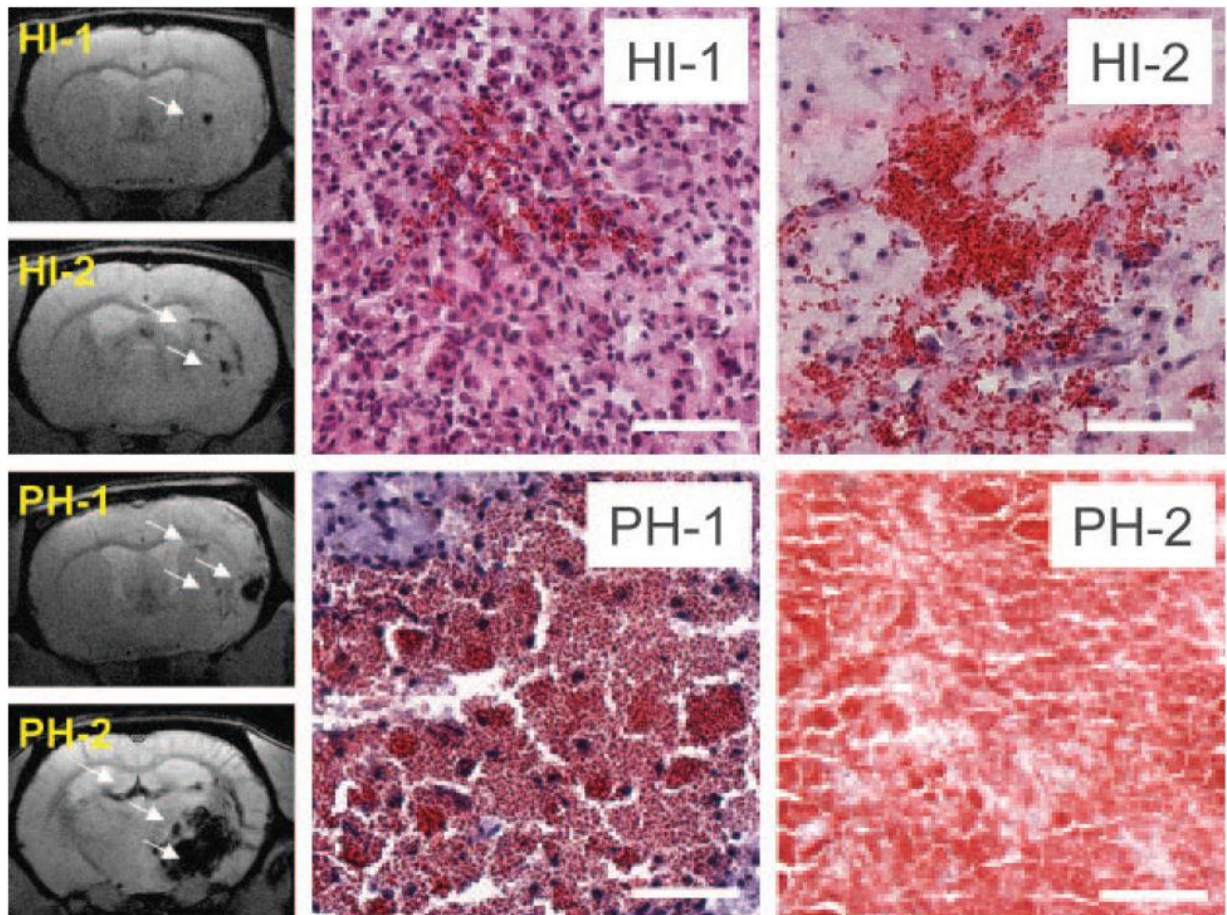
La TH dans des modèles de reperfusion

Dans la majorité des études chez l'animal, la transformation hémorragique d'un infarctus a été classifiée dans les modèles animaux selon la définition ECASS utilisée en clinique. La TH est divisée en infarctus hémorragique (HI) et hématome parenchymateux. L'infarctus hémorragique peut être pétéchiol (HI1) ou confluent (HI2). A son tour l'hémorragie parenchymateuse représente une région hémorragique homogène avec un discret effet de masse (PH1 $\leq 30\%$ du volume de la lésion) ou une lésion plus importante, avec un œdème périlésionnel (PH 2 $> 30\%$ de la lésion) Figure 41) (Hacke et al. 1995, 1998).

L'évaluation de la TH est faite ou par analyse histologique ou par imagerie par IRM. Henning a choisi un modèle d'AVC avec occlusion de 30 min chez des rats hypertensif afin de s'approcher des facteurs de risques vasculaire humains, et d'avoir une vasculopathie et une altération de la BHE. Dans cette étude il a été trouvé une TH de 23% la première heure, 46,2% le 2-eme jour 84,6% à j 3, 92,3% à j 4 et 100 % à j 7 (Figure 42). Le modèle utilisait une occlusion transitoire par filament. L'incidence des différents infarctus hémorragiques était : HI-1 23.1%, HI-2 30.8%, PH-1 30.8%, et PH-2 15.4%. La majorité des hémorragies apparaissent entre premier et 4ème jour après la reperfusion. La progression de la lésion était très rapide dans cette étude avec la disparition de la zone de pénombre en 2 heures pour des rats normotensifs et une

heure pour des rats hypertensifs. Dans cette étude avec 46,2% des hémorragies parenchymateuses, seulement les hémorragies PH2 était associées à une aggravation neurologique et un mauvais pronostic (Henning et al., 2008).

La formation d'une TH était concomitante avec la reperfusion et la formation de l'œdème vasogénique. Les auteurs ont trouvé une augmentation de la taille de la



lésion ischémique les 2 premiers jours. La résorption de l'œdème vasogénique apparaît entre le jour (j) 4 et j 7 (Figure 42) (Henning et al., 2008).

Figure 41. Image de différents types des TH sur IRM Echo de gradient et sur des coupes histologiques. *A gauche* images IRM séquences écho de gradient. Les flèches indiquent les hémorragies *A droite* coupes histologiques hématoxyline-éosine. Le saignement apparaît en rouge, le tissu apparaît en bleu (noyaux) ou rose (cytoplasme). D'après Henning et al., 2008

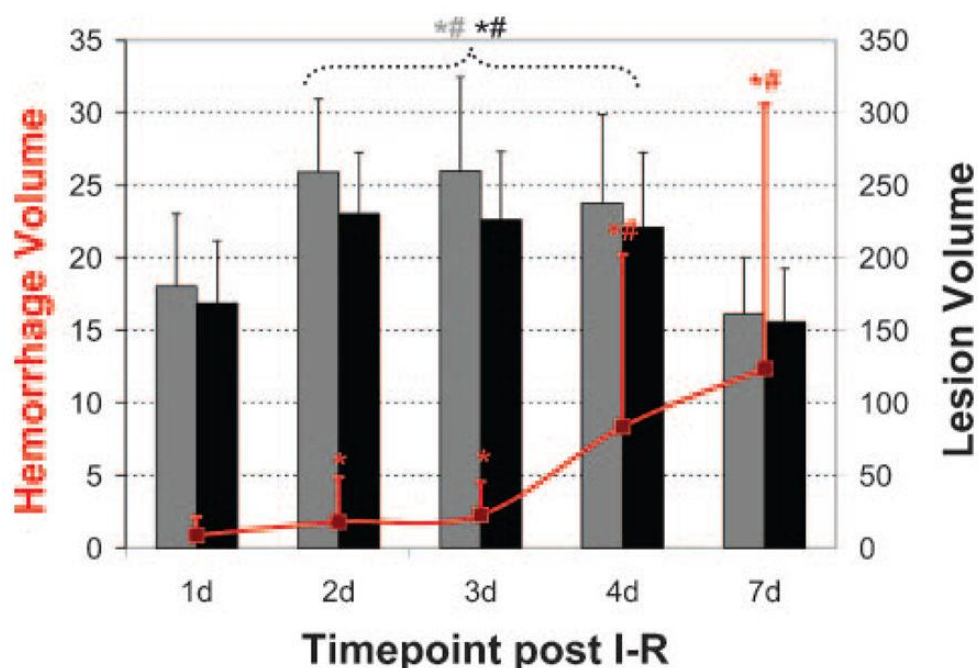


Figure 42. L'incidence de la TH augmente dans le temps. 92,3% des TH apparaissent dans les 4 premiers jours, La TH était également évolutive. Timepoint - le moment après l'ischémie reperfusion, en rouge volumes de lésions hémorragique. En gris volumes non corrigés et en noir volumes des lésions ischémiques corrigées. D'après Henning et al., 2008.

Dans une autre étude il a été montré une augmentation de l'incidence de la TH, de l'aggravation neurologique et de la sévérité de la TH chez des rats ayant eu 5 h d'ischémie avec 19 h de reperfusion comparatif aux animaux avec une occlusion permanente. Les TH étaient évalués en coupes coronales de 2 mm qui ont été ensuite fixés en paraformaldéhyde (Figure 43) (Lu et al., 2009).

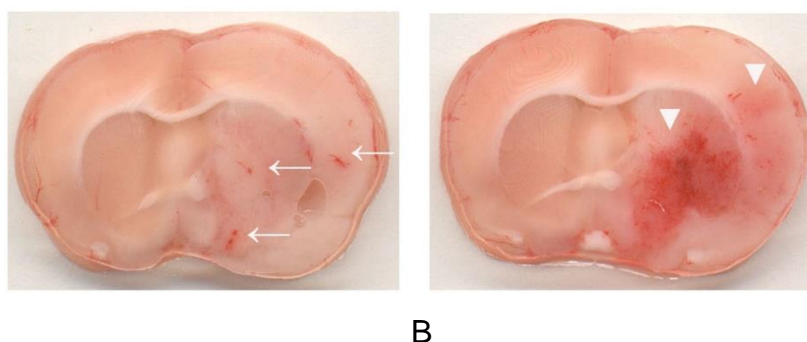


Figure 43. Images de TH en coupes anatomiques cérébrales passées en paraformaldéhyde. (A) flèches blanches - HI1. (B) flèches – pétéchies confluentes - HI 2. D'après Lu et al., 2009.

Une reperfusion après 5h d'occlusion produit 81% de TH, alors qu'une occlusion permanente produit environ 18% de TH. Il y a également une augmentation de la mortalité chez l'animal qui est de 54,5% dans le groupe de rats reperfusés et 18,1% dans le groupe ischémie sans reperfusion (Figure 44) (Lu et al., 2009).

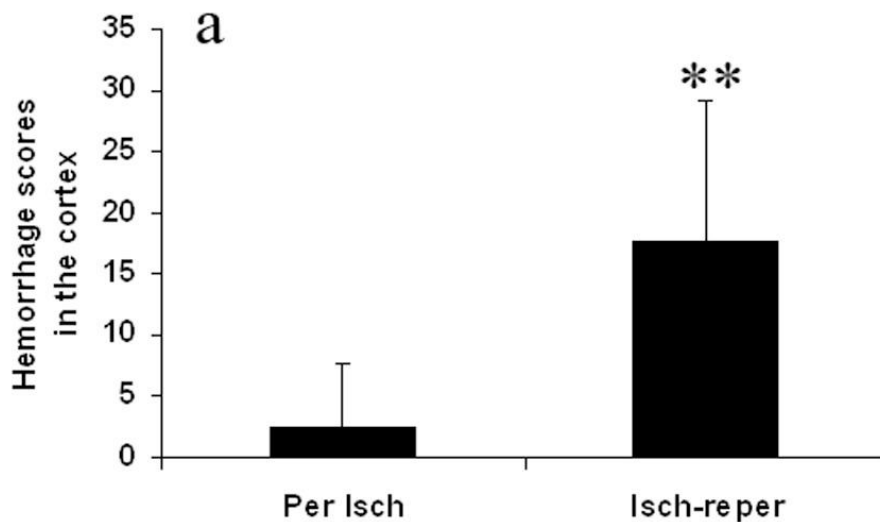


Figure 44. Schéma de l'évaluation de la TH dans un modèle de reperfusion chez le rat. La reperfusion après une ischémie prolongée augmente la valeur du score de la TH. Per Isch: Groupe ischémie permanente. Isch-reper: Groupe Ischémie-reperfusion comparaison avec le groupe ischémie permanente. D'après Lu et al., 2009.

Copin et collaborateurs ont réalisé une étude la transformation hémorragique chez des rats dans un modèle d'occlusion de l'ACM par filament et embole. 75% des animaux reperfusés avant 3 h n'avaient pas de TH. Les rats avec une occlusion entre 3 et 6 h présentaient une TH en 78% de cas de type HI et dans 11% de cas une TH de type PH. Le groupe avec une occlusion de 6h présentait dans 50 % de cas une TH de type PH, 45% de type HI, alors que seulement 5% des animaux n'avaient pas de TH. Dans cette étude le risque de TH était statistiquement lié à la durée de l'occlusion (Copin et al, 2008).

La TH dans des modèles d'AVC avec tPA

En dehors de la durée de l'occlusion, la transformation hémorragique d'un infarctus chez les rats est significativement liée à la taille de l'ischémie et l'utilisation de tPA.

Zhang et collaborateurs ont montré dans un modèle embolique (injection d'un embole au niveau de l'ACI) une diminution de la taille de l'infarctus chez des rats traités précocement (à une heure après l'occlusion) avec rtPA intra veineux (débuté à une heure après l'occlusion modelé embole) mais pas de différence de l'incidence de la TH ni du volume de la TH microscopique (pétéchiale). Il n'a pas été trouvé de différence dans l'incidence et volume de la TH en cas d'administration précoce 1 h après l'avec entre les animaux perfusés avec solution saline ou tPA (Figure 45) (Zhang et al., 1998).

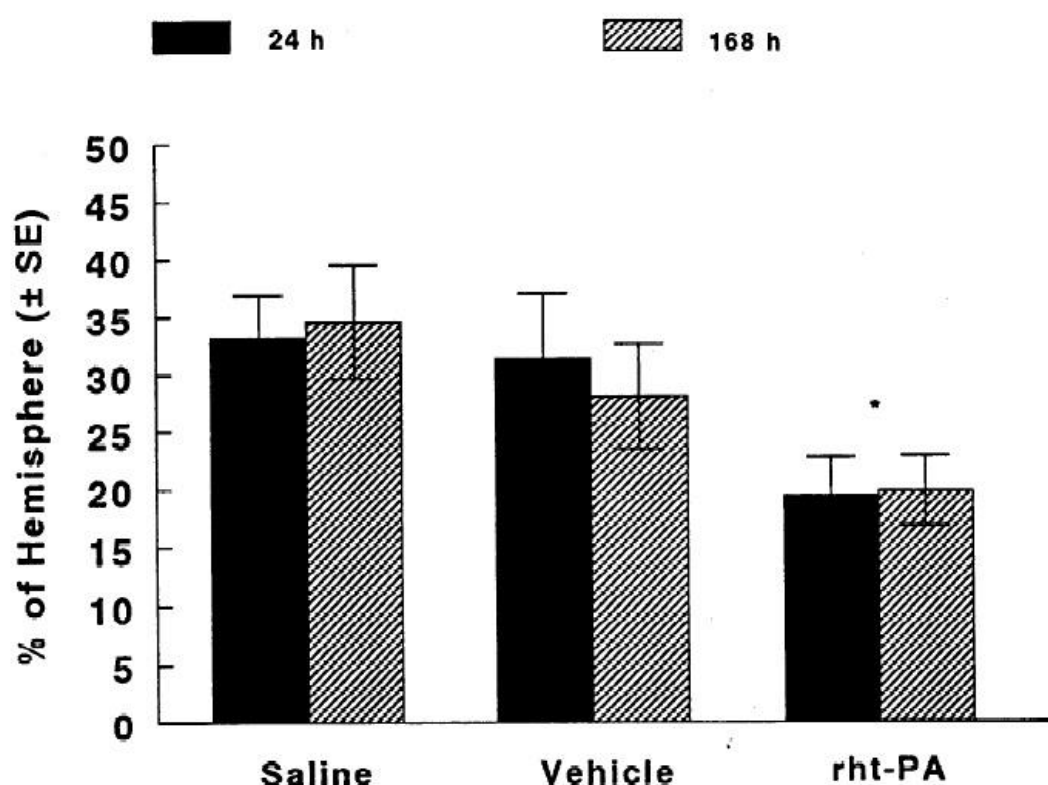


Figure 45. Volume de l'infarctus dans un modèle de reperfusion par rtPA. Si la reperfusion est précoce n'y a pas de différence significative entre la taille de l'ischémie. Il existe une réduction significative dans le volume de la lésion entre le groupe saline et le groupe rhtPA. Vehicle – groupe contrôle. D'après Zhang et al., 1998.

Chez des rats avec modèles thrombo-emboliques d'AVC, il a été montré, sur des analyses histologiques, une TH chez des animaux traité avec tPA 6 heures après l'infarctus en 50% de cas, avec une augmentation de l'inflammation (leucocytes

polynucléaire). En cas d'utilisation rapide ou précoce (inférieure à 2 heures) il n'y avait pas de TH (Kano et al., 2000).

Sur un modèle de rats avec ischémie par occlusion avec filament et reperfusion entre 1 et 6 heures, l'incidence de la TH était de 55,7% sans traitement par tPA et de 72,5% en cas d'utilisation de tPA. L'incidence augmente dans le temps et avec la durée de l'occlusion (Figure 46). La TH était pétéchiiale ou confluyente et intéressé surtout l'aire préoptique et le striatum (86%) mais aussi les zones corticale (Fagan et al., 2003).

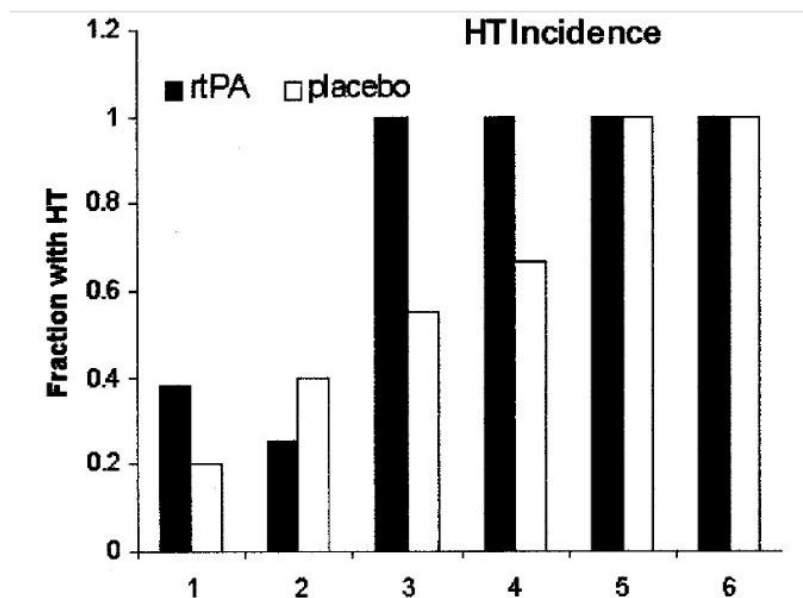


Figure 46. Incidence de la TH dans un modèle d'occlusion transitoire de l'ACM chez le rat. L'incidence augmente significativement avec la durée de l'occlusion. HT – transformation hémorragique (TH). D'après Fagan et al., 2003

En conclusion dans les modèles animaux le risque de TH augment avec la durée de l'occlusion, le moment de l'évaluation et l'utilisation d'une thérapie thrombolytique.

2.3 L'Accident vasculaire cérébral hémorragique

2.3.1 Généralités

Les hémorragies cérébrales ou les hémorragies intraparenchymateuses primaires représentent 6,5 à 19,6% de cas d'AVC (Feigin et al., 2003). Il s'agit d'une pathologie grave avec une survie à un an d'environ 40% et de 24% à 10 ans. Elles ont une incidence de 24,2 /100000 /patients / an. Une entité à part est représentée par les hémorragies sous arachnoïdiennes (HSA) (van Asch et al., 2010 ; Gross et al., 2019). Les hémorragies cérébrales parenchymateuses sont sou classifié en hémorragie primaires et secondaires. Les hémorragies primaires ont comme cause principale l'angiopathie hypertensive ou l'angiopathie amyloïde. Les hémorragies secondaires sont liées à des coagulopathies ou des causes macroscopiques comme les ruptures de malformation vasculaire artério-veineuse (MAV), cavernomes, anévrismes mycotiques, thromboses veineuses, maladie de Moya Moya, vascularites, rarement lésion tumorales cérébrales ou transformation hémorragique d'un infarctus (Gross et al., 2019).

La prise en charge globales des hémorragies cérébrales comporte le contrôle de la tension artérielle, la correction des troubles de la coagulation, une prise en charge en unités neurovasculaires et l'identification de possibles étiologies secondaires. Une prise en charge chirurgicale est recommandée pour l'hydrocéphalie et certaines hémorragies cérébelleuses. Dans les autres cas d'hémorragies primitives la prise en charge chirurgicale elle reste débattue ((Gross et al., 2019).

2.3.1.1 Les AVC hémorragiques

Représentent environ 15% des AVC en Europe et 30 % ou plus dans la population chinoise ou asiatique

L'hémorragie cérébrale peut être classifié fonction de sa localisation (lobaire, profonde, intraventriculaire ou combinée- mixte) ou fonction de son étiologie (souvent hypertensive, angiopathie amyloïde, malformation vasculaire artério-veineuse).

5 % des AVC correspondent à une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA). Environ 75% des HSA sont due à une rupture d'un anévrisme cérébral, 20% n'ont pas de cause (au moins la moitié est lié à une hémorragie idiopathique péri mésencéphalique). Le

reste est dû à la rupture malformation artério venues cérébrale ou médullaires, fistules dures.

Les hémorragies intraparenchymateuses primitives

Les hémorragies intraparenchymateuses primitives ont comme principal facteur de risque l'hypertension artérielle. L'HTA va déterminer des modifications dégénératives au niveau des petites artérols perforantes en diminuant leur compliance. Cette atteinte est plus importante au niveau des structures profondes, incluant les ganglions de la base, le thalamus, le tronc cérébral ou le cervelet (O'Donnell et al., 2010, Sacco et al., 2009).

Une étude de 2015 a montré un risque annuel de resaignement de 7,8% pour les hémorragies lobaires et 3,4% pour les hémorragies non lobaires (Biffi et al., 2015).

L'angiopathie amyloïde est un facteur de risque Independent pour les hémorragies lobaires et apparaît suite aux dépôts de β -amyloïdes surtout au niveau cortical. Les hémorragies intraparenchymateuses en rapport avec une angiopathie amyloïde présentent un risque de récurrence et évolution vers un syndrome dementiel plus élevé que les hémorragie hypertensives (Moulin et al., 2016).

Les hémorragies intracérébrales secondaire

Apparaissent secondaire à une coagulopathie, rupture d'une malformation artério-veineuse (MAV), thromboses veineuse ou rupture d'un cavernome un anévrisme, fistule dure ou une vascularite (Haji et al., 2014).

Les malformations vasculaires qui peuvent produire un hématome intraparenchymateux sont les MAV, les fistules dures artério-veineuse et les cavernomes.

Les MAV présentent un nidus avec des vaisseaux dysplasies et un shunt direct dans le système veineux. Quand le shunt se situe au niveau dure on parle de fistule dure artério-veineuses.

Les MAV ont une prévalence de 0,01% et un risque de rupture d'environ 2% par an qui monte à 4% en cas de rupture et jusqu'à 6% dans la première année après la rupture. Le risque augmente en cas de saignement, présence d'un drainage veineux profond, localisation profonde de la MAV ou la présence d'un anévrisme d'hyperdébit associé (Friedlander et al., 2007 ; Gross et al., 2013).

Les fistules durales représentent environ 10 à 15% des toutes les malformations vasculaires. En cas de drainage veineux cortical sans saignement le risque d'hémorragie annuelle est de 3% et le risque augmente à 46% en cas de saignement (Gross et al., 2018).

Les cavernomes cérébraux sont des malformations des vaisseaux contiguës et dysplasiques à faible débit avec un risque de saignement de 0,4 à 0,6% par an, pour les formes cavernomes sporadique. Le risque augmente pour les localisations profondes, tronc cérébral ou thalamus, ou en cas de saignement préalable (Taslimi et al., 2016).

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA)

L'hémorragie sous-arachnoïdienne est une hémorragie brutale dans l'espace sous-arachnoïdien et représente 5% des AVC. La cause la plus fréquente d'hémorragie spontanée est la rupture d'un anévrisme cérébral qui est retrouvé dans 85% des cas (Macdonald et al., 2016).

L'incidence de l'HSA varie entre 8 et 9,5/100000 habitants / an, avec des pays comme la Finlande et le Japon où l'incidence est plus élevée (Finlande 19 cas/ 100 000 habitants /an) et Japon (22 cas/ 100 000 habitants /an) (de Rooji et al., 2007).

85% des HAS sont anévrismales et le reste péri-mésencéphaliques idiopathiques ou rupture de MAV. Une hémorragie anévrismale peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente entre 50 et 60 ans

Les symptômes comprennent une céphalée aigue et un déficit neurologique qui peut aller jusqu'au coma ou au décès, en fonction de l'importance de l'hémorragie initiale. Un vasospasme secondaire (provoquant une ischémie cérébrale focale), et une hydrocéphalie (causant des céphalées persistantes et une obnubilation) sont fréquents.

Le diagnostic repose sur la TDM ou l'IRM; si la neuro-imagerie est normale, le diagnostic repose sur l'analyse du LCR. Le traitement repose sur des mesures de support et des mesures d'exclusion anévrismale neurochirurgicales ou endovasculaires, de préférence pratiquées dans un centre spécialisé dans la prise en charge globale des accidents vasculaires cérébraux.

Physiopathologie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

L'anévrisme sacculaire est une lésion acquise qui apparaît à la bifurcation des grandes artères du polygone de Willis (loi La Place). Il se développe suite au stress

hémodynamique induit qui va dégénérer la tunique élastique interne et la perte de la tunique moyenne (Macdonald et al., 2016).

La lésion cérébrale après une HSA apparaît en 2 phases. Une phase précoce avec la dégradation du patient avec une ischémie transitoire globale et effet toxique du sang sous arachnoïdian et o une destruction de la matière cérébrale. Dans 5% des cas existe un saignement dans l'espace sous dural (Fujii et al., 2013).

La présence de sang dans l'espace sous-arachnoïdien entraîne une augmentation de la pression intracrânienne pendant des jours ou quelques semaines. Le vasospasme secondaire peut entraîner une ischémie cérébrale focale; environ 25% des patients développent des signes d'un accident vasculaire cérébral ischémique. L'œdème cérébral est maximal et le risque de vasospasme et d'infarctus secondaire (appelé cerveau en colère) est au plus haut entre 72 heures et 10 jours. Une hydrocéphalie aiguë secondaire est également fréquente. En dehors de l'atteinte neurologiques la HAS peut produire des complications systémiques avec une atteinte neuro-cardiogénique, œdème pulmonaire, hyperglycémie et des troubles hydroélectrolytiques. Le mécanisme est lié à une activation du système sympathique, libération des catécholamine, activation hormonale et une réaction inflammatoire (Chen et al., 2014).

Les **anévrismes** sont exclus pour réduire le risque de récurrence hémorragique. Des coils (spires endovasculaires largables) et ou stents peuvent être insérées lors de l'angiographie pour occlure l'anévrisme. Par ailleurs, si l'anévrisme est accessible, une chirurgie pour "clipper" l'anévrisme peut être effectuée, en particulier chez les patients qui ont un hématome évacuable.

La thrombophlébite cérébrale

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) sont considérées comme une affection rare d'AVC qui représente environ 0,5-1% de tous les AVC avec une incidence entre 1,32 et 2,78 1,57/100000/ an. L'âge moyen est de 32,9 ans et y a un ratio homme / femme 2/3 (Coutinho et al., 2012, Ferro et al., 2019).

Il existe des facteurs de risque généraux des thromboses veineuses, mais de nombreuses affections ont été associées aux TVC, les atteintes cancéreuses ou inflammatoires étant les plus fréquentes. Une TVC peut compliquer une maladie générale comme le lupus, un syndrome des antiphospholipides, la maladie de Behcet ou la maladie de Crohn. La grossesse reste une cause fréquente de TVC, en particulier

dans les pays en voie de développement, du fait de l'importance des infections et de la déshydratation. La proportion des TVC durant la grossesse et le post-partum représente 5 à 20% de l'ensemble des TVC, le risque augmentant dans les 6 premiers semaines en postpartum (Silvis et al., 2019).

La symptomatologie clinique varie aussi en fonction de la topographie de la thrombose veineuse et, dans certains cas, la TVC peut avoir une présentation inhabituelle. L'IRM cérébrale est la méthode de référence pour le diagnostic de TVC et permet la visualisation du thrombus veineux et le suivi de son évolution ; elle est également plus sensible que le scanner pour détecter l'œdème cérébral et les infarctus veineux.

Le traitement des TVC inclue le traitement du processus thrombotique par anticoagulation, traitement étiologique et symptomatique. La recommandation est de réaliser un traitement est l'héparine fractionne ou héparine de bas poids moléculaire en phase aigüe (Qureshi et al., 2017). Dans un second temps est réalisé un relais par des antivitamine K pour une durée entre 3 et 12 mois voir plus en cas des patients avec des anomalies génétiques (déficience en protéines C, S ou antithrombine) ou anomalies secondaire (syndrome antiphospholipides ou cancer) (Ferro et al., 2019).

Le traitement endovasculaire n'a pas fait ses preuves dans cette pathologie. En cas d'œdème cérébral massif suite à un infarctus hémorragique une craniectomie décompressive peut être envisagée, souvent avec un meilleur pronostic que dans les AVC ischémiques (Ferro et al., 2019, Godemans et al., 2017).

2.3.2 La CD dans d'autres types d'AVC chez l'homme

2.3.3 La CD dans les hémorragies cérébrales

Dans la pathologie vasculaire hémorragique des craniectomies ont été réalisé avec des résultats discutables dans les œdèmes cérébraux post ruptures anévrismales avec hémorragie méningée (Otani et al., Smith et al., 2002) ou après la rupture des malformations vasculaires cérébrales complexes. La CD reste aussi une solution thérapeutique pour les œdèmes cérébraux en cas de thrombophlébite cérébrale.

2.3.3.1 La CD dans les hématomes intracérébraux primaires (HIP)

Les résultats de la craniotomie et de la craniectomie décompressive dans les HIP sont débattus et très controversés.

Puisque le traitement médical avec une diminution de la tension artérielle en dessous de 140 mmHg, l'administration de l'acide tranexamique ou facteur recombiné VII n'ont pas amélioré le pronostic fonctionnel, plusieurs équipes ont analysé le bénéfice de la chirurgie dans la prise en charge de hémorragies spontanées (de Oliveira et al., 2020). Les premières études randomisées ont comparé la chirurgie d'évacuation d'hématome versus un traitement médical classique. En 1961 Mc Kisson et collaborateurs ont réalisés une des premières études randomisées sur 180 patients qui n'a pas permis de montrer un bénéfice d'une évacuation chirurgicale de l'hématome (Mc Kisson et al., 1961).

STICH I est une des principales études randomisées multicentrique qui a analysé de l'évacuation chirurgicale de l'hématome primaire versus un traitement médical. L'étude a inclus 1033 patients et à son tour n'a pas montré un vrai bénéfice fonctionnel en faveur de la chirurgie. Un petit bénéfice a cependant été retrouvé dans un sous-groupe des patients avec hématome superficiel (bénéfice de 8%) (Mendelow et al., 2005).

Devant ces résultats la même équipe a réalisé et publié 8 ans plus tard une nouvelle étude multicentrique STICH II sur 601 patients avec des hématomes superficiels et une chirurgie d'évacuation précoce. La chirurgie n'a pas montré un bénéfice en faveur d'un traitement médical en termes de pronostic fonctionnel et mortalité (Mendelow et al., 2013).

Plusieurs études ont aussi analysé le bénéfice de l'évacuation d'hématome primitifs par technique endoscopique, microchirurgie ou stéréotaxique, sans montrer un bénéfice notable (de Oliveira 2020).

En 2012 est apparue une des premières études qui analyse l'intérêt de la CD sans évacuation d'hématome dans les HIP. Dans cette étude a été montré une diminution de la mortalité et un léger bénéfice de la CD en faveur du traitement médical, cependant la cohorte était petite (12 patients) (Fung et al., 2012).

Yao et collaborateurs ont fait une méta-analyse sur 8 études de craniectomie décompressive dans les hématomes spontanés primaires et a montré un bénéfice fonctionnel dans un certain sous-groupe et une diminution de la mortalité, mais les auteurs proposent une analyse plus approfondie (Yao et al., 2018). Dans cette étude

il a été retrouvé un bénéfice de diminution de l'évolution défavorable si la CD était associée à une évacuation de l'hématome versus le groupe évacuation d'hématome simple mais ça reste très débattue.

Une autre étude rétrospective a pu montrer un bénéfice de la CD pour des hématomes spontanés avec un score de Glasgow entre 12 et 15 et détérioration clinique, volume de l'hématome de 20-70 ml avec effet de masse et âge inférieur à 60 ans. Dans le groupe thérapie médicale 72,1% des patients avaient une mauvaise évolution alors que dans le groupe thérapie chirurgicale CD il y avait 37,2%. Il y avait également une diminution de la mortalité dans le groupe CD (16,3% vs 51,2%). Les 2 groupes avaient un taux similaire des complications (Figure 47) (Gindersleeve et al., 2019).

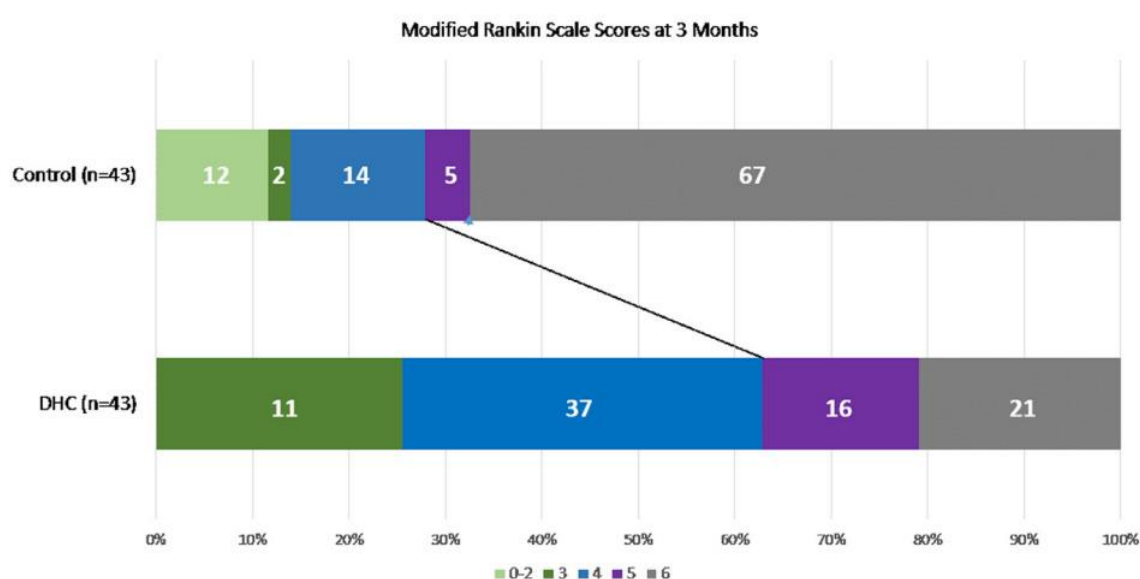


Figure 47. Evaluation de la CD dans les hématomes intracérébraux primitifs. Devenir fonctionnel après CD et traitement médical. Il y a plus des patients dans le groupe traitement médical avec un pronostic fonctionnel défavorable (score Rankin 4-6) que dans le groupe CD. D'après Gindersleeve et al., 2019.

L'étude de Hegde apparue en 2020 n'a pas été retrouvé de bénéfice du point de vue fonctionnel entre l'évacuation de l'hématome et une CD versus une craniotomie classique. L'étude a été menée sur 4 ans et a comparé 54 patients avec CD plus une

évacuation d'hématome versus 78 patients qui ont bénéficié d'une thérapie chirurgicale classique. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 4 ans. Le score de Rankin était similaire à la sortie et à 3 mois (Hegde et al., 2020).

Devant ces résultats controversés l'équipe de Berne a lancé une nouvelle étude multicentrique randomisée (SWITCH) qui compare le bénéfice d'une CD versus un traitement médical. L'étude va inclure des patients avec des hémorragie profondes (thalamus ou noyaux gris et extension ventriculaire, lobaire ou sous-arachnoïdienne) (SWITCH trial, NCT02258919).

2.3.3.2 La CD dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes

La CD peut être réalisée d'une façon primaire pour des hématomes ou œdèmes après un clippage d'un anévrisme rompu ou secondaires à une HTIC réfractaire pour un œdème diffus et/ou une ischémie cérébrale retardée.

Plusieurs publications ont analysé les bénéfices de la CD dans les HSA. En général cette technique est surtout discutée dans les formes graves de HSA. Les premières études étaient rétrospectives sur des petites cohortes et ont montré que la CD peut avoir des bons résultats chez des patients graves avec un hématome compressif (Otani et al., 2008).

Smith et al a montré dans un des premiers travaux un intérêt de la CD dans une sous-catégorie des patients avec gros hématome sylvien. Il y avait 8 patients ayant bénéficié d'une CD, une large majorité ont présenté une bonne évolution (Smith et al., 2002).

En 2007 Schirmer et al a montré un bénéfice de la CD en 16 patients avec HTIC réfractaire même en absence d'hématome compressif, la moitié ayant été traité par voir endovasculaire (Schirmer et al., 2007).

10 ans plus tard dans une méta-analyse, Alotaibi n'a pas trouvé de bénéfice significatif de la craniectomie décompressive en analysant 15 études et 407 patients. Dans cette méta-analyse seulement 3 études ont présentées un groupe contrôle. Il n'a pas été trouvé de bénéfice fonctionnel pour les patients avec CD à 3 et 12 mois. Les résultats étaient similaires par rapport aux groupes contrôle. Parmi les études analysées sans groupe de contrôle il a été trouvé une diminution du pronostic grave (Rankin 4-5) en cas de CD précoce (47,5%) par rapport à une CD tardive (74%). A 3 mois il y avait une

diminution de la mortalité chez les patients qui ont eu une CD, mais le taux de mortalité était similaire à 12 mois (Alotaibi et al., 2017).

2.3.3.3 La CD dans la rupture de MAV

La CD représente une option thérapeutique en cas d'hypertension intracrânienne sévère. Le nombre de cas sont limités mais la solution est proposée chez des enfants pour contrôler l'hypertension intracrânienne et une prise en charge ultérieure de la MAV. La procédure comporte un taux des complications similaires que les CD réalisée pour d'autre pathologies (Takeuchi et al., 2015 ; LoPresti et al., 2020).

2.3.3.4 La CD dans les thrombophlébites cérébrales

Le bénéfice de la CD dans des thrombophlébites cérébrales semble bon, même si le niveau de preuve reste faible. De cas isolés avec évolution favorable en cas d'œdème ou ramollissent hémorragique avec effet de masse ont été publié avec bons résultats (Avanali et al., 2019 ; Gioti et al., 2019).

2.3.4 La CD dans des modèles d'hémorragie cérébrale

2.3.4.1 Modelés animaux d'hémorragie cérébrale

Afin de mieux comprendre les mécanismes étiologiques et thérapeutiques de cette pathologie divers modèles animaux ont été développé. Les modèles les plus utilisé est l'injection du sang autologue dans le striatum (Rynkowski et al., 2008) ou d'une collagénase chez le rongeur (Rosenberg et al., 1990).

Modèle d'hémorragie cérébrale avec injection du sang autologue

C'est un modèle très efficace pour produire une hémorragie cérébrale et est utilisé surtout chez le rat. Les désavantages sont une rupture avec inondation ventriculaire ou une HSA. En général le sang est prélevé au niveau de la queue de l'animal. L'avantage est que la méthode est reproductible et l'évolution est semblable aux hémorragies cérébrales chez l'homme. Le modelé est utilisé pour étudier la physiopathologie de ces hématomes et l'œdème cérébral, spécialement dans les études de long terme (Rynkowski et al., 2008).

Modèle de collagénase

Le modèle collagénase utilise une enzyme protéolytique injectée au niveau du striatum du rongeur. Suite à l'injection la collagénase va produire une rupture de la lame basale des vaisseaux avec une extravasation du sang dans les tissus. L'enzyme produit aussi une dissolution de la matrice extracellulaire, une ouverture de la BHE (Rosenberg et al., 1990 ; MacLellan et al., 2010).

Impact de la CD dans les HIP

La CD a montré un bénéfice dans des modèles des rats avec hémorragie cérébrale (injection de sang autologue au niveau des ganglions basaux) en diminuant la mortalité et améliorant le score neurologique et du comportement (Marinkovic et al., 2009).

Dans un modèle d'hémorragie cérébrale induite par collagénase la CD a produit une diminution de la mortalité précoce et tardive. Dans cette étude il n'a pas été trouvé d'influence pour le volume de la lésion hémorragique et la CD n'influence pas le score neurologique. Les nombre de neurones caspase 3 positifs (cellules apoptotiques) étaient plus élevés en la périphérie de l'hématome chez les animaux avec CD (Omary et al., 2013).

2.3.4.2 Modèles animaux d'hémorragie sous arachnoïdienne

Les modèles animaux utilisées pour une hémorragie sous arachnoïdienne sont l'injection directe du sang dans les espaces sous arachnoïdiens ou la perforation endovasculaire d'un vaisseau du polygone de Willis (Hashimoto et al., 1984, Leclerc et al., 2018).

L'injection du sang autologue

Est la méthode la plus utilisée dans les modèles de HSA non anévrysmale en utilisant de cadres de stéréotaxie. L'injection est réalisée au niveau de la grande citerne ou la citerne pré chiasmatique, ensuite le sang va diffuser d'une façon particulière fonction du site d'injection. Dans le cas d'une injection dans la citerne pré chiasmatique le sang est localisé autour de la circulation antérieure et dans le cas d'une injection dans la grande citerne le sang est localisé au niveau de vaisseau de la circulation postérieure (Hashimoto et al., 1984, Leclerc et al., 2018).

Modèles de CD dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne

Le bénéfice de la CD chez des souris avec hémorragie sous-arachnoïdiennes (HSA) a été étudié par Buhler et collaborateurs en 2015. Ils ont étudié l'effet de la CD dans des modèles de souris C57BL/6. L'HSA a été induite par perforation endovasculaire avec un mono filament 5.0 au niveau du cercle de Willis. Il a été réalisé une craniectomie de 4x8mm du côté de la lésion. La CD a majoré le risque de resaignement, a produit des hémorragies plus graves et a altéré le pronostic. La CD a pu réduire la pression intracrânienne dans cette étude, mais n'a pas apporté de bénéfices concernant l'hypoperfusion post hémorragique (Figure 48) (Buhler et al., 2015). Dans ce modèle animal d'hémorragie méningée, comme chez l'homme, il n'a pas été prouvé un bénéfice fonctionnel clair de la craniectomie.

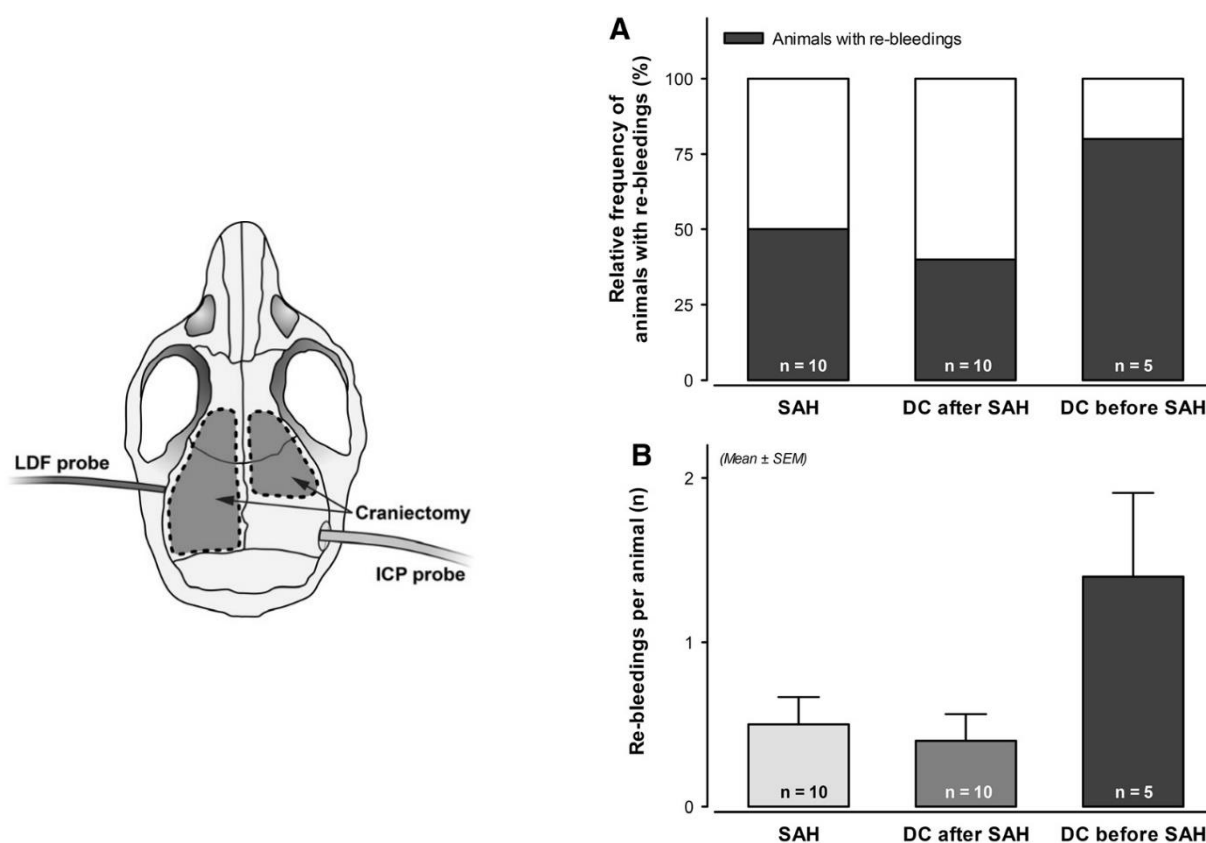


Figure 48. La craniectomie décompressive dans un modèle d'HSA. A gauche schéma de CD dans un modèle de HSA. A droite : **(A)** L'incidence de resaignement (re-bleeding). Les souris dans le groupe CD avant HSA présentaient un taux plus élevé de resaignement que les souris dans le groupe CD après HSA ou le groupe HSA sans CD. **(B)** Les souris avec CD avant HSA présentaient un taux plus élevé de resaignement. La CD chez la souris. DC craniectomie décompressive. LDF probe – sonde laser, ICP probe – sonde de PIC D'après Buhler et al. 2015.

3 La craniectomie décompressive dans les traumatismes crâniens

En dehors de la pathologie neurovasculaire, la CD est fréquemment utilisée dans la prise en charge de traumatismes crâniens graves. La craniectomie décompressive dans le traumatisme crâniens représente une des premières indications décrites dans la littérature médicale (Kocher 1901).

3.1 Traumatismes crâniens généralités

3.1.1 Historique

Les premières mentions écrites de traumatismes datent d'il y a environ 5000 ans en Egypte. Plus récemment, Sir George James Guthrie a réalisé une description détaillée de traumatismes crâniens en 1842. Il a démontré la nécessité d'une évacuation chirurgicale pour les processus compressifs intracrâniens comme les hématomes épiduraux.

3.1.2 Incidence

Le traumatisme crânien (TC) est une pathologie fréquente avec environ 1,365 million d'admission par an aux États Unis. En Europe, l'incidence annuelle des TC est estimée à 235/100 000 habitants. Dans une large étude (Brazinova et al., 2021) il a été trouvé une variabilité en fonction des pays avec une incidence de 47.3–849 pour 100,000 habitants/ an.

L'âge moyen de traumatisés est de 26,7–44,5 ans avec une fréquence plus élevée chez l'homme (55–80%). On retrouve des pics d'incidence chez les jeunes enfants < 5 ans, chez les jeunes adultes (15-25 ans) et les personnes âgées (> 75 ans). Les causes majeures de traumatismes crâniens sont les chutes (52,5 %) les Accidents de la Voie Publique (AVP) (26,3 %) et les agressions (14,2 %) Le nombre de décès liés aux traumatismes crâniens est de 52 000 morts/an (Azouvi et al., 2017; Faul et al., 2010).

3.1.3 Classification

Les principales classifications des traumatismes crâniens se basent sur le score clinique de Glasgow et sur la durée de l'amnésie post traumatique. Le score de Glasgow (GCS) a été développé par Teasdale and Jennett en 1974, afin de permettre l'évaluation et la classification des traumatismes crâniens selon l'état de conscience et la profondeur du coma. Ce score est divisé en trois parties, la réponse motrice, verbale et oculaire. Après addition de chaque item, le score maximal est de 15 et le minimum est de 3. Il est recommandé d'évaluer la réponse motrice après une stimulation douloureuse par un pincement axillaire antérieur ou bien un appui sur le lit unguéal à l'aide d'un stylo. En cas d'asymétrie motrice, la meilleure réponse doit être considérée pour la notation. Enfin, la notation de la réponse oculaire lors de présence d'un œdème périorbitaire bilatérale doit être de 1 à 6 (Teasdale et al., 1974).

Selon l'échelle de Glasgow, nous pouvons classer le traumatisme crânien en trois niveaux :

- mineur si $GCS \geq 13$;
- modéré si GCS entre 9 et 12 ;
- sévère si $GCS \leq$ ou égale à 8.

Une classification plus ancienne se base sur la durée de l'amnésie posttraumatique et considère le trauma léger si la durée de l'amnésie était inférieure à une heure, modérée entre 1 et 24 heures et sévère entre 1 et 7 jours. 70 -80% des traumas sont en général légers ou mineurs et 10 -20% sont de modérée à sévères (Azouvi et al., 2017).

3.1.4 Physiopathologie du traumatisme crânien

La physiopathologie de traumatismes crâniens est complexe et comporte des lésions cérébrales focales et diffuses.

Les lésions primaires incluent les contusions cérébrales, les fractures et les hématomes. Les hématomes intracrâniens peuvent avoir une localisation extra ou épidurale, sous-durale et intraparenchymateuses. En général les lésions primaires apparaissent aussitôt après le choc alors que les lésions secondaires se développent dans les heures qui suivent le choc initial. Ces lésions sont diagnostiquées avec les moyens modernes d'imagerie médicale, scanner de première intention ou IRM cérébrale.

Les lésions secondaires apparaissent dans les minutes ou heures qui suivent les lésions initiales. Elles consistent dans une cascade moléculaire chimique et inflammatoire qui peut être responsable des lésions cérébrales importantes. Cette cascade comporte une dépolarisation neuronale, la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate et l'aspartate qui vont produire une augmentation de l'entrée de Calcium au niveau intra cellulaire. A son tour le Calcium va activer une série d'enzymes comme les caspases et les radicaux libres qui produisent une destruction cellulaire et un œdème cytotoxique. La dégradation neuronale est associée à une réponse inflammatoire avec destruction neuronale et rupture de la BHE et un œdème cérébral vasogénique (Galgano et al., 2017).

3.1.5 Prise en charge de traumatisés crâniens

Comporte la prise en charge urgente sur le lieu du traumatisme et une prise en charge aux urgences. Elle est basée sur les recommandations de l'Advanced Trauma Life Support (ATLS), et comporte des mesures pour stabiliser les principaux constats vitales respiratoires et circulatoires, un examen neurologique et la prévention de l'hypothermie (Vella et al., 2017).

Les processus expansifs et certaines fractures enfoncées (ouvertes) peuvent nécessiter une prise en charge neurochirurgicale rapide.

Une prise en charge chirurgicale est recommandée pour les hématomes extra-duraux avec un score de Glasgow inférieur à 9, une épaisseur qui dépasse 15 mm et une déviation de la ligne médiane dépassant 5 mm ou un déficit neurologique focal.

Une évacuation chirurgicale est également recommandée pour les hématomes sous duraux qui dépassent 1 cm d'épaisseur et une déviation de la ligne médiane au-delà de 5 mm.

Les patients avec contusions hémorragiques ou hématomes posttraumatiques intra cérébraux, score de Glasgow entre 6 et 8 et volume de contusion supérieur à 20 cm³, déviation de la ligne médiane de minimum 5 mm, compression ou affaissement des citernes de la base du crâne doivent être considérés pour une indication d'évacuation chirurgicale. Les études montrent une diminution de la mortalité si l'évacuation est réalisée dans les 4 premières heures après le traumatisme. L'étude STITCH a comparé l'évolution à 6 mois chez des patients avec une hémorragie

intraparenchymateux post traumatique avec évacuation précoce (moins de 12 heures) versus traitement médical et a montré un bénéfice chez les patients opérés précocement (Mendelow et al., 2015).

Tout traumatisé crânien grave doit avoir un monitoring de sa pression intracrânienne, grâce notamment à la pose d'un capteur de PIC.

Le but de la neuro-réanimation est ensuite de contrôler la PIC, car en cas d'HTIC sévère cela peut entraîner des lésions ischémiques secondaires (Bullock et al., 2007).

Le contrôle de l'HTIC repose sur une élévation de la tête à 30 degrés, l'osmothérapie, hyperventilation, la prophylaxie anticonvulsivante, le coma barbiturique et l'hypothermie (Galgano et al., 2017).

L'élévation de la tête a des effets sur le déplacement du LCR du compartiment intracrânien et l'amélioration du flux veineux (Feldmann et al., 1992).

L'hyperventilation va produire une diminution de la pression artérielle du CO₂ (PaCO₂), qui à son tour va produire une vasoconstriction. Elle est utilisée ponctuellement dans la prise en charge (Grubb et al., 1994).

La prophylaxie anti-comitiale est utilisée en général pendant une semaine pour prévenir une épilepsie précoce (Torbic et al., 2013).

La thérapie hyperosmolaire par Mannitol ou sérum salé hypertonique est utilisée en bolus ou en perfusion et améliore la rhéologie et le FSC (flux sanguin cérébral). Il existe aussi un effet osmotique. (Burke et al., 1981).

La sédation profonde a comme but une diminution des demandes métaboliques cérébrales et est surtout utilisée en cas d'hypertension intracrânienne réfractaire. Les médicaments le plus utilisés sont les benzodiazépines comme le midazolam ou les barbituriques comme le pentobarbital, les médicaments étant titrés pour avoir une suppression des ondes à l'EEG (Galgano et al., 2017).

L'hypothermie est également utilisée afin de diminuer le stress oxydatif et pour diminuer le métabolisme cérébral (Bayr et al., 2009).

3.2 La craniectomie décompressive dans le traumatisme crânien grave chez l'homme

Dans les traumatismes crâniens graves, la CD est une option thérapeutique chez des patients avec un œdème cérébral diffus entraînant une hypertension intracrânienne réfractaire à la thérapie médicamenteuse maximale.

Les premières publications de CD dans le trauma crâniens sont apparues au début des années 70 avec une description des 2 techniques majeures dans des séries de patients (Kjelberg et al., 1971, Ransohoff et al., 1971).

En 1976 Cooper et al ont recommandé la CD pour les patients sans atteinte du tronc cérébral et avec une détérioration en rapport avec un œdème cérébral ou hématome sous dural. Dans ce rapport le taux de survie était de 40%, 28% des patients retournant à leur état de base (Cooper et al., 1976).

14 ans plus tard apparaît une des premières études prospectives qui analyse 37 patients jeunes de moins de 40 ans, où les auteurs ont réalisés 19 CD bi-frontales et 18 héli-craniectomies. 5 (13.5%) patients sont décédés, 3 (8.1%) étaient dans un état végétatif et les autres patients avaient une « récupération complète ». Ils concluent que le meilleur facteur pronostic est le score de Glasgow initial supérieur à 7 (Gaab et al., 1990).

A la fin des années 1990 plusieurs auteurs ont confirmé le rôle positif de la craniectomie décompressive et de la duroplastie dans la prise en charge de traumatisme crânien grave. Polin et al ont confirmé que le timing d'une intervention de décompression a un impact sur le contrôle de la pression intracrânienne. Le score de Glasgow supérieur à 6 et un jeune âge était de facteurs de bon pronostic (Polin et al., 1997).

Une autre analyse prospective a été réalisée par Guerra et collaborateurs, incluait 57 patients avec traumatisme crânien grave dont 38 qui ont eu une CD pour un œdème diffus sans lésion focale et 17 ont eu une CD comme seconde procédure suite au développement d'un œdème cérébral après l'évacuation d'un hématome compressif. Il n'y avait pas de différence significative au niveau du bon pronostic GOS 4-5 entre les 2 groupes. La mortalité globale était de 19%. Cette étude a le mérite d'être une de première à avoir comparé la CD au traitement médical maximal et montrait un bénéfice

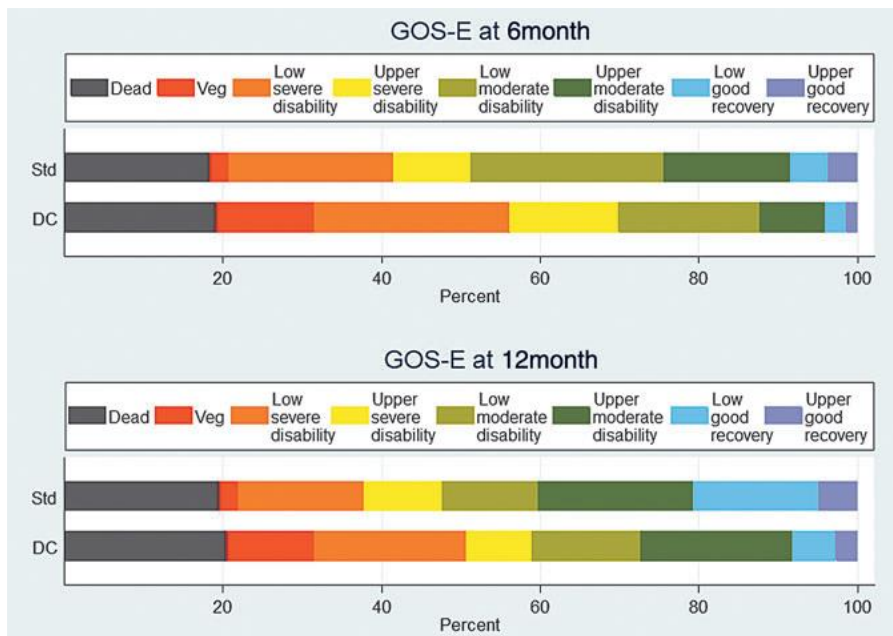
de la chirurgie. La chirurgie s'est avérée sûre, avec une mortalité inférieure et peu des complications par rapport à des traitements moins invasifs (Guerra et al., 1999).

Munch et collaborateurs ont montré dans une autre étude que le score de GCS inférieur à 8 ou l'âge au-dessus de 50 ans était prédictif d'une mauvaise évolution. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 49 patients. Dans cette étude il a été trouvé 33% de mortalité, 14% état végétatifs et 22 % bonne évolution. L'étude a montré que la CD diminue la déviation de la ligne médiane, mais n'a pas montré un bénéfice sur le plan évolution, qui était favorable dans 41% de cas (Munch et al., 2000).

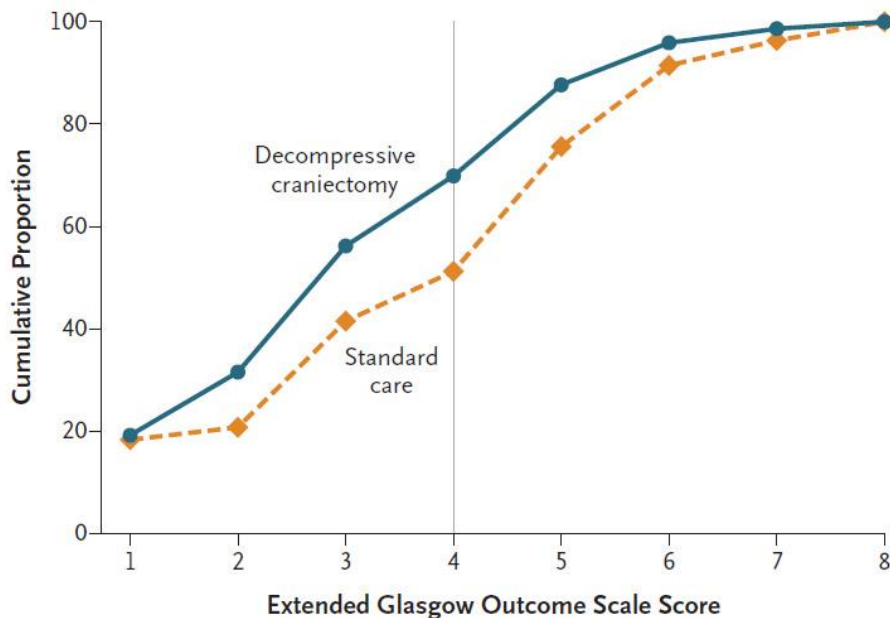
Chez des enfants une étude randomisée (Taylor et al., 2001) a pu montrer le bénéfice d'une CD précoce. La CD était réalisée en moyenne à 19.2 h (range 7.3–29.3 h) après le traumatisme. Dans cette étude les enfants traités avec une CD précoce et traitement médical avaient une réduction de la PIC, et un meilleur devenir fonctionnel en comparaison que les enfants traités avec traitement médical.

En 2012 Bor Seng Shu a analysé 33 études et 479 patients. Les auteurs ont pu montrer que la CD diminue la pression intracrânienne (PIC) et majeure la pression de perfusion cérébrale (Bor Seng Shu et al., 2012)

Au début des années 2010 apparaissent les premières études randomisées de puissance adaptée (Cooper et al., 2011). Il a été comparé craniectomie décompressive bifronto-temporo-pariétale avec un traitement médical maximal. Les patients étaient inclus (dans les 72 heures après le traumatisme) si la PIC était supérieure à 20 mmHg pendant plus de 15 minutes. 155 patients ont été inclus, 73 dans le groupe CD et 82 dans le groupe traitement médical. Les patients ayant bénéficié d'une CD ont eu une diminution de temps avec une PIC au-dessus de la normale, moins d'intervention correctives de l'HTIC et moins de temps en réanimation. Cependant concernant le critère de jugement principal, le devenir fonctionnel, celui-ci était moins bon que dans le bras traitement médical. Le taux de décès était similaire (19,18%) (Figure 49) (Cooper et al, DECRA 2011).



A



B.

Figure 49 Résultats de l'étude DECRA. **(A)** Devenir fonctionnel des 155 patients inclus dans l'étude DECRA à 6 et 12 mois selon le Glasgow Outcome Scale-Extended (GOS-E). Les patients dans le groupe CD ont un moins bon pronostic neurologique. DC - craniectomie décompressive, Standard care - traitement médical standard. **(B)** Pourcentage de patients et résultats fonctionnels (GOS). D'après Cooper et al, étude Decra, 2011.

Les centres participants ont utilisé une CD bilatérale bi-fronto-temporo-pariétale, et une ouverture durale sans ligature du sinus longitudinal. Un taux global d'évolution défavorable était de 70% dans le groupe CD et 51% dans le groupe traitement médical.

En se basant sur cette étude une CD bifrontale chez des patients présentant une HTIC modérée n'est donc pas recommandé.

Un second essai a été réalisé en Angleterre, le RESCUEicp trial qui est une des principales études randomisées de traumatisme crânien grave. 408 patients avec traumatisme crânien grave ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient une PIC supérieure à 25 mmHg pendant plus d'une heure, soit une HTIC beaucoup plus marqué que dans le DECRA trial. 202 patients étaient randomisés dans le groupe chirurgical CD et 196 patients dans le groupe de traitement médical. L'étude a permis une CD bifronto-temporo-pariétale ou CD uni latérale, contrairement à l'étude DECRA qui a recruté des patients avec une CD bifronto-temporo-pariétale.

Le critère de jugement principal était le GOS-E. A 6 mois le groupe des patients avec CD avait une diminution de la mortalité, une majoration des états végétatifs, et moins de handicap sévère que le groupe du traitement médical. A 12 mois la proportion de patient avec un GOS au-dessus de 4 (évolution favorable) était plus élevé dans le groupe CD mais au prix d'une augmentation du nombre de patients en état végétatif ou avec un handicap sévère (13.4% versus 3.9%)(Figure 50) (Hutchinson et al., 2016). En se basant sur cette étude, la réalisation d'une CD en cas d'HTIC réfractaire semble donc une alternative acceptable.

Plusieurs méta-analyses ont ensuite compilé ces résultats (Honeybuhl et al., 2013; Bor Seng et al., 2012; Wang et al., 2015; Lu et al., 2019). Honeybuhl et collaborateurs ont analysé 364 patients dans 4 études randomisés et ont conclu que la CD n'augmente ni le nombre des patients avec une évolution favorable ni le nombre des patients avec évolution défavorable (Glasgow Outcome Scale GOS 2,3). La conclusion était que les données étaient moins robustes que dans une indication de CD pour un AVC malin (Honeybuhl et al., 2013).

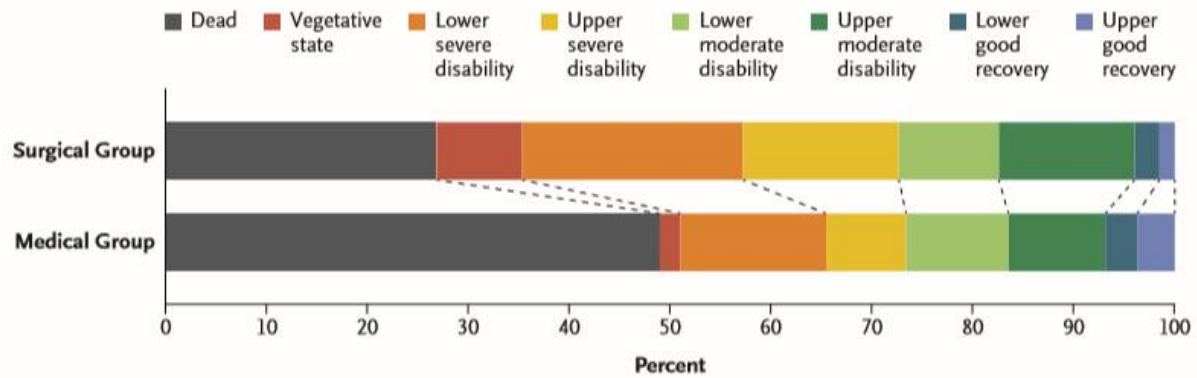
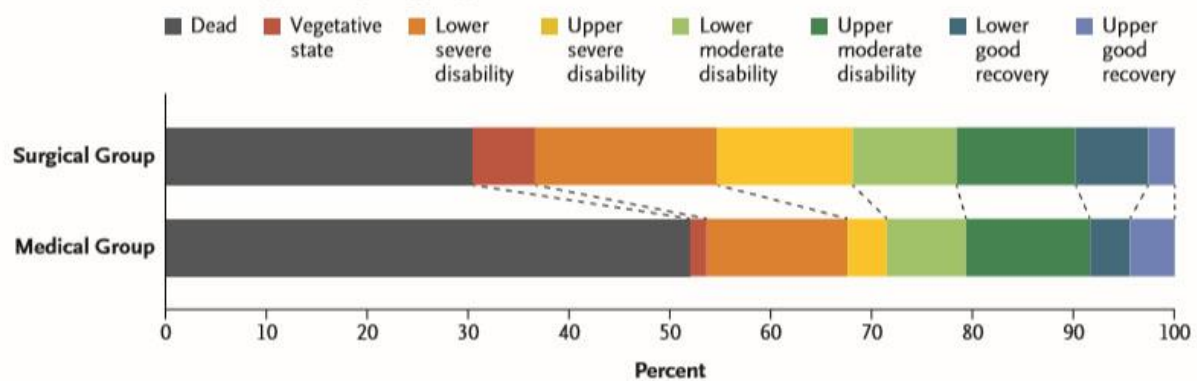
A GOS-E Results at 6 Mo (primary end point)**B GOS-E Results at 12 Mo (secondary end point)**

Figure 50. Résultats du RESCUEicp trial comparant la CD et le traitement médical maximal en cas d'HTIC réfractaire dans des traumatismes crâniens graves. La CD permet une augmentation de la probabilité d'avoir un devenir neurologique acceptable. D'après Hutchinson et al., 2016 .

Wang et al a pu montrer que les patients avec CD et trauma crânien grave présentait une diminution de la PIC et avaient une durée d'hospitalisation plus courte ainsi qu'une diminution non significative de la mortalité (Wang et al., 2015).

Dans une autre méta-analyse récente, les résultats étaient similaires, la DC diminue la mortalité, la PIC et la durée d'hospitalisation, mais augmente le nombre des patients avec évolution défavorable (Lu et al 2019).

3.3 La CD dans la recherche préclinique dans des modèles de traumatismes crâniens

3.3.1 Les modèles de traumatisme crânien dans la recherche animale

Il existe plusieurs modèles expérimentaux de trauma crânien, ou le traumatisme peut être induit par différents mécanismes, comme un pendule, un impacteur, la chute de poids ou une explosion. Les modèles sont classifiés en modèles avec traumatisme focal, diffus ou sans impact, pas d'accélération -décélération (Tucker et al., 2021 ; Petersen et al., 2021)).

Les modèles avec un impact focal sont à leur tour divisés en modèle de percussion fluïdique, modèle du poids et le modèle d'impact cortical contrôlé (Petersen et al., 2021).

Le modèle de percussion fluïdique (ou FPI pour fluid percussion injury). La percussion fluïdique se fait par un pendule qui vient frapper un piston rempli d'eau, ce qui génère un courant de pression au contact du cerveau de l'animal (Cernak 2005, Petersen 2021).

Le modèle d'impact cortical contrôlé (ou CCI pour controlled cortical impact). L'impact est cette fois-ci réalisé à l'aide d'un impacteur pneumatique ou électromagnétique directement sur la dure-mère. Le modèle peut entraîner un hématome, une contusion, une hémorragie sous arachnoïdienne et de l'œdème, une rupture de la BHE voire même un coma suite à la déformation du cortex. Les dommages cérébraux peuvent s'étendre à l'hippocampe et au thalamus (Hall et al., 2005). Le gros avantage de ce modèle est sa reproductibilité et le contrôle des paramètres de l'impact ainsi que la possibilité d'étudier des lésions dans différentes zones cérébrales (Friess et al., 2015).

Le modèle du poids (ou weight-drop model). Ce modèle consiste à exposer le crâne (ou le cerveau directement) à un poids lâché librement au-dessus de la zone à impacter. L'inconvénient principal de ce modèle est la grande variabilité dans la sévérité de la blessure, mais il est facile à produire, peu coûteux, et reproduit bien les cas cliniques (Morales 2005, Marmarou et al., 1994).

Le modèle mimant une pénétration d'objets balistiques (ou PBBI pour penetrating ballistic-like brain injury). Ce modèle va créer une cavité dans le cerveau, d'une taille

supérieure à la taille du projectile. Cette technique peut causer des dommages de la matière grise et de la matière blanche, des hématomes, des crises d'épilepsie, des dépressions corticales envahissantes et une activation de l'inflammasome (Petersen et al., 2021, Lee et al., 2018).

Le modèle d'explosion (ou blast injury). Ce modèle consiste à placer l'animal dans un tube fermé à une extrémité, et d'induire un choc via une explosion ou une surpression d'air au niveau de cette extrémité. L'onde de choc produit des dommages axonaux diffus, l'apparition d'œdèmes cérébraux, de l'hyperémie et des vasospasmes ainsi qu'une augmentation de la pression intracrânienne (Guley NH, et al., 2016)

3.3.2 La craniectomie décompressive dans des modèles de traumatisme crânien

Les premières études des CD dans la recherche animale ont utilisé des chats et datent des années 1965. Les auteurs ont pu montrer dans ces modèles avec CD et trauma crânien induit (par une spatule) l'apparition d'un œdème cérébral, qui était aggravé par l'hypertension artérielle induite par la norépinephrine. Les auteurs ont conclu que l'œdème cérébral lié à une extravasation des fluides, était essentiellement extracellulaire au niveau cortical et sous-cortical (Figure 51) (Schutta et al., 1965).

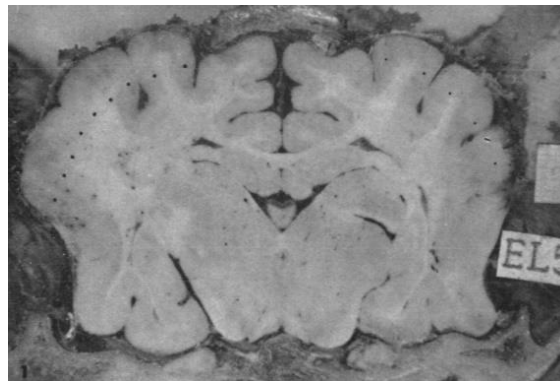


Figure 51. Section coronale d'un cerveau d'animal lésé avec un œdème qui apparaît en réponse à une majoration de la pression sanguine. D'après Schutta et al., 1965.

Les études sur l'animal se sont intéressées à l'impact de la CD sur l'œdème cérébral, les paramètres physiologiques comme le FSC ainsi que l'association de la CD à hypothermie.

En 1979 Cooper et collaborateurs ont réalisé des CD chez 5 chiens après avoir réalisé une lésion de cryogénique – lésion induite par un cryoprobe à -110° . Ils ont observé une majoration 7 x plus importante de l'œdème chez les animaux craniectomisés (Cooper et al., 1979).

Dans des modèles des chats avec trauma crânien contrôlé, étudiés en tomographie à positrons, il a été montré que la CD diminue le flux cérébral régional et le métabolisme de l'oxygène et du glucose en regard de la zone craniectomisée (Schaller et al., 2003). Depuis le début des années 2000 la majorité des travaux ont commencé à utiliser des rats ou des souris.

Shulyakov a utilisé la CD pour montrer un bénéfice de la dialyse corticale dans le contrôle de l'œdème chez des rats avec craniectomie décompressive et trauma induite par cryogénie. D'autres travaux ont montré que la CD va affecter l'expression de l'aquaporine 4 et diminuer l'œdème cérébral (Tomura et al., 2011).

Zweckberger et al ont montré aussi qu'une CD précoce diminue de 52% l'œdème après trauma chez des souris, elle évite les lésions secondaires et diminue la formation de l'œdème. L'expansion la plus importante de l'œdème était observée à 24 h du trauma (Figure 52) (Zweckberger et al., 2003, 2006).

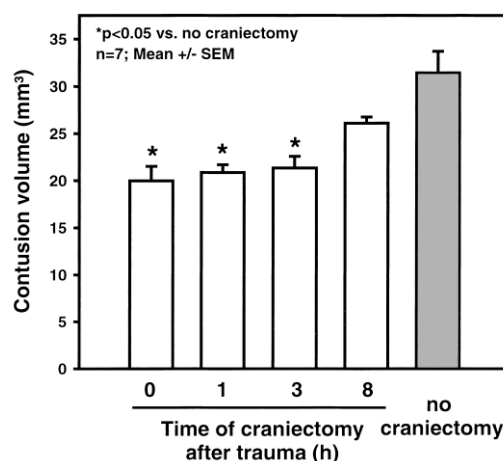


Figure 52. Impact de la CD sur le volume de la contusion. Les souris avec une CD précoce (1-3 heures après le traumatisme) présentent une diminution du volume de la contusion. D'après Zweckberger et al., 2006.

La CD a un effet bénéfique sur la PIC dans des modèles des souris et impact cortical contrôlé. Friess et al ont montré que la CD était associée à une réduction de la PIC et

de la lésion axonale autour de la contusion ainsi qu'une réduction de la lésion au niveau de la substance blanche (Friess et AL., 2015).

L'évaluation de l'effet de la CD dans des modèles de trauma crâniens graves a été réalisée aussi en vivo par des IRM et spectroscopie par IRM chez des rats avec un impact cortical contrôlé. Il a été réalisé une évaluation à 3 h, 1,2,3 et 7 jours en montrant une diminution du coefficient de diffusion, du volume de la contusion volume et du ratio lactate (Lac)/créatine (Cr) ratio ; et une augmentation du rapporte N-acetylaspartate (NAA)/Cr and choline (Cho)/C. La CD (diamètre de 5mm) diminue l'œdème et a un effet neuroprotecteur dans cette étude (Figure 53) (Tian et al., 2015).

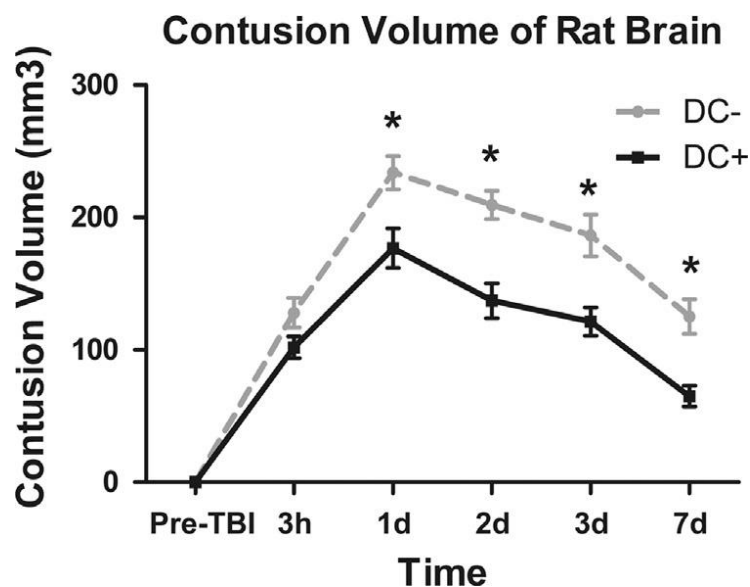


Figure 53. Schéma de l'évolution dans le temps (time) du volume de la contusion dans le cerveau de rat. La CD diminue le volume de la contusion à 1, 2 3 et 7 j après le trauma. CD – animaux sans CD, DC+ animaux avec CD. D'après Tian et al., 2015.

Inversement, Szczygliński et collaborateurs ont montré un effet délétère de la CD après des traumatismes crâniens induits, la dure-mère étant ouverte. Les animaux traités avec CD après le traumatisme avaient une majoration de l'œdème et une transformation hémorragique de la contusion et une aggravation de l'état fonctionnel (Szczygliński et al., 2016).

Un effet bénéfique de la CD a été évalué dans des modèles animaux de traumatisme crânien chez des souris saines ou avec hypothermie associée. Il y avait un effet

bénéfique de la CD sur la réduction de la PIC et diminution des lésions axonales (Figure 52) (Tian et al., 2013, Szczygielski et al., 2017 : 2018 ; Allahtavakoli et al., 2014).

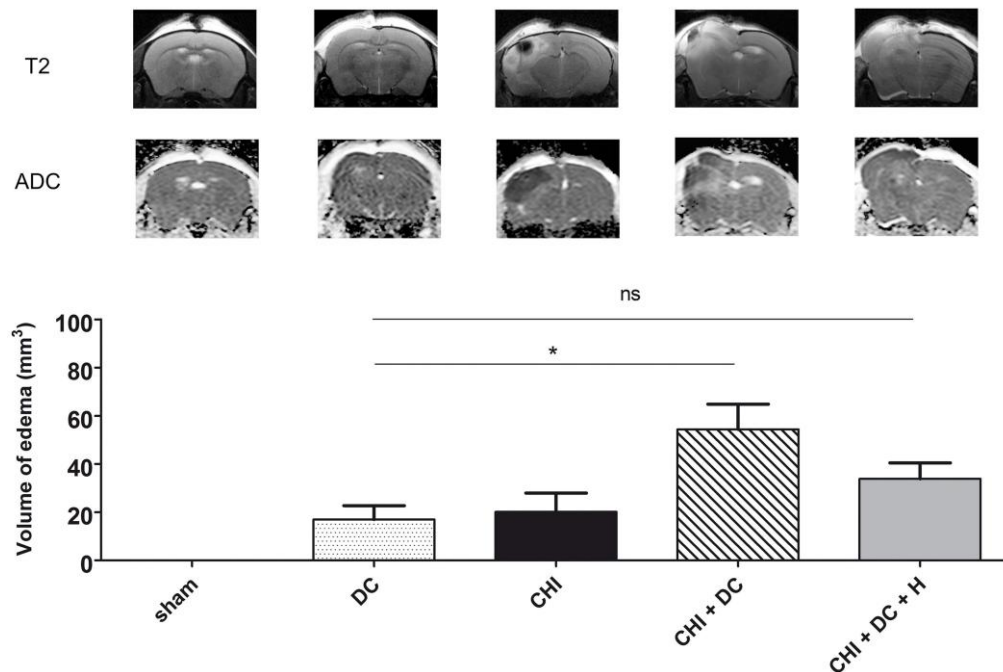


Figure 54. Analyse de la lésion cérébrale et de l'œdème dans un modèle de traumatisme crânien. En haut images IRM pondérées T2 et diffusion (ADC) 24 heures après traumatisme. Le volume de l'œdème plus important est retrouvé dans le groupe Trauma + CD. En bas l'histogramme montre une analyse quantitative ADC en regard de l'œdème. DC - craniectomie décompressive, H - hypothermie. D'après Szczygielski et al. 2018.

L'effet bénéfique de la CD associée à l'hypothermie apparaît par l'intermédiaire de l'aquaporine 4 qui intervienne au début de la formation de l'œdème cérébral après une CD (Figure 54) (Szczygielski et al., 2018).

Enfin, de façon intéressante, dans un modèle de rats avec traumatisme par impact cortical contrôlé, il a été montré que la cranioplastie précoce après la CD améliore le score neurologique. Dans ce modèle la craniectomie avait une dimension de 5x10 mm avec la dure-mère laissée intacte (Figure 55) (Andrews et al 2020).

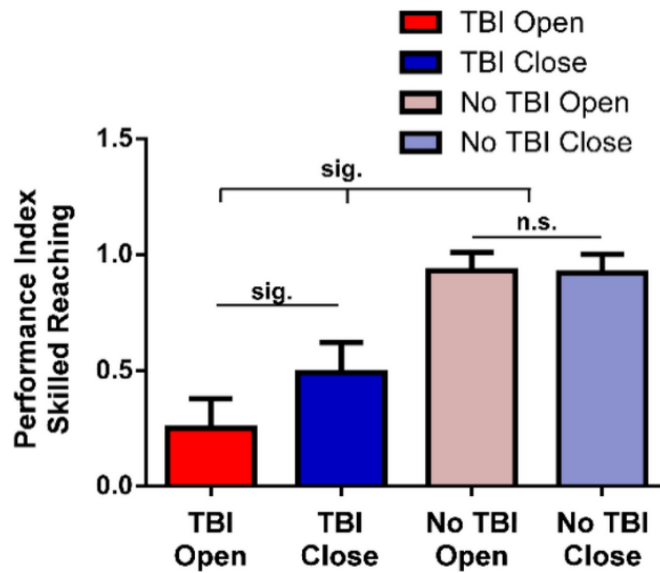


Figure 55. Histogramme de l'évaluation neurologique dans un modèle de traumatisme crânien chez le rat. Les animaux avec une cranioplastie (CP) précoce ont une amélioration des performances neurologiques comparatif aux animaux avec CD. Le traumatisme a altéré les performances sur 16 semaines comparatives. TBI open, close traumatisme crânien crane ouvert avec CD et close avec CP. Performance index Skilled Reaching – index d'évaluation de performance motrices. D'après Andrews et al., 2020.

Globalement les études montrent un effet bénéfique de la CD sur la pression intracrânienne et sur l'œdème dans des modèles d'animaux avec un traumatisme crânien.

4 Physiologie du liquide cérébro-spinal. Système glymphatique et l'impact de la craniectomie décompressive

4.1 Généralités

Dans le système nerveux central environ 60-68% du contenu de l'eau est situé au niveau intracellulaire, 32-40% occupant le compartiment extracellulaire. Ce compartiment extracellulaire est sous divisé dans l'espace interstitiel qui représente environ 12-20% du volume cérébral et le liquide cérébro-spinal (LCS) qui représente environ 10% du volume intracrânien d'eau.

Dans la représentation classique de la physiologie du LCS, celui-ci est produit au niveau des plexus choroïdes des ventricules (80-90%). Il sort au niveau des trous de Luschka et de Magendie, circule autour de l'encéphale et de la moelle pour être ensuite résorbée en grand partie au niveau des villosités arachnoïdiennes cérébrales situées à la proximité des grands sinus veineux cérébraux.

Le volume chez un adulte est entre 150 et 160 ml LCR. Les cellules épithéliales autour des capillaires constituent une barrière entre le LCS et le sang qui donne un contrôle sélectif de solutés et régule la composition de LCS. Environ 10-20% de la production de LCS est produit via le flux à travers la barrière hémato-encéphalique formées par les cellules endothéliales situées autour des capillaires). Le liquide interstitiel est produit par la sécrétion à travers la barrière hémato encéphalique et remplit l'espace extracellulaire entre les neurones au niveau du parenchyme cérébrales (Bothwell et al., 2019).

Embryologie

Les plexus choroïdes apparaissent vers le 41^e jour dans le quatrième ventricule. L'épithélium des plexus, en continuité avec l'épendyme, dérive du tube neural. L'axe leptoméningé est dérivé du mésenchyme para-axial.

Les villosités arachnoïdiennes, principal site de résorption du LCR, se développent aux dépens de la paroi des sinus veineux endocrâniens et apparaissent vers la 39ème semaine.

A partir de la 26ème semaine, des veines cérébrales se dilatent à leur abouchement dans le sinus sagittal supérieur. À la 35ème semaine, les villosités se constituent : l'endothélium recouvert d'un stroma arachnoïdien, fait hernie dans la lumière du sinus à travers un défaut de la paroi dure-mérienne. Le développement de villosités continue jusqu'à l'âge de 18 mois environ (Sakka et al., 2011).

La sécrétion choroïdienne du liquide cébrospinal

Celle-ci suit deux étapes. La première est une filtration passive du plasma des capillaires choroïdiens vers le secteur interstitiel choroïdien selon le gradient de pression. La deuxième s'effectue du secteur interstitiel vers la lumière ventriculaire à travers l'épithélium choroïdien. Elle fait intervenir l'anhydrase carbonique et les transports ioniques transmembranaires.

La force motrice de la production du LCS est fournie par la pompe Na^+/K^+ ATPase, fortement exprimée au pôle luminal des cellules de l'épithélium des plexus choroïdes (cEPC) (Sakka et al., 2011). Le transport des ions Na^+ au travers de la membrane basolatérale reste mal connu. Il pourrait dépendre de pompes $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ de type NCBE ou NCBn2 (Damkier et al., 2013). L'anhydrase carbonique cytoplasmique catalyse la formation des ions H^+ et HCO_3^- à partir de l'eau et du CO_2 . L'ion bicarbonate HCO_3^- est un acteur essentiel de la sécrétion du LCS par les plexus.

Le passage de l'eau est facilité au travers des cEPC par la présence d'AQP1 au pôle basolatéral et surtout au pôle luminal. Le transfert préférentiel du sang au LCS serait, quant à lui, conduit par une légère différence d'osmolalité (5 mosm) de part et d'autre de l'EPC. Une partie de l'eau pourrait passer par les espaces entre cellules (Damkier et al., 2013).

Le LCS contient des ions de Na^+ , Cl^- and HCO_3^- et en moindre quantité K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} . Certaines vitamines (ex : folate, AA, thiamine, pyridoxal monophosphates) et protéines arrivent du sang via un transport actif (leptine) ou sont synthétisés au niveau des plexus choroïdes puis ensuite transférés (ex : transthyrétine, insuline-like growth factor [IGF], brain-derived neurotrophic factor [BDNF]). Une quantité infime de protéines du plasma diffusent au niveau du LCS (albumine). Contrairement au plasma

(~7 g protéine/100 ml) le LCS ne contient que ~0.025 g protéine/100ml — surtout de l'albumine.

La concentration de Cl^- est ~12 mM plus enlevé au niveau du LCS, de même que la concentration de Mg^{2+} , AA et folates. Lors de la sécrétion du LCS au niveau des plexus, les molécules d'eau sont éliminées afin de maintenir l'osmolarité (Spector 2015).

La circulation du liquide cérébro-spinal

Le flux de LCS est un phénomène dynamique essentiellement sous la dépendance du rythme cardiaque et de la respiration (Vinje et al., 2019). La circulation s'effectue des sites de sécrétion aux sites de résorption selon un flux unidirectionnel rostro-caudal dans les cavités ventriculaires et un flux pluridirectionnel dans les espaces sous-arachnoïdiens (Sakka et al., 2011).

Il existe également une influence modère des cils des épendymocytes au niveau de la paroi des ventricules latéraux alors que les flux dans la partie centrale ventriculaire est principalement influencé par les mouvements de la paroi ventriculaire et les pulsations artérielles des plexus choroïdes (Sakka et al., 2011).

Le LCR est renouvelé 11X/jour chez des rats jeunes et 4X 24 h chez l'adulte humain sain (Johanson et al., 2004 ; 2008).

La résorption du LCS

Le liquide cérébro-spinal est essentiellement résorbé au niveau grands sinus veineux crâniens par les granulations arachnoïdiennes. Le concept classique l'homéostasie du LCS, le contenu moléculaire a une clearance via trois sites principaux : via les villosités arachnoïdiennes au niveau des sinus veineux, via la circulation lymphatique au niveau de la muqueuse nasale et les nerfs olfactifs et via les transporteurs et les récepteurs au niveau des sites apicaux des plexus choroïdes. Des études récentes utilisant des systèmes d'imagerie in vivo ont montré des traceurs moléculaires du LCS sont drainés au niveau de la circulation lymphatique méningée (Aspelund et al., 2015; Louveau et al., 2015),

Les villosités arachnoïdiennes

Les granulations arachnoïdiennes ont été décrites en 1705 par l'anatomiste Italien Antonio Pacchioni. Elles sont divisées en vili arachnoïdiens (microscopiques) et granulations arachnoïdienne (les corps des Pacchioni visibles à l'œil nu).

Elles représentent des invaginations en doigt de gant de l'espace sous-arachnoïdien au niveau du feuillet externe de l'arachnoïde dans la lumière du sinus veineux, recouvertes d'un endothélium à travers la dure-mère. Le concept classique est représenté par des canaux qui s'ouvrent dans la circulation sinusale si la pression du LCR est supérieure à la pression sinusale. Le gradient de pression nécessaire entre les espaces sous-arachnoïdiens et le sinus pour que le LCS soit résorbé est compris entre 3 et 5 mm Hg (Sakka et al., 2011).

Les villosités arachnoïdiennes rachidiennes

Les villosités arachnoïdiennes rachidiennes au contact du plexus veineux péri-dural, représentent une voie de résorption secondaire surtout au cours de l'effort. On les retrouve dans la gaine méningée des racines des nerfs spinaux où plusieurs types morphologiques coexistent : certaines traversent en partie, d'autres en totalité l'enveloppe durale, avec des surfaces d'échange différentes selon le degré de plicatures du feuillet arachnoïdien (Sakka et al., 2011).

Autres voies de résorption du LCS

Autres voies de résorption du liquide cérébro-spinal sont représentées par un drainage via le réseau lymphatique au niveau de la lame criblée de l'ethmoïde et des voies lymphatiques péri-veineuses autour du nerf optique II, trijumeaux, nerf vestibulaire ou les voies lymphatiques durales.

Une circulation outflow à travers la lame criblée de l'ethmoïde a été décrite de l'époque romaine par Galien qui a évoqué une purification de l'esprit des animaux via cette voie. Les premiers travaux scientifiques datent de Schwalbe 1869 ensuite des Key et Retzius 6 ans plus tard, qui ont montré la présence d'un traceur (bleu de Richardson) injecté au niveau de l'espace sous-dural (chez des lapins et chiens), au niveau de la muqueuse lymphatique nasale et des ganglions cervicaux profonds (Key et al., 1875). Les voies prises par le LCR sont les voies périneurales via les filets olfactifs qui arrivent au niveau des vaisseaux lymphatiques de la sous-muqueuse via le tissu interstitiel, via les voies péri-neurales de la muqueuse olfactive ou des voies lymphatiques directes

qui traversent la lame criblée et communiquent au niveau des espaces sous-arachnoïdiens.

Les canaux lymphatiques de la muqueuse olfactive se drainent ensuite dans les nœuds cervicaux le long de la voie jugulaire (Koroulakis et al., 2021). Chez le rongeur, la lame criblée est une zone majeure d'évacuation du LCR vers la lymphe (Iliff et al. 2013, Proulx, 2021). Un récessus de l'espace sous-arachnoïdien accompagne le nerf olfactif et le nerf optique (II) sur une partie de son trajet. Le LCS n'est pas directement pris en charge par un réseau lymphatique mais passe par l'interstitium du tissu conjonctif de l'orbite avant de rejoindre les canaux lymphatiques de la conjonctive et la voie submandibulaire (Proulx, 2021).

La cochlée (siège de l'appareil auditif situé dans l'oreille interne) est remplie de périlymphe, un liquide en communication avec le LCR via le périnèvre du nerf auditif (VIII). La périlymphe est drainée par le réseau lymphatique de l'oreille moyenne, lui-même aboutissant à la voie jugulaire (Proulx, 2021).

Le foramen jugulaire (trou déchiré postérieur) laisse passage à la veine jugulaire interne, mais aussi à trois nerfs crâniens : le glossopharyngien (IX), le vague (X) et l'accessoire (XI). Des expériences utilisant des traceurs suggèrent une communication avec les nœuds lymphatiques cervicaux profonds (Proulx, 2021).

Un passage de LCR se ferait par les récessus de l'espace sous-arachnoïdien entourant le départ des nerfs spinaux, le long desquels ont été identifiés des vaisseaux lymphatiques méningés (Antila et al., 2017).

La pression LCS, définie par la pression intracrânienne définie par la pression intracrânienne en en décubitus à plat, résulte d'un équilibre dynamique entre la sécrétion, la résorption et la résistance à l'écoulement du LCS (Sakka et al., 2011).

Elle peut se mesurer par un capteur optique de pression placé dans le parenchyme cérébral ou connecté aux espaces liquidiens par un drain lombaire ou un drain ventriculaire externe. Il existe aussi des méthodes non invasives reposent notamment sur l'interprétation des flux vasculaires par Echo-doppler. Une méthode en cours d'étude recueille l'activité électro physiologique des cellules ciliées externes.

Les valeurs physiologiques de la pression du liquide cébrospinal

Les valeurs physiologiques de la pression du LCS varient entre 10 et 15mmHg chez l'adulte, entre 3 et 4 mm Hg chez le nourrisson. Au-delà, il y a hypertension intracrânienne. La pression liquidienne dépend selon le pouls vasculaire, le cycle

respiratoire, la pression abdominale, la pression jugulaire, l'état d'éveil, l'activité physique et la position.

La régulation de la pression du liquide céébrospinal

La régulation de la pression du LCS se fait à tous les niveaux de l'hydrodynamique du LCS : sécrétion, circulation, résorption. L'augmentation de la pression intraventriculaire exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion choroïdienne en diminuant le gradient de pression à travers la barrière hémato-liquidienne et en diminuant la pression de perfusion cérébrale. Les neuropeptides (NAP et AVP) interviendraient (Sakka et al, 2011).

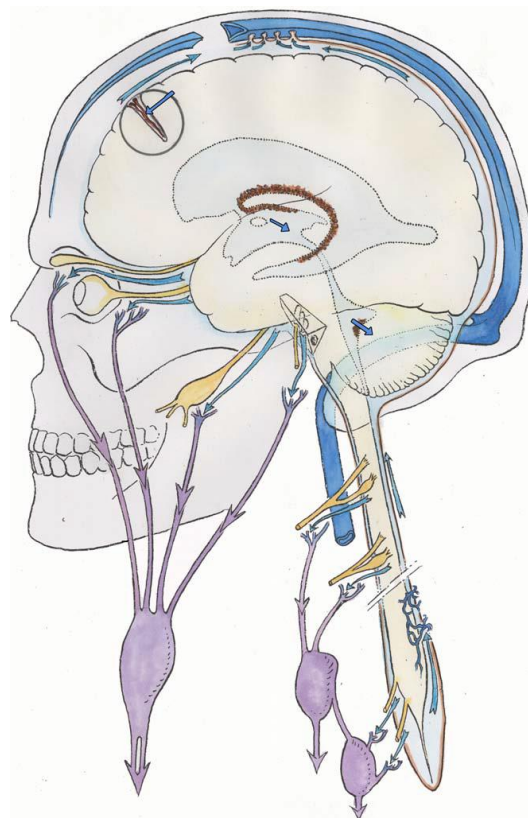


Figure 56. Schéma de la circulation du liquide céébrospinal. Le liquide céébrospinal est principalement sécrété par les plexus choroïdes et secondairement par le secteur interstitiel. Il circule dans les ventricules selon une direction rostro-caudale. Il circule aussi dans les espaces subarachnoïdiens crâniens et péri-médullaires. Dans les espaces subarachnoïdiens crâniens, le liquide céébrospinal circule vers les sites de résorption villositaire de la paroi des sinus veineux. Une partie est résorbée par la muqueuse olfactive et la gaine des nerfs crâniens (optique, trijumeau, paquet acoustico-facial) et gagne la circulation lymphatique. Dans les espaces subarachnoïdiens péri-médullaires, la partie du liquide céébrospinal résorbé par les plexus veineux et la gaine des nerfs spinaux rejoint le courant lymphatique, l'autre partie revient selon un courant caudo-rostral vers les espaces subarachnoïdiens crâniens. Le liquide céébrospinal est en relation avec le liquide interstitiel par l'intermédiaire des espaces liquidiens périvasculaires de Virchow-Robin. D'après Sakka et al., 2011.

Le flux du LCR au niveau ventriculaire est pulsatile, étant influencé par les pulsations cardio-respiratoires, et directionné aussi par le battement des cils des cellules épendymaires de la paroi ventriculaire (Faubel et al., 2016).

Les aquaporines ont un rôle dans la production du LCS qui a été largement étudié. Elles sont capables de transporter de l'eau, des ions et des solutés à travers la membrane cellulaire. Au niveau cérébral sont exprimées l'aquaporine 1, 4 et 9. L'aquaporine 1 et 4 sont essentiellement impliqués dans l'homéostasie de fluides cérébraux. L'aquaporine 4 est située principalement au niveau des pieds astrocytaires située à l'interface entre le cerveau et le cerveau et les compartiments liquidiens majeurs le BHE et BCSFB (au niveau des surfaces piales et épendymaire ; L'AQP 1 est essentiellement exprimée au niveau de la membrane apicale des plexus épithéliaux avec un rôle dans la sécrétion LCS (Tait et al., 2008 ; Bothwell et al., 2019).

4.2 Études de l'impact de la CD sur la physiologie cérébrale chez l'homme

Les études de CD chez l'homme sont réalisées en condition physiopathologiques notamment dans les 2 grandes axes pathologique, pathologie vasculaire ou trauma crânien grave (Amorim et al., 2014). Il n'est pas éthiquement possible de réaliser une craniectomie chez des patients sains.

En dehors de l'impact sur la circulation du liquide LCS et le devenir clinique des patients, des études ont évalué différents paramètres qui sont impliqués dans la physiologie ou physiopathologie cérébrale comme le flux sanguin, l'autorégulation, l'œdème ou des paramètres qui les évaluent. L'objectif est surtout de mieux optimiser les décisions thérapeutiques. La CD a pu diminuer la mortalité dans certains sous-groupes des patients et optimiser la réserve compensatoire pression intracrânienne – volume cérébral (Lazaridis et al., 2012).

Depuis le début des années 1990 il a été trouvé une relation entre la majoration du flux sanguin cérébro FSC 24 heures après la CD évalué par tomographie SPECT99m technetium-hexamethyl-propyleneamine oxime, et une amélioration du score neurologique. La région d'hyperperfusion en regard de la CD augmente dans la

première semaine chez des malades avec trauma grave et CD. Cette région diminue et disparaît à un mois de la chirurgie (Yamakami et al 1993).

Après une CD pour un accident vasculaire ischémique, il a été montré qu'une craniectomie réalisée pour un infarctus cérébral va entraîner une diminution de la pression intracrânienne par augmentation du volume intracrânien disponible, et donc une majoration de la perfusion cérébrale chez de patients craniectomisés, ainsi qu'une augmentation du volume sanguin cérébral dans la zone de pénombre. A la suite de la CD il y a une amélioration de la compliance cérébrale, et une augmentation de l'oxygénation du tissu cérébral en regard. Cette étude qui montre l'amélioration des paramètres hémodynamiques a été réalisée sur 27 patients avec infarctus sylvien malin en utilisant un scanner de perfusion (Figure 57) (Amorim et al., 2014).

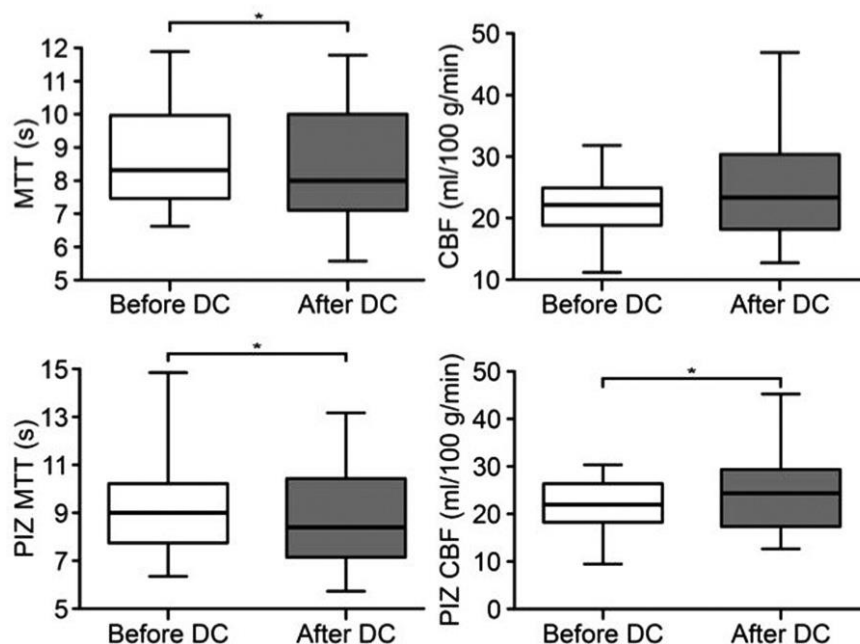


Figure 57. Modification hémodynamique du flux sanguin cérébral après une craniectomie décompressive réalisée pour un infarctus cérébral malin chez l'homme – évaluation par scanner de perfusion. MTT temps de transition moyen, CBF flux sanguin cérébral avant et après CD. En haut effet global, en bas effet dans la zone péri infarctus (PIZ). D'après Amorim et al., 2014.

Bor-Seing-Shu a également montré que suite à la CD il y a une amélioration de la compliance cérébrale, en majorant le volume d'expansion cérébrale et une augmentation de l'oxygénation du tissu cérébral en regard (Bor Seng-Shu et al., 2013; Hu et al., 2008). Cependant malgré une amélioration de la perfusion cérébrale lors de

la première semaine, les études réalisées à distance de la CD (entre 1 et 8 mois) ont montré un phénomène inversé avec une diminution de la perfusion cérébrale en regard de la craniectomie par rapport à l'hémisphère controlatéral (Wen et al., 2015 ; Yamakami et al., 1993).

En 2012 dans une méta-analyse il a été montré que la CD a un effet bénéfique dans la réduction de la PIC et une augmentation de la PPC (Bor Seng et al., 2012).

Suite à la CD pour un AVC malin et en utilisant un scanner de perfusion (6 heures avant et 12 heures après la CD), il a été observé une majoration du flux sanguin cérébral et du volume sanguin qui se verra dans la zone de pénombre. Ces changements sont apparus également dans l'hémisphère controlatéral. Il n'a pas été observé des modifications dans le temps moyen de transition. L'étude a été réalisée sur 16 patients avec AVC ischémique et CD décompressive (Figure 58) (Slotty et al., 2015).

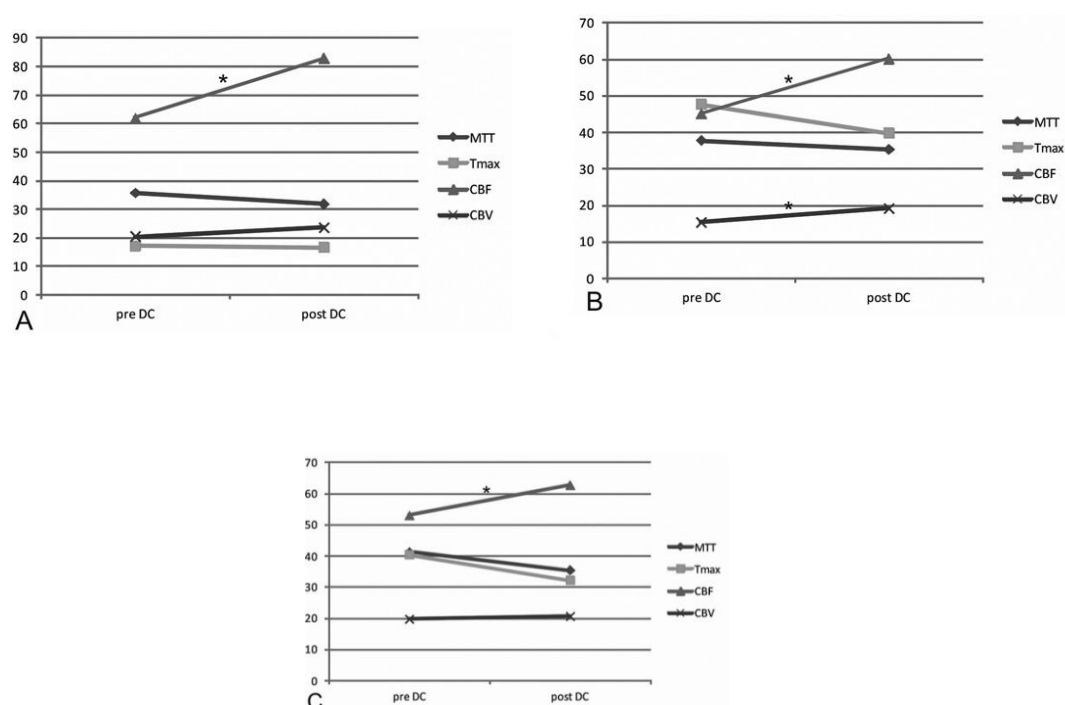


Figure 58. Valeurs des paramètres physiologiques de la circulation cérébrale évalués en scanner de perfusion : (A) dans l'hémisphère controlatéral, (B) dans la zone de pénombre, (C) dans l'hémisphère homolatérale. Après la CD est observé une majoration du flux sanguin cérébral et du volume sanguin dans la zone de pénombre MTT - temps de transition moyenne, T max -time to peak of the residue function, CBF -flux sanguin cérébral - cerebral blood flow, CBV - volume sanguin cérébral - cerebral blood volume. D'après Slotty et al., 2015.

L'étude de Bor Seng a concerné l'évaluation des traumatisés crâniens graves par doppler transcrânien et a montré une hétérogénéité entre différents paramètres

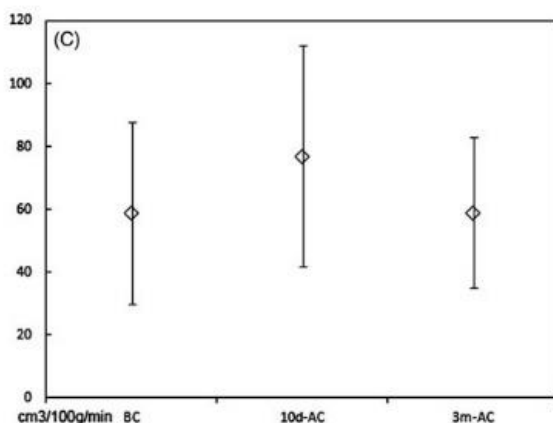
hémodynamiques chez des patients ayant eu une CD. La CD était efficace dans le traitement de l'oligohémie cérébrale. La même équipe a pu montrer une diminution de la PIC et une majoration de la pression de perfusion cérébrale (PPC) chez des patients avec HTIC réfractaire (Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG., et al., 2013)

Impact de la CD sur l'oxygénation cérébrale et métabolisme

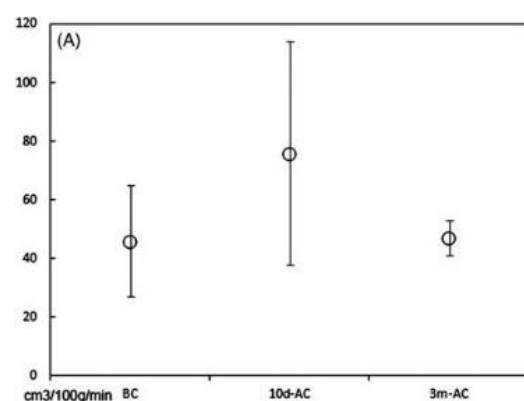
En dehors d'une diminution de la pression intracrânienne, la CD réalisée pour un œdème cérébral chez un traumatisé crânien grave, va produire une amélioration de la pression partielle de l'oxygène tissulaire cérébral (PtiO₂) et de la pression de perfusion cérébrale à 12 heures après une CD par rapport aux valeurs préopératoires. L'étude a été réalisée dans 10 patients avec HTIC réfractaire (après HSA, trauma ou infarctus cérébral main. La CD a amélioré la PIC et la PtiO₂ et la Pression de perfusion cérébrale (PPC) dans les 12 premières heures après la décompression par rapport aux valeurs préopératoires (Jaeger et al., 2003).

L'impact de la cranioplastie sur la physiologie cérébrale

Les études physiologiques chez l'homme ont concerné l'impact de la cranioplastie sur le fonctionnement cérébral. En dehors d'un effet protectif la cranioplastie a aussi un bénéfice fonctionnel au niveau cérébral. Le flux sanguin cérébral diminue avec le temps suite à cette procédure. Sur une étude avec un scanner de perfusion il a été montré que le flux sanguin cérébral (FSC) du côté de la décompression était diminué par rapport au côté controlatéral.



A



B

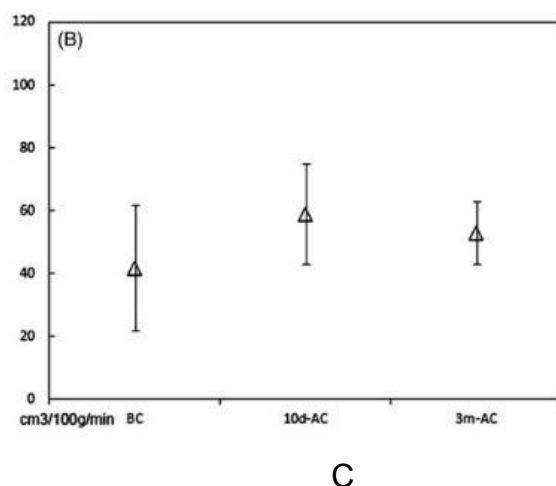


Figure 59. Evaluation du flux sanguin cérébral (FSC) avec un scanner cérébral de perfusion. Patients avec CD pour un traumatisme crânien sévère (BC- avant la CP, 10 d-AC - 10 jours après la cranioplastie (CP); 3m-AC - 3 mois après cranioplastie. **(A)** Evaluation du FSC au niveau du lobe pariétal du côté de la décompression **(B)** CBF modification au niveau du lobe occipital **(C)** FSG modification au niveau des noyaux gris. Il est remarqué du côté de l'hémisphère décomprimé, une majoration du FSC en phase aigüe après la CP, et diminution après 3 mois. D'après Wen et al., 2015.

Suite à la cranioplastie il y a une majoration du FSC dans la phase précoce (10 jours) et surtout à niveau des lobes pariétaux et occipitaux. Il existe aussi une majoration au niveau de l'hémisphère controlatéral. Le flux commence à diminuer après 3 mois de la procédure (Figure 59) (Wen et al., 2015).

4.3 La craniectomie décompressive et son impact sur la physiologie cérébrale chez l'animal

L'impact de la CD sur la pathologie cérébrale chez l'animal a été essentiellement étudié dans les mêmes pathologies ou il existe des indications de CD chez l'homme, comme le traumatisme crânien, l'accident vasculaire et l'hémorragie sous-arachnoïdienne. L'impact sur la physiologie cérébrale a été analysé dans divers modèles d'animaux avec ou sans problèmes pathologiques, afin de mieux comprendre les divers mécanismes de circulation du liquide cérébro-spinal, solutés ou la neuroinflammation.

Hatashita et collaborateurs ont étudiés des paramètres physiologie cérébraux chez des chats avec ou sans CD et une injection de solution saline au niveau de la grande citerne. Ils ont montré une réduction de la PIC chez des chats ayant e une CD, avec une diminution de la pression au niveau cortical par rapport au niveau sous cortical.



Dans ce modèle la CD n'a pas influencé le flux sanguin cérébral régional, la résistance vasculaire ni sur le contenu en eau cérébral en regard de la CD. La CD produisait une majoration de l'index pression volume et une majoration de la compliance cérébrale dans la région corticale (Figure 60) (Hatashita et al., 1987).

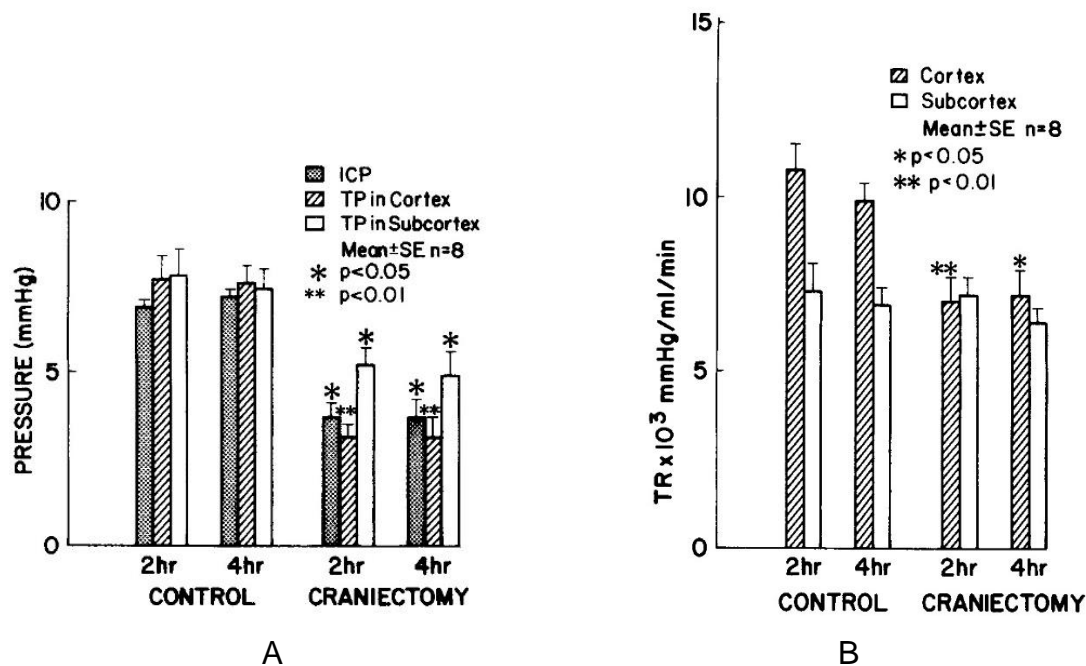


Figure 60. Impact de la CD sur la physiologie de la circulation cérébrale chez l'animal. **(A)** Histogrammes qui montre une diminution de la PIC et de la pression tissulaire (TP) chez les animaux avec CD **(B)** Histogramme montrant une diminution de la résistance tissulaire cérébrale (TR) chez les animaux avec une CD au niveau cortical et sous-cortical. D'après Hatashita et al. 1987

Dans un modèle de rats avec un poussé hypertensif, il a été montré que la CD augmente l'œdème cérébral. Le but était d'étudier le gradient de la pression hydrostatique comme facteur impliqué dans la constitution de l'œdème cérébral. Dans ce modèle l'œdème cérébral était induit par injection du sang autologue au niveau de l'ACI. (Umezavwa et al., 1993).

En 2003 Schaller et al a étudié l'effet physiologique de la CD dans des modèles des chats sains (n=3), sans traumatisme ou AVC. L'évaluation a été réalisée par tomographie par positrons (PET scan) à 2, 20 et 28 heures après la craniectomie, et la cranioplastie, et a montré une diminution du FSC d'environ 25-30% du côté de la CD et une majoration de la fraction d'extraction d'oxygène (Figure 61). Ces effets persistaient pendant 24 après la correction par cranioplastie (Schaller et al., 2003). Les auteurs ont expliqué ces effets par la différence de pression hydrostatique en

regard de la CD lié à une possible hypertension veineuse et vasospasme artériel induit par la chirurgie (Schaller et al., 2003).

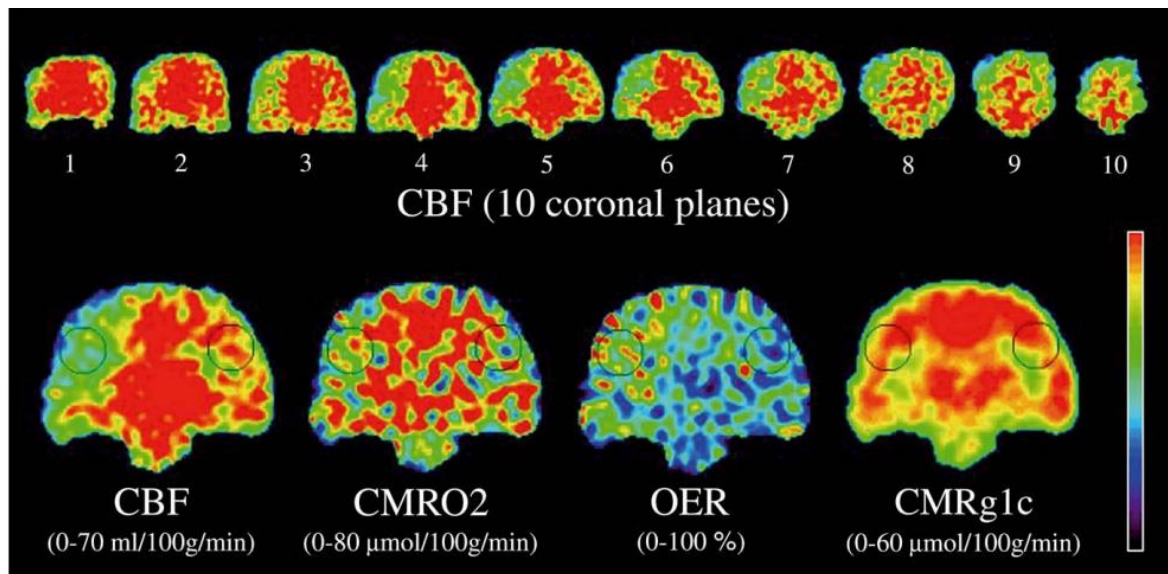


Figure 61. Pet scan chez des chats sains avec une CD. Il existe une diminution du Flux Sanguin Cérébral (CBF) et une majoration de la fraction d'extraction d'oxygène (OER) du côté de la CD CMRO₂ représente la consommation cérébrale en oxygène. CMRglc - consommation cérébrale en glucose

4.4 Le système glymphatique

4.4.1 Généralités et définitions

Le système glymphatique a été décrit par l'équipe de Maiken Nedergaard (Université de Rochester, USA) en 2012, qui a montré que le liquide cébrospinal des espaces sous-arachnoïdiens pénètre au niveau cérébral le long des espaces perivascularaire autour des artères corticales pénétrantes, pour suivre ensuite les. S'en suit un passage du liquide vers l'espace interstitiel à travers les pieds astrocytaires via les canaux à eau aquaporine 4. Ce flux liquidien va drainer les métabolites cérébraux pour « nettoyer » le cerveau. Liquides et métabolites vont retraverser les pieds astrocytaires, et repasser dans l'espace périvasculaire mais cette fois veineux (Figure 62) (Iliff et al., 2012). Le LCS est drainé en dehors du crâne via le sinus veineux, la gaine de nerfs crâniens, le système lymphatique intradural qui communique avec les ganglions lymphatiques cervicaux (Louveau et al., 2016).

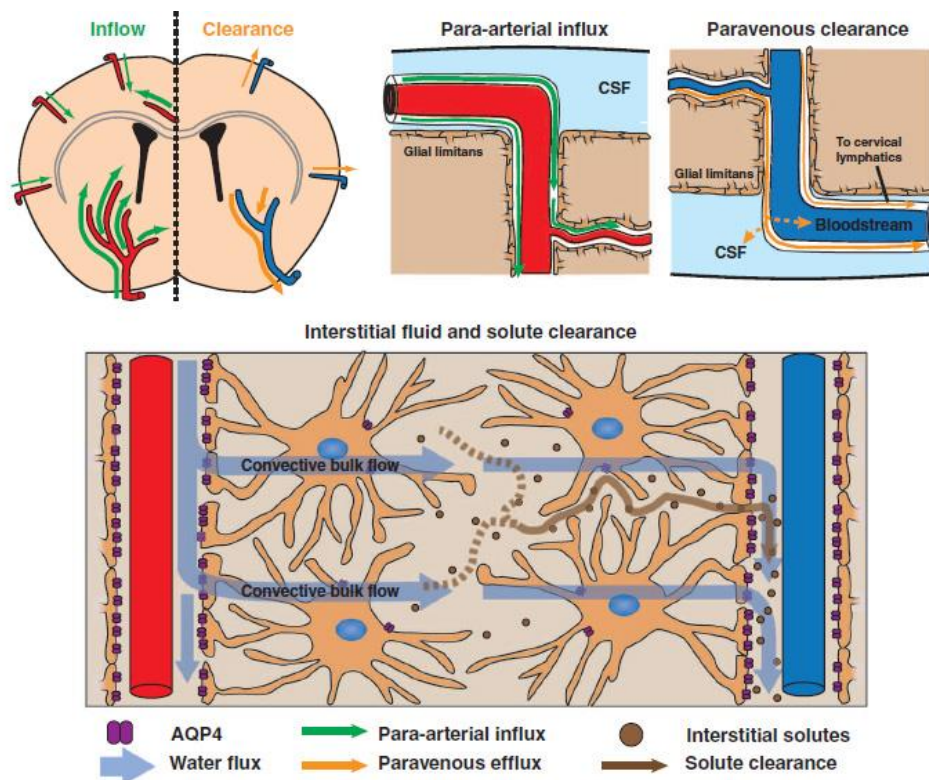


Figure 62. Schéma du système glymphatique. Le LCS rentre au niveau cérébral via les espaces perivascularaire artériels, traverse le pied astrocytaire pour gagner l'interstitium. Le liquide interstitiel fait ensuite le chemin inverse dans les espaces perivascularaire veineux. Les solutés et le LCS vont regagner la circulation sanguine via la vascularisation capillaire ou la circulation lymphatique cervicale. D'après Iliff et al., 2012.

4.4.2 Méthodes d'évaluation

Le fonctionnement du système glymphatique peut être évalué de différentes manières, toutes reposant sur le suivi de différents traceurs injectés dans le LCS. La première méthode repose sur la visualisation dans le temps de traceurs fluorescent grâce au microscope biphotonique (Figure 63) (Ilyff et al., 2012). Il est également possible de visualiser ex vivo, sur coupe histologique, la pénétration dans le parenchyme de ces traceurs fluorescents (Ilyff et al., 2012). L'autre possibilité est d'évaluer le fonctionnement du système glymphatique in vivo est par imagerie en résonance magnétique (Yang et al., 2013 ; Gaberel et al, 2014).

A

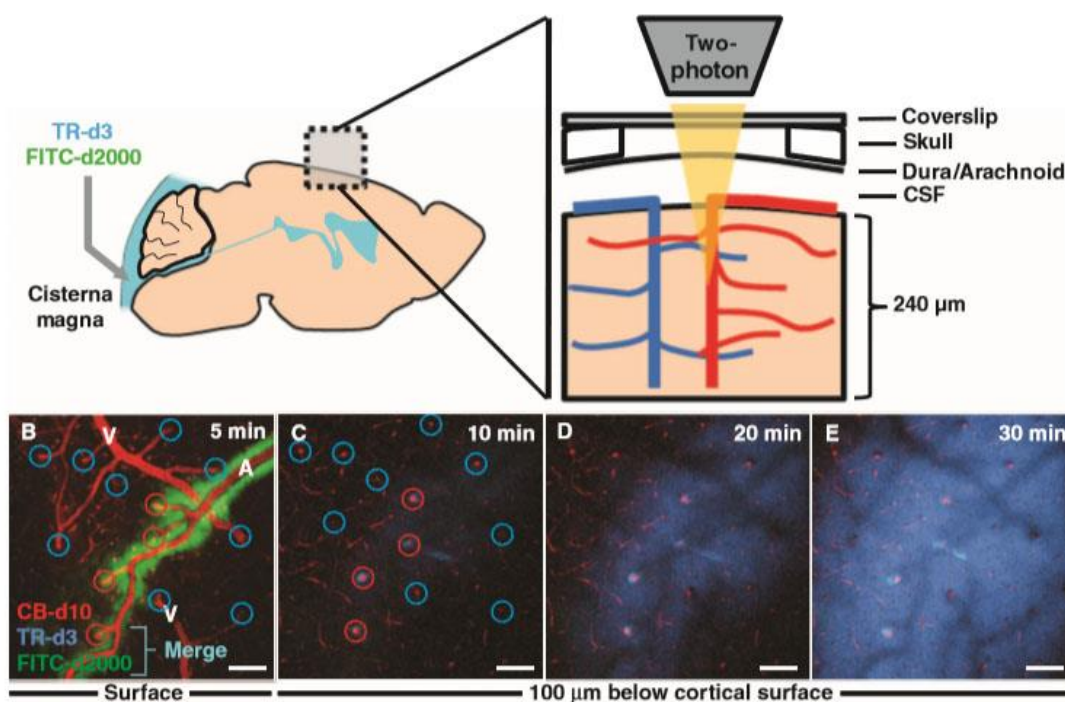


Figure 63. Evaluation en microscopie biphotonique in vivo du système glymphatique. **(A)** Schéma d'évaluation biphotonique. **(B)** Image de vascularisation cérébrale artères (A), veines (V) après injection intraartérielle de CB-d10. Après l'injection intracisternale, le LCR se déplace à l'extérieur des artères mais pas des veines. Cercles rouges artérioles, cercles bleus veinules **(C - E)**. Le traceur se déplace le long des artérioles pénétrantes. Le traceur de petit poids moléculaire (TR-d3, bleu foncé) se déplace au niveau interstitiel, alors que les molécules plus larges (FITC-d2000, vert) restent confinées aux espaces périvasculaires. D'après Ilyff et al 2012

Les voies glymphatiques ont été évalués aussi par imagerie IRM dynamique et contraste après injection d'un traceur para magnétique au niveau intrathécal permettant de visualiser l'influx para-artériel et l'échange LCS- liquide interstitiel qui

dépend du poids moléculaire. Il a été identifié 2 carrefours au niveau des récessus pinéal et pituitaire (Figure 64) (Iliiff, Wang et al., 2013).

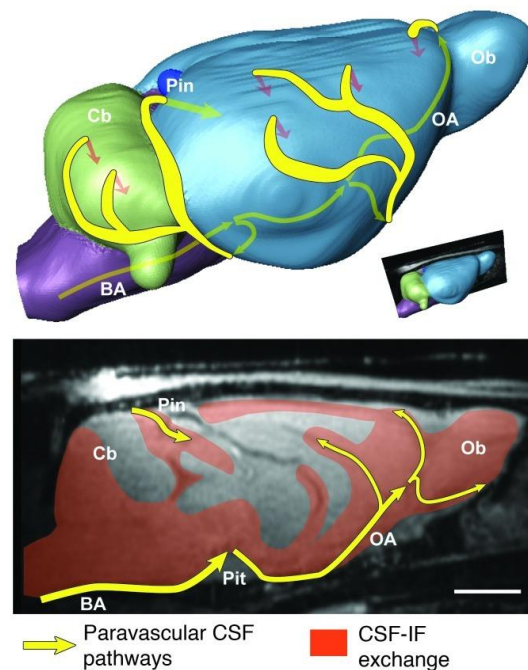


Figure 64. Voies glymphatiques de l'échange LCS – fluide interstitiel évalué par IRM de contraste chez le rat. Après injection du traceur au niveau de la citerne magna, l'agent de contraste suit les voies paravasculaires spécifiques (flèches jaunes) afin d'entrer par la suite au niveau du parenchyme et échanger avec le compartiment interstitiel (flèche orange). Acquisition de l'image dynamique qui identifie des points clé spécifiques au niveau du récessus pinéal et pituitaire. D'après Iliiff, Lee et al., 2013.

Bien sûr la circulation des solutés dans les différents compartiments dépend de la taille de ces solutés (Figure 65).

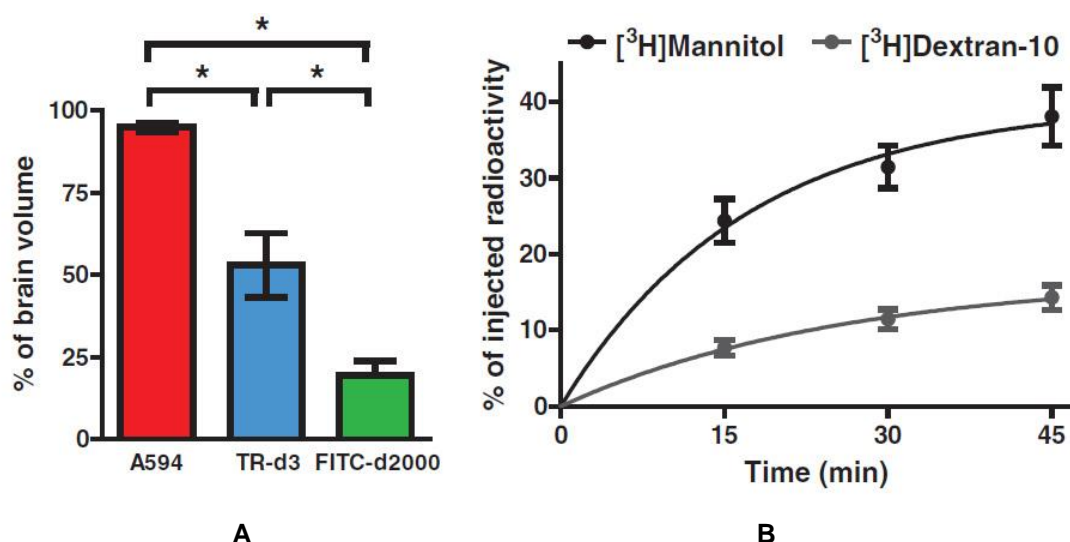


Figure 65. Distribution du traceur fluorescent quantifiée (**A**) comme un % du volume cérébral (évaluation après microscopie en fluorescence). A 594 occupe la plus grande partie du tissu cérébral, TR-d3

présente une distribution intermédiaire alors que FITC-d2000 était très diminué. **(B)** Accumulation du radio traceur dans le cerveau après injection intracisternale de $[3H]$ mannitol (poids moléculaire 182 daltons) or $[3H]$ dextran-10 (poids moléculaire 10 kD). Comparé avec $[3H]$ mannitol, l'accumulation du $[3H]$ dextran-10 était plus lente. Scale bars, 100 μ m. D'après Iliff et al Sci trans 2012.

4.4.3 Mécanismes impliqués

Le principal moteur de la circulation paravasculaire du LCS est très certainement la pulsativité artérielle.

La ligature unilatérale de la carotide diminue la pulsativité de 50%, ce qui entraîne une diminution de la pénétration des solutés dans le parenchyme cérébral (Figure 66). Inversement, l'administration d'agonistes adrénergiques augmente la pulsativité des artères pénétrantes de 60%, ce qui entraîne une augmentation de la pénétration des soluts dans le parenchyme. (Iliff et al. 2013) .

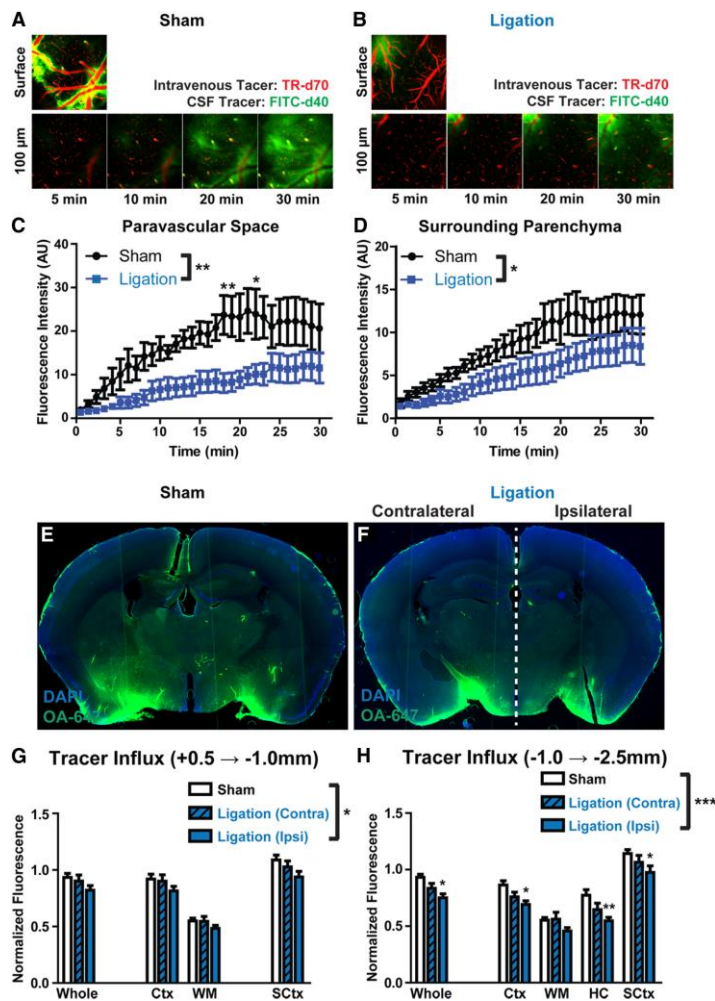


Figure 66. Evaluation du flux paravasculaire en microscopie biphotonique. La ligature de l'artère carotide interne réduit le flux de LCS. **(A, B)** Flux paravasculaire de FITC-d40 évalué par microscopie biphotonique in vivo au niveau de la surface corticale et a 100 et 160 microm en dessous **(A)** animaux avec ligature de l'artère carotide interne **(B)**. **(C)** Quantification du traceur paravasculaire 100mm en dessous de la surface, révélant une diminution de l'influx du traceur du côté de la ligature carotidienne.

(D) diminution de la pénétration du traceur observé à 100 microm sous la surface corticale. **(E,F)** Influx du traceur (OA-647;MW,45 kDa) dans la partie cérébrale profonde évaluée *ex vivo par* fluorescence 30 min après l'injection intracisternale du traceur. **(G)** Quantification de l'intensité de la fluorescence montrant une réduction de l'influx ipsilatéral à la ligature de l'ACI. **H**, Idem dans les parties postérieures du cerveau. D'après Iliff, Wang et al., 2013.

4.4.4 Rôle des Aquaporines

Au niveau du système nerveux central sont exprimés 4 des 14 aquaporines connues, l'aquaporine 1, 4, 9 et 11. Parmi les 4, l'aquaporine 4 est exprimé au niveau astrocytaires et contribue à la formation de l'œdème cérébral et au nettoyage des solutés

L'aquaporine 4 présente une capacité de flux au niveau des pieds astrocytaires au niveau de la BHE, comme co-transporteur de l'eau ou diffusion et joue un rôle dans le système glymphatique. Les animaux mutés génétiquement aquaporine 4 KO présentent des troubles au niveau du système nerveux central liés au transporteur ionique, comme l'expansion de l'espace extracellulaire, une augmentation de la quantité d'eau cérébrale, surdité cochléaire ou l'augmentation du seuil épileptogène. Il a également été montré que chez les animaux dont les canaux astrocytaires aquaporine-4 (AQP4) sont absents, il existe un ralentissement d'environ 70% de la clairance de solutés. Cela suggère donc un rôle important de ce canal à eau dans le fonctionnement du système glymphatique. Les auteurs ont pu montrer qu'une partie de la protéine beta amyloïde impliqué dans la maladie d'Alzheimer, était également éliminée par cette route (Iliff et al., 2012).

4.4.5 Implication du système glymphatique dans le sommeil

La privation de sommeil produit une réduction de la clairance des métabolites du LCS (Xie et al., 2013). Une mauvaise qualité du sommeil est reconnue être impliqué dans le déclin cognitif et la démence (Yu et al., 2015). Une étude sur 20 volontaires sains a montré que une nuit de privation de sommeil majore la quantité de A β au niveau hippocampique, parahippocampique et thalamique quantifié en PET scan (Shokri-Kojori et al., 2018) et une augmentation également au niveau du LCS lié à la diminution des ondes lents du sommeil (Yu et al., 2015).

4.4.6 Le système glymphatique en conditions pathologiques

Le système glymphatique pourrait être impliqué dans des nombreuses pathologies comme la maladie d'Alzheimer, l'hydrocéphalie à pression normale, la manque de sommeil et les AVC (Rasmussen et al., 2018).

Implication dans la maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer est observé une accumulation de plaques de beta amyloïde ($A\beta$) et de la protéine TAU hyperphosphorilé. L' $A\beta$ qui joue un rôle dans la régulation physiologique synaptique et dans la survie neuronale, est éliminée par différentes voies. Les études sur l'animal ont montré que le système glymphatique a un rôle important dans la clairance de beta amyloïde $A\beta$. L'altération du système glymphatique chez des souris AQP4-knockout mutées a produit une réduction de 55% de la clairance du radiotracer ^{125}I - $A\beta_{1-40}$ injecté au niveau des noyaux gris par rapport aux souris non-muté (Iliff et al, 2012).

L'implication du flux paravasculaire dans la maladie d'Alzheimer a été étudié par d'autres auteurs. Une altération du flux interstitiel lié à l'accumulation des plaques amyloïdes a été observé en imagerie multiphoton chez des souris mutées (Arbel Ornath et al., 2013)

Implication dans l'hydrocéphalie à pression normale (HPN)

L'HPN est une maladie caractérisée cliniquement par une triade classique de troubles cognitifs, troubles de la marche et troubles sphinctériens associé à une dilatation ventriculaire. Dans cette pathologie apparait une démence progressive qui pourrait être traitée et devenir réversible. Il persiste le risque d'évolution vers une démence d'Alzheimer.

En 2017 Ringstaad et collaborateurs ont publié une étude sur 15 patients avec HPN et 8 patients sans hydrocéphalie. L'évaluation a été réalisée à différents moments après injection intrathécale de Gadobutrol (Figure 67) (Ringstaad et al., 2017).

Une caractéristique du flux dans HPN était le reflux ventriculaire du produit de contraste des espaces sous-arachnoïdiens suivi d'une migration trans épendymaire. A la surface corticale le gadobutrol se propage en direction antérograde le long des artères leptoméningées. Dans l'HPN il était retrouvé un retard de la prise de contraste et une diminution de la clairance au niveau de la scissure sylvienne. Il a été retrouvé

aussi une augmentation de la prise de contraste parenchymateuse durant la nuit qui concorde avec l'importance du sommeil. Cette prise de contraste était plus importante chez les patients avec HPN (Ringstaad et al.2017).

Une autre étude chez 15 patients avec HPN a montré que le score d'atrophie temporale (biomarqueur IRM de maladie d'Alzheimer) était corrélé avec la diminution de la clairance de l'agent de contraste injecté au niveau intrathécale (Eide et al., 2018). Enfin une étude avec évaluation immunohistochimique sur biopsie réalisé chez 44 patients présentant une HPN a montré une diminution de l'expression de l'AQ4 au niveau des pieds astrocytaires par rapport à un groupe contrôle (13 patients) (Eide et al., 2018).

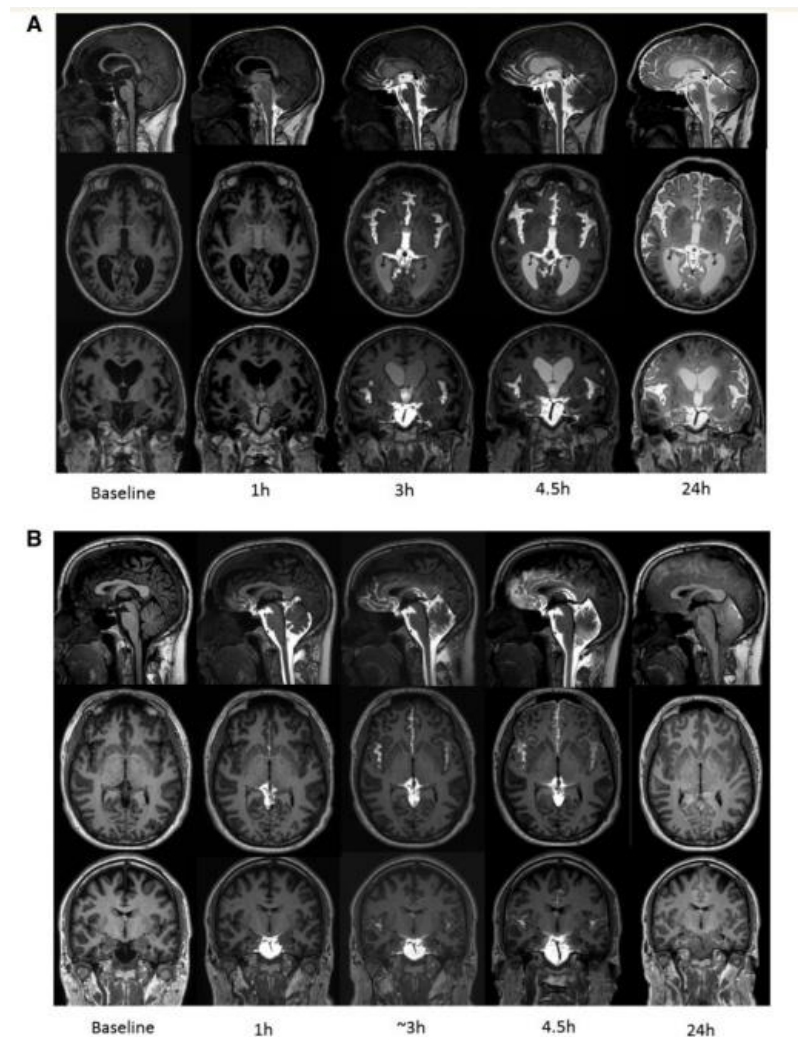


Figure 67. Evaluation de la circulation glymphatique suite à l'injection intrathécale du produit de contraste par IRM. **(A)** patient présentant une HPN, chez qui on note un reflux rapide du Gd au niveau ventriculaire. **(B)** Patient sans hydrocéphalie. D'après Ringstaad et al., 2017

Toujours chez les patients avec HPN il n'a pas été observé de différence entre le gradient de pression pulsatile d'origine cardiaque ou respiratoire pendant le sommeil ou état vigile (Vinje et al., 2019).

Implications du système glymphatique dans les AVC

Dans un modèle d'AVC ischémique murin, l'IRM et l'analyse histologique ont montré une altération du flux LCS dans le cortex ipsilatéral 3 heures après occlusion de l'ACM. L'influx glymphatique a récupéré 24 heures après la recanalisation spontanée (Gaberel et al., 2014).

Mais la situation pathologique ou l'altération du glymphatique est la plus spectaculaire est sans aucun doute les hémorragies sous arachnoïdiennes. Dans des modèles d'HSA, murin ou chez le primate non humain, il existe une altération du système glymphatique. Cela est dû à l'occlusion des espaces périvasculaires par des débris sanguins (fibrine). Cette altération est améliorée par l'injection d'agents fibrinolytiques au niveau ventriculaire (tPA) (Goulay et al., 2017, Gaberel et al., 2014).

En revanche dans un modèle d'hémorragie intraparenchymateuses par injection de collagénase au niveau du striatum, il n'a pas été trouvé de l'altération du système glymphatique (Gaberel et al., 2014).

Schein et collaborateurs ont montré chez la souris une relation entre le système glymphatique et la migraine. La dépression corticale envahissante, phénomène impliqué aussi dans l'aura de migraine, va produire une diminution du flux glymphatique (Schein et al., 2017).

4.4.7 Controverses

Le système glymphatique décrit par Iliff et Nedergaard est discuté aussi par d'autres auteurs (Smith et al., 2017). Il a été montré que le transport du dextran fluorescent n'était pas altéré pendant plusieurs minutes après un arrêt cardiorespiratoire, et commençait à ralentir plus tard suite à la dépolarisation anoxique et à un œdème cellulaire. Dans cette étude la contribution cardiaque et celle des pulsations respiratoires semblaient donc insignifiante. Les auteurs ont également montré que chez les rats et souris avec délétion du gène codant pour Aqp4, le transport des solutés

fluorescentes de l'espace sous-arachnoïdien au niveau du parenchyme n'était pas affecté (Smith et al., 2018).

Il existe donc une controverse sur les mécanismes en jeu, notamment le rôle de l'AQP-4.

En revanche il existe un vrai consensus autour de l'existence de la circulation perivasculaire et interstitielle du LCS, jouant un rôle clef dans le nettoyage du cerveau.

Objectifs

L'impact de la CD sur la circulation du LCS et des solutés

La craniectomie décompressive (CD) est une procédure chirurgicale consistant à enlever une grande partie de l'os de la voûte crânienne. Les CD sont utilisés en médecine dans diverses situations pathologiques à l'origine d'un œdème cérébral pour diminuer la pression intracrânienne, et ainsi éviter les lésions cérébrales secondaires à une hypertension intracrânienne (HTIC).

Dans les semaines ou mois qui suivent la procédure de craniectomie, l'œdème cérébral va se résorber, rendant inutile le maintien du volet décompressif. Il est alors réalisé une procédure de cranioplastie, consistant à mettre en place le volet osseux.

Cependant, même si la réalisation d'une CD permet de sauver la vie des patients, cette procédure est loin d'être dénué d'effets secondaires. On sait notamment que suite à une CD, il apparaît quelques semaines après la procédure une altération du métabolisme et une diminution du débit sanguin cérébral en regard de la craniectomie. De plus l'absence de l'os au niveau de la voûte crânienne va entraîner une perturbation de transmission des ondes de pression intracrânienne. Or le système glymphatique, qui correspond au passage du liquide cérébro-spinal (LCS) vers le parenchyme cérébral, est dépendant de la pulsatilité artérielle.

Nous avons évalué l'impact de la craniectomie décompressive sur le fonctionnement du système de circulation interstitiel du LCS.

Impact de la CD sur la TH en cas d'échec de revascularisation

La prise en charge des AVC ischémiques s'est constamment améliorée les dernières décennies. Les étapes les plus importantes sont la thérapie lytique intravasculaire et la thrombectomie mécanique dans les AVC avec l'occlusion des gros vaisseaux.

5 à 8% des AVC peuvent se compliquer avec un AVC malin qui représente une des formes les plus sévères d'AVC et où la mortalité est considérable. La CD reste une procédure thérapeutique de sauvetage qui améliore le pronostic et diminue la mortalité de ces patients.

L'introduction de la thérapie endovasculaire de thrombectomie a représenté aussi un tournant dans la prise en charge d'AVC. Les études randomisées de cette procédure ont apparus 6-7 ans après les études de craniectomie décompressive. Puisque la procédure de revascularisation et la thérapie endovasculaire peuvent se compliquer

d'une TH, nous avons souhaité évaluer l'impact de la CD sur la TH chez des animaux avec un échec de thrombectomie et apparition d'un AVC malin.

Résultats

Article 1 Cranioplasty reverses dysfunction of the solutes distribution in the brain parenchyma after decompressive craniectomy

Cet article a été publié dans la revue Neurosurgery (IF= 5.315)

Borha A, Chagnot A, Goulay R, Emery E, Vivien D, Gaberel T. Cranioplasty Reverses Dysfunction of the Solute Distribution in the Brain Parenchyma After Decompressive Craniectomy. Neurosurgery. 2020 Oct 15;87(5):1064-1069. doi: 10.1093/neuros/nyaa028. PMID: 32097469.

Résumé en Français

La cranioplastie restaure l'altération de la distribution des solutés au niveau du parenchyme cérébral après une craniectomie décompressive

Introduction. La distribution des solutés par le liquide cérébro-spinal via les espaces perivasculaire et liquide interstitiel joue un rôle dans la clairance des métabolites cérébraux avec une fonction essentielle dans le maintien de l'hémostase cérébrale.

L'objectif de l'étude était d'analyser l'impact de la craniectomie décompressive et de la cranioplastie dans l'efficacité de la distribution des solutés par le flux du liquide cérébro-spinal(LCS) et le flux interstitiel.

Méthode Les souris étaient divisées en 3 groupes, chirurgie sham, Cd et CD suivi de cranioplastie. La distribution des solutés dans le parenchyme cérébral a été évaluée avec une IRL avec des séquences pondérées T1 avec injection du Gadolinium au niveau de la cisterna magna. L'évaluation était réalisée précocement (après 2 jours) après la CD et tardivement à 15 jours. Nous avons évalué la distribution globale dans tout le cerveau et locale sous la craniectomie.

Résultats. Les résultats ont montré que la CD produit une altération globale précoce mais aussi tardive dans tout le parenchyme chez la souris. Il n'a pas été retrouvé d'impact de la CD au niveau de la circulation locale des solutés en regard de la CD.

Conclusion La distribution des solutés dans le cerveau de la souris par le LCS et le liquide interstitiel est altérée par la CD et améliorée par la cranioplastie

Cranioplasty Reverses Dysfunction of the Solutes Distribution in the Brain Parenchyma After Decompressive Craniectomy

Alin Borha, MD, MSc^{*,†}

Audrey Chagnot, MSc^{*}

Romain Goulay, PhD^{*}

Evelyn Emery, MD, PhD^{*,†}

Denis Vivien, PhD^{*,†}

Thomas Gaberel, MD, PhD^{*,†}

^{*}Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cycleron, France; [†]Department of Neurosurgery, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre, Caen, France; [‡]Department of Clinical Research, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre, Caen, France

This material was previously presented as "The impact of decompressive craniectomy to the glymphatic system in mice". Research abstract. European Society of Pediatric Neurosurgery ESPN course on 28 February 2019 in Paris, France - oral presentation, plenary.

Correspondence:

Alin Borha, MD,
INSERM U919 "Serine protease and pathophysiology of the neurovascular unit",
University Caen Basse-Normandie,
GIP Cycleron, Bd Beccarel,
BP5229, 14074 Caen, France.
Email: alin_borha@hotmail.com

Received, August 23, 2019.

Accepted, December 28, 2019.

Copyright © 2020 by the
Congress of Neurological Surgeons

BACKGROUND: Solute distribution by the intracranial cerebrospinal fluid (CSF) fluxes along perivascular spaces and through interstitial fluid (ISF) play a key role in the clearance of brain metabolites, with essential functions in maintaining brain homeostasis.

OBJECTIVE: To investigate the impact of decompressive craniectomy (DC) and cranioplasty (CP) on the efficacy of solutes distribution by the intracranial CSF and ISF flux.

METHODS: Mice were allocated in 3 groups: sham surgery, DC, and DC followed by CP. The solutes distribution in the brain parenchyma was assessed using T1 magnetic resonance imaging after injection of DOTA-Gadolinium in the cisterna magna. This evaluation was performed at an early time point following DC (after 2 d) and at a later time point (after 15 d). We evaluated the solutes distribution in the whole brain and in the region underneath the DC area.

RESULTS: Our results demonstrate that the global solutes distribution in the brain parenchyma is impaired after DC in mice, both at early and late time-points. However, there was no impact of DC on the solutes distribution just under the craniectomy. We then provide evidence that this impairment was reversed by CP.

CONCLUSION: The solute distribution in the brain parenchyma by the CSF and ISF is impaired by DC, a phenomenon reversed by CP.

KEY WORDS: Glymphatic system, Decompressive craniectomy, Cranioplasty, Magnetic resonance imaging

Neurosurgery 0:1–6, 2020

DOI:10.1093/neuros/nyaa028

www.neurosurgery-online.com

Decompressive craniectomy (DC) is a surgical procedure where a part of the skull bone is removed to relieve elevation of the intracranial pressure (ICP). When the brain edema has disappeared, usually a few months after DC, cranioplasty (CP) is realized, ie, the bone flap is replaced over the defect, essentially for safety and cosmetic reasons. Indications of DC include malignant ischemic stroke and post-traumatic refractory elevation of the ICP.^{1,2} Still, its benefits are questioned in the early management of traumatic brain injuries or following intracerebral hemorrhages.^{3,4} Interestingly, an immediate improvement of the patients'

neurological status is often noted following CP, a phenomenon not fully understood.⁵

Recent description of meningeal lymphatic vessels and proposal of brain waste clearance models have changed our understanding of the phenomena underlying solutes pathways in the cerebrospinal fluid (CSF) and interstitial fluid (ISF) of the central nervous system.^{6,7} The glymphatic (glial-lymphatic) system proposes that CSF fluxes along perivascular spaces and through interstitial spaces play a key role in the clearance of brain metabolites, with essential functions in maintaining brain homeostasis.

Here, we hypothesized that an alteration of the skull bone integrity induced by DC may impair the efficacy of the solutes distribution in the brain parenchyma, and that CP may restore its normal activity, explaining the benefit of CP on functional status.

This hypothesis was tested on a mouse model of DC and CP that we developed. The efficiency of the solutes distribution in the brain

ABBREVIATIONS: CP, cranioplasty; CSF, cerebrospinal fluid; DC, decompressive craniectomy; ICP, intracranial pressure; ISF, interstitial fluid; MRI, magnetic resonance imaging; ROI, regions of interest; SI, signal intensity

parenchyma was measured by using T1 magnetic resonance imaging (MRI) following intracisternal injection of DOTA-Gd.

METHODS

Animals

All the experiments were performed in male Swiss mice (35–40 g; CURB, Caen, France). All efforts were made to limit animal suffering as previously described.⁸ None of the experimental procedures induced animal mortality. Experiments were carried out following the ARRIVE guidelines (www.nc3rs.org.uk) and in accordance with the European Communities Council Directive (86/609/EEC) regarding the care and use of animals for experimental procedures and were approved by the local ethical committee CENOMEXA 2 017 112 620 401 874_v4 (# 12 335) 24.05.2018.

All the experiments were performed in mice anesthetized with isoflurane (2%) in 70%/30% NO₂/O₂. Body temperature was maintained at 37°C with a rectal temperature probe and homeothermic heating pad. Mice received subcutaneous buprenorphine (0.05 mg/kg) at the time of the anesthesia and during the imaging procedure at when appropriate⁸ as previously described.

Experimental Design

A total of 36 mice were sorted in 6 experimental groups depending both on surgical conditions (sham surgery; DC; DC followed by CP) and delays after surgery for MRI evaluation (day 2; day 15) (Figure 1A).

Decompressive Craniectomy

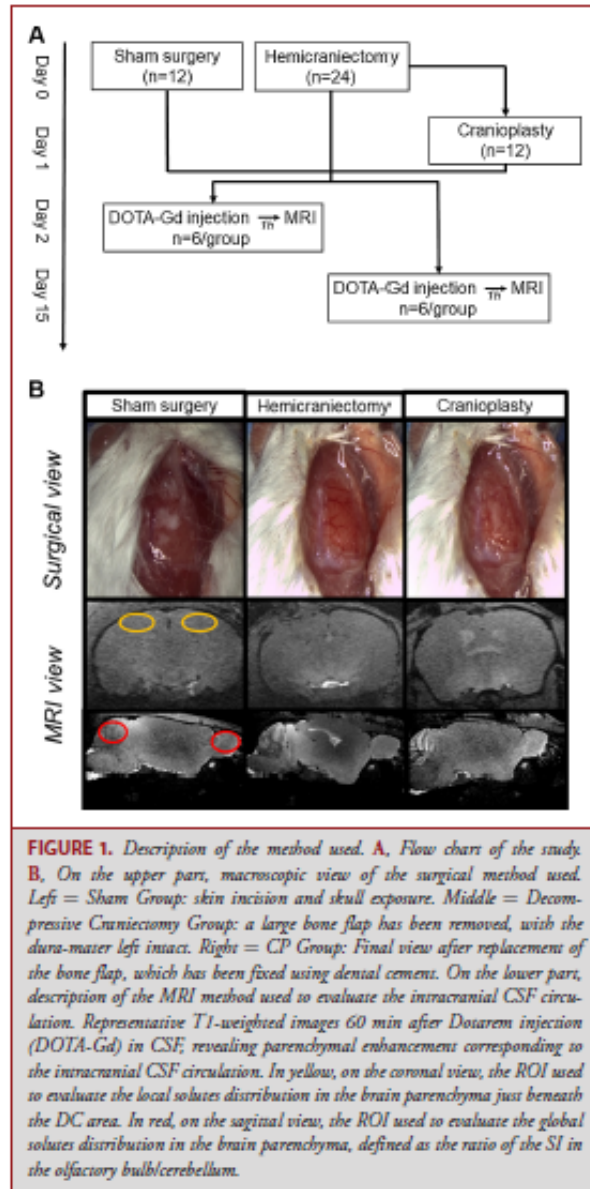
DC was performed at day 0 as previously described.⁹ While under general anesthesia, the mice were maintained using a stereotactic frame. The skull was exposed after longitudinal skin incision (Figure 1B). For the 24 mice undergoing DC, the skull bone over the right hemisphere was removed using a high-speed drill under continuous cooling with saline. Bone flaps with a size of 8 × 4 mm were obtained, with special attention paid to leave the dura mater intact, and not to expose the superior sagittal sinus. The bone flaps were conserved at –20°C under aseptic condition. The mice were allowed to recover once the wound was closed. For the 12 animals undergoing sham surgery, only the skin incision and wound closure were performed.

Cranioplasty

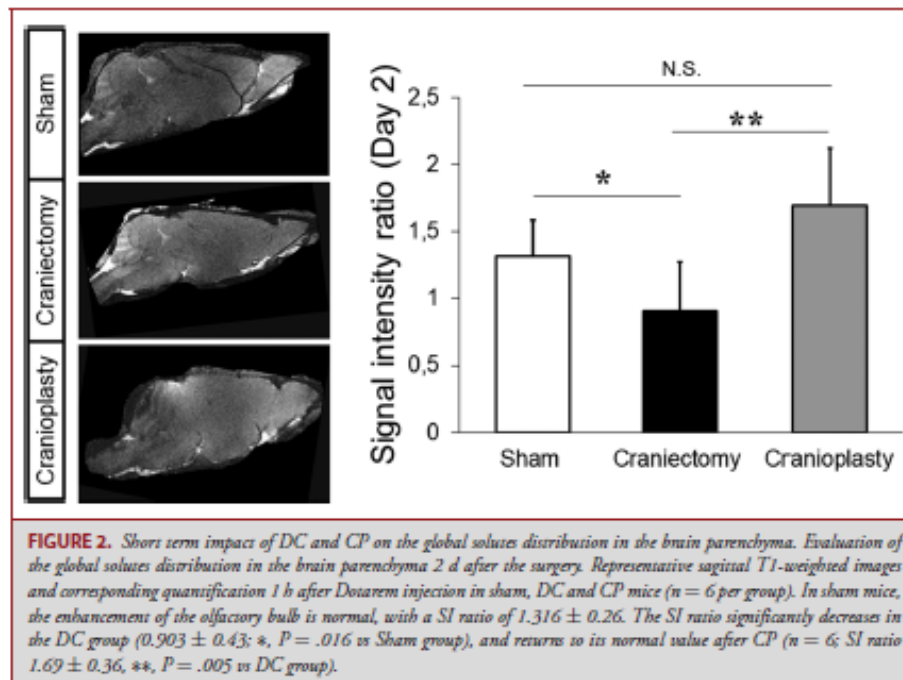
Half of the mice that undergone DC were randomly assigned to have CP 24 h later. Anesthesia and installation protocol were the same as those used for DC. After the wound was opened, the bone flap was thawed and put over the bone defect. The fixation of the bone flap was strengthened using bone cement (Fuji[®], Japon) (Figure 1B). The mice were allowed to recover once the wound was closed.

Intracisternal Injection of DOTA-Gd

Under general anesthesia, the mice were maintained using a stereotactic frame in a ventral position, with the head flexed about 45° to



50 degrees. A midline suboccipital incision was realized and the atlanto-occipital membrane was then gently dissected. One μ L of DOTA-Gd (Gadoteric acid; Dotarem[®], Guerbet, France), a T1-enhancing contrast agent, were injected over 1 min in the CSF through the cisterna magna using a pulled haematological glass micropipette as previously described.⁹ The micropipette was left in place for 1 additional minute then the wound was closed. 1 h later, the animals undergone the MRI exam.



MRI Experiments

A 7T Pharmascan® MRI system (Bruker, Germany) equipped with surface coils was used (Figure 1B). High-resolution ($78 \times 78 \times 150 \mu\text{m}$) 3D T1-weighted imaging was performed with a Fast Low Angle Shot (FLASH) sequence with the following configuration: TR/TE 15/3.57 ms, flip angle = 25° , FoV = $20 \times 17 \times 14.4$ mm, matrix = $256 \times 218 \times 96$, leading to an acquisition time of 15 min.

MRI was performed 2 d after the initial surgery in the early evaluation groups or after 15 d in the late evaluation groups.

MRI Analysis

The signal intensity (SI) was measured using Image J 1.48 software (NIH) in regions of interest (ROI) in the right (ipsilateral) and left (contralateral) side of olfactory bulbs, cerebellum, and cortical region under the craniectomy area. Ratios between ROIs were used to assess DOTA-Gd distribution in the brain tissue.

Global distribution was estimated for each side with the ratio $\text{SI}_{\text{Olfactory Bulb}}/\text{SI}_{\text{Cerebellum}}$ with values from each hemisphere being meaned for the analysis (Figure 1B). Local distribution was estimated by comparing SI in the cortical regions just under the craniectomy area, with the ratio being $\text{SI}_{\text{Ipsilateral Cortex}}/\text{SI}_{\text{Contralateral Cortex}}$ (Figure 1B).

Statistics

"All statistical analyses were performed using Statistica (Softonic, Spain). The results are expressed as the mean \pm SD. Statistical analyses were performed using the Kruskal-Wallis test, followed by *post hoc* comparison with the Mann-Whitney U test" as previously described.¹⁰

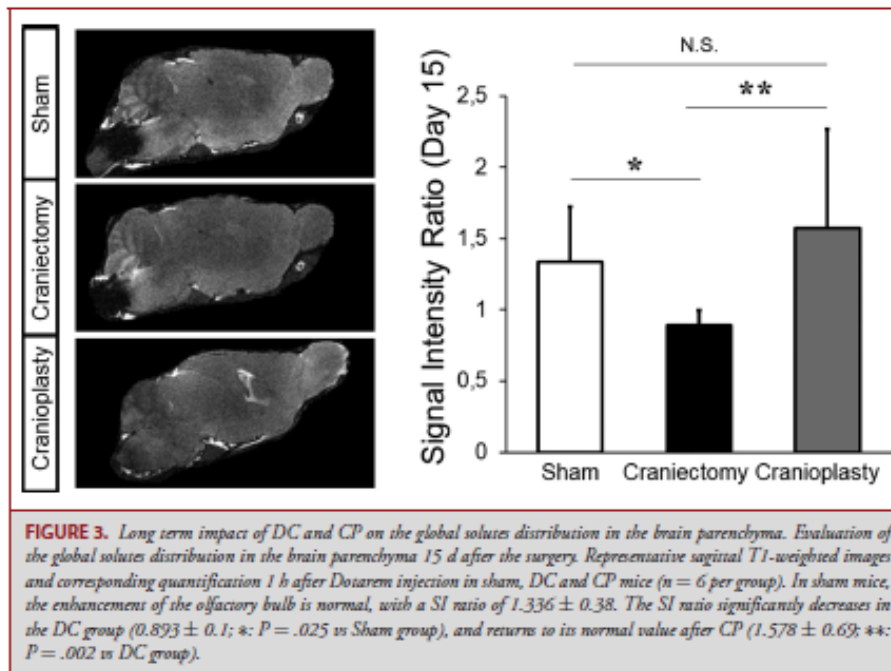
RESULTS

Decompressive Hemicraniectomy Impairs Global Cerebral Solute Distribution

A contrast agent, DOTA-Gd, was injected in the CSF of the cisterna magna to evaluate at early (day 2) and late (day 15) time points how solutes distribution was affected by DC. Once injected, the contrast agent diffuses in the subarachnoid space while impregnating the parenchyma at the same time. We thus assumed that ratios based on the SI in parenchyma reflect solutes distribution.

Brain-wide (global) distribution was evaluated on a cranio-caudal axis with the mean ratio $\text{SI}_{\text{Olfactory Bulb}}/\text{SI}_{\text{Cerebellum}}$. At early evaluation (2 d after DC), this ratio was decreased in the DC group (SI ratio = 0.906) when compared to the sham group (SI ratio = 1.316) (n = 6 per group; $P = .016$; Figure 2), meaning that global solutes distribution was impaired as proportionally less DOTA-Gd reached the olfactory bulbs. This impairment remains consistent at late (day 15) evaluation with a SI ratio = 0.893 in DC group vs SI ratio = 1.336 in the Sham group (n = 6 per group; $P = .025$; Figure 3).

Local distribution was evaluated on the assumption that craniectomy may affect the underlying cerebral parenchyma. Solute distribution asymmetry was checked using the ratio $\text{SI}_{\text{Ipsilateral Cortex}}/\text{SI}_{\text{Contralateral Cortex}}$. SI was not found to be significantly different between the 2 hemispheres at any of the 2 time points, with SI ratio = 1.03 in early DC group vs 0.954 in



early sham group (n = 6 per groups; $P = .13$; Figure 4) and SI ratio = 0.946 in late DC group and 0.916 in late sham group (n = 6 per groups; $P = .93$; Figure 5).

Cranioplasty Reverses the Impairment of the Global Solutes Distribution Caused by Decompressive Hemicraniectomy

As DC affects the topology and mechanical properties of the intracranial compartment, CP was hypothesized to allow recovering of normal solutes distribution by restoring the skull integrity.

At the early evaluation time (2 d after DC), global solutes distribution was not found to be significantly different in the sham (SI ratio = 1.31) and CP following DC (SI ratio = 1.69) groups (n = 6 per group; $P = .092$; Figure 2), though significant difference was found between CP following DC (SI ratio = 1.69) and DC (SI ratio = 0.906) (n = 6 per group; $P = .005$; Figure 2). The same observation was made in the late evaluation group, with CP following DC SI ratio = 1.578, no significant difference with sham (SI ratio = 1.337) (n = 6 per group; $P = .59$; Figure 3) and significant difference with DC (SI ratio = 0.893) (n = 6 per group; $P = .002$; Figure 3). This argues that CP following DC could reverse the impairment of global solutes distribution observed in the DC groups.

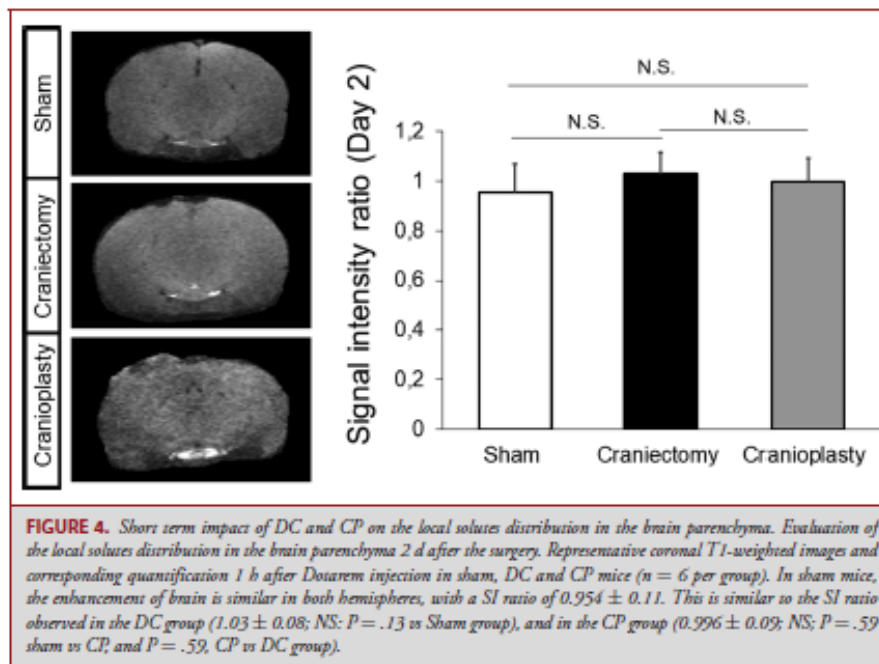
Furthermore, CP has no effect on local solutes distribution both at early (SI ratio = 0.996; n = 6 per group; $P = .59$ when compared with sham (SI ratio = 0.954) and $P = .59$ when

compared with DC (SI ratio = 1.03; Figure 4) and late (CP SI ratio = 0.941; n = 6 per group; $P = .81$ when compared with sham (SI ratio = 0.916) and $P = .93$ when compared with DC (SI ratio = 0.946); Figure 5) time points.

DISCUSSION

The results obtained in this study in mice suggest that DC durably impairs the global solutes distribution within the brain parenchyma, without affecting the local solute distribution in the cortical area underneath the craniectomy site. Interestingly, we also demonstrate that this effect is prevented by CP.

Arterial pulsation was shown to contribute to water and solutes motion in the periaxonal space.¹¹ Our results put in light the need of skull integrity for this phenomenon to be fully effective. When the skull integrity is altered as in DC, the decrease of ICP may be the explanatory cause of the reduced solutes distribution we observed. Reduction of ICP is a global phenomenon that occurs within the whole skull cavity, thus explaining the brain-wide effect we observed. Restoration of skull integrity with CP allows the recovering of a physiological ICP, thus reestablishing normal solutes distribution. Moreover, CP improves the blood perfusion of the brain, which may participate in CSF intracerebral flux recovery by increasing arterial pulsation.¹² These data may constitute an additional argument to perform CP as soon as possible, and underlined that further studies are needed in the field.



The functional improvement observed after CP should be partly attributed to the subsequent cerebral blood flow recovery.^{5,12} Here, we suggest that the restoration of normal solutes distribution may as well contribute to this improvement. Indeed, patients with DC often show significant CSF physiology impairment which usually disappears after CP¹³ with an effective CSF flux needed to maintain brain homeostasis. Rupture of skull bone integrity and thus of normal solutes distribution could be responsible for secondary brain injuries. Consequently, in some indications such as subarachnoid hemorrhage or severe traumatic brain injury where the solutes distribution in the brain parenchyma is already impaired,^{8,14} DC is shown to have disappointing results.^{2,15}

Though, the use of an animal model limits the interpretation of our findings in humans. Mice were healthy with a normal ICP, in contrast to patients. Subsequently, we have not evaluated the neurological outcome, which is the gold standard for the evaluation in brain injured patients outcomes. Moreover, opening the dura mater, a common clinical practice, was not performed due to the fragility of the dura mater in mice. Also, mouse is a lissencephalic specie, and its brain physiology is possibly highly different from species with gyrencephalic brain, like human. This could limit the translation of our results to human pathology. Finally, the limited time window did not allowed extensive following as realized in humans. Giving the design of our study, it is particularly not possible to conclude about the impact of delayed CP, which is often the case in human pathology.

Interestingly, in agreement with our present in Vivo MRI study, a recent histological study by Plog et al¹⁶ also proposed an impairment of the solutes distribution in the brain parenchyma occurring in both hemispheres after hemicraniectomy, a phenomenon reversed by CP. These authors have shown that this impairment was related to the decrease in vascular pulsatility and the microglial and inflammatory responses. Though this study gives several avenues to explain the impairment of solutes distribution in the brain parenchyma following DC, the small size of the craniectomy performed (2×2 mm) limits extrapolation in patients, where the removed bone flap size almost all the hemisphere, like we did in our present protocol.

We were also highly surprised by the fact that solutes distribution in the brain parenchyma was not different between the ipsi and contralateral side of the DC. We first hypothesized that the MRI method used to evaluate the solutes distribution was not enough sensitive. However, when solutes distribution in the parenchyma is studied through fluorescence microscopy, which might be more sensitive, the same solutes distribution was observed.¹⁶ We hypothesized that the solutes distribution in the brain parenchyma is a global system relying on the ICP, which is usually the same in the whole skull cavity. Moreover, it seems that arterial pulsatility, which is one of the mechanisms driving brain solutes transport, is bilaterally impaired following a small unilateral craniectomy.¹⁶ Further investigation in this field are probably needed.

Article 2 Impact of decompressive craniectomy on hemorrhagic transformation in malignant ischemic stroke in mice

Cet article est accepté dans le journal Stroke.

Résumé en Français

Impact de la craniectomie décompressive sur la transformation hémorragique dans un accident vasculaire malin chez la souris

Introduction

La thrombectomie endovasculaire (TEV) a changé la prise en charge de l'AVC ischémique. La reperfusion peut cependant se compliquer d'une transformation hémorragique (TH). La craniectomie décompressive (CD) est une procédure chirurgicale utilisée dans l'AVC ischémique malin. Son efficacité a cependant été prouvée avant l'époque des TEV. Nous avons émis l'hypothèse qu'une CD pour un AVC malin après une thrombectomie peut majorer le risque d'une TH. Nous avons évalué cette hypothèse dans un modèle de souris avec un AVC induit par occlusion de l'artère cérébrale moyenne avec ou sans reperfusion mécanique.

Méthode

90 souris qui ont eu une occlusion de l'ACM ont été divisées en 6 groupes ; occlusion permanente avec ou sans CD, occlusion de l'ACM suivie d'une reperméabilisation avec ou sans CD et occlusion de l'ACM, reperfusion thrombolyse par rtPA avec ou sans CD. Les souris ont été évaluées par imagerie par résonance magnétique (IRM) 24 heures après l'occlusion de l'ACM afin d'évaluer la lésion ischémique, l'incidence le type et le volume des TH.

Résultats

Les volume ischémique était plus élevé dans les 2 groupes sans reperfusion par rapport au 4 groupes avec reperfusion Independent tu traitement par rtPA ou CD. La distribution de la TH était différente dans les 6 groupes. Les volumes de la TH et les scores de TH étaient plus petits dans les groupes sans reperfusion et dans le groupe reperfusion sans rtPA et sans CD. Chez les souris avec reperfusions le score de Th était plus élevé chez les souris avec CD sans rtPA (score de TH 5, p 0,048) ou avec rtPA (HT score 8, p 0.02), par rapport aux souris sans CD (score TH 1).

Conclusion

La CD pour un AVC malin après une reperfusion qui correspond à un échec de la TEV majore le risqué de TH sévère dans un modèle d'AVC ischémique chez la souris. Ces résultats soutiennent la nécessité des études cliniques pour évaluer le bénéfice de la CD à l'époque de la thrombectomie endovasculaire.

Impact of decompressive craniectomy on hemorrhagic transformation in malignant ischemic stroke in mice

Alin BORHA, MD, MSc^{1,2}; Florent LEBRUN MSc¹, Emmanuel Touzé, MD, PhD^{1,3}; Evelyne EMERY, MD, PhD^{1,2}; Denis VIVIEN, PhD^{1,4}; Thomas GABEREL, MD, PhD^{1,2}.

1. Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14074 Caen, France

2. Department of Neurosurgery, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre, 14000 Caen, FRANCE.

3. Department of Neurology, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre Caen, FRANCE

4. Department of Clinical Research, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre Caen, FRANCE

Short title: Decompressive craniectomy in malignant stroke.

Corresponding Author Information:

Alin Borha, Normandie Univ, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, GIP Cyceron, Bd Becquerel, BP5229, 14074 Caen, France.

Phone and email: +33 2 31 06 57 18, alin_borha@hotmail.com

Key Words: ischemic stroke, decompressive craniectomy, mechanical thrombectomy, hemorrhagic transformation.

Abstract

Background

Endovascular thrombectomy (EVT) has changed the management of ischemic stroke. The reperfusion can however lead to a hemorrhagic transformation (HT). Decompressive craniectomy (DC) is a surgical procedure used for malignant ischemic stroke. However, its efficacy was demonstrated before the era of EVT trials. Here, we hypothesized that DC for ischemic stroke after thrombectomy could lead to a higher risk of HT. We thus evaluated this hypothesis in a mouse model of stroke induced by occlusion of the middle cerebral artery (MCAO) with or without mechanical reperfusion.

Methods

90 mice subjected to MCAO were divided into 6 groups: permanent MCAO with or without DC; MCAO followed by a mechanical reperfusion with or without DC and MCAO with a mechanical reperfusion followed by rtPA-induced reperfusion with or without DC. Mice were evaluated by magnetic resonance imaging (MRI) 24 hours after the MCAO to assess ischemic lesion volumes, and the rate, type and volume of HTs.

Results

The ischemic volume was higher in the 2 groups without reperfusion than in the 4 groups with reperfusion independently of rtPA treatment and DC. The distribution of HT types was different between the 6 groups. The HT volumes and HT scores was smaller in the two groups without reperfusion and in the reperfusion group without rtPA and without DC. In mice having reperfusion, the mean HT score was higher in mice who had DC without rtPA (HT score 5, p 0.048) or with rtPA (HT score 8, p 0.02), than in mice without DC (HT score 1).

Conclusion

DC for a malignant stroke, after reperfusion, corresponding to an EVT failure, increases the risk of severe hemorrhagic transformations in a model of ischemic stroke in mice. This result support the need of clinical studies to evaluate the added value of DC at the era of EVT.

Introduction

Endovascular thrombectomy (EVT) has dramatically changed the management of stroke^{1,2,3}, but can be complicated by hemorrhagic transformations (HTs). Decompressive craniectomy (DC) is a surgical procedure used for malignant ischemic stroke.⁴ However, its efficacy was demonstrated before the era of EVT. EVT can fail and only achieves partial tissue reperfusion requiring DC.⁵ As DC modify the cortical circulation, and as it leads to parenchymal stretching related to the correction of the mass effect, it may play a role in the occurrence of HTs.⁶ Here we hypothesized that DC performed in the context of severe ischemic stroke after EVT failure could lead to a higher risk of HTs. We thus evaluated this hypothesis in a corresponding stroke model in mice.

Methods

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Our study was approved by the national animal care and local ethical committee CENOMEXA (# 24003). Detailed Materials and Methods are available in the online-only Data Supplement. The design of the study is described in Figure 1A. Briefly a total of 90 male Swiss mice, 3 months old (35-45 g) were randomly divided into 6 groups. Treatment groups are intravenous rtPA-induced reperfusion performed 1.5 hours after MCAO occlusion (rtPA+/-), mechanical tissue reperfusion initiated 2 hours after the MCAO (Reperfusion +/-), and DC performed 4 hours after previous treatments (DC+/-), either alone or in combination.^{7,8,9} All animals were imaged by MRI at 24 hours after MCAO, to evaluate ischemic lesion volumes, brain oedema and the occurrence of HT.^{10,11,12,13,14} Functional recovery was also evaluated.⁸ Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Ischemic lesion volumes and neurological outcomes

The mortality rate before 24h was of 33% in reperfusion-/rtPA-/DC- group, 33% in reperfusion+/rtPA+/DC+ group and of 20% in the others groups. Mice dead before the 24h MRI were replaced to reach $n=15$ per group. MR angiography revealed no reperfusion in the reperfusion- groups, and partial to complete reperfusion in the

reperfusion+ groups (Fig 1B). This model of stroke leads to a major mass effect, as revealed by the measurement of the midline shift, which is corrected by DC (Fig 1C). Every animal harbored a severe ischemic stroke (Fig 2A). Mechanical reperfusion with or without rtPA and combined with or without DC produce smaller ischemic volumes compared with the groups without reperfusion (Fig 2B). A severe neurological impairment was found in all animals. The distribution of the neuroscores was better in the reperfusion+/rtPA-/DC- group than in the other groups (Fig 2C). Similarly, all groups presented an important weight loss compared to baseline, but this weight loss was significantly lower in the reperfusion+/rtPA-/DC- and reperfusion+/rtPA+/DC- groups than in the reperfusion-/rtPA-/DC+ group (Fig 2D).

Risk of hemorrhagic transformations

The occurrence of HTs was infrequent in the groups without reperfusion, and in the reperfusion+/DC-/rtPA- group, whereas HTs occur more frequently in the groups with reperfusion, associated with DC and/or rtPA (Fig 3A). Distribution of HT subtypes was significantly different among the 6 groups, with more severe HT types in the groups with reperfusion associated with DC and/or rtPA (Fig 3B). The same observations were made for the HT volumes (Fig 3C) and the mean HT score (Fig 3D): in case of mechanical reperfusion, severe HTs occurred if it was associated to DC and/or to i.v. rtPA.

Discussion

We showed that in a MCAO model of severe ischemic stroke in mice, performing a DC after reperfusion increases the risk of severe HTs. This suggest that DC for large ischemic stroke despite reperfusion may worsened final outcomes with an increased risk of HT.

Guidelines recommend EVT when the size of the ischemic infarct area is not too large.³ Patients with large infarctions were not selected for EVT because of a high risk of symptomatic bleeding in the area of infarction after tissue reperfusion.² However, despite this higher risk of HT, EVT seems to be beneficial according to functional outcomes even in patients with large infarct core, as recently confirmed in a large randomized clinical trial.¹⁵ Incomplete recanalization (less than TICI grade 2b) is frequent in these patients: it is comprised between 14% and 60%, and can lead to a large ischemic stroke which are classic indication of DC.^{5,15} The place of DC after

partial recanalization in large ischemic stroke has never been extensively studied: one study reported the same neurological outcomes of patients after DC whether or not they had EVT before.⁵ However, the sample size was small and the occurrence of HTs was not reported. The DC in our model allows to correct the midline shift induced by the malignant stroke, as in clinical medicine. Our results clearly call for a new clinical trial.

From a mechanism's point of view, we hypothesized that the increased risk of HTs related to the association of EVT and DC is related to mechanical mechanisms: the vessels, which have a damaged blood-brain barrier¹⁶ are stretched by the parenchymal shift related to the DC. Then, these injured vessels are more exposed to rupture, as blood flow is still present after partial reperfusion provided by the EVT. This hypothesis remains however to be confirmed.

Our study has some limitations. To obtain severe ischemic strokes, which represent an indication for a DC, we choose a 2 hours MCAO, and this prolonged ischemia is known to be associated to an increase risk of HTs.¹⁷ We have not monitored the intracranial pressure (ICP) in our study, which could have provided interesting data. Although, a previous study using a similar model of DC, has reported a decrease of the ICP following DC.⁹ An additional limitation could be the DC technic used in this study, which is slightly different in term of location as compared to the one performed in clinical practice.

Conclusion

Decompressive craniectomy increases the risk of severe HTs in mice after reperfusion, justifying a randomized trial to further evaluate the clinical relevance to perform DC after EVT failure after severe ischemic stroke.

REFERENCES

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723-1731.
2. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a metaanalysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17: 895-904.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418.
4. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, et al. DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 215-222.
5. Götttsche J, Flottmann F, Jank L, Thomalla G, Rimmele DL, Czorlich P, Westphal M, Regelsberger J. Decompressive craniectomy in malignant MCA infarction in times of mechanical thrombectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162:3147-3152.
6. Doerfler A, Engelhorn T, Heiland S, Benner T, Forsting M. Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring decompressive craniectomy in animals with experimental hemispheric stroke. *J Neurosurg*. 2002; 96: 933-940.
7. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20 :84-91.
8. Rousselet E, Kriz J, Seidah NG. Mouse Model of Intraluminal MCAO: Cerebral Infarct Evaluation by Cresyl Violet Staining *J Vis Exp*. 2012; 6:4038.
9. Bühler D, Azghandi S, Schüller K, Plesnila N. Effect of decompressive craniectomy on outcome following subarachnoid hemorrhage in mice. *Stroke*. 2015; 46:819-26.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274:1017-1025.

11. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsen HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM et al., Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial/ Merci Trial investigators. *Stroke* 2005; 36:1432- 1438.
12. Choudhri TF, Hoh BL, Solomon RA, Connolly ES Jr, Pinsky DJ. Use of a spectrophotometric hemoglobin assay to objectively quantify intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke*. 1997; 28:2296-2302.
13. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B et al. Technology assessment Committee of the American Society of interventional and therapeutic neuroradiology, technology assessment Committee of the Society of interventional radiology Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137.
14. Lu A, Clark JF, Broderick JP, Pyne-Geithman GJ, Wagner KR, Khatri P, Tomsick T, Sharp FR. Mechanical reperfusion is associated with post-ischemic hemorrhage in rat. brain. *Exp Neurol*. 2009; 216: 407-412.
15. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Kimura K, Takeuchi M et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022; 386:1303-1313.
16. Hoffmann A, Dege T, Kunze R, Ernst AS, Lorenz H, Böhler LI, Korff T, Marti HH, Heiland S, Bendszus M, et al. Early Blood-Brain Barrier Disruption in Ischemic Stroke Initiates Multifocally Around Capillaries/Venules. *Stroke*. 2018; 49: 1479-1487.
17. Fagan SC, Nagaraja TN, Fenstermacher JD, Zheng J, Johnson M, Knight RA. Hemorrhagic transformation is related to the duration of occlusion and treatment with tissue plasminogen activator in a nonembolic stroke model. *Neurol Res*. 2003; 25:377-382.

Sources of Finding

This work was supported by the Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale.

Disclosures

The authors report no conflicts

Supplemental Material

Supplemental Methods

Figure S1-S4

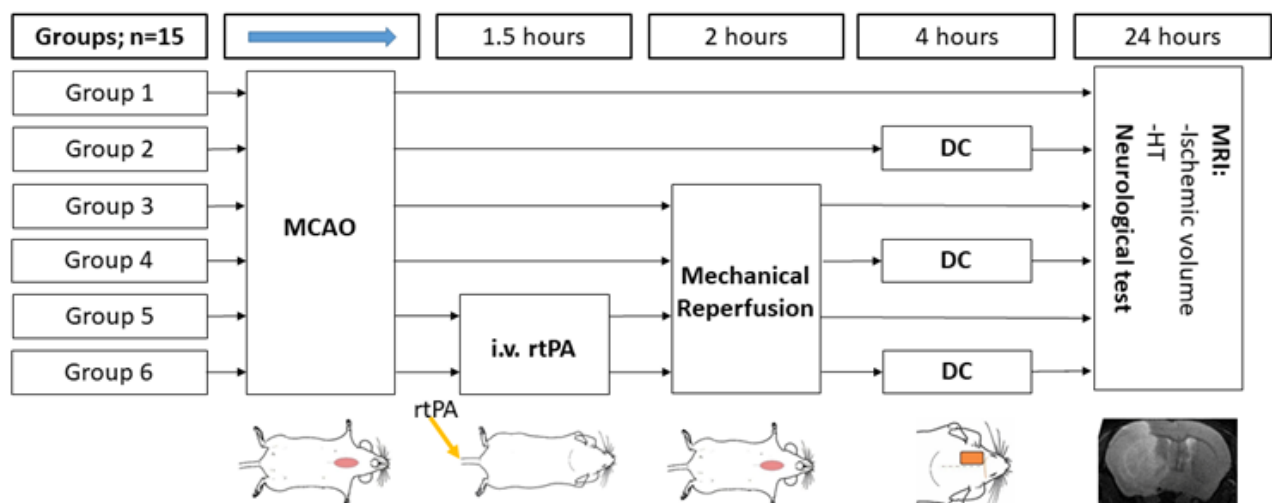
Checklist

Figures Legends

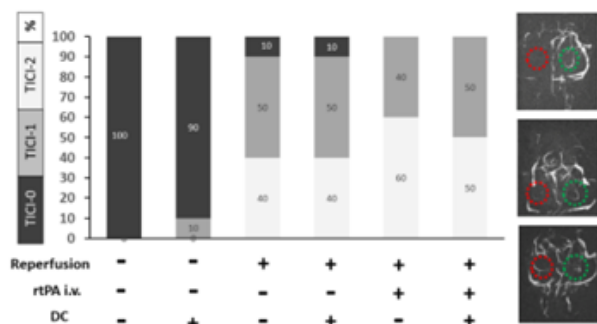
Figure 1: Flow chart of the study and characteristics of the models used.

(A) Flow chart describing the study design and the 6 experimental groups. **(B)** Distribution of TICI scores in all 6 groups (n=10). MRA revealed no reperfusion in the reperfusion- groups, and partial to complete reperfusion in the reperfusion+ groups. Red dotted circle = left middle cerebral artery (MCA), green = right MCA. **(C)** Distribution of midline shift in the 6 groups. 0 no deviation, 0,5 partial deviation, 1 mm deviation on T2-weighted images. The DC significantly improved midline shift (Cochrane-Armitage test for trend $p=0.019$).

A



B



C

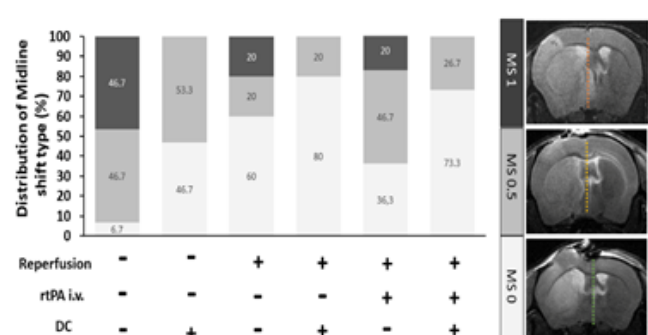


Figure 2: Ischemic volume and functional outcomes in the 6 groups.

(A) Representative T2-weighted MRI pictures of the ischemic lesions in the 6 groups. **(B)** Ischemic volumes measured 24 hours after the initial surgery (n=15 per groups). There was a smaller ischemia volume in the 4 groups with mechanical reperfusion compared to the 2 groups without reperfusion (*: $p<0,05$ versus Reperfusion-/rtPA-/DC). **(C)** Using a 6 points neuroscore (NS) we found an important neurological impairment in all groups. The distribution of the NS was significantly different between all groups, being better in the reperfusion+/rtPA-/DC- group (Kruskal-Wallis test, $p=0.03$). **(D)** All groups presented an important weight loss compared to baseline. Weight loss was significantly decreased in reperfusion+/rtPA-/DC- and reperfusion+/rtPA+/DC- groups as compared to reperfusion-/rtPA-/DC+ groups (*: $p<0,05$ vs reperfusion-/rtPA-/DC+).

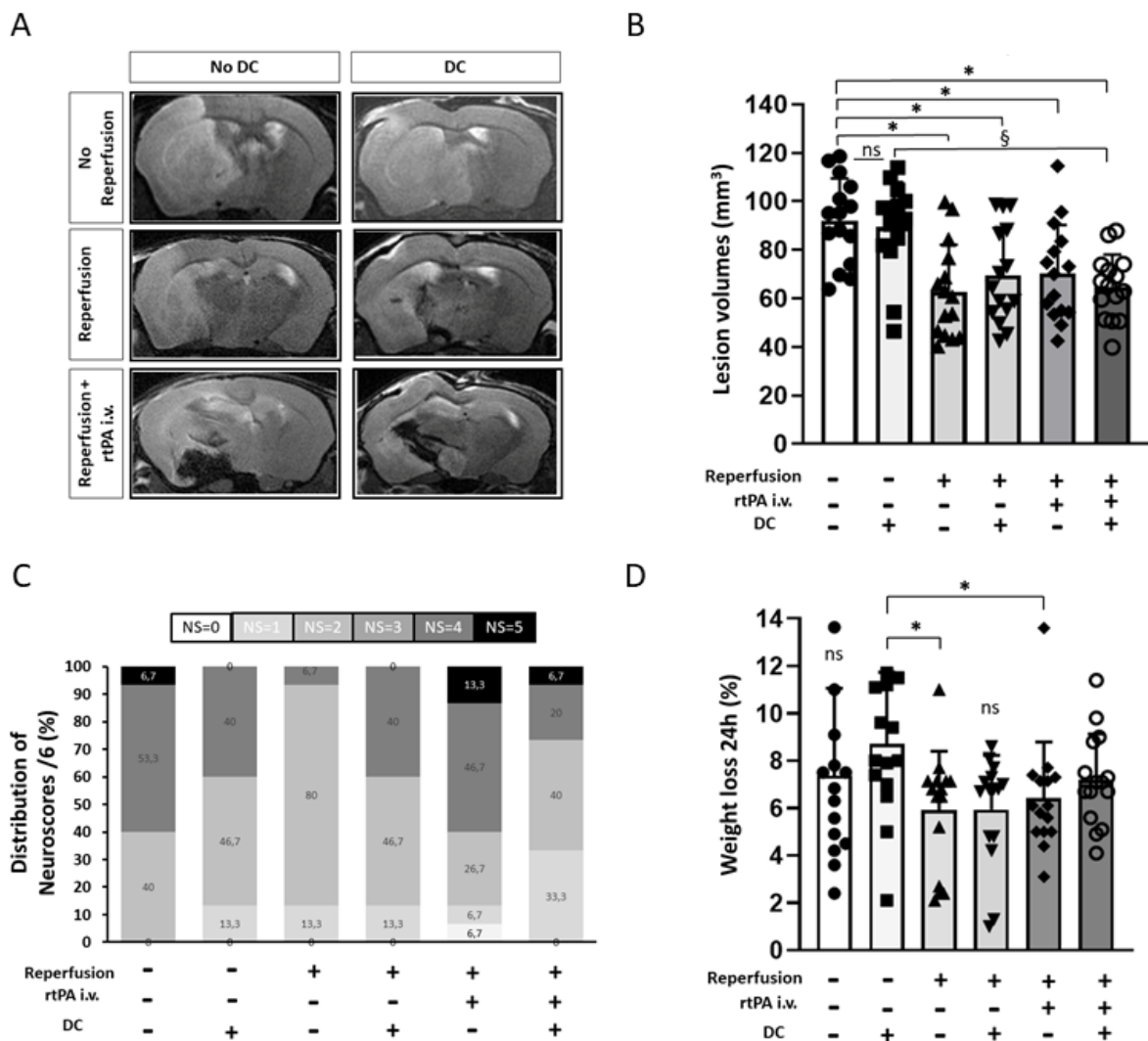
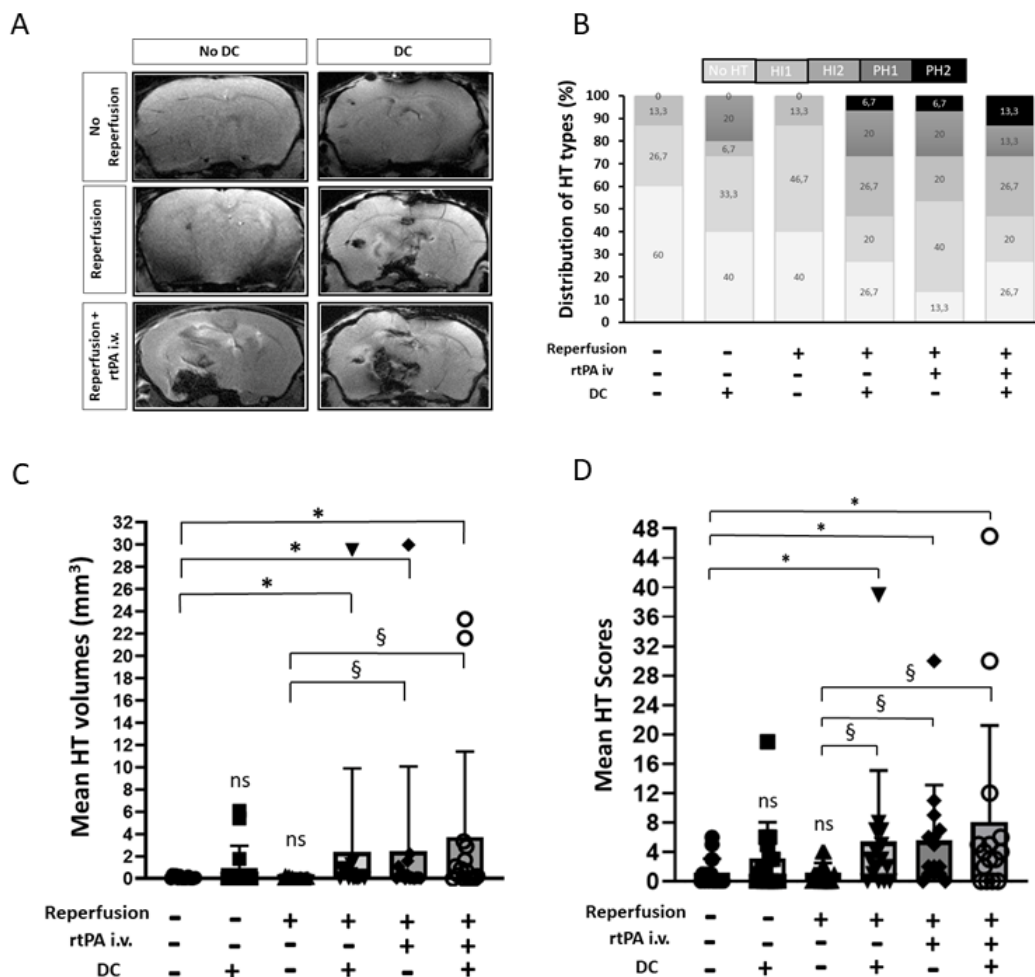


Figure 3: Risk of hemorrhagic transformation increased after DC in mice with reperfusion.

(A) Representative T2*- weighted MRI pictures representing the occurrence of HT in the 6 groups. HT were more important in mice with reperfusion and/or DC and/or rtPA. **(B)** The distribution of HT types in all 6 groups were significantly different (Cochrane-Armitage test for trend $p=0.0297$). **(C)** HT volumes measured 24 hours after the stroke. Higher volumes were observed in reperfusion+ groups with rtPA+ and/or DC+ (*: $p<0,05$ vs reperfusion-/rtPA-/DC- group). In the reperfusion- groups, the association of DC did not increase the volume of HT (ns: $p=0,35$ versus reperfusion-/rtPA-/DC-). When a reperfusion was performed, HT volume was higher in reperfusion+/rtPA+/DC- and in reperfusion+/rtPA+/DC+ groups as compared to reperfusion+/rtPA-/DC- group (§: $p<0,05$ vs reperfusion+/rtPA-/DC- group). **(D)** HT scores measured 24 hours after the stroke. Higher HT scores were observed in reperfusion+ groups with rtPA+ and/or DC+ (*: $p<0,05$ vs reperfusion-/rtPA-/DC- group). Without reperfusion, DC did not increase the HT score (ns: $p=0,17$ versus reperfusion-/rtPA-/DC-). When a reperfusion was performed, HT score was higher in groups with DC and/or rtPA (§: $p<0.05$ vs reperfusion+/rtPA-/DC- group).



Supplemental Material

Impact of decompressive craniectomy on hemorrhagic transformation in malignant ischemic stroke in mice

Detailed Methods

Animals

All the experiments were performed in 3 months old male Swiss mice (35-45 g; CURB, Caen, France). All efforts were made to limit animal suffering as previously described. Experiments were carried out following the ARRIVE guidelines (www.nc3rs.org.uk) and in accordance with the European Communities Council Directive (86/609/EEC) regarding the care and use of animals for experimental procedures. Our study was approved by the national animal care and local ethical committee CENOMEXA (# 24003).

All the experiments were performed in mice anesthetized with isoflurane (2%) in 70%/30% NO₂/O₂. Body temperature was maintained at 37°C with a rectal temperature probe and homoeothermic heating pad. Mice received subcutaneous buprenorphine (0.05 mg/kg) at the time of the anesthesia and during the imaging procedure at when appropriate.

Experimental Design

The design of the study is described in **Figure 1A**. Briefly a total of 90 male Swiss mice, 3 months old (35-45 g) were randomly divided in 6 groups. Treatment groups can be defined by the realization of intravenous rtPA reperfusion 1,5 hours after middle cerebral artery occlusion (MCAO) (rtPA+/-), the realization of a mechanical reperfusion 2 hours after the MCAO (Reperfusion+/-), and the realization of a DC 4 hours later (DC+/-). The mortality rate before 24h was of 33% (5 mice) in the reperfusion-/rtPA-/DC- group, of 33% in the reperfusion+/rtPA+/DC+ group (5 mice) and of 20% (3 mice) in the 4 others groups. The 22 died mice before the 24h MRI analysis were replaced to reach n=15 per group.

In detailed, mice were anesthetized with isoflurane and 70% N₂O and 30% O₂ mixture gas.

Mice in group 1, mechanical reperfusion-/rtPA-/DC-, had a middle cerebral artery occlusion (MCAO) via a transvascular artery catheterization for 24 hours.

Mice in group 2, mechanical reperfusion-/rtPA-/DC+, had a MCAO and a DC 4 hours after. The MCAO lasted 24 hours.

Mice in group 3, mechanical reperfusion+/rtPA-/DC-, had a MCAO for 120 minutes and a mechanical reperfusion for 24 hours.

Mice in group 4, mechanical reperfusion+/rtPA-/DC+, had a MCAO for 120 minutes, a mechanical reperfusion for 24 hours and a DC 4 hours after the MCAO occlusion.

Mice in group 5, mechanical reperfusion+/rtPA+/DC-, had a MCAO, rtPA iv injection 90 min after, mechanical reperfusion 2 hours after.

Mice in group 6, mechanical reperfusion+/rtPA+/DC+, had a MCAO occlusion, rtPA iv injection 90 min after, mechanical reperfusion 2 hours after, and a DC 4 hours after.

All mice were evaluated by a neurological examination and a Magnetic resonance imaging (MRI) 24 hours after the stroke.

Middle cerebral artery occlusion (MCAO) surgery

Animals were subjected to 120 minutes left MCAO via a suture model under general anesthesia.^{7,8} A 2-cm longitudinal incision was made at the midline of the neck and the left common carotid artery (CCA), external carotid artery (ECA), and internal carotid artery (ICA) were exposed under an operating microscope. Care was taken to avoid injuring the *vagus* nerve. The ICA was further dissected to identify the pterygopalatine branch and intracranial ICA. A 5-0 silk suture was tightened at the origin of the ECA and the distal end of the ECA was ligated. The ICA was temporarily clamped with microvasculature clips (Codman, Raynham, MA, USA). The CCA was tied with a 5.0 silk suture. A 4-0 1 cm silicate Doccil filament (L1011 PK10, Catalog No.: 60231011PK10), was introduced into the ECA lumen through a small incision, and was gently advanced under high microscope visualization into the ICA about 8-10 mm, after the pterygopalatine artery was visualized. The suture at the origin of the ECA was then tightened around the intraluminal filament to prevent bleeding. The skin incision was temporarily closed with a 5.0 suture. Animals were allowed to recover from anesthesia. In the MCAO without reperfusion groups the filament was left in place 24h, until realization of the MRI.

Reperfusion

In the groups with reperfusion, corresponding to a thrombectomy failure, after 120 minutes of MCAO, mice were anesthetized as previously described. The neck suture was opened, the filament was gently removed. The suture around the ECA was firmly tight or the ECA was gently coagulated. The suture on the CCA was removed. Care

was taken to avoid any postoperative hemorrhage. The incision was sutured with a 4.0 nylon suture. Animals were returned to their cages for 24 h after MCAO. We chose a 120 minutes MCAO occlusion to obtain a large ischemic stroke to be more closed to malignant stroke observed in human.⁸

Thrombolysis

Thrombolysis was initiated via the tail vein using 200 μ L of human recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) (Boehringer Ingelheim - Alteplase®) (10% in bolus, 90% in perfusion over 30 min (10 mg/kg, i.v.) 90 min after the stroke onset.

Decompressive Craniectomy

DC was performed as previously described at 4 hours after the MCAO occlusion (9). While under general anesthesia, the mice were maintained using a stereotactic frame. The skull was exposed after a longitudinal skin incision. The skull bone over the left hemisphere was removed using a high-speed drill under continuous cooling with saline. Bone flaps with a size of 8 × 6 mm were obtained, with special attention paid to leave the dura mater intact, and not to expose the superior sagittal sinus. The mice were allowed to recover once the wound was closed.

Neurological examination

Neurological examination was performed 24 hours after the MCAO, before the anesthesia for the MRI. The neurological deficits were scored as follows: 0, normal; 1, mild turning behavior with or without inconsistent curling when picked up by tail, inferior to 50% attempts to curl to the contralateral side; 2, mild consistent curling, more than 50% attempts to curl to contralateral side; 3, strong and immediate consistent curling, mouse holds curled position for more than 1–2 s, the nose of the mouse almost reaches tail; 4, severe curling progressing into barreling, loss of walking or righting reflex; 5, comatose or moribund.⁸ The percentage of weight loss was defined as: (weight before MCAO-weight 24h after MCAO)/ weight before MCAO.

Magnetic Resonance Imaging

All animals were imaged by MRI 24 hours after MCAO. Animals found dead in the cage were excluded from the study, and replace to reach n=15 per group. Mice were deeply anesthetized with 5% isoflurane and maintained with 1.5-2% isoflurane 30%O₂/70%N₂O during the acquisitions. MRI was performed with a Bruker 7T Pharmascan R -MRI system (Bruker, Germany) on day 1, 24 hours after the MCAO. Gradient-echo imaging (GRE) was performed for evaluation of HT. Gradient echo-planar imaging T₂*-weighted sequences were used to detect hemorrhagic events:

TE/TR Echo time 8.706 ms/ repetition time 500ms; Slice Thickness 0,5 mm; ms average 2; Flip angle 40; Scan time 3 min 12 sec. T2-weighted images high resolution were acquired for evaluation of the ischemic stroke: TE/TR 40 ms/ repetition time 2500 ms; Echo spacing 3,33 ms; slice thickness 0,5mm; Image size 256; Field of view 17,92; Scan time 2 min 41s; Average 2.

MRangiography was realized in the first 10 mice in each group, using a Two-dimensional time-of-flight (2D TOF) sequence by a 2D Fast Low Angle Shot sequence (TE/TR 12 ms/7 ms).

Hemorrhagic transformation evaluation

In MRI evaluation we classified Hemorrhagic transformation (HT) as according to the ECASS 1 and 2 definitions as either hemorrhagic infarction (HI) in which blood is interspersed with intact brain elements, or as parenchymal hemorrhage or hematoma (PH) in which a pool of blood destroys brain parenchyma. Four major types of HT were assessed: HI1 (small petechiae), HI2 (more confluent petechiae), PH1 (<30% of the infarcted area with some mild space-occupying effect) and PH2 (>30% of the infarcted area with significant space-occupying effect and potential perihematoma edema).^{10, 11} The hemorrhage scores were defined as hemorrhage area seen on any section in the cortex or basal ganglia of mice on maximal hemorrhage diameter: neuroscore (NS) 0, no hemorrhage; NS 1, inferior to 1mm; NS 2 for hemorrhage 1-2 mm; NS 3, for hemorrhage between 2-3 mm; and Neuroscore 4 for hemorrhages greater >3 mm in maximal diameter.¹²

Reperfusion evaluation

A 3D vascular reconstruction was realized using Image J 1,48 software (NIH) on MR angiography slices. Evaluation of reperfusion was then realized using a modified TICl scale: TICl 0 = complete occlusion, TICl 1 = partial occlusion, TICl 2 = normal appearance of the artery).¹³

Volume, brain oedema and midline shift measurements

Image reconstruction was performed using Image J software. Lesion volumes were manually drawn. Each slice of ischemic or hemorrhagic lesions was manually marked then volume was calculated according to the slice thickness of 0,5 mm per slice.

Brain edema was calculated as follows: (volume of infarcted hemisphere – volume of contralateral normal hemisphere)/volume of contralateral hemisphere × 100%.¹⁴

The midline shift in the 6 groups was calculated using Image J software on T2-weighted images. Evaluation was realized using the following scale 0 no deviation, 0,5 partial deviation, 1 mm deviation (Figure 1C).

Physiological parameters

Physiological parameters as arterial blood pressure and blood glucose levels were measures in extreme groups (n=5 mice per group).

The arterial blood pressure was assessed non-invasively using a Visitech Systems BP 2000 before, at 4 hours and 24 hours after stroke onset. Blood glucose levels were measured in 5 animals in the group “no reperfusion” and in the group “reperfusion, venous thrombolysis and DC”. We used blood drops from the punctured tail vein at different stages on D0 (before stroke and at 4 and 24 hours after stroke) using a portable dextrometer.

Statistical analysis

Results are the mean \pm SD. For continuous variables, statistical analyses were performed using the Kruskal-Wallis test followed by post hoc comparison with the Mann-Whitney U test. For discrete variables, the analyses were performed using exact Cochran–Armitage (CA) test for linear trend in proportion (SAS software V9.4, SAS Institute, NC, Cary). Statistical analysis were performed using the Biostatgv website (<https://biostatgv.sentiweb.fr/>). A probability value of P inferior to 0.05 was considered significant.

Supplementary results

Brain edema measurement

Brain edema differs among the groups, but it seems to be related to the reperfusion status or to the administration of rtPA more than to the realization of DC (Figure S1).

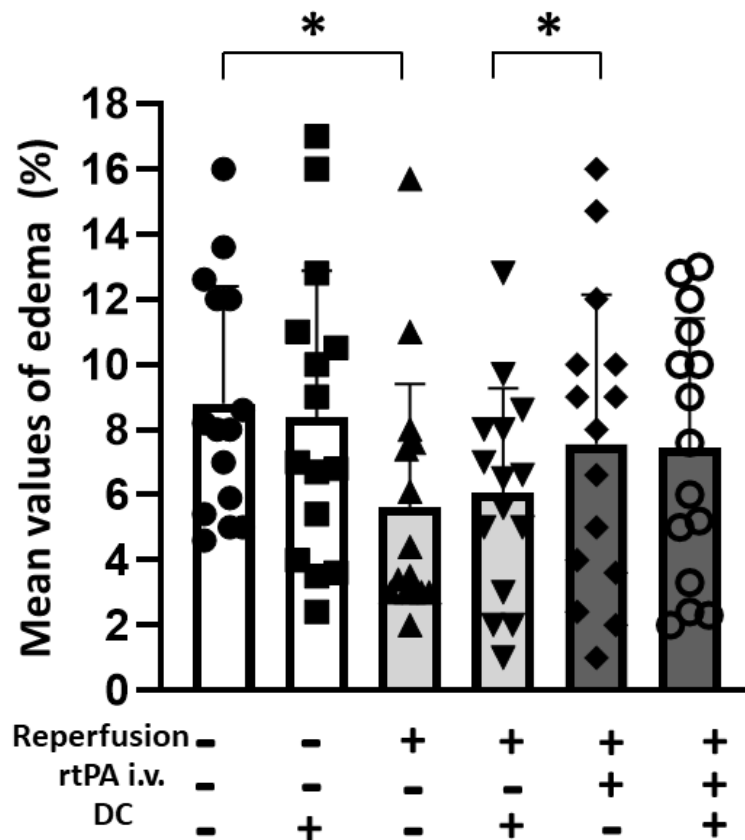
Relation between the neuroscore and the ischemia volume

Supplementary Figure S2 examined the relationship between the NS and the ischemia volume. The mean lesion volumes were of 79.6 mm³ (+/-22) for mice with a neuroscore of 5 (NS 5) (n=5), of 82 mm³ (+/-22.3) for mice with a neuroscore of 4 (NS 4) (n=28), of 72.9 mm³ (20.5) for mice with a neuroscore of 3 (NS 3) (n=45), of 63.3 mm³ (+/-17) for mice with a neuroscore of 2 (NS 2) (n=11) and of 54 mm³ for mice with a neuroscore of 1 (NS 1) (n=1). There was a significant difference between the groups NS-2 and NS-4, with the more severe neurological scores correlated with the larger lesion volumes (p 0.01).

Physiological parameters

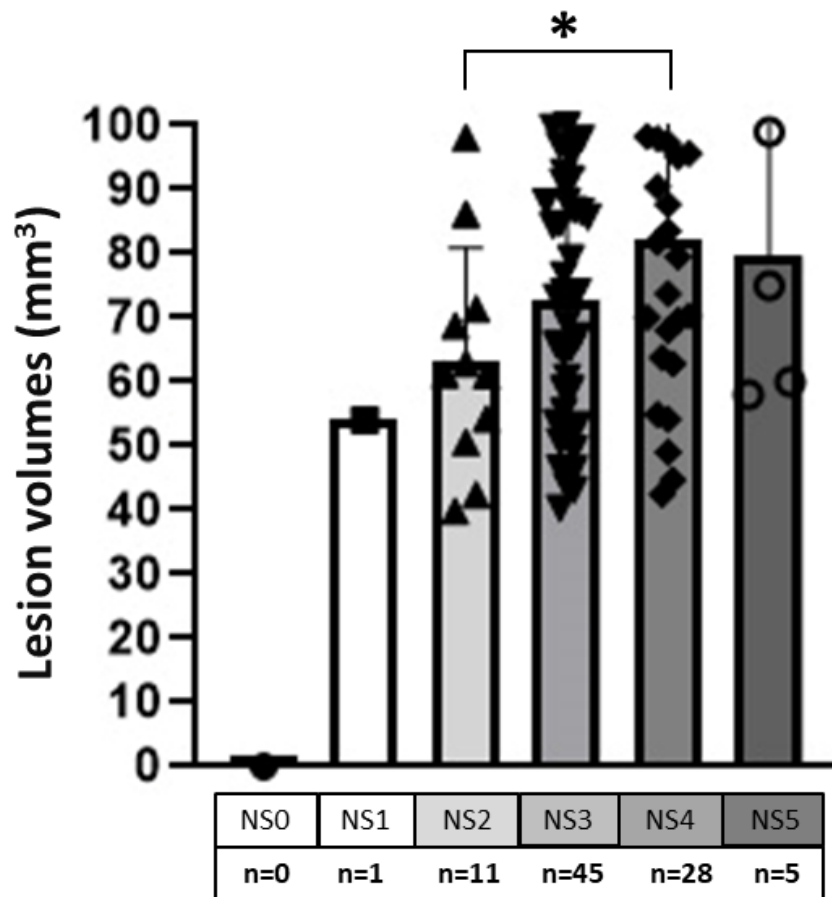
There were no significant differences between the arterial blood pressure and blood glucose levels in the 2 groups (Figure S3 and S4).

Supplementary Figures



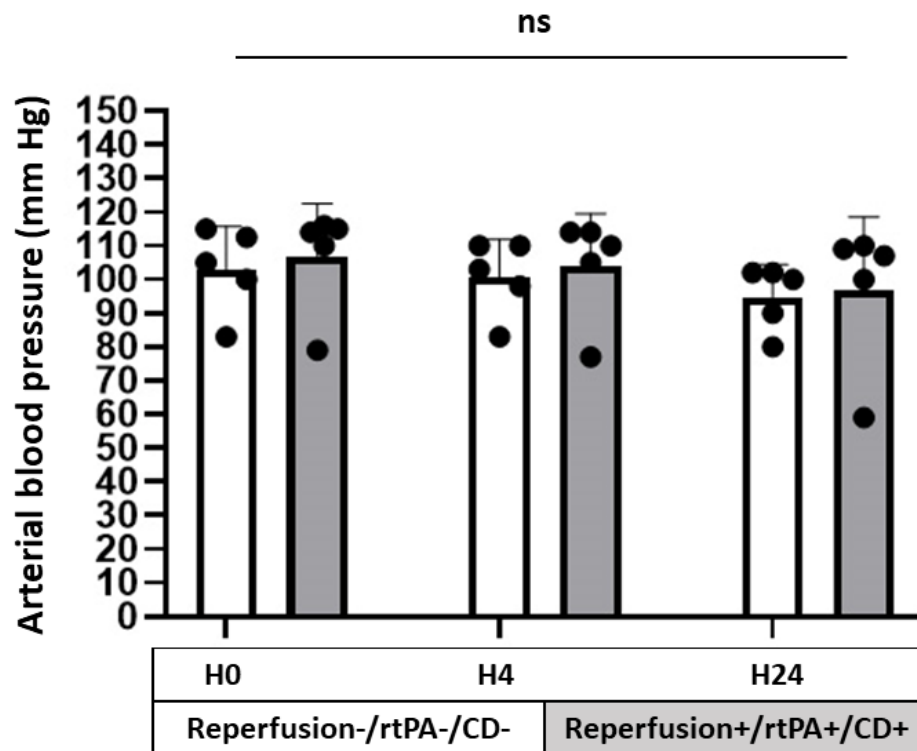
Supplementary Figure S1: Mean values of brain oedema

The mean values of brain oedema were: in the group “reperfusion -/rtPA-/DC-“ of 8.79 (+/- 3.6%); in the group “reperfusion -/rtPA-/DC+” of 8.38 (+/- 4.5%); in the group “reperfusion +/rtPA-/DC” of 5.6 (+/-3.8%); in the group “reperfusion +/rtPA-/DC+” of 6.05 (+/-3.2%); in group “reperfusion+/rtPA+/DC-“ of 7.55 (+/- 4.6)% and in the group “reperfusion+/rtPA+/DC+” of 7.44 (+/-4)%. The “reperfusion -/rtPA-/ DC-“ group has a significant more important oedema comparative to the “reperfusion +/rtPA-/DC- group (p=0.007) and the reperfusion+/rtPA+/CD6 had more oedema then the group reperfusion+/rtPA-/CD+ (p=0.019).



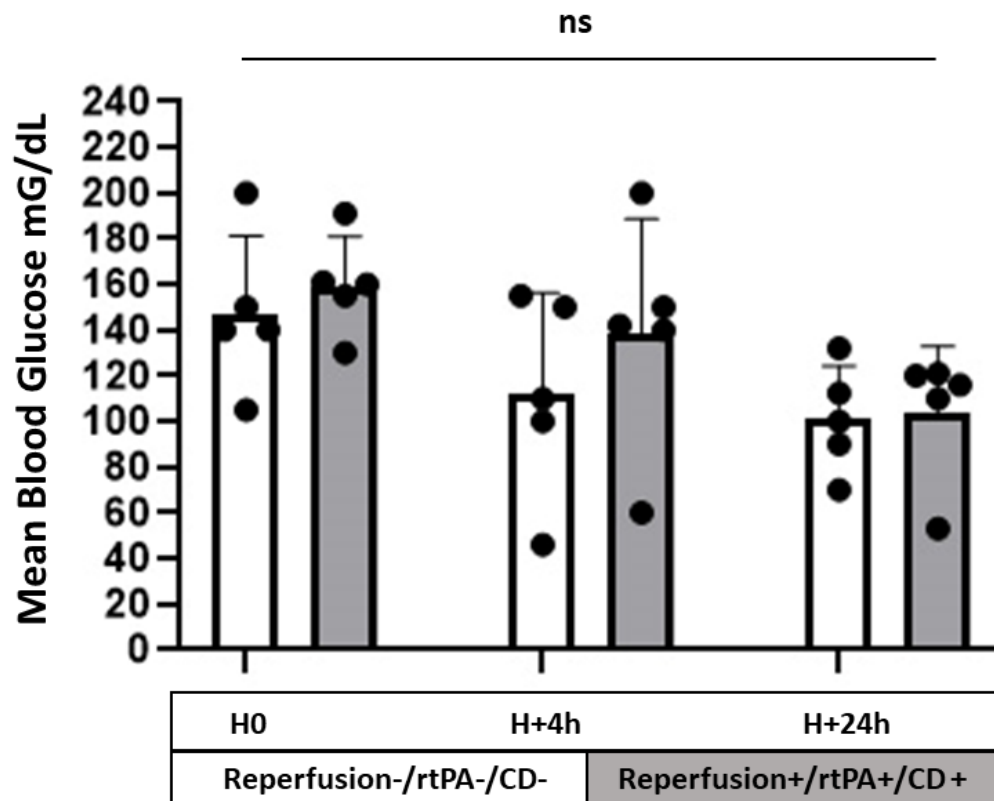
Supplementary Figure S2: Relation of the neuroscore (NS) to the mean lesion volumes.

The mean lesion volumes were of 79.6 mm³ (+/-22) for mice with a neuroscore of 5 (NS 5) (n=5), of 82 mm³ (+/-22.3) for mice with a neuroscore of 4 (NS 4) (n=28), of 72.9 mm³ (20.5) for mice with a neuroscore of 3 (NS 3) (n=45), of 63.3 mm³ (+/-17) for mice with a neuroscore of 2 (NS 2) (n=11) and of 54 mm³ for mice with a neuroscore of 1 (NS 1) (n=1). There was a significant difference between the groups NS-2 and NS-4, with the more severe neurological scores correlated with the larger lesion volumes (p 0.01).



Supplementary Figure S3: Mean arterial blood pressure values.

The mean values in the “reperfusion -/ rtPA-/ DC-“group were 108 (+/-13) mmHg before stroke, 100.8 (+/- 15) mmHg at 4h and 94.8 (+/- 9) mmHg at 24 h after stroke. In the “reperfusion +/rtPA+/ DC+” group the arterial blood pressure were 106/8 (+/-15.7) mmHg before stroke, 104 (+/- 15) mmHg at 4 hours and 97(+/- 4.5) mm Hg at 24 hours after the stroke. There were no significant differences between the groups.



Supplementary Figure S4: Mean values of Blood Glucose (BG)

Levels of BG in the group “reperfusion -/ rtPA-/ DC-“ were 147 (+/-34) mg/dl before the stroke, 112 (+/- 44) mg/dL at 4 hours and 100.9 (+/-23) mg/dL at 24 hours after the stroke. In the group “reperfusion +/rtPA+/ DC+” levels of BG were 159.4 (+/- 22) mg/dl before the stroke, 138.4 (+/- 50) mg/dL at 4 hours and 104 (+/-29) mg/dL at 24 hours after the stroke. There were not significant differences between the groups.

Discussion

1. Impact de la CD sur le système glymphatique

On a vu que la craniectomie décompressive reste une procédure de sauvetage dans les AVC malin et dans les traumatismes crâniens graves avec hypertension intracrânienne incontrôlable. Elle permet une diminution de la pression intracrânienne et une amélioration du pronostic.

Dans notre premier article, nous avons pu démontrer que la réalisation d'une craniectomie décompressive chez la souris entraîne une diminution globale de la circulation intraparenchymateuse des solutés injectés dans le liquide cérébro-spinal. Nous n'avons en revanche pas montré d'impact au niveau local, c'est à dire immédiatement sous la craniectomie. De façon intéressante nous avons également montré que la réalisation d'une cranioplastie permettait de corriger cette diminution de la circulation des solutés dans le parenchyme cérébral suite à la craniectomie.

Nos résultats sont en adéquation avec une étude publiée simultanément par l'équipe de Nedergaard (Figure 68). La différence avec notre étude était que dans celle-ci la craniectomie était de très petite taille, donc finalement peu comparable avec ce qui est réalisé en pratique clinique. D'autre part l'évaluation était réalisée ex vivo, en microscopie par fluorescence. Cependant nos collègues ont montré une altération globale mais aussi ipsilatérale de la circulation intraparenchymateuses du liquide cérébro-spinal après une craniectomie décompressive, Cette étude démontrait également une diminution de la pulsatilité artérielle au niveau de la craniectomie et en controlatéral. Il a également été montré une gliose réactionnelle en regard de la craniectomie (Plog et al., 2019). Enfin la cranioplastie permettait une augmentation de la pulsatilité artérielle et donc un rétablissement du fonctionnement normal du système glymphatique, ainsi qu'une correction de la gliose sous-jacente. Nos résultats sont donc parfaitement complémentaires.

Ces observations sont intéressantes car soulignent la nécessité d'avoir une boîte crânienne complètement « fermé » pour obtenir une bonne circulation parenchymateuse du liquide cérébro-spinal et potentiellement une bonne évacuation de celui-ci dans les granulations arachnoïdiennes où via les vaisseaux lymphatiques de la dure-mère.

L'explication la plus probable à cette diminution de la circulation des solutés liés à la CD est probablement la diminution de la pression intracrânienne. Comme la diminution de la pression est globale cela explique cette diminution globale de la circulation parenchymateux des solutés. De plus comme nous savons que suite à la réalisation d'une CD, la perfusion sanguine cérébrale diminue en conditions physiologiques et que la réalisation d'une cranioplastie va la restaurer (Schaller et al., 2003), et que le fonctionnement du système glymphatique est très dépendant des pulsations artérielles il est très probable que le rétablissement des pulsations normales par la cranioplastie joue un rôle important.

Nous avons également été très surpris dans notre étude, par le fait qu'il n'y ait pas de différence de distribution des solutés entre le côté homolatéral et controlatéral à la craniectomie. Encore une fois, nous pensons que le principal moteur de ces phénomènes de circulation parenchymateuse est la pression intracrânienne. Or comme la pression intracrânienne est identique en tout point de la cavité crânienne, cela entraîne probablement ce phénomène. Une autre explication et nos résultats pourraient être une technique insuffisamment sensible et il faudrait donc réaliser de nouvelles expérimentations plus sensibles comme des techniques de microscopie biphotonique.

Comme la CD entraîne une diminution du système glymphatique, il semble donc peu cohérent de proposer des gestes de CD dans des pathologies où le système glymphatique est déjà très perturbé. Nous pensons notamment aux hémorragies méningées anévrismales, où nous avons précédemment montré une altération très sévère du système glymphatique, qui pourrait être à l'origine des phénomènes d'ischémie cérébrale retardés (Gaberel et al., 2014). Or les données disponibles en clinique, même si cela est issu d'études de faibles niveaux de preuve, suggèrent que la réalisation d'une CD chez des patients présentant une hémorragie méningée grave n'est pas protecteur voire même est un facteur aggravant pour le pronostic neurologique (Alotaibi et al., 2017). Des résultats similaires ont été observés dans des modèles d'hémorragie sous-arachnoïdienne et CD chez la souris (Buhlet et al., 2019).

Enfin ces résultats sont compatibles avec les observations faites en clinique montrant notamment une amélioration neurologique de nos patients suite à la cranioplastie (De Cola et al., 2018). Il est très probable que cela soit dû d'une part à l'amélioration de la perfusion cérébrale sanguine (Amorim et al., 2014). Mais notre étude ainsi que l'étude

de Plog suggèrent également un bénéfice sur la circulation intra parenchymateux du liquide cérébro-spinal et donc potentiellement sur les fonctions de nettoyage du cerveau.

En clinique, l'une des complications classiques de la CD est en rapport avec la circulation du liquide cérébro-spinal sous la forme d'une hydrocéphalie ou d'un hygrome (Kurland et al., 2015). Il fait peu de doute que les phénomènes microscopiques observés dans notre étude font écho aux phénomènes macroscopiques observés en clinique.

Waziri et collaborateurs ont émis l'hypothèse que l'absence de la voute va diminuer la contrepression et par conséquent la pulsatilité du LCS. Cette altération de la pulsatilité du LCS, va contribuer à une atteinte de l'absorption du LCS au niveau des granulations arachnoïdiennes dont la fonction de résorption dépend du gradient entre la pression sous-arachnoïdienne et la pression veineuse (Waziri et al, 2007). Cette observation est renforcée par l'observation clinique que lorsqu'une CD est réalisée de façon trop proche voire à cheval sur la ligne médiane, c'est à dire au niveau des granulations arachnoïdiennes, il existe une augmentation du risque de l'hydrocéphalie post craniectomie (De Bonis et al., 2010). Il a également été démontré qu'en cas d'hydrocéphalie post craniectomie près de 1/3 des patients avait une correction de leur hydrocéphalie sans pose de dérivation ventriculo-péritonéale grâce à la cranioplastie (Ozoner et al., 2020). Cela signifie que là cranioplastie permet de façon relativement fréquente de corriger le trouble physiologique du liquide cérébro-spinal induit par la CD.

Notre étude constitue donc un argument supplémentaire pour réaliser les gestes de cranioplastie le plus précocement possible, cela bien sûr sans augmenter de façon trop importante le risque septique, qui est la complication la plus fréquente des chirurgies de cranioplastie (Shepetovski et al., 2021). Or ce risque septique est augmenté chez les patients encore hospitalisés en réanimation (Morton et al., 2018 ; Sethi et al., 2022). Nous proposons donc la réalisation d'une cranioplastie la plus précoce possible mais chez des patients qui ne sont plus en unités de soins intensifs.

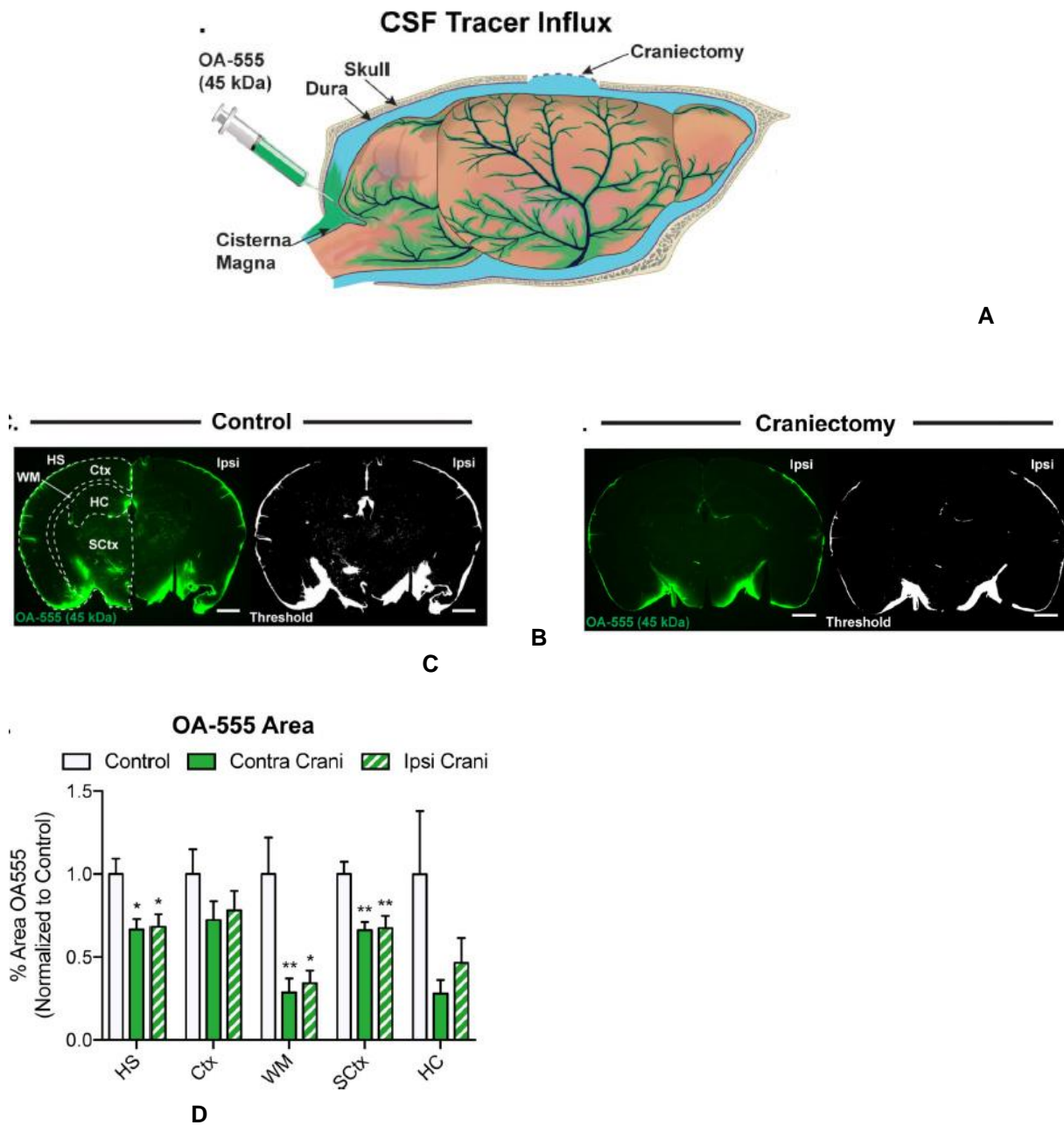


Figure 68. Evaluation du système glymphatique en imagerie par fluorescence après une petite craniectomie / cranioplastie. **A.** Schéma d'injection du traceur marqué (ovalbumine marqué AlexaFluor555) au niveau de la grande citerne. **B.** Coupes d'imagerie en fluorescence ex vivo (avec les régions d'intérêt qui évaluent le flux glymphatique (en vert) dans le groupe contrôle (B) et groupe CD **D** La CD réduit le flux glymphatique ipsi- et controlatéral à la CD. D'après Plog et al., 2019.

2. Impact de la CD sur la TH dans les AVC ischémiques

Dans les AVC ischémiques, des études randomisées ont montré un bénéfice de la CD si elle est réalisée précocement dans des cas des AVC malins. Ces études ont été publiées dans les années 2007 bien avant les premiers essais randomisés de thrombectomie mécanique endovasculaire. La TEV représente une thérapie primordiale à nos jours dans les AVC avec occlusion des gros vaisseaux, procédure qui améliore le pronostic de ces patients. Une bonne reperméabilisation vasculaire a été trouvée dans environ 40-67% de cas dans différentes études (Gottsche et al. 2019, Tracol et al., 2020). Malgré ce taux élevé de reperméabilisation, la thrombectomie endovasculaire représente comme la majorité des thérapies de revascularisation une procédure qui peut se solder avec un échec lié au timing ou à un défaut de suppléance. Cependant la mortalité et la dépendance fonctionnelle à 3 mois après la TEV restent élevés, 15%, respectif 39%. Ces problèmes graves sont en partie liés à des transformations hémorragiques symptomatiques qui surviennent entre 4 et 6 % des patients traités avec TEV. Après une TH symptomatique la probabilité d'un pronostic fonctionnel grave augmente de 6 fois et la mortalité augmente à 66% (Kranendorg et al., 2019 ; Goyal et al., 2016).

Si une CD est réalisée dans le cas d'une transformation hémorragique sévère d'un infarctus malin, la CD altère le pronostic et majore la mortalité (Hernandez- Duran et al., 2021). Peu d'études se sont intéressées de l'impact de la CD sur la TH dans les cas d'AVC malins dans les suites d'une thérapie de revascularisation.

L'incidence de craniectomie décompressive sur une large série de 5469 patients avec AVC ischémiques était de 2,2%. Depuis l'introduction de la thrombectomie mécanique il y avait une diminution légère mais non significative de la CD dans cette série, de 2,8% en 2009 à 1,9% en 2017 (Figure 69) (Gottsche et al., 2019).

Dans une série de 22 patients (âge moyen 51 ans) ayant eu un CD pour des AVC ischémiques, il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes d'évolution ou mortalité entre les patients avec ou sans TH après la CD. Dans cette série il y avait 59% (13 patients) des transformations hémorragiques (valeur moyenne dans la littérature 39,5%). La TH était retrouvée chez des patients avec un moyen d'âge de

50,5 ans et était de 31% HI1, 62%, des formes HI2 et PH1 et 8% PH2(1 patient) sans altérer l'évolution neurologique. Les patients sans TH étaient plus jeunes (âge moyen 37 ans) (Al-Jehani et al., 2016),

Une hypothèse sur le mécanisme de la transformation hémorragique après une craniectomie décompressive réalisée pour un AVC malin est l'absence de la voûte et de la dure-mère avec un effet de cisaillement (shear injury) sur le cortex, due à l'absence de contrepressions. Cependant cette hypothèse a été vérifiée seulement pour de CD jugés trop petites avec un diamètre inférieur à 10 cm (Wagner et al. 2001). En étudiant 138 patients qui ont eu une thrombectomie endovasculaire, Peng et al. ont trouvé 21,7% des patients qui ont eu besoin d'une CD après le traitement endovasculaire. Les facteurs des risques pour avoir une CD étaient la fibrillation atriale, la sédation, l'intubation, une mauvaise circulation collatérale, un score NIHSS élevé, un score Aspect initial bas - baseline ASPECTS ≤ 8 et un échec de la thrombectomie endovasculaire (Peng et al. 2020).

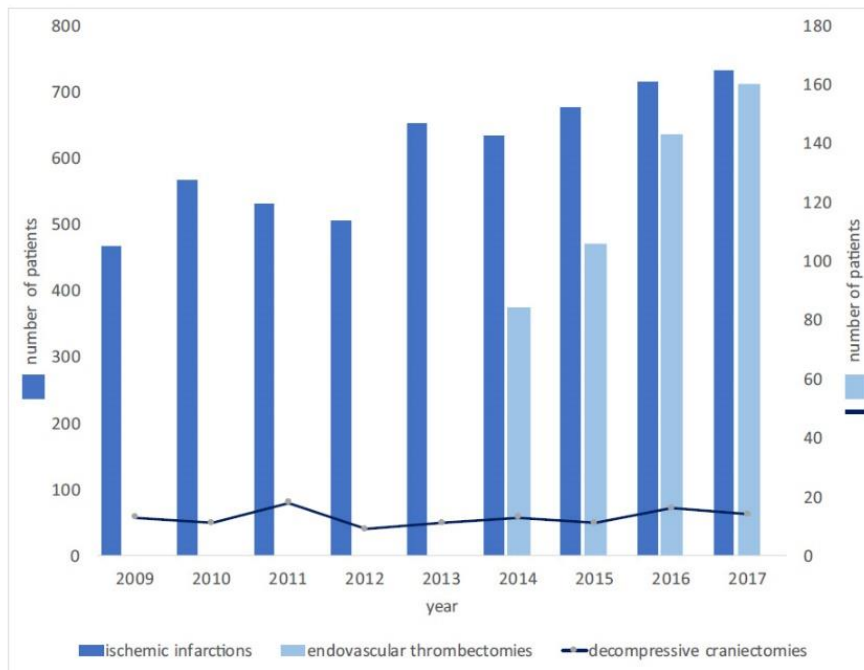


Figure 69. Incidence dans le temps de la CD, thrombectomie et AVC ischémiques. D'après Gottsche et al., 2019.

Plusieurs études ont montré une majoration de la reperfusion corticale chez les animaux qui ont eu une CD pour un AVC ischémique (Doerfler et al., 2002). La

reperfusion représente une des causes de la transformation hémorragique, en contribuant à la rupture de la BHE via de métalloprotéases, radicaux libres d'oxygène ou la neuroinflammation (Jickling et al., 2014). Malgré cette majoration de la perfusion corticale suite à une CD, certaines études ont montré que la CD pour des patients ayant eu une technique de revascularisation, n'a pas présenté plus de complications qu'une CD réalisée sans revascularisation préalable (Alzayani et al., 2021).

Notre étude chez l'animal a montré une majoration de l'incidence de TH sévères, du volume et du score hémorragique chez des souris ayant eu un AVC ischémique par modèle d'occlusion de l'ACM et une CD. Cependant au niveau du score neurologique nous n'avons pas eu un résultat significatif, que nous expliquons par la sévérité de l'ischémie qui a fait que la majorité des animaux avaient un score neurologique altéré. Notre hypothèse sur le mécanisme de la TH est une cause mécanistique, avec des vaisseaux cérébraux qui présentent une rupture de la barrière hémato-encéphalique liée à l'AVC et qui sont mis en tension par le déplacement parenchymateux lié à la craniectomie.

Des études plus approfondies et comportementales ainsi qu'une étude prospective clinique chez l'homme nous paraît nécessaire.

3. Perspectives

Notre première étude évaluant l'impact de la CD et de la cranioplastie sur la circulation intra parenchymateuse du liquide cérébro-spinal suggère très fortement la nécessité de réaliser une cranioplastie de façon précoce, ce qui pourrait permettre d'améliorer le pronostic neurologique de nos patients. Cependant comme toujours en médecine ce n'est pas parce que nous avons des pistes précliniques que ce bénéfice s'observera en clinique. Un essai prospectif randomisé serait donc tout à fait justifié pour comparer une cranioplastie précoce, par exemple dans les 4 premières semaines suivant la craniectomie, avec une cranioplastie tardive, par exemple réalisée à plus de 3 mois de la CD.

Pour ce qui est de notre 2^{de} étude nous avons démontré une augmentation du risque de transformation hémorragique lors de la réalisation d'une CD chez les animaux ayant eu une reperfusion mécanique. Comme le bénéfice de la CD a été démontré dans des essais randomisés réalisés avant l'avènement de la thrombectomie

mécanique, il nous paraît licite de réaliser un nouvel essai randomisés comparant craniectomie décompressive et traitement médical chez des patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique malin malgré un traitement endovasculaire. Enfin d'un point de vue plus fondamental,

Il a été démontré que des cellules inflammatoires quiescentes dans la médullaire des os du crane sont capables de rejoindre le SNC via la dure mère et l'arachnoïde dans un modèle d'occlusion carotidien chez la souris (Herisson et al., 2018). Le retrait de l'os par une CD représente une piste importante à étudier pour la neuroinflammation. Dans sa méta-analyse sur les 3 premiers études randomisées (DECIMAL, DESTINY et HAMLET), Vahedi et collaborateurs ont démontré une diminution du risque absolue de réduction (ARR) de la mortalité de 51% (Oxford Centre for Evidence Based Medicine Level 1b). Ça implique on nombre nécessaire de traitement pour prévenir le décès de 2 (NNT). Pour prévenir un score de Rankin (mRS) of >5 le NNT est 2 et pour prévenir un mRS>4, 4 patients doivent bénéficier d'une CD (NNT 4). On comprend la nécessité de mieux analyser les sous-groupes des patients qui peuvent mieux bénéficier d'une CD et la nécessité des nouvelles études (Vahedi et al., 2007).

Conclusion

La craniectomie décompressive reste une procédure avec des effets bénéfiques indiscutables sur le contrôle de l'hypertension intracrânienne. Elle reste bénéfique dans la phase aiguë mais elle va altérer la circulation et l'échange physiologique au niveau de la circulation de solutés et du LCS. Dans les premiers mois qui la suivent il est bénéfique de réaliser une cranioplastie. Dans des cas d'AVC malins la CD a prouvé son efficacité pour le contrôle de l'œdème cérébral. En cas d'échec de thrombectomie et œdème cérébral malin ses bénéfices restent modérés chez l'animal, vu qu'elle se complique d'une majoration du risque de TH sévère.

Bibliographie

Bibliographie

A

Aarabi, B., Chesler, D., Maulucci, C., Blacklock, T., Alexander, M., 2009. Dynamics of subdural hygroma following decompressive craniectomy: a comparative study. *Neurosurg Focus*. 26:E8. doi: 10.3171/2009.3.FOCUS0947

Abbaoud, 2006. Alberta Stroke Program Early CT Score : ASPECTS La Lettre du Neurologue - vol. X - n° 1 , 26-28.

Ahmed, Al., Eynon, C.A., Kinton, L., Nicoll, J.A., Belli, A., 2010. Decompressive craniectomy for acute disseminated encephalomyelitis. *Neurocritical Care* ;13:393–395.

Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., Marquardsen, J., Smirnov, V.E., Strasser T. 1980. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 58:113–130

Alkhaibary, A., Alharbi, A., Alnefaie, N., Oqalaa Almubarak, A., Aloraidi, A., Khairy, S. Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications. 2020. *World Neurosurg*. 139:445-452. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.211

Akins, P.T., Guppy, K.H., 2019. Are Hygromas and Hydrocephalus After Decompressive Craniectomy Caused by Impaired Brain Pulsatility, Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics, and Glymphatic Drainage? Literature Overview and Illustrative Cases *World Neurosurg*. 130:e941-e952. 10.1016/j.wneu.2019.07.041

Alzayiani, M., Schmidt, T., Veldeman, M., Riabikin. A., Brockmann, M.A., Schiefer, J., Clusmann, H., Schubert, G.A., Albanna, W., 2021. Risk profile of decompressive hemicraniectomy for malignant stroke after revascularization treatment. *J Neurol Sci*. 15;420:117275. doi: 10.1016/j.jns.2020.117275

Alexander, P., Heels-Ansdell, D., Siemieniuk, R., Bhatnagar, N., Chang, Y., Fei, Y., Zhang, Y, McLeod S, Prasad K, Guyatt G., 2016. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 6:e014390. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014390

Allahtavakoli, M., Kahnouei, M.H., Rezazadeh, H., Roohbakhsh, A., Mahmoodi, M.H., Moghadam-Ahmadi, A., Zarisfi, M., 2014. Delayed combination therapy of local brain hypothermia and decompressive craniectomy on acute stroke outcome in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 17:476-82

Altintas, O., Antar V, Baran, .O, Karatas, .E, Altintas, M.O., Kesgin, S, Buyukpinarbasili N., Kocyigit A, Asil, T., 2019. Neuroprotective effects of hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarctions: experimental study. *J Neurosurg Sci*;63:714-722. doi: 10.23736/S0390-5616.16.03444-5

Andral, G., 1844. Pathological hæmatology: an essay on the blood in disease. Philadelphia: Lea and Bl.

Antila, S., Karaman, S., Nurmi, H., Airavaara, M., Voutilainen, M.H., Mathivet, T., Chilov, D., Li, Z., Koppinen, T., Park, J.-H., Fang, S., Aspelund, A., Saarma, M., Eichmann, A., Thomas, J.-L., Alitalo, K., 2017. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. *J. Exp. Med.* 214, 3645–3667. <https://doi.org/10.1084/jem.20170391>

Al-Jenani, H., petrecca, K., Martel, P., Sinclair, D., 2016. Decompressive craniectomy for ischemic Stroke: Effect of Hemorrhagic Transformation *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 25; 2177-83. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.039

Amorim, R.L., de Andrade, A.F., Gattás, G.S., Paiva, W.S., Menezes, M., Teixeira, M.J., Bor-Seng-Shu E., 2014. Improved hemodynamic parameters in middle cerebral artery infarction after decompressive craniectomy. *Stroke.* 45:1375-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003670

Andrews, B.T., Barbay, S., Townsend, J., Detamore, M., Harris, J., Tuckek, C., Nudo, R.J., 2020. Unrepaired decompressive craniectomy worsens motor performance in a rat traumatic brain injury model. *Sci Rep.* 17;10:22242. doi: 10.1038/s41598-020-79155

Andral, G. Pathological hæmatology: an essay on the blood in disease. Philadelphia: Lea and Bl; 1844.

Antila, S., Karaman, S., Nurmi, H., Airavaara, M., Voutilainen, M.H., Mathivet, T., Chilov, D., Li, Z., Koppinen, T., Park, J.-H., Fang, S., Aspelund, A., Saarma, M., Eichmann, A., Thomas, J.-L., Alitalo, K., 2017. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. *J. Exp. Med.* 214, 3645–3667. <https://doi.org/10.1084/jem.20170391>

Asahi, M., Asahi, K., Jung, J.C., del Zoppo, G.J., Fini, M.E., Lo, E.H., 2000. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 1681–1689.

Astrup, T.Y., Permin, P., 1947. Fibrinolysis in the animal organism. *Nature*, 159:681–2.

Astrup, T., Stage, A., 1952. Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue. *Nature* 29;170(4335):929. doi: 10.1038/170929a0

Avanali, R., Gopalakrishnan, M.S., Devi, B.I., Bhat, D.I., Shukla, D.P., Shanbhag, N.C., 2019. Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Front Neurol.* 15;10:511. 10.3389/fneur.2019.00511

Ayling, O.G.S, Alotaibi, N.M., Wang, J.Z., Fatehi, M., Ibrahim, G.M., Benavente, O., Field, T.S., Gooderham, P.A., Macdonald, R.L., 2018.

Suboccipital Decompressive Craniectomy for Cerebellar Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 110:450-459.e5. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.144

Azouvi, P., Arnould, A., Dromer, E., Vallat-Azouvi, C., 2017. *Rev Neurol (Paris)*. Neuropsychology of traumatic brain injury: An expert overview. 173:461-472. doi: 10.1016/j.neurol.2017.07.006

B

Badhiwala, J.H., Nassiri, F., Alhazzani, W., Selim, M.H., Farrokhyar, F., Spears, J., Kulkarni, A.V., Singh, S., Alqahtani, A., Rochwerger, B., Alshahrani, M., Murty, N.K., Alhazzani, A., Yarascavitch, B., Reddy, K., Zaidat, O.O., Almenawer, S.A., 2015. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 314:1832–43. doi:10.1001/jama.2015.13767

Bailey, E.L., McCulloch, J., Sudlow, C., Wardlaw, J.M., 2009. Potential animal models of lacunar stroke: a systematic review. *Stroke.* 40:e451-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528430

Balami, J.S., Sutherland, B.A., Edmunds, L.D., Grunwald, I.Q., Neuhaus, A.A., Hadley, G., Karbalai, H., Metcalf, K.A., DeLuca, G.C., Buchan, A.M., 2015. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 10:1168-78. doi: 10.1111/ijis.12618

Barber, P.A., Demchuk, A.M., Zhang, J., Buchan, A.M., 2000. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Program Early CT Score. *Lancet* 355:1670-4.

Bayir, H., Adelson, P.D., Wisniewski, S.R., Shore, P., Lai, Y., Brown, D., Janesko-Feldman, K.L., Kagan, V.E., Kochanek, P.M., 2009. Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children. *Crit Care Med.* 37:689.

Berkhemer, O.A., Fransen, P.S., Beumer, D., van den Berg, L.A., Lingsma, H.F., Yoo, A.J., Schonewille, W.J., Vos, J.A., Nederkoorn, P.J., Wermer, M.J., van Walderveen, M.A., Staals, J., Hofmeijer, J., van Oostayen, J.A., Lycklama, Nijeholt, G.J., Boiten, J., Brouwer, P.A., Emmer, B.J., de Bruijn, S.F., van Dijk, L.C., Kappelle, L.J., Lo, R.H., van Dijk, E.J., de Vries, J., de Kort, P.L., van Rooij, W.J., van den Berg, J.S., van Hasselt, B.A., Aerden, L.A., Dallinga, R.J., Visser, M.C., Bot, J.C., Vroomen, P.C., Eshghi, O., Schreuder, T.H., Heijboer, R.J., Keizer, K., Tielbeek, A.V., den Hertog, H.M., Gerrits, D.G., van den Berg-Vos, R.M., Karas, G.B., Steyerberg, E.W., Flach, H.Z., Marquering, H.A., Sprengers, M.E., Jenniskens, S.F., Beenen, L.F., van den Berg, R., Koudstaal, P.J., van Zwam, W.H., Roos, Y.B., van der Lugt, A., van Oostenbrugge, R.J., Majoie, C.B., Dippel, D.W., 2015. MR CLEAN Investigators: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587

Beez, T., Munoz-Bendix, C., Steiger, H.J., Beseoglu, K., 2019. Decompressive craniectomy for acute ischemic stroke. *Crit Care*. 23:209. doi: 10.1186/s13054-019-2490-x

Bender, A., Heulin, S., Röhrer, S., Mehrkens, J.H., Heidecke, V., Straube, A., Pfefferkorn, T., 2013. Early cranioplasty may improve outcome in neurological patients with decompressive craniectomy. *Brain Inj*. 27:1073-9. doi: 10.3109/02699052.2013.794972

Béjot, Y., Osseby, G.V., Aboa-Éboulé, C., 2009. Dijon's vanishing lead with regard to low incidence of stroke. *Eur J Neurol*. 16 : 324–9.

Béjot, Y., Touzé E., Jacquin, A., Giroud, M., Mas, J.L., 2009. Epidemiology of stroke. *Med Sci (Paris)*. 25:727-32. doi: 10.1051/medsci/2009258-9727

Berger, C., Fiorelli M, Steiner, T., Schabitz, W.R., Bozzao, L., Bluhmki, E., Hacke, W., von Kummer, R., 2001. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 32:1330–1335. doi: 10.1161/01.str.32.6.1330

Biffi, A., Anderson, C.D., Battey, .TW., Ayres, A.M., Greenberg, S.M., Viswanathan, A., Rosand J., 2015. Association between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 314:904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082

Binder, B.R., Spragg, J., Austen, K.F., 1979. Purification and characterization of human vascular plasminogen activator derived from blood vessel perfusates. *J. Biol. Chem*. 254, 1998–2003.

Bohman, L.E., Schuster, J.M., 2013. Decompressive craniectomy for management of traumatic brain injury: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 13:392. doi: 10.1007/s11910-013-0392-x

Bor-Seng-Shu, E., Figueiredo, E.G., Amorim, R.L., Teixeira, M.J., Valbuza, J.S., de Oliveira, M.M., Panerai, R.B., 2012. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 117:589-96. doi: 10.3171/2012.6.JNS101400

Bor-Seng-Shu, E., Figueiredo, E.G., Fonoff, E.T., Fujimoto, Y., Panerai, R.B., Teixeira M.J., 2013. Decompressive craniectomy and head injury: brain morphometry, ICP, cerebral hemodynamics, cerebral microvascular reactivity, and neurochemistry. *Neurosurg Rev*. 36:361-70. doi: 10.1007/s10143-013-0453-

Bothwell, S.W., Janigro, D., Patabendige, A., 2019; Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS*. 16:9. doi: 10.1186/s12987-019-0129-6

Bramlett, H.M., Dietrich, W.D., 2004. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 24:133–50

Brazinova, A., Rehorcikova, V., Taylor, M.S., Buckova, V., Majdan, M., Psota, M., Peeters, W., Feigin, V., Theadom, A., Holkovic, L., Synnot, A., 2021. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 38:1411-1440. doi: 0.1089/neu.2015.4126

Broderick, J.P., Palesch, Y.Y., Demchuk, A.M., Yeatts, S.D., Khatri, P., Hill, M.D., Jauch, E.C., Jovin, T.G., Yan, B., Silver, F.L., von Kummer, R., Molina, C.A., Demaerschalk, B.M., Budzik, R., Clark, W.M., Zaidat, O.O., Malisch, T.W., Goyal, M., Schonewille, W.J., Mazighi, M., Engelter, S.T., Anderson, C., Spilker, J., Carrozzella, J., Ryckborst, K.J., Janis, L.S., Martin, R.H., Foster, L.D., Tomsick, T.A., 2013. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 7;368:893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300

Brott, T., Adams, H.P. Jr., Olinger, C.P., Marler, J.R., Barsan, W.G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, Eberle, R., Hertzberg, V., 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 20:864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864

Brown, D.A., Wijedicks, E.F., 2017. Decompressive craniectomy in acute brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:299-318. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00016-7

Bühler, D., Azghandi, S., Schüller, K., Plesnila, N., 2015. Effect of decompressive craniectomy on outcome following subarachnoid hemorrhage in mice. *Stroke*. 46:819-26. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007703

Bullock, M., Povlishock, J., 2007. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and 1126 Cell Transplantation 26(7) Critical Care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 24(Suppl 1):S1–S106.

Burke, A.M., Quest, D.O., Chien, S., Cerri, C., 1981. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg*. 55:550–553.

Byun, Y.H., Ha, E.J., Ko, S.B., Kim, K.H., 2018. Decompressive craniectomy for herpes simplex encephalitis complicated by frank intracerebral hemorrhage: a case report and review of the literature. *BMC Neurol*. 23;18:176. doi: 10.1186/s12883-018-1181-6

C

Çalıkoğlu, Ç., Akgül, M.H., Akgül, O., Karataş, A., 2015. Effects of decompressive craniectomy, hypertonic saline solution and mannitol on an experimental model of cerebral ischemia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 21:425-31. doi: 10.5505/tjtes.2015.45077

Campbell, B.C., Mitchell, P.J., Kleinig, T.J., Dewey, H.M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R.J., Parsons, M.W., Oxley, T.J., Wu, T.Y., Brooks, M., Simpson, M.A., Miteff, F., Levi, C.R., Krause, M., Harrington, T.J., Faulder, K.C., Steinfert, B.S.,

Priglinger M., Ang, T., Scroop, R., Barber P.A., McGuinness, B., Wijeratne, T., Phan, T.G., Chong, W., Chandra, V., Bladin, C.F., Badve, M., Rice H., de Villiers, L., Ma, H., Desmond, P.M., Donnan, G.A., Davis, S.M., 2015. EXTEND-IA Investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* .372:1009–1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792

Campbell, B.C.V, Ma, H., Ringleb, P.A., Parsons, M.W., Churilov, L., Bendzus, M., Levi, C.R., Hsu, C., Kleinig, T.J., Fatar, M., Leys, D., Molina, C., Wijeratne, T., Curtze, S., Dewey, H.M., Barber, P.A., Butcher, K.S., De Silva, D.A., Bladin, C.F., Yassi, N, Pfaff, J.A.R., Sharma, G., Bivard, A., Desmond, P.M., Schwab, S, Schellinger, P.D., Yan, B., Mitchell, P.J., Serena, J., Toni, D, Thijs, V., Hacke, W., Davis, S.M., Donnan, G.A., 2019. EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake- *Lancet*. 394:139-147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0

Candelario-Jalil, E., Yang, Y., Rosenberg, G.A., 2009. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009; 158: 983–994.

Carpi, J.B.D., 1518. *Tractatus de Fractura Calve Sive Cranei*. Bologna: Hyeronimus de Benedictis .

Chen, C., Ostrowski, R.P., Zhou, C., Tang, J., Zhang, J.H., 2010. Suppression of hypoxia-inducible factor-1 α and its downstream genes reduces acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a rat model of cerebral ischemia. *J Neurosci Res* . 88: 2046–2055.

Cassé, F., Bardou, I., Danglot L., Briens, A., Montagne, A, Parcq, J., Alahari, Galli, T., Vivien, D., Docagne F., 2012. Glutamate controls tPA recycling by astrocytes, which in turn influences glutamatergic signals. *J Neurosci* 32:5186–99. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5296-11.2012>

Cernak, I.2005. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2:410–422

Chen, S., Li Q, Wu, .H, Krafft, P.R., Wang, .Z, Zhang, J.H. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs.. 2014. *Biomed Res Int*. 2014:858496. doi: 10.1155/2014/858496

Cheng, T., Petraglia, A.L., Li Z, Thiyagarajan, M., Zhong, Z., Wu, Z., Liu, D., Maggirwar, S.B., Deane R., Fernández JA, LaRue, B., Griffin, J.H., Chopp, M., Zlokovic, B.V., 2006. Activated protein C inhibits tissue plasminogen activator-induced brain hemorrhage. *Nat Med*. 121:1278-85. doi: 10.1038/nm1498

Chibbaro, S., Vallee, F., Beccaria, K., Poczos, P., Makiese, O., Fricia, M., Mateo, J., Gobron, C., Guichard, J.P., Romano, A., Levy B., George B., Vicaut E., 2013. The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 169:240-8. doi: 10.1016/j.neurol.2012.06.016

Cho D-Y, Chen T-C, Lee H-C., 2003. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurol.* 60:227–32. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090301903002660>.

Charriaut-Marlangue, C., Baud O., 2018. A Model of Perinatal Ischemic Stroke in the Rat: 20 Years Already and What Lessons? *Front Neurol.* 2018 Aug 7;9:650. doi: 10.3389/fneur.2018.00650

Ciccone, A., Valvassori, L., Nichelatti, M., et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904–13. doi:10.1056/NEJMoa1213701

Clark, W., Lutsep, H., , Barnwell S., Nesbit, G., Egan, R., North E., et al., 2009. , The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. 2009. *Stroke.* 40:2761–8. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544957.

Clower, W.T., Finger, S., 2001. Discovering trepanation: the contribution of Paul Broca. *Neurosurgery.* 49:1417–25.

Clowes W., 1596. Profitable and Necessary Booke of Obseruations for all those that are burned with the flame of Gun powder . . . corrected and augmented in the yeere Cole W. *A Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequency of Apoplexies Together With a General Method of Their Prevention and Cure: In a Letter to a Physician.* Oxford, United Kingdom; The Theater; 1869. Reprinted by: New York, NY: Classics of Neurology & Neurosurgery Library; 1995. of our Lord . London: Imprinted by Edm. Bollifant for M. Dawson.

Conradi, H., 1902. Über die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung. *Beitr Chem Physiol Path* 1902;1:136.

Cooper, D.J., Rosenfeld, J.V., Murray, L., Arabi, Y.M., Davies, A.R., D'Urso, P, Kossmann, T., Ponsford, J., Seppelt, I., Reilly, P., Wolfe, R.; DECRA Trial Investigators, 2011. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 364:1493-502. doi: 0.1056/NEJMoa1102077

Cooper, P.R., Rovit R.L., Ransohoff J., 1976. Hemicraniectomy in the treatment of acute subdural hematoma: a re-appraisal. *Surg Neurol,* 5(1):25-8.

Cooper, P.R., Hagler, H., Clark, W.K., Barnett, P., 1979. Enhancement of experimental cerebral edema after decompressive craniectomy: implications for the management of severe head injuries *Neurosurgery.* 4:296-300. doi: 10.1227/00006123-197904000-00004

Connor MD, Walker R, Modi G, Warlow CP. Burden of stroke in black populations in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2007; 6 : 269–78

Copin, J.C., Gasche, Y., 2008. Effect of the duration of middle cerebral artery occlusion on the risk of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator injection in rats. *Brain Res.* 3;1243:161-6.

Coupland, A.P., Thapar, A., Qureshi, M.I., Jenkins, H., Davies, A.H., 2017. . The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017 Jan;110(1):9-12. doi: 10.1177/0141076816680121

Correa, F., Gauberti, M., Parcq, J., Macrez, R., Hommet, Y., Obiang, P., Hernangómez, M., Montagne, A., Liot, G., Guaza, C., Maubert, E., Ali, C., Vivien, D., Docagne, F., 2011. Tissue plasminogen activator prevents white matter damage following stroke. *J. Exp. Med.* 208, 1229–1242. <https://doi.org/10.1084/jem.20101880>

Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke.* 2012;43(12):3375–7. doi.org/10.1161/STROKEAHA.112. 671453.

Cushing, H.I., 1905. The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors: with the description of intramuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions *Surg Gynecol Obstet* 1:297-314.

Curry, W.T., Sethi, M.K., Ogilvy, C.S., Carter, B.S., 2005. Factors associated with outcome after hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. *Neurosurgery.* 56:681–692. doi: 10.1227/01.neu.0000156604.41886.62

Cushing, H.I. ,1908. Subtemporal decompressive operations for the intracranial complications associated with bursting fractures of the skull. *Ann Surg* 47 (5): 641–6

D

Dankbaar, J.W., Hom, J., Schneider, T., Cheng, SC, Lau, B.C., van der Schaaf, I. et al., 2009. Age- and anatomy-related values of blood-brain barrier permeability measured by perfusion-CT in non-stroke patients. *J Neuroradiol* ; 36: 219–227.

Das, S., Mitchell, P., Ross, N., Whitfield, P.C., 2019. Decompressive Hemicraniectomy in the Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 123:8-16. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.176

Dasenbrock, HH, Robertson, FC, Vaitkevicius, H, Aziz-Sultan, MA, Gutierrez, D, Dunn IF, et al. Timing of decompressive hemicraniectomy for stroke. *Stroke.* 2017;48:704–11. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.014727>.

Dastre A., 1893. Fibrinolyse dans le sang. *Arch Physiol Norm Path* ;5:661.

De Cola, M.C., Corallo, F., Pria, D., Buono, V., Calabviro, R.S., 2018. Timing for cranioplasty to improve neurological outcome. A systematic review. *Brain Behav.* 8:e01106. doi: 10.1002/brb3.1106

De Michele, M., Iacobucci, M., Chistolini, A., Nicolini, E., Pulcinelli F., Cerbelli, B., Merenda, E., Schiavo, O.G., Sbardella, E., Berto, .I., Petraglia, .L., Caracciolo, N., Chiara, M., Truglia S, Toni, D. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2021 Aug 2;12(1):4663. doi: 10.1038/s41467-021-25010-x.PMID: 34341358

De Rooij, N.K., Linn F.H., van der Plas, J.A., Algra, A., Rinkel, G.J., 2007. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78: 1365–72.

Denys, J, de Marbaix, H., 1989. Les peptonisations provoquées par le chloroforme. *Cellule.* 5:197–251.

De Bonis, P., Pompucci, A., Mangiola, A., Rigante, L., Anile, C., 2010. Post-traumatic hydrocephalus after decompressive craniectomy: an underestimated risk factor. *J Neurotrauma.*;27:1965-70. doi: 10.1089/neu.2010.1425

Desilles, J.P., Syvannarath, V., Ollivier, V., Journé, C., Delbosc, S., Ducroux, C., Boisseau, W., Louedec, L., Di Meglio, .L., Loyau, S., Jandrot-Perrus, M., Potier, L., Michel, J.B., Mazighi, M., Ho-Tin-Noé, B., 2017. Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation. *Stroke.* 48:1932-1940. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017080

Dirnagl, U., Iadecola, C., Moskowitz, M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999 Sep;22(9):391-7. doi: 10.1016/s0166-2236(99)01401-0.

Doerfler, A., Forsting, M., Reith, W., Staff, C., Heiland, S., Schäbitz, W.R., von Kummer, R., Hacke, W., Sartor, K., 1996. Decompressive craniectomy in a rat model of "malignant" cerebral hemispheric stroke: experimental support for an aggressive therapeutic approach. *J Neurosurg.* 85:853-9

Doerfler, A., Engelhorn, T., Heiland, S., Benner, T., Forsting, M., 2002. Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring decompressive craniectomy in animals with experimental hemispheric stroke. *J Neurosurg.* 96:933-40.

Donnan, G.A., Davis S.M., Chambers B.R., et al., 1996. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA.* 276:961–6.

Dreier J.P., Reiffurth C., Woitzik, J., Hartings, J.A., Drenckhahn, C., Windler, C., Friedman, A., MacVicar, B., Herreras, O.; COSBID study group. 2015. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine

aura and stroke. *Acta Neurochir Suppl.* ;120:137-40. doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_23

Dreier, J.P., 2011. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *NatMed.*17: 493-47

Durukan, A., Marinkovic, I., Strbian, D., Pitkonen, M., Pedrono, .E, Soenne, L. et al., 2009. Post-ischemic blood-brain barrier leakage in rats: one-week follow-up by MRI. *Brain Res.* 1280: 158–165.

E

Eide, P.K., Hansson, H.A., 2018. Astroglialosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 44: 474–90.

Eide, P.K., Ringstad, G., 2018. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a glymphatic magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab* DOI:10.1177/0271678X18760974.

Elgebaly, M.M., Ogbi, S., Li W., Mezzetti E.M., Prakash R., Johnson M.H. et al. Neurovascular injury in acute hyperglycemia and diabetes: A comparative analysis in experimental stroke. *Transl Stroke Res* 2011; 2: 391–398.

El Gindi, S., 2002. Neurosurgery in Egypt: past, present, and future-from pyramids to radiosurgery. *Neurosurgery* 51:789-795.

Engelhorn, T., Doerfler, A., Kastrup, A., Beaulieu, C., de Crespigny, A., Forsting, M., Moseley, M.E., Faraci, F.M., 1999. Decompressive craniectomy, reperfusion, or a combination for early treatment of acute "malignant" cerebral hemispheric stroke in rats? Potential mechanisms studied by MRI. *Stroke.* 30:1456-63.

Engelhorn, T., von Kummer, R., Reith, W., Forsting, M., Doerfler, A., 2002. What is effective in malignant middle cerebral artery infarction: reperfusion, craniectomy, or both? An experimental study in rats. *Stroke.* 33:617-22. doi: 10.1161/hs0202.102374.

F

Fagan, S.C., Nagaraja, T., Fenstermacher, J.D., Zhen.g, J, Johnson, M., Knight, R.A., 2003. Hemorrhagic Transformation Is Related to the Duration of Occlusion and Treatment With Tissue Plasminogen Activator in a Nonembolic Stroke Model *Neurol Res.* 25:377-82. doi: 10.1179/016164103101201526.

Fairburn B, Oliver LC., 1956. Cerebellar softening; a surgical emergency. *Br Med J.* ;1:1335–6.

Fan X, Lo EH, Wang X., 2013. Effects of minocycline plus tissue plasminogen activator combination therapy after focal embolic stroke in type 1 diabetic rats. *Stroke* 44: 745–752.

Fattahian, R., Bagheri ,S.R., Sadeghi ,M. 2018. Development of posttraumatic hydrocephalus requiring ventriculoperitoneal shunt after decompressive craniectomy for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Med Arch.* 72:214-219.

Faubel, R., Westendorf C., Bodenschatz, E., Eichele, G., 2016. Cilia-based flow network in the brain ventricles. *Science.* 353:176-8. doi: 10.1126/science.aae0450

Faul, M., Xu L., Wald ,M.M., Coronado, V.G., 2010. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. In: Prevention CfDCa, editor. Atlanta(GA): National Center for Injury Prevention and Control.

Feldman, Z., Kanter, M.J., Robertson, C.S., Contant, C.F., Hayes, C., Sheinberg, M.A., Villareal, C.A., Narayan, R.K., Grossman, R.G., 1992. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg.* 76:207–211.

Feigin, V.L., Lawes ,C.M.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S., 2003. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2:43-53. doi:10.1016/S1474-4422(03)00266-7

Ferro, J.M., Aguiar de Sousa, D., 2019. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x.

Fiorelli, M., Bastianello, S., von Kummer, R., del Zoppo, G.J., Larrue, V., Lesaffr,e E., Ringleb, A.P., Lorenzano, S., Manelfe, C, Bozzao, L., 1999. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke.* 30: 2280–2284.

Fleisher, M., Loeb, R. On tissue fibrinolysis. *J Biol Chem* 1915;21:477–501.

Fluri, F., Schuhmann, M.K., Kleinschnitz, C., 2015. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther.* 2:3445-54. doi: 10.2147/DDDT.S56071.

Forsting M., Reith W., Schaebitz W.R., Heiland S., von Kummer R., Hacke W., Sartor K., 1995. Decompressive craniectomy for cerebral infarction: an experimental study in rats. *Stroke.* 26: 259–264.

Friess, S.H., Lapidus, J.B., Brody, D.L., 2015. Decompressive craniectomy reduces white matter injury after controlled cortical impact in mice. *J Neurotrauma*. 1;32:791-800. doi: 10.1089/neu.2014.3564

Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L., et al., 1999. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA*. 282:2003–11. doi:10.1001/jama.282.21.2003

Friedlander, R.M., 2007. Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 2007;356 (26):2704-2712. doi:10.1056/NEJMcp067192

Fujii, M., Yan J., Rolland, W.B., Soejima, Y., Caner, B., Zhang, J.H., 2013. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*. 4: 432–46.

Friess, S.H., Lapidus, J.B., Brody, D.L., 2015. Decompressive craniectomy reduces white matter injury after controlled cortical impact in mice. *J Neurotrauma* 32:791–800

Fung, C., Murek, M., Z'Graggen, W.J., Krähenbühl, A.K., Gautschi, O.P., Schucht, P., Gralla, J., Schaller, K., Arnold, M., Fischer, U., Mattle, H.P., Raabe, A., Beck, J., 2012. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*.43:3207-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666537

G

Gaab, M.R., Rittierodt, M., Lorenz, M., Heissler, H.E., 1990. Traumatic brain swelling and operative decompression: a prospective investigation. *Acta Neurochir Suppl*. 51:326–8. 10.1007/978-3-7091-9115-6_110

Galen of Pergamon: Omnia quae extant opera in Latinum sermonem conversa (Quinta ed). Venice: Apud Juntas, 1576–1577

Gaberel, T., Gakuba, C., Goulay, R., Martinez De Lizarrondo, S., Hanouz, J.L., Emery, E., Touze, E., Vivien, D., Gauberti, M., 2014 Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke*. 45:3092-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617

Galgano, M, Toshkezi, G, Qiu X, Russell, T, Chin, L, Zhao, LR., 2017. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplant*. 2017 Jul;26(7):1118-1130. doi: 10.1177/096368971771410

Gildersleeve, K.L., Hirzallah, M.I., Esquenazi, Y., Moomaw, C.J., Sekar, P., Cai, C., Tandon, N., Woo, D., Gonzales, N.R., 2019. Hemicraniectomy for Supratentorial Primary Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective, Propensity Score Matched Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 28:104361. doi: 0.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104361

Gillett, G., 2009. Whose best interests? Advance directives and clinical discretion. *J Law Med* 16 (5): 751–758.

Gioti, I., Faropoulos, K., Picolas, C., Lambrou, M.A., 2019. Decompressive craniectomy in cerebral venous sinus thrombosis during pregnancy: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 161:1349-1352. doi: 10.1007/s00701-019-03921-5

Goedemans, T., Verbaan, D., Coert, B.A., Kerklaan, B.J., van den Berg, R., Coutinho, J.M., et al., 2017. Neurologic outcome after decompressive craniectomy: predictors of outcome in different pathologic conditions. *World Neurosurg*. 105:765–74.

Golanov, E.V., Bovshik, E.I., Wong, K.K., Pautler, R.G., Foster, C.H., Federley, R.G., Zhang, J.Y., Mancuso, J., Wong, S.T., Britz, G.W., 2018. Subarachnoid hemorrhage - Induced block of cerebrospinal fluid flow: Role of brain coagulation factor III (tissue factor). *J Cereb Blood Flow Metab*. 38:793-808. doi: 10.1177/0271678X17701157

Goncalves, A., Su E.J., Muthusamy, A., Zeitelhofer, M., Torrente, D., Nilsson, I., Protzmann, J., Fredriksson, L., Eriksson, U., Antonetti, D.A., Lawrence, D.A., 2022. Thrombolytic tPA-induced hemorrhagic transformation of ischemic stroke is mediated by PKC β phosphorylation of occludin. *Blood*. 28;140:388-400. doi: 10.1182/blood.2021014958

Goodrich, JT., 2014. How to get in and out of the skull: from tumi to "hammer and chisel" to the Gigli saw and the osteoplastic flap *Neurosurg Focus*. . 36(4):E6. doi: 10.3171/2014.2.FOCUS13543

Gottsche, J., Flottmann, F., Jank, L., Thomalla, G., Rimmele, D.L., Czorlich, P., Westphal, M., Regelsberger, J., 2020. Decompressive craniectomy in malignant MCA infarction in times of mechanical thrombectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 162:3147-3152. doi: 10.1007/s00701-019-04180-0

Goulay, R., Flament, J., Gauberti, M., Naveau, M., Pasquet, N., Gakuba, C., Emery, E., Hantraye P., Vivien, D., Aron-Badin, R., Gaberel, T., 2017. Subarachnoid Hemorrhage Severely Impairs Brain Parenchymal Cerebrospinal Fluid Circulation in Nonhuman Primate. *Stroke*. 48:2301-2305. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017014

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlathshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD., 2015. ESCAPE Trial Investigators: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 372:1019–1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905.

Goyal, M, Menon, BK, van Zwam, WH, Dippel, DW, Mitchell, PJ, Demchuk, AM, Dávalos, A, Majoie, CB, van der Lugt, A, de Mique, MA, Donnan, GA, Roos, YB, Bonafe A, Jahan, R, Diener, HC, van den Berg, LA, Levy, EI, Berkhemer, OA, Pereira, VM, Rempel, J, Millán, M, Davis, SM, Roy, D, Thornton, J, Román, LS, Ribó, M, Beumer, D, Stouch, B, Brown, S, Campbell, BC, van Oostenbrugge, RJ, Save, JL,

Hi,Il MD, Jovin ,TG; HERMES collaborators., 2016. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials.

Lancet. 387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X

Gross, B.A., Albuquerque, F.C., McDougall, C.G., et al., 2018. A multi-institutional analysis of the untreated course of cerebral dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg.* 2018;129(5):1114-1119. doi:10.3171/2017

Gross, B.A., Du ,R., 2013. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: ameta-analysis.*J Neurosurg.* 118:437-443. doi:10.3171/2012

Gross, B.A., Jankowitz, B.T., Friedlander, R.M., 2019. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review.*JAMA.* 2;321(13):1295-1303. doi: 10.1001/jama.2019.2413

Grubb R.L., Jr, Raichle, M..E, Eichling, J.O. , Ter-PogossianM.M., 1974. The effects of changes in PaCO₂ cerebral blood volume, blood flow,and vascular mean transit time. *Stroke.* 5:630–639.

Guerra, W.K., Gaab, M.R., Dietz, H., Mueller, J.U., Piek, J., Fritsch, M.J., 1999. Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. *J Neurosurg.* 90:187–96. doi: 10.3171/jns.1999.90.2.0187

Guley, N.H., Rogers, J.T., Del Mar, N.A., Deng, Y., Islam, R.M., D'Surney ,L., Ferrell, J., Deng, B. et al., 2016. A novel closed-head model of mild traumatic brain injury using focal primary overpressure blast to the cranium in mice. *J Neurotrauma* 33:403–422

H

Hacke ,W., Donnan, G., Fiesch,i C., Kaste, M., von Kummer, R., Broderick, J.P., Brott, T., Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S.,2004. ATLANTIS Trials Investigators., ECASS Trials Investigators., NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 363:768–774.

Hacke, W., Kaste ,M., Fieschi, C., Toni, D., Lesaffre, E., von Kummer, R., Boysen, G, Bluhmki, .E, Hoxter, G., Mahagne., MH, et al., 1995. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 274:1017–1025.

Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., Larrue, V, Bluhmki, E., Davis, S., Donnan, G., Schneider, D., Diez-Tejedor, E., Trouillas, P., 1998 Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian acute stroke study investigators. *Lancet.* 352:1245–1251

- Hacke, W., Schwab, S., Horn, M., Spranger, M., De Georgia, M., von Kummer, R., 1996. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol.* 53:309–315. doi: 10.1001/archneur.1996.00550040037012
- Hall, E.D., Sullivan, P.G., Gibson, T.R., Pavel, K.M., Thompson, B.M., Scheff, S.W., 2005. Spatial and temporal characteristics of neurodegeneration after controlled cortical impact in mice: more than a focal brain injury. *J Neurotrauma.* 22:252-65. doi: 10.1089/neu.2005.22.252
- Hao, Z., Yang, C., Xiang, L., Wu, B., Liu, M., 2019. Risk factors for intracranial hemorrhage after mechanical thrombectomy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 19:927-935. doi: 10.1080/14737175.2019.1632191.
- Halani, S.H, Chu, J.K., Malcolm, J.G., Rindler R.S., Allen, JW, Grossberg, J.A., Pradilla, G., Ahmad, F.U., 2017. Effects of Cranioplasty on Cerebral Blood Flow Following Decompressive Craniectomy: A Systematic Review of the Literature. *Neurosurgery.* 1;81:204-216. doi: 10.1093/neuros/nyx054.
- Hasan, A., Al Sarraf, L., 2020. Decompressive craniectomy in case of herpes encephalitis. *Childs Nerv Syst.* 36:457-458. doi: 10.1007/s00381-019-04492-7
- Hashimoto, N., Handa, H., Nagata, I., Hazama, F., 1984. Animal model of cerebral aneurysms: pathology and pathogenesis of induced cerebral aneurysms in rats. *Neurol. Res.* 6, 33–40. doi: 10.1080/01616412.1984.11739661
- Hatashita, A., Hoff, J.T., 1987. The effects of craniectomy on the biomechanics of normal brain. *J Neurosurg.* 67:573–578. doi: 10.3171/jns.1987.67.4
- Hébert, M., Lesept, F., Vivien, D., Macrez, R., 2016. The story of an exceptional serine protease, tissue-type plasminogen activator (tPA). *Rev Neurol (Paris).* 172:186-97. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.002
- Hedin, S.G., 1903. On the presence of a proteolytic enzyme in the normal serum of the ox. *J Physiol* 30:195–201.
- Hegde, A, Lakshmi, G., Prasad, Menon, G., 2020. Decompressive Craniectomy in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Comparison with Standard Craniotomy Using Propensity-Matched Analysis *World Neurosurg.* 144:e622-e630. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.016.
- Hejazi, N., Witzmann, A., Fae, P., 2002. Unilateral decompressive craniectomy for children with severe brain injury. Report of seven cases and review of the relevant literature. *Eur J Pediatr.* 161:99-104. doi: 10.1007/s00431-001-0864-x
- Henning, E., Latour, L., Hallenbeck, J., Warach, S., 2008. Reperfusion-associated hemorrhagic transformation in SHR rats: evidence of symptomatic parenchymal hematoma. *Stroke.* 39:3405-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520304.

Herisson, F., Frodermann, V., Courties, G., Rohde, D., Sun, Y., Vandoorne, K., Wojtkiewicz G.R., Masson, G.S., Vinegoni, C., Kim, J., Kim, D.E., Weissleder, R., Swirski, F.K., Moskowitz, M.A., Nahrendorf, M. 2018. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. *Nat Neurosci.* 21:1209-1217. doi: 10.1038/s41593-018-0213-2

Hernández-Durán, S., Mielke, D., Rohde, V., von der Brélie, C., 2021. Decompressive Craniectomy in Malignant Stroke After Hemorrhagic Transformation. *Stroke.* 52 :e486-e487. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035072

Higashida, R.T., Furlan, A.J., Roberts, H., Tomsick, T., Connors, B., Barr, J., Dillon, W., Warach, S., Broderick, J., Tilley, B., Sacks, D., 2003. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. *Stroke.* 34:e109-37. doi: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.

Hofmeijer, J., Kappelle, L.J., Algra, A., Amelink, G.J., van Gijn, J., van der Worp, H.B.; HAMLET investigators. 2009. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):326-33. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70047-X

Holodinsky, J.K., Yu, A.Y., Assis, Z.A., Al Sultan, A.S., Menon, B.K., Demchuk, A.M., Goyal, M., Hill, M.D., 2016. History, Evolution, and Importance of Emergency Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 16:42. doi: 10.1007/s11910-016-0646-5

Hommel, M., Cornu, C. Clin Trials Metaanal. 1993 Rationale for testing thrombolysis in acute ischaemic stroke. MAST Group. 28:345-56.

Hommel, M., Boissel, J.P., Cornu, C., Boutitie, F., Lees, K.R., Besson, G., Leys, D., Amarenco, P., Bogaert, M., 1995. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group. *Lancet.* 345(8941):57. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91179-0

Honeybul, S., Ho, K.M., 2013. The current role of decompressive craniectomy in the management of neurological emergencies. *Brain Inj.* 27:979-91. doi: 10.3109/02699052.2013.794974

Hong, J.M., Kim, D.S., Kim, M., 2021. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol.* 30;12:703258. doi: 10.3389/fneur.2021.703258

Horowitz, S.H., Zito, J.L., Donnarumma, R., Pate, I. M., Alvir, J., 1992. Clinical-radiographic correlations within the first five hours of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand.* 86:207–214.

Hornig C.R., Dorndorf W., Agnoli A.L., 1986. Hemorrhagic cerebral infarction—a prospective study. *Stroke.* 17:179 –185.

Hossmann, K.A., 2012. The two pathophysiologicals of focal brain ischemia: implications for translational stroke research.. *J Cereb Blood Flow Metab.* ;32:1310-6. doi: 10.1038/jcbfm.2011.186

Hughes, P.M., Anthony, D.C, Ruddin, M, et al., 2003. Focal lesions in the rat central nervous system induced by. endothelin-1. *J Neuropathol Exp Neurol.* 62:1276–1286.

Hutchinson, PJ, Koliass, AG, Timofeev, IS, Corteen, EA, Czosnyka, M, Timothy, J, Anderson, I, Bulters DO, Belli A, Eynon, CA, Wadley, J, Mendelow, AD, Mitchell, PM, Wilson, MH, Critchley, G, Sahuquillo, J, Unterberg, A, Servadei F, Teasdale, GM, Pickard, JD, Menon, DK, Murray, GD, Kirkpatrick, PJ., 2016. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. ESCUEicp Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 375:1119-30.

I

Iliff, J.J., Lee, H., Yu, M., Feng, T., Logan, J., Nedergaard, M., Benveniste H., 2013. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 123:1299-309. doi: 10.1172/JCI67677

Iliff, J.J., Wang, M., Liao Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., Benveniste, H., Vates, G.E., Deane, R., Goldman S.A., Nagelhus, E.A., Nedergaard, M., 2012. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748

Iliff, J.J., Wang, M. Zeppenfeld, D.M., Venkataraman, A., Plog, B.A., Liao, Y., Deane, R., Nedergaard, M.J., 2013. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *Neurosci.* 33:18190-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013

Ivamoto, H.S., Numoto, M., Donaghy, R.M. , 1974. Surgical decompression for cerebral and cerebellar infarcts. *Stroke.* 5:365–70

J

Jaillard, A., Cornu, C., Durieux, A., Moulin, T., Boutitie, F., Lees, K.R., Hommel, M., 1999. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke.* 30:1326-32. doi: 10.1161/01.str.30.7.1326.PMID: 10390303

Jaeger, M., Soehle, M., Meixensberger, J., 2003. . Effects of decompressive craniectomy on brain tissue oxygen in patients with intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74:513–5.

Jennett, B., Teasdale, G., 1981. Management of head injuries. Philadelphia: Davis.

Jickling, G.C., Liu, D., Stamova, B., Ander, B.P., Zhan, X., Lu, A., Sharp, F.R., 2014. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans J Cereb Blood Flow Metab. 34:185-99. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203

Johanson, C., McMillan, P., Tavares, R., Spangenberg, A., Duncan, J., Silverberg, G., Stopa, E., 2004. Homeostatic capabilities of the choroid plexus epithelium in Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2004;1:3

Johanson, C.E., Duncan, J.A., Klinge, P.M., Brinke, T., Stopa, E.G., Silverberg, G.D., 2008. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 5: 10. doi: 10.1186/1743-8454-5-10

Jovin, T.G., Chamorro, A., Cobo, E, de Miquel, M.A., Molina, C.A., Rovira, A., San Roman L, Serena, J., Abilleira, S., Ribo, M, Millan, M, Urrea X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A., Castano, C, Blasco J., Aja, L, Dorado, L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goya, I M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A;2015. REVASCAT Trial Investigators: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:2296–2306.

Jüttler, E., Schwab, S., Schmiedek, P., Unterberg, A., Hennerici, M., Woitzik, J., Witte, S., Jenetzky, E., Hacke, W.; DESTINY Study Group., 2007. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke.* 38:2518-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.485649

Jüttler, E., Unterberg, A., Woitzik, J., Bösel, J., Amiri, H., Sakowitz, O.W., Gondan, M., Schiller, P., Limprecht, R., Luntz, S., Schneider, H., Pinzer, T., Hobohm, C., Meixensberger, J., Hacke, W.; DESTINY II Investigators.2014. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1091-100. doi: 10.1056/NEJMoa1311367

K

Kaesmacher, J., Kaesmacher, M., Maegerlein, C., Zimmer, C., Gersing, AS, Wunderlich, S., Friedrich, B., Boeckh-Behrens, T., Kleine, J.F., 2017. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc Dis.* 43:294-304. doi: 10.1159/000460265

Kakita, K., Miyazaki, T., Kadowaki, H., Izawa, M., Kubota, S., 1976. A trial of surgical management of brain edema in cerebral infarction--a review with our own experiences in 31 cases No Shinkei Geka. 4:277-83

Karatas, H., Erdener, S.E., Gursoy-Ozdemir, Y., Gurer G., Soylemezoglu, F., Dunn, A.K., Dikara T., 2011. Thrombotic distal middle cerebral artery occlusion produced by topical FeCl(3) application: a novel model suitable for intravital microscopy and thrombolysis studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31: 1452–1460 DOI: 10.1016/j.redox.2012.11.001

Kano, T., Katayama, Y., Tejima, E., Lo, E.H., 2000. Hemorrhagic transformation after fibrinolytic therapy with tissue plasminogen activator in a rat thromboembolic model of stroke. *Brain Res.* 854: 245–248

Kawai, N., Keep, R.F., Betz, A.L., 1997. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke* 1997; 28: 149–154.

Kelly, M.A., Shuaib, A., Todd, K.G., 2006. Matrix metalloproteinase activation and bloodbrain barrier breakdown following thrombolysis. *Exp Neurol.* 200: 38–49.

Khatri, P., Wechsler L.R., Broderick, J.P., 2007. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies *Stroke.* 38:431-40. doi: 10.1161/01.STR.0000254524.23708.c9

Kidwell, C.S., Jahan, R., Gornbein, J., et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914–23. doi:10.1056/NEJMoa1212793.

Kim MJ, Park SK, Song J, Oh S, Lim YC, Sim SY, et al. Preventive suboccipital decompressive craniectomy for cerebellar infarction. *Stroke.* 2016;47:2565–73 Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.014078>.

Kjellberg, R.N., Prieto, Jr. A., 1971. Bifrontal decompressive craniotomy for massive cerebral edema. *Journal of Neurosurgery* 1971;34: 488–493.

Kocher, T., 1901. *Hirnerschütterung, hirndruck und chirurgische eingriffe bei hirnkrankheiten.* Wien, AT: Alfred Holder.

Koizumi, J., Yoshida, Y., Nakazawa, T., Ooneda, G. 1986. . Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke.* 8:1–8.

van Kranendonk, K.R., Treurniet, K.M., Boers, A.M.M., Berkhemer, O.A., van den Berg, L.A., Chalos, V., Lingsma, H.F., van Zwam, W.H., van der Lugt, A., van Oostenbrugge R.J., et al; MR CLEAN Investigators. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:464–468. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014141

Koroulakis, A., Jamal, Z., Agarwal, M., 2021. Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes, in: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Kristián, T., Siesjö, B.K., 1996. Calcium-related damage in ischemia. *Life Sci.* 59:357-67. doi: 10.1016/0024-3205(96)00314-1

Kristián, T., Siesjö, B.K., 1997. Changes in ionic fluxes during cerebral ischaemia. 40:27-45. doi: 10.1016/s0074-7742(08)60714-x

Kurland, D.B., Khaladj-Ghom, A., Stokum, J.A., Carusillo, B., Karimy, J.K., Gerzanich, V., Sahuquillo, J., Simard, J.M., 2015. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 23:292-304. doi: 10.1007/s12028-015-0144-7

L

Lapchak, P.A., 2002. Hemorrhagic transformation following ischemic stroke: significance, causes, and relationship to therapy and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 38–43.

Latour, L.L., Kang, D.W., Ezzeddine, M..A, Chalela, J.A., Warach, S., 2004. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol*. 56: 468–477

Lazaridis, C., Czosnyka, M., 2012. Cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and metabolic effects of decompressive craniectomy. *Neurocrit Care*. 16(3):478-84. doi: 10.1007/s12028-012-9685-1

Leão AA. (1986) Spreading depression. *Funct Neurol* 1:363–366.

Leclerc, J.L., Garcia, J.M., Diller M.A., Carpenter, A.M., Kamat, P.K., Hoh , B.L., Doré, S., 2018. A Comparison of Physiopathology in Human and Rodent Models of Subarachnoid Hemorrhage. *Front Mol Neurosci*. 22, 11:71. doi: 10.3389/fnmol.2018.00071

Lees, K.R., Bluhmki, E., von Kummer, R., Brott, T...G, Toni, D, Grotta, J.C. et al., 2010. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*; 375:1695–1703.

Lehrich, J.R., 1970. Cerebellar infarction with brain stem compression. *Arch Neurol*. 22:490 doi=10.1001/archneur.1970.00480240010002

Li, W., Xing, X., Wen, C., Liu, Li, 2020. Risk factors and functional outcome were associated with hemorrhagic transformation after mechanical thrombectomy for acute large vessel occlusion stroke. *J Neurosurg Sci*, 2020.Dec15. doi:10.23736/S0390-5616.20.05141-3

Lin, J., Frontera, J.A.. Decompressive Hemicraniectomy for Large Hemispheric Strokes. *Stroke*. 53; 1500-1510. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032359

Li Y., Zhang, J., 2021. Animal Model models of stroke. *Exp Med*. 4:204-219. doi: 10.1002/ame2.12179

Lindgren, S.O., 1956. Infarctions simulating brain tumours in the posterior fossa. *J Neurosurg*. 575–81

LoPresti, M.A., Goethe, E.A, Lam, S., 2020. Surgical strategies for management of pediatric arteriovenous malformation rupture: the role of initial decompressive craniectomy. *Childs Nerv Syst*. 36:1445-1452. doi: 10.1007/s00381-020-04501-0

Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., Cummins R., 1989. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 20:84–91

Lu, A., Clark, J.F., Broderick, J.P., Pyne-Geithman, G.J., Wagner, K.R., Khatri, P. et al., 2009. Mechanical reperfusion is associated with post-ischemic hemorrhage in rat brain. *Exp Neurol*; 216: 407–412.

Lu, G., Zhu, L., Wang, X., Zhang, H., Li, Y., 2020. Decompressive Craniectomy for Patients with Traumatic Brain Injury: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurg*. 2020 Jan;133:e135-e148. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.184.

M

Macdonald, R.L., Schweizer, T.A., 2007. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):655-666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7

MacLellan, C.L., Silasi, G., Poon, C.C., Edmundson C.L., Buist, R., Peeling, J., Colbourne, F., 2008. Intracerebral hemorrhage models in rat: comparing collagenase to blood infusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 28:516–525

Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial—Europe study group. 1996. *N Engl J Med*. 335:145–150. doi:10.1056/NEJM199607183350301

Mahon, B.R., Nesbit, G.M., Barnwell, S.L., et al., 2003. North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 24:534–8.

Marcotte, C.A., 1896. De L'hémicraniectomie Temporaire. Paris: Institut International de Bibliographie Scientifique.

Multicentre Acute Stroke Trial—Italy (MAST-I) Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Group, 1995. *Lancet*. 346: 1509–1514.

Marmarou, A., Foda M.A., van den Brink, W., Campbell, J., Kita, H., Demetriadou K., 1994. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: pathophysiology and bio,mechanics. *J Neurosurg* 80:291–300

Marinkovic, I., Strbian, D., Pedrono, E., Vekovischeva, O.Y., Shekhar, S., Durukan, A., Korpi, E.R., Abo-Ramadan, U., Tatlisumak, T., 2009. Decompressive craniectomy for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 65:780-6,doi: 10.1227/01.NEU.0000351775.30702.A9.

Martin, G., 2000. Was Hippocrates a beginner at trepanning and where did he learn? *J Clin Neurosci* 7:500-502.

Mckissock, W., Richardson, A., Taylor J., 1961. Primary intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 278:221–6.

Mendelow, AD, Gregson, BA, Fernandes, HM, Murray, GD, Teasdale, GM, Hope, DT, et al., 2005. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 365:387–97

Mendelow, A.D., Gregson, B.A., Rowan, E.N., Murray, G..D, Gholkar, A., Mitchell, P.M, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397–408

Meyer, L., Bechstein, M., Bester, M., Hanning, U, Brekenfeld, C., Flottmann, F., Kniep, H, van Horn, N., Deb-Chatterji, M., Thomalla, G., Sporns P, Yeo, L.L., Tan, B.Y., Gopinathan, A., Kastrup, A., Politi, M, Papanagiotou, P., Kemmling, A., Fiehler, J., Brooks, G., 2021. German StrokeRegistry–EndovascularTreatment (GSR-ET). Thrombectomy in Extensive Stroke May Not Be Beneficial and Is Associated With Increased Risk for Hemorrhage. *Stroke*. STROKEAHA120033101. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033101.

Mican, J., Toul, M., Bednar, D., Damborsky J., 2019. Structural Biology and Protein Engineering of Thrombolytics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2;17:917-938. doi: 10.1016/j.csbj.2019.06.023

Mokri, B., 2001. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion *Neurology*.56:1746-8. doi: 10.1212/wnl.56.12.1746

Mori, E., Tabuchi, M., Yoshida T., Yamadori, A., 1988. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*. 19:802–12.

Morris, G.P., Wright, A.L, Tan, R...P, Gladbach, A, Ittner, L..M, Vissel B., 2016. A Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice *PLoS One*.11:e0148503. doi: 10.1371/journal.pone.0148503.

Moscote-Salazar LR, Pacheco-Hernandez A, Narvaez-Rojas AR., 2019. Neurosurgery in viral encephalitis: Application of decompressive craniectomy in medical diseases. *Neurochirurgie*.65:53. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.10.004.

Moulin, S., Labreuche, J., Bombois, S., et al., 2016. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*.15:820-829. doi:10.1016/S1474-4422 (16)00130-7

Münch, E., Horn, P., Schürer, L., Piepgras, A., Paul T., Schmiedek, P., 2000. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery*. 47:315-22; discussion 322-3. doi: 10.1097/00006123-200008000-00009

N

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.PMID: 7477192

Nogueira, R.G., Gupta, R., Jovin, T.G, Levy, E.I., Liebeskind, D.S., Zaidat, O.O., Rai, A., Hirsch, J.A., Hsu, D.P., Rymer, M.M., Tayal, A.H., Lin R., Natarajan, S.K., Nanda, A., Tian, M., Hao, Q, Kalia, J.S., Chen, M., Abou-Chebl, A., Nguyen, T.N., Yoo A.J., 2015. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg.* 7:16–21

Noser, E.A, Shalton, H.M., Hal, C.E et al., 2005. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke* 36:292–6.

O

O'Donnell, M.J., Xavier, D, Liu, L., et al; INTERSTROKE investigators., 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 376:112- 123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3

Ogawa, A., Mori, E., Minematsu, K., et al. , 2007. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke.*38:2633–9. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488551.

de Oliveira, Manoel, A.L., 2020. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care.* 24:25. doi: 10.1186/s13054-020-2749-2

Omary, R., Chernoguz, D., Lasri, V., Leker, R.R., 2013. Decompressive hemicraniectomy reduces mortality in an animal model of intracerebral hemorrhage. *J Mol Neurosci*;49:157-61. doi: 10.1007/s12031-012-9922-2

Ong, Y.K., Goh, K.Y., Chan, C., 2002. Bifrontal decompressive craniectomy for acute subdural empyema. *Child's Nervous System* 18:340–343.

Orset, C., Macrez, R., Young, A.R, Panthou, D., Angles-Cano, E., Maubert, E., Agin, V., Vivien, D., 2007. Mouse model of in situ thromboembolic stroke and reperfusion. *Stroke.* 38:2771-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487520

Orset, C., Haelewyn, B., Allan, S.M., Ansar, S., Campos, F., Cho, T.H., Durand, A., El Amki, M., Fatar, M., Garcia-Yébenes, I., Gauberti, M., Grudzenski, S, Lizasoain I., Lo, E., Macrez, R., Margail, I., Maysami, S, Meairs, S., Nighoghossian, N., Orbe, J., Paramo, J.A., Parienti, J.J., Rothwell, N.J., Rubio, M., Waeber, C., Young, A.R., Touzé, E., Vivien, D., 2016. Efficacy of Alteplase in a Mouse Model of Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Pooled Analysis. *Stroke.*47:1312-1318. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012238

Otani, N., Nawashiro, H., Wada, K., Nagatani, K., Takeuchi, S., Kobayashi, H., Osada, H., Suzuki, T., Shima, K. 2008. Surgical outcome following decompressive craniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with associated massive intracerebral or Sylvian hematomas. *Cerebrovasc Dis.* 26:612-7. doi: 10.1159/000165115

Ozoner, B., Kilic, M., Aydin, L., Aydin, S., Arslan, Y.K., Musluman, A.M., Yilmaz, A., 2020. Early cranioplasty associated with a lower rate of post-traumatic hydrocephalus after decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Aug;46(4):919-926. doi: 10.1007/s00068-020-01409-x

P

Park, J., Kim, J.H., Suk, K., Han, H.S., Ohk, B., Kim, D.G., 2019. Selective Brain Hypothermia Augmenting Neuroprotective Effects of Decompressive Craniectomy for Permanent Middle Cerebral Artery Infarction in a Rat Model. *World Neurosurg.* 121:e181-e190. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.073

Pérez-Bovet, J., Garcia-Armengol, R., Buxó-Pujolràs M., Lorite-Díaz, N., Narváez-Martínez Y., Caro-Cardera, J.L., Rimbau-Muñoz, J., Joly-Torta MC., Castellví-Joan M., Martín-Ferrer, S., 2012. Decompressive craniectomy for encephalitis with brain herniation: case report and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2012. 1541717-24. doi: 10.1007/s00701-012-1323-3

Peng, G., Huang, C., Chen, W., Xu, C., Liu, M., Xu, H., Cai, C., 2020. Risk factors for decompressive craniectomy after endovascular treatment in acute ischemic stroke. *Neurosurg Rev.* 43:1357-1364. doi: 10.1007/s10143-019-01167-4

The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. 2009. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke.* 40:2761–8. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544957

Petersen, A., Soderstrom, M., Saha, B., Sharma, P., 2021. Animal models of traumatic brain injury: a review of pathophysiology to biomarkers and treatments. *Exp Brain Res.* ;239):2939-2950. doi: 10.1007/s00221-021-06178-6

Pfefferkorn, T., Holtmannspötter, M., Patzig, M., Brückmann, H., Ottomeyer, C., Opherke, C., Dichgans, M., Fesl, G., 2012. Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *Int J Stroke.* 7:14-8. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00639.x

Pires, P.W., Dams Ramos, C.M., Matin, N., Dorrance, A.M., 2013. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 304: H1598–H1614.

Plog, B.A., Nedergaard, M., 2018. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol.* 13:379-394. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018

Plog, B.A., Lou, N., Pierre, C.A., Cove, A., Kenney, H.M., Hitomi, E., Kang, H., Iliff, J.J., Zeppenfeld, D.M., Nedergaard, M., Vates, G.E., 2019. When the air hits your brain: decreased arterial pulsatility after craniectomy leading to impaired glymphatic flow. *J Neurosurg.* 2019 May 17:1-14. doi: 10.3171/2019.2.JNS182675

Polin, R.S., Shaffrey, M.E., Bogaev, C.A. et al., 1997. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurgery* 41 (1): 84–92. discussion 92–84.

Pound, P., Bury, M. and Ebrahim, S., 1997. From apoplexy to stroke. *Age Ageing.* 26: 331–337.

Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., Bille, J., Brown, M., Demaerschalk, B.M., Hoh, B., Jauch, E.C., Kidwell, C.S., Leslie-Mazwi, T.M., Ovbiagele, B., Scott, P.A., Sheth, K.N., Southerland, A.M., Summers, D.V., Tirschwell, D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 50:e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211

Proulx, S.T., 2021. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Cell. Mol. Life Sci.* 78, 2429–2457. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03706-5>

Q

Qureshi, A., Perera, A., 2017. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 17:22–6.

R

Ragel, B.T., Klimo, P. Jr, Martin, J.E., Teff, R.J., Bakken, H.E., Armonda, R.A., 2010. Wartime decompressive craniectomy: technique and lessons learned. *Neurosurg Focus.* 28):E2. doi: 10.3171/2010.3.FOCUS1028

Ransohoff, J., Benjamin, V., 1971. Hemicraniectomy in the treatment of acute subdural haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34: 106.

Rasmussen, M.K., Mestre, H., Nedergaard, M., 2018. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 17:1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1

Rousselet, E., Kriz, J., Seidah, N.G., 2012. Mouse model of intraluminal MCAO: cerebral infarct evaluation by cresyl violet staining. *J Vis Exp.* 2012 6:4038. doi: 10.3791/4038

Ringstad, G., Vatnehol, S.A.S., Eide, P.K., 2017. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain.* 140: 2691–705.

Ringstad, G., Valnes, L.M., Dale, A.M., et al., 2018. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight.* 3: 121537.

Romanic, AM, White, RF, Arleth, AJ, Ohlstein, EH, Barone, FC., 1998. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 29:1020–30.

Rosenberg, G.A., Mun-Bryce, S., Wesley, M., Kornfeld, M., 1990. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 21:801-7. doi: 10.1161/01.str.21.5.801

Rossini, Z., Nicolosi, F., Kalias, A.G., Hutchinson, P.J., De Sanctis, .P, Servadei, F., 2019. The History of Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2019 May 8;10:458. doi: 10.3389/fneur.2019.0045

Rynkowski, M.A, Kim, G.H., Komotar, R.J., Otten, M.L., Ducruet, A.F., Zacharia, B.E., Kellner, C.P., Hahn, D.K., Merkow, M.B., Garrett, M.C., Starke, R.M., Cho, B.M., Sosunov ,SA, Connolly, ES., 2008. A mouse model of intracerebral hemorrhage using autologous blood infusion. *Nat Protoc.* 3:122-8. doi: 10.1038/nprot.2007.513

S

Sacco, S., Marini, C., Toni, D., Olivieri, L., Carolei, A., 2009. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke.* 2009;40(2):394-399. doi:10.1161/STROKEAHA.108.

Sacco, R.L, Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., Connor, s J.J., Culebras, A., Elkind, M.S., George, M.G., Hamdan, A.D., Higashida, R.T., Hoh, B.L., Janis, L.S., Kase, C.S., Kleindorfer, D.O., Lee, J.M., Moseley, M.E., Peterson, E.D., Turan, T.N., Valderrama, A.L, Vinters ,H.V. 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 44:2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca

Sakka, .L, Coll, G., Chazal, J., 2011. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 128(6):309-16. doi: 10.1016/j.anorl.2011.03.00

Saver, J.L., Jahan, R., Levy, E.I., et al., 2012. Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 380:1241–9. doi:10.1016/S0140-6736(12)61384-1

Scarcella, G., 1956. Encephalomalacia simulating the clinical and radiological aspects of brain tumor; a report of 6 cases. *J Neurosurg*. 13:278–292. doi: 10.3171/jns.1956.13.4.0278

Schain, A.J., Melo-Carrilln, A., Strassman, AM, Burstein R., 2017. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci*. 37: 2904–15.

Schaller, B., Graf, R., Sanada, Y., Wienhard, K., Heiss, W.D., 2004. Decompressive hemicraniectomy in a new cat model. Methodological description of the PET study protocol. *Brain Res Brain Res Protoc*. 12:125-31. doi: 10.1016/j.brainresprot.2003.09.003

Schirmer, C.M., Hoit, DA, Malek, A.M., 2007. Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:987–992.

Schirmer, C.M., Ackil, A.A. J.r, Malek, A.M., 2008. Decompressive Craniectomy. *Neurocrit Care*. 8:456-70. doi: 10.1007/s12028-008-9082-y

Schutta, H.S., Kassell, N.F., Langfitt, T.W., 1968. Brain swelling produced by injury and aggravated by arterial hypertension. A light and electron microscopic study. *Brain*. 91:281-94. doi: 10.1093/brain/91.2.281

Shepetovsky, D., Mezzini, G., Magrassi L., 2021. Complications of cranioplasty in relationship to traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 44:3125-3142. doi: 10.1007/s10143-021-01511-7

Shokri-Kojori, E., Wang, G.-J., Wiers ,C.E., et al., 2018. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 115: 4483–88.

Slotty, P.J., Kamp, M.A., Beez, T., Beenen, H., Steiger, H.J., Turowski, B., Hänggi, D., 2015. The influence of decompressive craniectomy for major stroke on early cerebral perfusion. *J Neurosurg*. 123:59-64. doi: 10.3171/2014.12.JNS141250

Smith, W.S., Sung, G., Starkman, S., Saver, J.L., Kidwell, C.S., Gobin, Y.P., Lutsep, H.L., Nesbit, G.M., Grobelny, T., Rymey, M.M., Silverman, I.E., Higashida, R.T., Budzik, R.F., Marks, M.P.; MERCI Trial Investigators, 2005. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 36:1432-8. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d. Epub 2005 Jun 16. PMID: 15961709

Smith, A.J., Yao, X., Dix, J.A., Jin, B.J., Verkman, A.S., 2017. Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*. 21;6:e27679. doi: 10.7554/eLife.27679

Smith, A.J., Verkman, A.S., 2018. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? *FASEB J*. 32:543-551. doi: 10.1096/fj.201700999

Smith, E.R., Carter, B.S., Ogilvy, C.S., 2002. Proposed use of prophylactic decompressive craniectomy in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large sylvian hematomas. *Neurosurgery* 51:117–124.

Smith, W.S., Sung, G., Saver, J., et al., 2008. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 39:1205–12. doi:10.1161/STROKEAHA.107

Stokum, J.A., Gerzanich, V., Simard, J.M., 2016. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 36:513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172

Streib, C.D., Hartman, L.M., Molyneaux B.J., 2016. Early decompressive craniectomy for malignant cerebral infarction: Meta-analysis and clinical decision algorithm. *Neurol Clin Pract*. 5:433-443. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000272

Strong, K., Mather, C., Bonita, R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007; 6 : 182–7

Strbian, D., Durukan, A., Pitkonen, M., Marinkovic, I., Tatlisumak, E., Pedrono, E. et al., 2008. The blood-brain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 153: 175–181.

van der Steen, W., van der Ende, N.A.M., van Kranendonk, K.R., Chalos, V., van Oostenbrugge, R.J., van Zwam, W.H., Roos, Y.B.W.E.M., van Doormaal, P.J., van Es, A.C.G.M., Lingsma, H.F., Majoie, C.B.L.M., van der Lugt, A., Dippel, D.W.J., Roozenbeeck, B., 2022 Determinants of Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Stroke Treatment: A Retrospective Cohort Study. MR CLEAN Trial and MR CLEAN Registry Investigators. *Stroke*. 2022 Sep;53(9):2818-2827. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036195

STRULLY, K.J., HURWITT, E.S., BLANKENBERG, H.W., 1953. Thromboendarterectomy for thrombosis of the internal carotid artery in the neck.. *J Neurosurg*. 10:474-82. doi: 10.3171/jns.1953.10.5.0474

Sussman, B.J., Fitch, T.S., 1958. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *J Am Med Assoc*. 167:1705–9. doi:10.1001/jama.1958.02990310011002.

Sutherland, B.A., Neuhaus, A.A., Couch, Y., Balami, J.S., DeLuca, G.C., Hadley, G., Harris, S.L., Grey, A.N., Buchan, A.M., 2016. The transient intraluminal filament middle cerebral artery occlusion model as a model

of endovascular thrombectomy in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 36:363-9. doi: 10.1177/0271678X15606722

Suzuki, Y, Nagai, N, Umemura, K., 2011. Novel situations of endothelial injury in stroke mechanisms of stroke and strategy of drug development: intracranial bleeding associated with the treatment of ischemic stroke: thrombolytic treatment of ischemia-affected endothelial cells with tissue-type plasminogen activator. *J Pharmacol Sci.* 116: 25–29.

Switzer JA, Hess DC, Ergul A, Waller JL, Machado LS, Portik-Dobos V et al., 2011. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous minocycline for acute ischemic stroke. *Stroke* ; 42: 2633–2635.

Szczygielski, J., Glameanu, C., Müller, A., Klotz, M., Sippl, C., Hubertus, V., Schäfer, K.H., Mautes, A.E., Schwerdtfeger, K., Oertel, J., 2018. Changes in Posttraumatic Brain Edema in Craniectomy-Selective Brain Hypothermia Model Are Associated With Modulation of Aquaporin-4 Level. *Front Neurol.* 2;9:799. doi: 10.3389/fneur.2018.00799

Szczygielski, J., Mautes, A.E., Müller, A., Sippl, C., Glameanu, C., Schwerdtfeger, K., Steudel, W.I., Oertel, J.J., 2016. Decompressive Craniectomy Increases Brain Lesion Volume and Exacerbates Functional Impairment in Closed Head Injury in Mice. *Neurotrauma.* 1;33:122-31. doi: 10.1089/neu.2014.3835

Szczygielski, J., Müller, A., Mautes, A.E., Sippl, C., Glameanu, C., Schwerdtfeger, K., Steudel, W.I., Oertel, J.J. *Neurotrauma.* 2017. Selective Brain Hypothermia Mitigates Brain Damage and Improves Neurological Outcome after Post-Traumatic Decompressive Craniectomy in Mice. 34:1623-1635. doi: 10.1089/neu.2016.4615

T

Takeuchi, S., Takasato, Y., Masaoka, H., Nagatani, K., Otani, N., Wada, K., Mori, K., 2015. Decompressive craniectomy for arteriovenous malformation-related intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 22:483-7. doi: 10.1016/j.jocn.2014.08.033

Tamura, A., Graham, D.I., McCulloch, J., Teasdale, G.M., 1981. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1:53-60. doi: 10.1038/jcbfm.1981.6

Taslimi, S., Modabbernia, A., Amin-Hanjani, S, Barker, F.G. II., Macdonald, R.L., 2016. Natural history of cavernous malformation: systematic review and meta-analysis of 25 studies. *Neurology.* 86 :1984-1991. doi:10.1212/WNL.0000000000002701

Taylor, A., Butt, W., Rosenfeld, J., Shann F., Ditchfield, M., Lewis, E., Klug, G., Wallace, D., Henning, R., Tibbals J., 2001. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst.* 17:154–62. doi: 10.1007/s003810000410

Terent A, Asplund K, Farahmand B, et al., 2009. Riks-Stroke Collaboration. Stroke unit care revisited: who benefits the most? a cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80 :881-887. doi:10.1136/jnnp.2008.169102

Teasdale, G., Jennett, B., 1974 Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*. 2:81–4. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0

Thomalla, G., Sobesky, J., Köhrmann, M., et al., 2007. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* . 38:313-318.

Tian, R., Han, L., Hou, Z., Hao, S., Mao, X., Zhu, Z., Tao, X., Zhang, Q., Liu, B ., 2015. Neuroprotective efficacy of decompressive craniectomy after controlled cortical impact injury in rats: An MRI study *Brain Res* . 5;1622:339-49.

Tian, B., Tian, X., Shi, Z., Peng, W., Zhang, X., Yang, P., Li, Z., Zhang, X., Lou, M., Yin, C., Zhang, Y., Lu, J., Liu, J., 2021. DIRECT-MT Investigators. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke After Endovascular Thrombectomy. *Stroke*.:STROKEAHA121035425. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035425

Tillett, W.S., Garner, R.L., 1933. The Fibrinolytic Activity of Hemolytic Streptococci. *J Exp Med*. 30; 58: 485-502. doi: 10.1084/jem.58.4.485

Tomura, S., Nawashiro, H., Otani ,N., Uozumi, Y., Toyooka, T., Ohsumi, A., Shima, K., 2011.

Effect of decompressive craniectomy on aquaporin-4 expression after lateral fluid percussion injury in rats. *J Neurotrauma*. 28(2):237-43. doi: 10.1089/neu.2010.1443

Torbic H., Forni A.A., Anger K.E., Degrado J.R., Greenwood B.C., 2013. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm*. 70:759–766.

Tracol, C., Vannier, S., Hurel ,C., Tuffier, S, Eugene, F., Le Reste, P.J., 2020. Predictors of malignant middle cerebral artery infarction after mechanical thrombectomy. *Rev Neurol (Paris)*. 176(7-8):619-625. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.352

Tuttle, J.L., Sanders, B.M., Burkhart, H.M., Fath, S.W., Kerr, K.A., Watson, W.C. et al., 2002.

Impaired collateral artery development in spontaneously hypertensive rats. *Microcirculation* 9: 343–351.

U

Umezawa, H., Shima, K., Chigasaki, H., Ishii, S., 1993. Local cerebral blood flow and glucose metabolism in hydrostatic brain edema. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 33:139-45. doi: 10.2176/nmc.33.139

V

Vahedi, K., Vicaut, E., Mateo, J., Kurtz, A., Orabi, M., Guichard, J.P., Boutron, C., Couvreur, G., Rouanet, F., Touzé, E., Guillon, B., Carpentier, A., Yelnik, A., George, B., Payen, D., Bousser, M.G.; DECIMAL Investigators. 2007. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial) *Stroke*. 38:2506–2517. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.485235

Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., Vicaut, E., George, B., Algra, A., Amelink, G.J., Schmiedeck, P., Schwab, S., Rothwell, P.M., Bousser, M.G., van der Worp, H.B., Hacke, W., 2007. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):215-22. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4

van Asch, C.J.J., Luitse, M.J.A., Rinkel, G.J.E., van der Tweel, I., Algra, A., Klijn, C.J.; 2010. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2): 167-176.

Vedantam, A., Yamal, J.M., Hwang, H., Robertson, C.S., Gopinath, S.P., 2018. Factors associated with shunt-dependent hydrocephalus after decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 128:1547-1552. doi: 10.3171/2017.1.JNS162721.

Vella, M.A., Crandall, M.L., Patel, M.B., 2017. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*. 97:1015-1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003

Vinje, V., Ringstad G., Lindstrøm, E.K., Valnes, L.M., Rognes, M.E., Eide, P.K., Mardal, K.A. Respiratory influence on cerebrospinal fluid flow - a computational study based on long-term intracranial pressure measurements. *Sci Rep*. 2019 Jul 5;9(1):9732. doi: 10.1038/s41598-019-46055-5

W

Wagner, S., Schnippering, H., Aschoff, A., et al. 2001. Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 94:693-696.

Wagner, W., 1889. Die Temporäre Resektion der Schädeldaches an Stelle der Trepanation. *Centralbl Chir* 16:833–838.

Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study.

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):275-82. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4

Wang, R., Li, M., Gao, W.W., Guo, Y., Chen, J., Tian, H.L., 2015. Outcomes of Early Decompressive Craniectomy Versus Conventional Medical Management After Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 94:e1733. doi: 10.1097/MD.0000000000001733

Waziri A, Fusco D, Mayer SA, McKhann GM 2nd, Connolly ES Jr., 2007. Postoperative hydrocephalus in patients undergoing decompressive hemicraniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke. *Neurosurgery* 61:489-493.

Weimar, W., Stibbe, J., van Seyen, A.J., Billiau, A., De Somer, P., Collen, D., 1981. Specific lysis of an iliofemoral thrombus by administration of extrinsic (tissue-type) plasminogen activator. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1018–1020.

Wen L, Lou HY, Xu J, Wang H, Huang X, Gong JB, Xiong B, Yang XF., 2015. The impact of cranioplasty on cerebral blood perfusion in patients treated with decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 29:1654-60. doi: 10.3109/02699052.2015.1075248. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26513495

Whiteley W.N., Slo, t KB., Fernandes, P., Sandercock P., Wardlaw., 2012. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *J.Stroke*. 43:2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.

X

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., et al., 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342: 373–77.

Y

Yaghi, S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, Kim LJ, Mayer SA, Sheth KN, Schwamm LH; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.

Stroke. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.000000000000152

Yamakami I., A Yamaura A., 1993. Effects of decompressive craniectomy on regional cerebral blood flow in severe head trauma patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33:616-20. DOI: 10.2176/nmc.33.616

Yanamoton H., Nagatan I., Niitsun Y., Xuen J-H., Zhangn Z., Kikuchin H., 2003. Evaluation of MCAO stroke models in normotensive rats: standardized neocortical infarction by the 3VO technique. *Exp Neurol*. 182: 261–274.

Yamashitan T., Kamiyan T., Deguchin K., Inaban T., Zhangn H., Shangn J .et al., 2009. Dissociation and protection of the neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 29: 715–725.

Yang, L., Kress, B.T., Weber, H.J., Thiagarajan, M., Wang, B., Deane, R., Benveniste, H., Iliff, J.J., Nedergaard, M., 2013. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med*. 1;11:107. doi: 10.1186/1479-5876-11-107

Yang, Y., Rosenberg, G.A., 2011. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*; 42: 3323–3328.

Yao, Z., Ma L, You, C., He, M., 2018. Decompressive Craniectomy for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg*. 110:121-128. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.167

Yepes, M., Sandkvist, M., Moore, E.G., Bugge T.H., Strickland, D.K., Lawrence D.A., 2003.

Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. *J Clin Invest*. 112: 1533–1540.

Yoshimura, S., Sakai, N., Yamagami, H., Uchida, K., Beppu, M., Toyoda, K., Matsumaru, Y., Matsumoto, Y., Kimura, K., Takeuchi, M., Yazawa, Y., Kimura, N., Shigeta, K., Imamura, H., Suzuki, Enomoto, Y., Tokunaga, S., Morita ,K., Sakakibara, F., Kinjo, N., Saito, T., Ishikura, R., Inoue, M., Morimoto, T., 2022. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. b 9. doi: 10.1056/NEJMoa2118191.

Z

Zeumer, H., Hündgen, R., Ferbert, A., Ringelstein, EB., 1984. Local intraarterial fibrinolytic therapy in inaccessible internal carotid occlusion. *Neuroradiology*. 26:315–7.

Zhang, R.L., et al.1998. Early (1 h) administration of tissue plasminogen activator reduces infarct volume without increasing hemorrhagic transformation after focal cerebral embolization in rats.*J Neurol Sci*.

Zhou, W., Liesz A., Baue,r H., Sommer ,C., Lahrmann ,B., Valous, N., Grabe, N., Veltkamp, R., 2013. Postischemic brain infiltration of leukocyte subpopulations differs

among murine permanent and transient focal cerebral ischemia models. *Brain Pathol.* 1:34-44. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00614.x

Zhou, Y., Xing, P., Li, Z., Zhang, X., Zhang, L., Zhang, .Y, Zhang, .Y, Hong, B., Xu Y., Huang, Q., Li, .Q, Zhao, K., Zou, C., Yu, .Y, Zuo ,Q., Liu, S., Zhang, .L, Majoie, CBML, Roos YBWEM, Treurniet KM, Ye X, Peng Y, Yang P, Liu J., 2022. Effect of Occlusion Site on the Safety and Efficacy of Intravenous Alteplase Before Endovascular Thrombectomy: A Prespecified Subgroup Analysis of DIRECT-MT DIRECT-MT Investigators. *Stroke.* 1:7-16. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035267.

Zivin, J.A., Lyden, P.D., DeGirolami, U., et al., 1988. Tissue plasminogen activator. Reduction of neurologic damage after experimental embolic stroke. *Arch Neurol.*45:387–91.

del Zoppo, G.J., Frankowski, H., Gu, Y.H., Osada, T., Kanazawa, M., Milner, R. et al. Microglial cell activation is a source of metalloproteinase generation during hemorrhagic transformation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 919–932.

del Zoppo, GJ, Higashida, RT, Furlan ,AJ, et al., 1998. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT investigators. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Stroke.*29:4–11. doi:10.1161/01.str.29.1.4

del Zoppo, G.J., Poeck, K., Pessin, M.S., et al., 1992. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol.* 1992;32:78–86. doi:10.1002/ana.410320113

Zweckberger, K., Stoffel M., Baethmann, A., Plesnila, N., 2003. Effect of decompression craniotomy on increase of contusion volume and functional outcome after controlled cortical impact in mice. *J Neurotrauma.* 20:1307-14. doi: 10.1089/089771503322686102

Zweckberger, K., Erös, C., Zimmermann, R., Kim, S.W., Engel, D., Plesnila, N.J., 2006. Effect of early and delayed decompressive craniectomy on secondary brain damage after controlled cortical impact in mice. *Neurotrauma.* 23:1083-93. doi: 10.1089/neu.2006.23.1083