

AVIS DE SOUTENANCE

M. Jean-François HAK présente ses travaux en soutenance le :

24 mars 2023 à 14h00

à l'adresse suivante :

**Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
Amphithéâtre
CERIMED
Campus Santé - Timone**

27 Boulevard Jean Moulin
13005 MARSEILLE

en vue de l'obtention du diplôme :

Doctorat en Biologie-Santé – Spécialité Pathologie Vasculaire et Nutrition

La soutenance est publique.

Titre des travaux : AVC HEMORRAGIQUE PEDIATRIQUE : EVALUATION RADIOLOGIQUE, ETIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE.

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Laboratoire d'Imagerie Interventionnelle Expérimentale

Directeur : M. FRANCK VIDAL, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.

Codirecteur : M. OLIVIER NAGARRA, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.

Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
Mme NADINE GIRARD	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Présidente du jury
M. HUBERT DESAL	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	NANTES UNIVERSITE	Rapporteur du jury
M. JEAN-PIERRE PRUVO	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE DE LILLE	Rapporteur du jury
M. NICOLAS MENJOT DE CHAMPLFLEUR	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Membre du jury
M. OLIVIER NAGARRA	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE DE PARIS	Co-Directeur
M. FRANCK VIDAL	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

Le Doyen


Georges LEONETTI

Résumé

La maladie hémorragique intracrânienne chez l'enfant (hors traumatisme) reste encore une entité trop méconnue avec des conséquences médicales et psychosociales dramatiques. Son épidémiologie relativement rare, est à l'origine d'une absence de littérature avec un niveau de preuve robuste et d'une absence de recommandations internationales spécifiques. Les déterminants clinique et radiologique guidant la pratique actuelle sont actuellement basés sur l'expérience plutôt que sur des données issues de grandes populations.

Les AVC hémorragiques chez l'enfant sont majoritairement expliqués par une cause macrovasculaire, avec une prédominance de rupture de malformations artérioveineuses (MAV). L'évaluation étiologique d'un AVC hémorragique à la phase aiguë revêt alors une place importante car les prises en charge diagnostique, thérapeutique, pronostique et de suivi sont adaptées à l'étiologie sous-jacente.

En nous basant sur une cohorte inédite de plus de deux-cent-cinquante enfants victimes d'hémorragie cérébrale pris en charge entre 2000 et 2020 à l'hôpital Necker (Paris, France), nous avons évalué l'apport d'une technique innovante d'imagerie IRM avancée non invasive tant sur le diagnostic étiologique à la phase aiguë que sur le suivi à long-terme. De plus, devant le caractère dynamique des MAV avec une tendance au recrutement d'artères nourricières dysplasiques, nous avons évalué le devenir des MAV considérées « guéries » à travers l'évaluation de leur taux de récurrence dans une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. Alors que différentes modalités de prises en charge thérapeutiques des MAV rompues se sont largement développées, la pathologie a été modélisée pour la première fois il y a seulement 44 ans sans validation autre qu'immuno-histochimique. Dans une perspective de développement de modalités diagnostiques et d'élaboration d'agents thérapeutiques innovants, nous avons validé et comparé deux modèles pré-cliniques de MAV à travers l'utilisation d'un marqueur métabolique innovant.

Mots clés : hémorragie intracérébrale ; pédiatrie ; malformation artério-veineuse ; étiologie ; IRM avancée ; développement préclinique ; TEP/CT ; angiogénèse

Abstract

Pediatric intracranial hemorrhage (pICH) disease in children (excluding trauma) is still a poorly understood entity with dramatic medical and psychosocial consequences. Its relatively rare epidemiology is explaining the lack of literature with a good level of evidence and lack of specific international guidelines. Clinical and radiological determinants guiding current practice are currently based on experience rather than on data from large cohort.

PICH is predominantly explained by a macrovascular cause, with a predominance of arteriovenous malformation (AVM) rupture. The etiological workup of a pICH in the acute phase is therefore important, as the diagnostic, therapeutic, prognostic and follow-up management will be adapted to the underlying etiology.

Based on a cohort of more than two hundred and fifty children with pICH treated between 2000 and 2020 at the Necker Hospital (Paris, France), we evaluated the contribution of an innovative non-invasive advanced MRI technique for the etiological diagnosis in the acute phase as well as in the long-term follow-up. Moreover, since AVMs are dynamic in nature, we evaluated the fate of "cured" AVMs by assessing their recurrence rate in a systematic review of the literature with meta-analysis. While various therapeutic management modalities in ruptured AVMs have been widely developed, the pathology was first modeled only 44 years ago without any validation other than immunohistochemical. In a perspective of developing innovative diagnostic imaging and therapeutic agents, we have validated and compared two preclinical models of AVM using an innovative metabolic marker.

Keywords : intracerebral hemorrhage; pediatrics; arteriovenous malformation; etiology; advanced MRI; preclinical development; PET/CT; angiogenesis