



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ÉVALUATION DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE DANS
LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX ISCHÉMIQUES
DE LA CIRCULATION ANTÉRIEURE, AU CHRU DE LILLE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2014 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Benjamin DEFASQUE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Pruvo
Assesseurs : Monsieur le Professeur Leys
Monsieur le Professeur Leclerc
Madame le Docteur Hénon
Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Aguetaz

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACI	artère carotide interne
ACM	artère cérébrale moyenne
AMM	autorisation de mise sur le marché
ASPECT	Alberta Stroke Programme Early CT
AVC	accident vasculaire cérébral
CBS	clot burden score
DWI	diffusion-weighted imaging
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
HI	hemorrhagic infarction
HICS	Hémorragie intracrânienne symptomatique
IA	intra-artériel
IV	intraveineux
Max	maximum
Min	minimum
min	minutes
mL	millilitre
mm	millimètre
mRS	modified Rankin Scale
n	nombre
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PA	pression artérielle
PH	parenchymal hematoma
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TOF	time-of-flight

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION</u>	3
----------------------------------	---

<u>I. BIBLIOGRAPHIE</u>	5
--------------------------------------	---

<u>I.1 Thrombolyse intraveineuse dans l'accident vasculaire cérébral</u>	5
---	---

<i>I.1.A Historique</i>	5
-------------------------------	---

<i>I.1.B Résultats de la thrombolyse intraveineuse : de NINDS à IST-3</i>	6
---	---

<i>I.1.C Limites actuelles et perspectives</i>	10
--	----

<u>I.2 Thérapeutiques endovasculaires dans l'accident vasculaire cérébral</u>	13
--	----

<i>I.2.A Lyse intra-artérielle</i>	13
--	----

<i>I.2.A.1 : Principe technique</i>	13
---	----

<i>I.2.A.2 : Résultats en pratique</i>	13
--	----

<i>I.2.B Thrombectomie mécanique</i>	15
--	----

<i>I.2.B.1 : Principe technique</i>	15
---	----

<i>I.2.B.2 : Résultats en pratique</i>	16
--	----

<i>I.2.C Approche combinée / Bridging therapy IV/IA</i>	17
---	----

<i>I.2.D A l'ère des stent-retrievers</i>	19
---	----

<i>I.2.E Problématique actuelle</i>	30
---	----

II. ÉVALUATION DE LA THOMBECTOMIE MÉCANIQUE AU CHRU DE LILLE.....	32
--	-----------

<u>II.1 Introduction.....</u>	32
--------------------------------------	-----------

<u>II.2 Matériel et Méthode</u>	33
--	-----------

<u>II.3 Résultats</u>	40
------------------------------------	-----------

<i>II.3.A Résultats principaux</i>	<i>40</i>
--	-----------

<i>II.3.B Cas des occlusions en tandem</i>	<i>49</i>
--	-----------

<i>II.3.C Résultats cliniques : occlusion en tandem versus occlusion intracrânienne isolée</i>	<i>57</i>
--	-----------

<i>II.3.D Facteurs pronostiques d'évolution favorable à 3 mois.....</i>	<i>60</i>
---	-----------

<i>II.3.E Facteurs prédictifs de la recanalisation.....</i>	<i>64</i>
---	-----------

<i>II.3.F Facteurs prédictifs des complications hémorragiques ECASS II</i>	<i>64</i>
--	-----------

<u>II.4 Discussion.....</u>	65
------------------------------------	-----------

<i>II.4.A Efficacité et tolérance en comparaison aux autres études</i>	<i>65</i>
--	-----------

<i>II.4.B Stratégie de prise en charge des occlusions en tandem dans notre série</i>	<i>67</i>
--	-----------

<i>II.4.C Comparaison occlusion en tandem versus occlusion intracrânienne isolée</i>	<i>69</i>
--	-----------

<i>II.4.D Faisabilité sous diazanalgie / comparaison avec l'anesthésie générale.....</i>	<i>71</i>
--	-----------

<i>II.4.E Facteurs pronostiques</i>	<i>74</i>
---	-----------

<i>II.4.F Limites et perspectives.....</i>	<i>81</i>
--	-----------

<u>II.5 Conclusion</u>	82
-------------------------------------	-----------

<u>ANNEXES</u>	83
-----------------------------	-----------

<u>RÉFÉRENCES</u>	88
--------------------------------	-----------

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un problème majeur de santé publique et représentent actuellement en France, la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap (1). Dans 85% des cas, ils sont ischémiques, liés à l'occlusion d'une artère cérébrale. On peut distinguer trois régions au sein de la lésion ischémique : le foyer nécrotique central, la zone à risque et la zone oligémique.

Le foyer central de nécrose est le siège d'une perte neuronale irréversible dont l'extension sera proportionnelle à la sévérité du déficit de perfusion. Il est entouré d'une zone de pénombre ischémique au sein de laquelle on distingue d'une part, la zone à risque où l'intégrité neuronale est maintenue mais où le fonctionnement est altéré, zone qui va évoluer vers la nécrose en l'absence de revascularisation, et d'autre part la simple zone oligémique, qui elle restera viable, même en l'absence de reperfusion.

Le pronostic de ces AVC dépend essentiellement de notre capacité à restaurer le flux sanguin au sein du territoire ischémié dans les premières heures suivant l'apparition du déficit clinique. Cette recanalisation peut faire appel à des moyens pharmacologiques (thrombolyse chimique), mécaniques (thrombectomie) ou mixte. Ainsi, en l'absence de reperfusion, cette zone à risque sera exposée à l'extension de la nécrose.

La thrombolyse intraveineuse (IV) est actuellement le traitement de référence dans l'AVC de moins de 4H30, mais manque d'efficacité, notamment en cas d'occlusion des gros troncs et expose à un risque hémorragique. Dans ce contexte, le traitement endovasculaire par thrombectomie mécanique se développe et apparaît comme une approche prometteuse, mais sa place reste encore à définir.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité de la thrombectomie mécanique au CHRU de Lille dans les infarctus de la circulation cérébrale antérieure et d'en évaluer les résultats angiographiques et cliniques, la sécurité, ainsi que d'identifier les principaux facteurs pronostiques.

I. BIBLIOGRAPHIE

I.1 Thrombolyse intraveineuse dans l'accident vasculaire cérébral

I.1.A Historique

La thrombolyse intraveineuse par l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA, Alteplase, Actilyse®) est actuellement le seul traitement médicamenteux de l'AVC à avoir prouvé son efficacité et à avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les premiers essais de thrombolyse au cours d'un AVC remontent à 1958. Ces essais ont été rapidement abandonnés en raison d'une surmortalité due aux hémorragies cérébrales. Cet échec thérapeutique pouvait être expliqué par une mauvaise sélection des patients ou des délais trop longs entre le début des signes cliniques et l'administration des médicaments.

L'arrivée des techniques modernes d'imagerie cérébrale a permis de mieux sélectionner les candidats à la thrombolyse. Ainsi, les premiers essais convaincants avec le rt-PA dans l'infarctus cérébral remontent à 1995 (2). L'utilisation du rt-PA, initialement dans les trois premières heures de l'AVC, fut approuvée aux Etats-Unis en juin 1996. Mais ce n'est qu'en 2002 que l'Agence européenne du médicament accorda l'AMM en Europe.

I.1.B Résultats de la thrombolyse intraveineuse : de NINDS à IST-3

L'étude NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) a évalué en 1995 le rt-PA (0,9 mg/kg par voie intraveineuse en une heure) administré dans les trois heures après le début des symptômes d'un AVC ischémique carotidien ou vertébro-basilaire, dans un essai randomisé contre placebo en double aveugle (2). L'efficacité clinique du rt-PA a tout d'abord été évaluée dans les 24 premières heures, mesurée par l'échelle de cotation de l'intensité du déficit neurologique des AVC du *National Institute of Health (NIH Stroke Scale, NIHSS, cf Annexes)*. Près de la moitié (47%) des patients dans le groupe rt-PA présentaient une amélioration rapide contre 39% dans le groupe placebo. Le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique (défini comme un saignement survenu dans les 36 premières heures avec aggravation neurologique) était de 6% dans le groupe traité contre 0% dans le groupe placebo. La seconde partie de l'étude a évalué à 3 mois, l'efficacité du rt-PA sur la récupération neurologique (score NIHSS : 0 ou 1) et sur le handicap fonctionnel (échelle modifiée de Rankin : 0 ou 1, cf Annexes ; score de Barthel : 95 ou 100). Un effet global significativement favorable était retrouvé en faveur de la thrombolyse à trois mois (OR=1,7 ; intervalle de confiance à 95% [1,2-2,6], p=0,008). Le taux d'hémorragie cérébrale était nettement plus élevé dans le groupe rt-PA (7% contre 1% dans le groupe placebo). En dépit de l'extrême gravité des hémorragies dans le groupe rt-PA, le taux de mortalité à trois mois était inférieur dans le groupe traité (17%) par rapport au groupe témoin (21%) (p=0,30). Ces résultats ont montré que le nombre de patients à traiter (NNT) par thrombolyse IV avant la 3^{ème} heure était de 6 pour éviter 1 décès ou handicap.

Les résultats de l'étude NINDS en 1995 et l'approbation de l'utilisation du rt-PA par la FDA (*Food and Drug Administration*) en juin 1996 permettaient alors la diffusion de la thrombolyse intraveineuse aux États-Unis.

Le registre déclaratif européen prospectif SITS-MOST (3), dans lequel 6483 patients thrombolysés étaient inclus, retrouvait des taux comparables aux études randomisées et contrôlées, en termes de complications hémorragiques et d'indépendance fonctionnelle à trois mois. De plus, le taux de mortalité était inférieur à celui des études contrôlées (11,3% versus 17,3%). Cependant le score NIHSS était moins élevé dans ce registre : NIHSS moyen de 11 versus 17 dans les essais randomisés. Cette étude SITS-MOST permettait de démontrer que les résultats obtenus dans les études contrôlées étaient reproductibles dans la vie réelle.

Le délai symptômes-traitement restait l'un des principaux facteurs limitant une large diffusion de la thrombolyse intraveineuse. Ainsi, en France, moins de 4% des AVC sont thrombolysés, ce chiffre atteignant 10% dans les régions les mieux pourvues en unités neuro-vasculaires (Nord Pas-de-Calais). L'extension de la fenêtre thérapeutique permettrait de rendre plus de patients éligibles à ce traitement.

ECASS III (4), un essai randomisé en double insu contre placebo, a inclus 821 patients et comparé l'efficacité et la tolérance de 0,9 mg/kg de rt-PA administré entre 3 et 4,5 heures après le début des symptômes. Ainsi 52,4% des patients dans le groupe traité avaient une évolution favorable à 30 jours (Rankin 0 ou 1) versus 45,2% dans le groupe témoin ($p=0,04$), cela malgré une augmentation du taux d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques (2,4% versus 0,2%, $p=0,008$). Cependant, aucune augmentation de la mortalité n'était notée (7,7% versus 8,4%, $p=0,68$). Ces résultats ont montré une différence modeste, mais statistiquement significative entre

les deux groupes, en faveur du groupe traité par rt-PA. Il faut cependant souligner que les patients inclus dans cette étude avaient des scores NIHSS initiaux peu élevés (médiane à 9 dans le groupe traité et à 10 dans le groupe placebo), notamment en comparaison aux précédentes études (NINDS), expliquant probablement la remarquablement bonne évolution des patients inclus dans le groupe placebo.

ECASS III permettait donc d'étendre la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse IV jusqu'à 4H30, et ainsi d'augmenter le nombre de patients éligibles à ce traitement.

Par conséquent, le rt-PA est indiqué dans un délai de 4H30 à partir du début des signes cliniques de l'AVC, pour des patients de moins de 80 ans, avec un score NIHSS compris entre 4 et 25. L'imagerie cérébrale doit également exclure les accidents ischémiques de plus d'un tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) (score ASPECT <7).

L'essai IST-3 (5) s'est intéressé notamment à la validation de ces données chez les patients âgés. Dans cette étude multicentrique randomisée réalisée entre 2000 et 2011 auprès de plus de 3035 patients, la moitié d'entre eux (1520 patients) était traitée par rt-PA (0,9 mg/kg), les autres constituaient le groupe contrôle. Cette étude randomisait des patients pour lesquels le bénéfice du rt-PA n'était pas prouvé mais était jugé vraisemblable : patients âgés de plus de 80 ans (53%), atteints d'un infarctus cérébral total (43%), d'une fibrillation auriculaire (30%) ou présentant un score NIHSS supérieur ou égal à 16 (32%). Le délai maximal de thrombolyse accordé était de 6 heures, le délai médian et moyen était de 4,2 heures. A six mois, 37% des patients du groupe traité contre 35% du groupe contrôle étaient en vie et sans handicap majeur, sans différence statistiquement significative (Oxford Handicap Score de 0-2 ; OR=1,13, intervalle de confiance à 95% [0,95-1,35], p=0,181).

Durant les sept premiers jours, le rt-PA était associé à un sur-risque de décès, largement lié aux hémorragies intracrâniennes symptomatiques. Cependant le taux d'hémorragies intracrâniennes était comparable aux résultats du registre SITS-MOST, dans lequel l'inclusion des patients respectait les critères de thrombolyse de l'AMM.

Entre sept jours et six mois après la thrombolyse, le risque de décès diminuait dans le groupe traité, de sorte que le nombre global de décès à six mois était comparable dans les deux groupes (27%). Par ailleurs, comme cela avait déjà été démontré auparavant, les patients thrombolysés dans les 3 heures après l'AVC avaient un meilleur pronostic que ceux thrombolysés entre 3 et 6 heures.

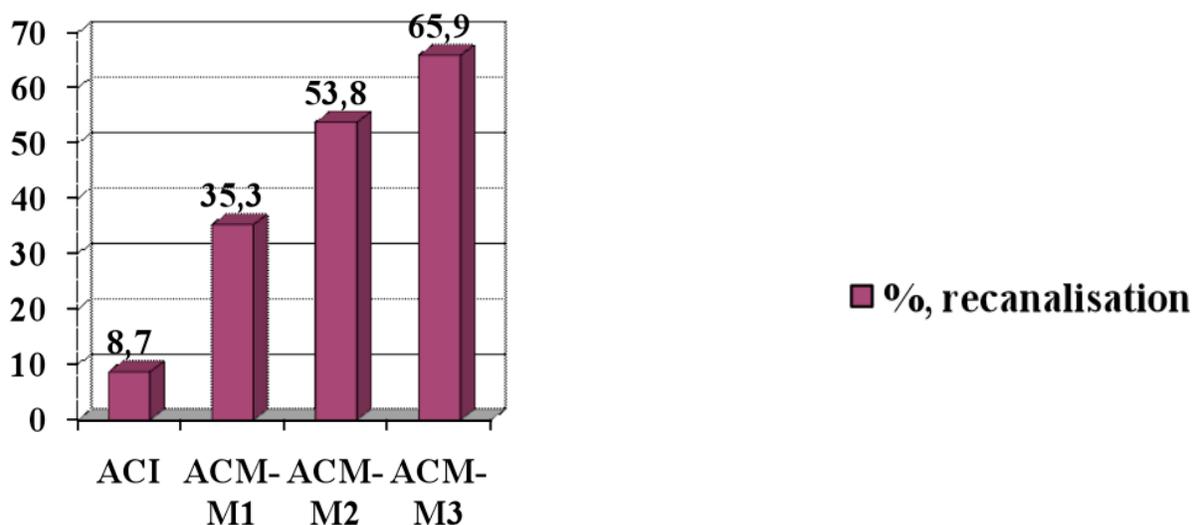
Une méta-analyse sur les données individuelles d'IST-3 (6) a été réalisée et les résultats confirmaient les conclusions d'IST-3, en particulier concernant le bénéfice obtenu par les patients de plus de 80 ans lorsque la procédure était effectuée dans les 3 heures après le début des symptômes.

I.1.C Limites actuelles et perspectives

Une des principales limites est la faible efficacité de la thrombolyse IV dans les occlusions des gros troncs (occlusion proximale). En effet, l'efficacité de la thrombolyse IV avec l'altéplase varie en fonction de la localisation de l'occlusion artérielle. Dans une étude de Del Zoppo *et al.* (7), le monitoring par angiographie conventionnelle des patients ayant une occlusion artérielle intracrânienne et traités par rt-PA IV, montrait qu'une recanalisation artérielle pouvait être obtenue, 60 minutes après le début de la perfusion du rt-PA, chez : (Graphique n°1)

- 8,7% des patients avec une occlusion de la carotide interne (ACI) ;
- 35,3% des patients avec une occlusion proximale (M1) de l'artère cérébrale moyenne (ACM) ;
- 53,8% des patients avec une occlusion de la portion M2 de l'ACM ;
- 65,9% des patients avec une occlusion distale (M3) de l'ACM.

Graphique n°1 : Résultats angiographiques en fonction du site d'occlusion à 60 minutes d'une thrombolyse intraveineuse (7).



En résumé, plus l'occlusion était proximale, plus le taux de recanalisation diminuait dramatiquement, ce qui souligne l'importance cruciale du site d'occlusion.

Outre la localisation de l'occlusion, d'autres facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement sont également connus. Chez les patients initialement très sévères (NIHSS > 20), le taux de mortalité reste très élevé, même lorsque le traitement est administré précocement (48% de décès dans l'étude NINDS). D'autres facteurs ont une action délétère sur la zone de pénombre : la pression artérielle et la baisse du débit sanguin cérébral, ainsi que l'hyperglycémie et l'hyperthermie qui influencent défavorablement la tolérance à l'ischémie de cette zone.

Par ailleurs, la fenêtre thérapeutique de moins de 4H30 limite également son utilisation. Une thrombolyse trop tardive s'accompagne d'un risque plus élevé d'échec. En effet, le bénéfice potentiel de la thrombolyse diminue rapidement au cours des premières heures, tandis qu'augmente le risque de transformation hémorragique du fait de la toxicité du rt-PA sur la barrière hémato-encéphalique.

L'hémorragie intracérébrale est une complication potentiellement mortelle de la thrombolyse intraveineuse. Les facteurs de risque de remaniements hémorragiques ou d'hématome post thrombolyse ne sont pas encore connus dans leur ensemble. Cependant, ce risque augmente avec le délai de prise en charge (notamment au delà de 3 heures), avec la sévérité du déficit neurologique initial et avec l'importance des signes précoces d'ischémie observés en imagerie. De même, l'âge, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie et l'occlusion embolique du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne sont associés à un plus grand risque d'hémorragie intracrânienne après traitement avec le rt-PA.

Là où échoue la thrombolyse intraveineuse, des solutions alternatives peuvent être proposées, telles que la thrombolyse intra-artérielle ou la combinaison de plusieurs approches : thrombolyse intraveineuse et intra-artérielle (chimique ou mécanique).

Ainsi, la thrombectomie mécanique en particulier pourrait permettre une recanalisation des occlusions proximales tout en étendant la fenêtre thérapeutique (en l'absence de lyse IV).

I.2 Thérapeutiques endovasculaires dans l'accident vasculaire cérébral

I.2.A Thrombolyse intra-artérielle

I.2.A.1 : Principe technique

La thrombolyse intra-artérielle (IA) repose sur l'administration d'un fibrinolytique in situ au sein du thrombus. Après un abord artériel, le plus souvent fémoral, l'utilisation de microcathéters permet d'injecter directement le fibrinolytique au contact du thrombus. Ainsi une plus petite quantité de fibrinolytique permet d'apporter localement une concentration plus importante que la thrombolyse IV. En théorie, la thrombolyse IA pourrait permettre d'obtenir des taux de recanalisation plus importants, en réduisant le risque d'hémorragie intracrânienne en raison de la dose moins importante utilisée. De plus cette technique endovasculaire permet de contrôler immédiatement le statut vasculaire par angiographie.

I.2.A.2 : Résultats en pratique

Deux études randomisées ont été réalisées concernant la thrombolyse IA : PROACT I et II (8, 9). En 1998, PROACT II (9), un essai randomisé prospectif, a testé l'efficacité de la thrombolyse IA avec héparine versus héparine seule, dans un délai inférieur à 6 heures, chez les patients ayant une occlusion de l'artère cérébrale moyenne. Ainsi la thrombolyse IA permettait d'augmenter significativement le taux de recanalisation (58% versus 14% dans le groupe témoin) et également le nombre de patients indépendants à 3 mois (40% versus 25%, $p=0,04$). Cependant, cela n'était valable que pour les patients dont le NIHSS initial était supérieur à 10. En effet, les patients

présentant un déficit modéré ne bénéficiaient pas de la procédure.

Le principal obstacle à cette approche IA était le temps nécessaire à sa mise en œuvre (délai moyen de 5,3 heures dans PROACT II). Le taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique au cours des 24 premières heures était de 10% dans le groupe endovasculaire versus 2% dans le groupe contrôle ($p=0,006$).

Les résultats de PROACT II suggéraient par ailleurs que la fenêtre thérapeutique pouvait être allongée jusqu'à six heures pour les infarctus avec occlusion de l'ACM, même si le thrombolytique utilisé dans cette étude (r-Pro-UK) n'est actuellement plus disponible sur le marché.

Il n'existe pas d'essais randomisés comparant la thrombolyse IV à la thrombolyse IA, mais des données rétrospectives (10) ont comparé les deux approches. Ainsi, la prise en charge par thrombolyse IA de patients présentant une occlusion de l'ACM permettrait une meilleure évolution (53% versus 23% pour l'évolution clinique favorable et 4,7% versus 23% pour la mortalité, $p=0,003$), et ce malgré un délai d'administration du thrombolytique plus long (244 ± 63 minutes versus 156 ± 21 minutes, $p < 0,0001$).

La thrombolyse intra-artérielle administrée dans les 6 heures après le début des symptômes, a fait l'objet de recommandations par l'European Stroke Organization (ESO) en 2009 pour les occlusions de l'artère sylvienne (Niveau IIB) et de l'artère basilaire (Niveau IIIB).

Malgré ces données favorables à la thrombolyse IA et les recommandations de l'ESO, seule l'étude PROACT II a confirmé ces données, limitant donc son utilisation.

I.2.B Thrombectomie mécanique

I.2.B.1 : Principe technique

La thrombolyse intraveineuse fait appel à des molécules fibrinolytiques permettant de dissoudre le thrombus. Cependant, l'efficacité de ce traitement est limitée en cas d'occlusion des gros troncs, possiblement du fait d'une quantité de thrombus trop importante. La lyse IV expose également à un risque hémorragique lié non seulement à la revascularisation d'un territoire ischémié, mais aussi à la toxicité directe du rt-PA sur la barrière hémato-encéphalique.

C'est dans ce contexte que s'est développée la thrombectomie, permettant une extraction mécanique du thrombus. L'objectif était de palier aux faiblesses de la thrombolyse intraveineuse, notamment en augmentant le taux de recanalisation des occlusions des gros troncs, et en diminuant les complications hémorragiques. La thrombectomie permet également de fragmenter le thrombus, potentialisant ainsi l'action de la thrombolyse complémentaire en augmentant la surface de contact avec le fibrinolytique.

La thrombectomie pourrait alors être utilisée en combinaison avec la fibrinolyse IV, mais aussi comme traitement de première intention en cas de contre-indication de la thrombolyse IV.

Depuis 2004, plusieurs dispositifs ont été développés spécifiquement dans cette optique. Parmi eux, le dispositif MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) est probablement celui qui a été le plus étudié. Le système Merci est constitué d'un guide flexible en nitinol ayant une forme en spirale contenu dans un microcathéter. En pratique, ce dispositif est placé en aval du thrombus, puis le microcathéter est retiré, permettant ainsi de déployer le guide en nitinol, de

capturer le thrombus dans la spirale et d'extraire l'ensemble sous une pression négative (pour faciliter l'extraction en créant une inversion du flux sanguin).

1.2.B.2 : Résultats en pratique

Les études Merci (11) et Multi-Merci (12) ont rapporté l'utilisation de ce dispositif chez des patients admis pour un AVC ischémique consécutif à une occlusion d'une artère de large calibre et traités dans les huit heures après le début des symptômes. Ces études ont été à l'origine du développement de l'approche endovasculaire de type mécanique.

Elles ont montré des taux de recanalisation de 46 à 69% avec le système Merci Retriever (12, 13). Les taux de recanalisation atteignaient même 82% avec le système Penumbra (14). Ce dispositif permettait à la fois une fragmentation mécanique du thrombus et une thrombo-aspiration simultanée.

Malgré ces taux de recanalisation élevés, l'impact clinique restait plus limité : une évolution favorable (score de Rankin ≤ 2) à 90 jours était observée chez 36% et 25% des patients respectivement avec les systèmes Merci et Penumbra. Le taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique était de 7.8% dans l'étude Merci et de 11.2% dans l'essai Penumbra.

L'absence d'impact de ce fort taux de recanalisation sur le devenir clinique pourrait être expliquée par une mauvaise sélection des patients, des complications péri procédurales, un délai de prise en charge et un temps de procédure trop longs. En effet, le NIHSS médian initial des patients inclus dans l'étude MERCI était de 20 avec une durée moyenne de procédure endovasculaire de 2H06, pour des patients inclus jusqu'à 8 heures après le début des symptômes.

I.2.C Approche combinée / Bridging therapy IV/IA

La combinaison des deux approches (thrombolyse IV et approche endovasculaire) permet d'utiliser les avantages de ces deux techniques, rapidité et facilité d'administration du rt-PA IV ainsi que l'efficacité de l'abord endovasculaire sur la recanalisation, que ce soit par thrombectomie ou par rt-PA IA. L'étude Interventional Management of Stroke (IMS) I (15) a testé l'efficacité et la tolérance de la combinaison des deux techniques : une dose moindre de rt-PA IV (0,6 mg/kg sur 30 minutes) suivie d'une thrombolyse IA (0,3 mg/kg, avec dose maximale de 22 mg sur deux heures), en cas d'occlusion artérielle persistante documentée en angiographie. L'ensemble de la procédure devait se dérouler dans les trois premières heures après le début des symptômes. Le taux de recanalisation était de 55%, avec un taux de transformation hémorragique de 9,9%. Près de la moitié (42%) des patients avec un NIHSS initial supérieur à 20 étaient indépendants à trois mois. En comparaison avec les patients de l'étude NINDS (groupe placebo et groupe thrombolyse IV), les taux d'hémorragie intracrânienne étaient identiques dans les trois groupes mais les patients de l'étude IMS I avaient un devenir clinique significativement meilleur à 3 mois.

La deuxième étude, IMS II (16), a évalué l'efficacité, la tolérance et la faisabilité d'une approche combinée, thrombolyse IV suivie d'une thrombolyse IA potentialisée par les ultrasons, grâce à l'utilisation d'un cathéter dont l'extrémité était équipée d'un transducteur à 2 Mhz. Parmi les 34 patients traités, 69% avaient une recanalisation complète ou partielle et 46% avaient un bon devenir clinique à 3 mois. Le taux de mortalité à 3 mois était de 16%, mais les complications hémorragiques s'élevaient à 11% (versus 6% dans IMS I). Il apparaît donc que les ultrasons

augmentent le taux de recanalisation, mais au prix d'une augmentation des complications hémorragiques. Depuis cette étude, plusieurs dispositifs de thrombectomie utilisant des ultrasons ou la technique laser ont été développés mais sans large diffusion en pratique clinique.

L'étude Recanalise (17) a comparé une approche combinée thrombolyse IV + geste endovasculaire par rapport à une thrombolyse IV seule. Cette thrombolyse combinée a été réalisée avec l'administration de rt-PA IV (0,6 mg/kg), suivie par une thrombolyse IA de rt-PA (0,3 mg/kg), puis si nécessaire, d'une thrombectomie. Dans cette étude monocentrique, 160 patients avec une occlusion artérielle intracrânienne documentée à l'imagerie ont été inclus (107 patients traités par thrombolyse IV seule et 53 par thrombolyse combinée). Les résultats montraient que, non seulement l'approche combinée thrombolyse IV + endovasculaire augmentait considérablement le taux de recanalisation (87% versus 52% ; IC à 95% : 1,49 [1,21–1,84], $p=0,0002$), mais confirmait aussi que la recanalisation était étroitement associée à une meilleure évolution clinique à trois mois (57% versus 44%). Cette approche combinée thrombolyse IV + endovasculaire n'a pas été associée à un excès de morbi-mortalité (17% dans les deux groupes pour la mortalité ; 11% versus 9% pour les hémorragies symptomatiques, respectivement pour la thrombolyse IV et l'approche combinée).

L'étude randomisée IMS III (Interventional Management of Stroke III) comparait la thrombolyse IV par rt-PA (à posologie habituelle) à une approche combinée associant une thrombolyse IV et une prise en charge endovasculaire. Cette étude a cependant été interrompue prématurément (après inclusion de 656 patients sur 50 centres) en avril 2012, après une analyse intermédiaire, car elle ne semblait pas pouvoir mettre en évidence le bénéfice de la prise en charge endovasculaire. Les modalités du traitement endovasculaire étaient laissées à la discrétion des médecins : soit une

embolectomie à l'aide du système Merci, Penumbra, ou du Solitaire, soit l'injection de rt-PA IA associée à un traitement par ultrasons de faible intensité ou l'injection de rt-PA IA seule au contact du thrombus.

Les résultats indiquaient qu'un traitement intra-artériel, comme dans cette étude, n'offrait pas la supériorité de 10% attendue en termes d'indépendance fonctionnelle (score modifié de Rankin de 0-2 à trois mois) comparé à la thrombolyse IV seule. En revanche, le traitement endovasculaire s'était avéré être tout aussi sûr et efficace que la thrombolyse IV (pas de différence statistiquement significative en termes de mortalité, de complication hémorragique ou d'indépendance fonctionnelle), même avec plusieurs restrictions. En effet, le temps de recanalisation dans le bras endovasculaire était plus long que dans les essais précédents (IMS I : 84 minutes / IMS III: 127 minutes). De plus, la plupart des patients pris en charge par voie endovasculaire l'ont été avec des dispositifs maintenant obsolètes (Merci, Penumbra), ce qui limite la portée de ces résultats, surtout depuis l'avènement de la dernière génération de dispositifs de thrombectomie mécanique (stent-retrievers).

1.2.D A l'ère des stent-retrievers

Pour améliorer la durée de la procédure et les taux de recanalisation, certains centres ont commencé à proposer un stenting primaire pour le traitement de l'AVC aigu (18). Au lieu de fragmenter le thrombus, le stenting permet de le comprimer contre les parois artérielles en réduisant ainsi le risque d'embolies distales. Cependant, si cette stratégie permet d'obtenir des taux de recanalisation importants (78 à 89% selon les études) (19), elle présente un inconvénient majeur : la nécessité d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire exposant à des risques plus

élevés de complications, notamment hémorragiques. De plus, cette technique augmente le risque de thrombose intra-stent. Seules quelques séries ont été publiées concernant le stenting intracrânien à la phase aigüe de l'infarctus. Ainsi, Zaidat *et al.* (20) ont rapporté avec cette technique un taux de mortalité de 33%, un taux de complications hémorragiques de 11%, ainsi que des thromboses précoces intra-stent, malgré un taux important de recanalisation. Cette approche semble donc augmenter assez nettement la morbidité de la procédure.

Afin d'éviter les complications du stenting citées ci dessus, l'alternative serait d'utiliser un stent « récupérable » ou stent-retrieveur, qui permettrait donc en théorie une recanalisation rapide par déploiement du stent temporaire et une extraction possible du thrombus en récupérant le stent. Certains stent-retrieveurs peuvent également se détacher complètement en cas de sténoses intracrâniennes ou de lésions résistantes.

Deux techniques utilisant ces dispositifs ont été décrites. La première consiste à utiliser le stent-retrieveur pour optimiser la thrombolyse IA en augmentant la surface de contact en créant un canal dans le thrombus. Cette technique, dite de « temporary by-pass », semble fonctionner pour un thrombus récent et de petite taille, mais n'a cependant pas été évaluée à grande échelle.

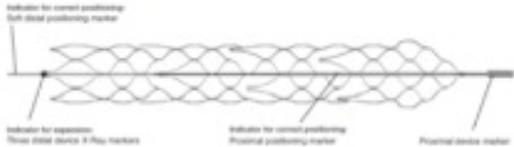
La deuxième technique, plus largement employée, consiste à utiliser le dispositif lui-même pour extraire le thrombus. Après franchissement au microcathéter, le stent-retrieveur à maille large est déployé sur le thrombus. La force radiale du stent permet la restauration du flux sanguin, en refoulant le thrombus contre les parois de l'artère. Le stent est ensuite récupéré dans le cathéter après un temps minimum d'attente (3 à 10 minutes) permettant l'inclusion progressive du thrombus à travers les mailles. Pour cette procédure, il est recommandé d'utiliser un cathéter à ballonnet positionné dans la partie proximale de l'artère carotide interne ou le segment V1/V2 de

l'artère vertébrale. Le ballonnet permet ainsi de stopper le flux antérograde, d'améliorer l'aspiration manuelle à travers le cathéter et de limiter ainsi le risque d'embols distaux.

Le dispositif Solitaire, initialement destiné à un tout autre usage (traitement des anévrismes), a été le premier à obtenir le marquage CE (Conformité Européenne) pour le traitement de l'infarctus cérébral et constitue le dispositif qui a été le plus largement étudié depuis 2009.

Depuis, d'autres dispositifs ont été mis sur le marché, utilisant le même concept, mais en modifiant la force radiale, la conception des cellules du stent, le matériel ou encore l'embout distal (*Figure n°1*).

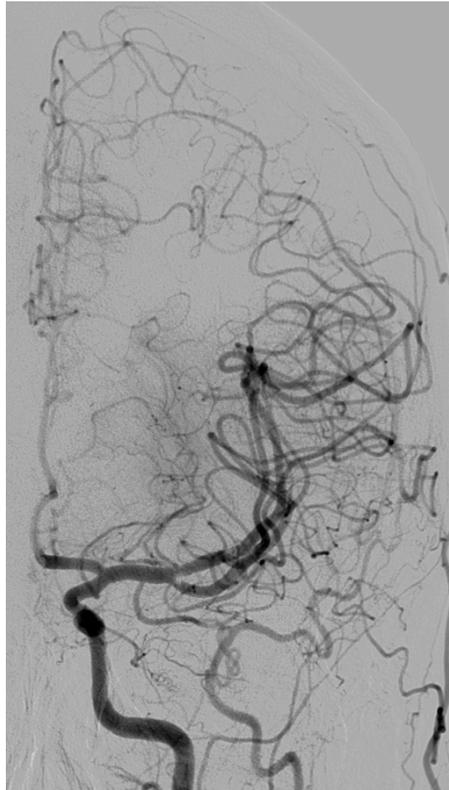
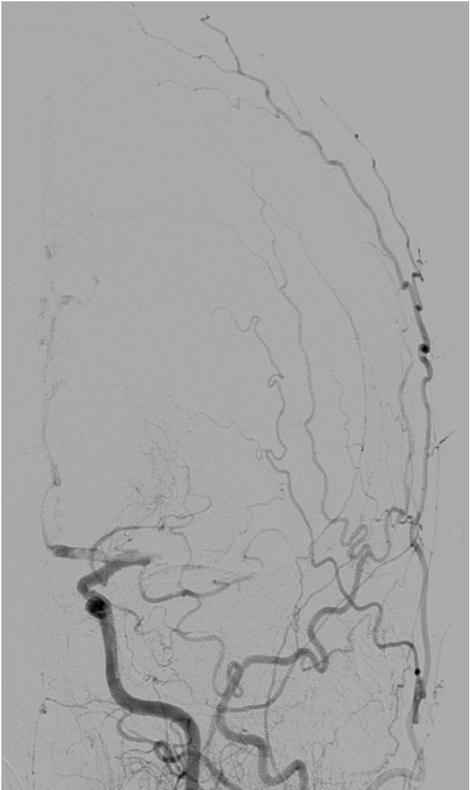
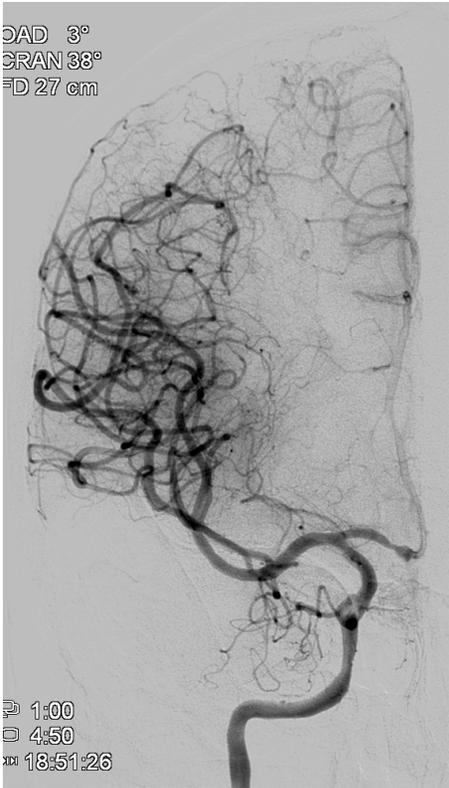
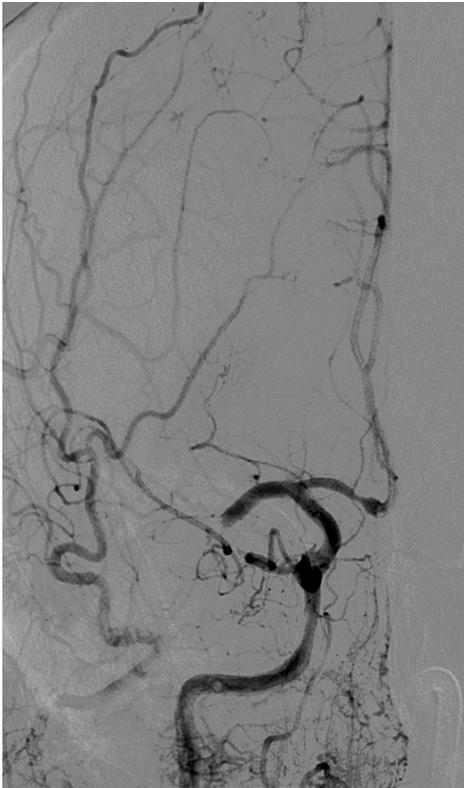
Figure n°1 : Différents systèmes de thrombectomie de seconde génération : stent-retrievers.

Solitaire™ FR	
Trevor® pro 4	
Revive™ SE	
Aperio®	
Capture™	
pREset®	

L'équipe de Castano (21) a rapporté la première utilisation du Solitaire en 2009, avec un taux de recanalisation de 90%, une durée de procédure de 50 minutes et avec un bon devenir clinique de 45% des patients à 3 mois, pour les 20 patients traités. Le taux de complications hémorragiques symptomatiques était de 10% et le taux de mortalité de 18%. Après cela, plusieurs séries successives ont démontré l'efficacité et la relative innocuité de ces stent-retrievers (cf Annexes). Grâce à leur facilité d'utilisation et leur rapidité de recanalisation, les stent-retrievers sont les dispositifs les plus fréquemment utilisés pour la thrombectomie mécanique en Europe.

L'efficacité angiographique des stent-retrievers (Thrombolysis In Cérébral Infarction score = TICI score \geq 2b) varie de 62% à 100%, avec une médiane de 90% dans toutes les études publiées (22). Les taux de recanalisation avec les stent-retrievers sont plus élevés que ceux obtenus dans les études Merci (46%), multi-Merci (68%), et Penumbra (82%), même avec un critère d'évaluation plus strict (TICI 2b versus TICI 2). La faisabilité de la procédure varierait de 97% à 100%, la mise en place du cathéter étant la principale difficulté.

Figure n°2 : Exemples de thrombectomie de l'artère sylvienne ; angiographie avant (image de gauche) et après traitement (image de droite) avec revascularisation complète TICI 3.



L'étude SWIFT (23) a comparé l'efficacité du stent-retriever Solitaire par rapport au système de première génération de type Merci dans un essai randomisé. Le système Solitaire permettait un meilleur taux de recanalisation (61% versus 24%), un taux de mortalité moindre (17% versus 38%) et un meilleur devenir clinique à 3 mois (58% versus 33% ; OR=2.78, p=0.0001) en comparaison au système Merci.

En outre, l'utilisation des stent-retrievers permet une réduction de la durée de procédure (ponction - recanalisation) qui oscille de 37 à 88 minutes, pour des durée des 96 minutes dans multi-Merci et 97 minutes dans Penumbra. Le nombre moyen de passages des stent-retrievers est également très faible par rapport aux autres dispositifs.

De plus, les stent-retrievers peuvent être utilisés immédiatement après l'administration intraveineuse de rt-PA, dans la mesure où il n'existe aucune preuve que la thrombectomie mécanique après thrombolyse IV augmente de façon significative les complications hémorragiques.

En revanche, la posologie de rt-PA est parfois sujette à débat, certains centres préconisant l'utilisation d'une dose partielle avant le traitement endovasculaire, notamment pour les patients arrivant tardivement (4 à 5 heures après le début des symptômes).

L'utilisation des stent-retrievers semble être également associée à un bon devenir clinique (défini par un mRS ≤ 2) dans environ 50% des cas, toutes localisations d'occlusions confondues (cf Annexes). Ce taux est plus élevé que dans les études Merci (28%), multi-Merci (36%), et Penumbra (25%) (12-14). Cette amélioration pourrait être liée à la réduction des délais de procédure et à l'obtention de taux de recanalisation plus élevés (*Tableau n°1*).

Tableau n°1 : Efficacité et complications de la thrombolyse IV, IA et de la thrombectomie mécanique dans différentes études.

	n	NIHSS initial	TICI ≥ 2	mRS 0-2 à 90 jours	Mortalité à 90 jours	HICS
Trombolyse IA						
PROACT II (9)	121	17	66%	40%	25%	10%
IMS I (15)	62	18	56%	43%	16%	6%
IMS II (16)	55	19	60%	46%	16%	10%
Thrombectomie mécanique						
Merci (11)	151	22	46%	28%	44%	8%
Multi-Merci (12)	164	19	68%	36%	34%	10%
Penumbra (14)	125	18	82%	25%	33%	11%
Solitaire FR (24)	141	18	85%	55%	20%	4%
Thrombolyse IV						
Analyse combinée de plusieurs études utilisant le rt-PA IV <6H (25)	1391	11	NA	49%	13%	5-9%

HICS = Hémorragie intracrânienne symptomatique

L'utilisation de stent-retrievers s'accompagne d'un taux de mortalité compris entre 0% et 27% (22), ce qui est faible compte tenu de la gravité des patients pris en charge (NIHSS de 15,8 à 20). Pour le taux de complications hémorragiques symptomatiques, celui-ci varie de 6 à 9% dans les grandes séries et de 16 à 20% dans les plus petites (22). Cette disparité pourrait être liée à une moins grande expérience avec le dispositif dans les petites séries, à l'utilisation d'héparine ou d'autres agents antithrombotiques.

Publié récemment, l'essai prospectif multi-centrique STAR (26) obtient un taux élevé de recanalisation (84%), un bon devenir clinique (54% de mRs 0-2 à 90 jours), un faible taux de mortalité (6,9%) et de complications (1,5% d'hémorragie intracrânienne symptomatique). Deux cent deux patients ont été inclus dans cette étude et traités dans les 8 heures suivant les premiers symptômes avec le système Solitaire, dans 14 centres différents. Une revascularisation satisfaisante a été obtenue dans 79,2% des cas avec un bon devenir clinique de 57,9%, un taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique de 1,5% et un taux de mortalité de 6,9%.

L'étude SYNTHESIS (27) a comparé la thrombolyse intraveineuse au traitement combiné thrombolyse IV + traitement endovasculaire dans un essai randomisé concernant 362 patients pris en charge pour un accident ischémique de moins de 4H30. Le traitement endovasculaire n'a pas montré de supériorité en termes d'efficacité clinique à 3 mois (34,8% de mRS 0 ou 1 dans le groupe rt-PA et 30,4% dans le groupe endovasculaire).

MR-RESCUE (28) s'est intéressée à la sélection des patients grâce à l'imagerie en identifiant un profil de pénombre favorable (une petite zone centrale irrévocablement infarctée et une grande zone périphérique potentiellement récupérable : la pénombre) ou défavorable. L'objectif était d'identifier des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement IA au-delà des 4,5 heures établies. La thrombectomie n'était pas statistiquement supérieure au traitement standard pour le

critère de jugement primaire ($mRS \leq 2$), pour les 2 groupes de patients (profil favorable, profil défavorable).

Ainsi les études IMS III, ou encore MR RESCUE (28) et SYNTHESIS (27) n'ont pas démontré une supériorité du traitement endovasculaire couplé à la thrombolyse IV par rapport à la thrombolyse IV seule. En effet, ces séries ne montraient pas de différence statistiquement significative concernant l'indépendance fonctionnelle à 3 mois. Cependant de nombreuses limites sont à prendre en compte : un faible taux de recrutement et un manque de critère de sélection des patients, des durées de procédures élevées et enfin l'utilisation de dispositifs de thrombectomie de première génération (seuls 1,2% des patients de l'étude IMS III ont été traités avec un stent-retriever).

L'étude multi-centrique randomisée THRACE, actuellement en cours, a pour objectif d'affirmer la supériorité de l'approche combinée thrombolyse IV - thrombectomie versus thrombolyse seule en cas d'occlusion datant de moins de 4 heures de la terminaison carotidienne, de l'artère sylvienne (M1) ou du tiers supérieur du tronc basilaire chez 480 patients (240 patients dans chaque bras) ayant un score NIHSS initial compris entre 10 et 25. L'objectif principal est de montrer une supériorité de 15% en termes de devenir fonctionnel à 3 mois dans le groupe endovasculaire. Une analyse intermédiaire a été effectuée sur 220 patients et l'objectif n'a pas encore été atteint. Cependant, la thrombectomie n'est pas associée à une augmentation de la morbi-mortalité. Les résultats définitifs sont en attente.

Ainsi, si la supériorité de la thrombectomie sur la thrombolyse IV n'a pas encore pu être affirmée, il ressort de ces trois dernières études randomisées qu'elle n'aggrave pas les patients. Il

semble donc licite de proposer cette alternative thérapeutique aux patients pour lesquels la probabilité de succès de la thrombolyse IV est faible. Comme l'a suggéré l'équipe montpelliéraine (29), d'après les résultats de leur étude RECAST (30), la thrombectomie mécanique peut être proposée :

- en cas d'échec de la thrombolyse IV dans les 4H30 (définie par moins de 4 points de NIHSS d'amélioration après 60 minutes de thrombolyse ou la persistance d'un déficit altérant la qualité de vie) : « Rescue therapy »
- en association avec la thrombolyse IV dans les AVC proximaux de moins de 4H30 touchant l'artère sylvienne et l'artère carotide interne (tandem) ou la bifurcation carotidienne intracrânienne
- en association avec la thrombolyse IV dans les AVC du tronc basilaire jusqu'à 24 heures
- de façon isolée dans les AVC de 4H30 à 6H ou en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

I.2.E Problématique actuelle

Tout d'abord, malgré de nombreuses études à petite échelle, la thrombectomie avec des dispositifs de dernière génération nécessite d'être comparée avec la thrombolyse IV dans une étude à haut niveau de preuve. L'étude THRACE actuellement en cours nous apportera peut être ces informations.

L'enjeu actuel réside également dans la sélection et l'identification du bon candidat à cette technique. Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique sont primordiaux. L'efficacité clinique pourrait être encore améliorée par une meilleure sélection des patients, notamment grâce à l'IRM initiale.

L'étude DEFUSE 2 (31) avait pour objectif principal de démontrer qu'il était possible, au cours d'une prise en charge en urgence, d'identifier par l'IRM des profils de patients ayant une valeur prédictive sur le pronostic clinique et radiologique. Il était supposé que les patients ayant une zone de pénombre ou un « mismatch positif » répondraient plus favorablement à une reperfusion endovasculaire que les autres patients. Les patients avec mismatch positif présentaient une meilleure évolution clinique (score de Rankin modifié de 0-2) comparativement aux autres (OR=8,8 versus 0,2, $p=0,003$ en analyse ajustée à l'âge et à l'imagerie de diffusion). Cette étude a montré également que les bénéfices de la reperfusion endovasculaire observés chez les patients avec mismatch positif étaient maintenus même dans la fenêtre thérapeutique la plus tardive (>6h). Enfin chez les patients avec mismatch positif, la croissance de l'infarctus était moindre après reperfusion qu'en l'absence de reperfusion.

De même, les études EPITHET (32) et IMS III montraient l'importance d'un mismatch diffusion-perfusion au moment de la prise en charge.

L'identification de bons critères pour sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une thrombectomie reste un enjeu majeur afin d'améliorer leur pronostic clinique ultérieur. Bien que certains facteurs pronostiques de bon ou de mauvais devenir clinique aient été suggérés par des études précédentes, les critères d'inclusion et la population étudiée varient considérablement d'une étude à l'autre.

Actuellement le score ASPECT, utilisé désormais en IRM, constitue le seul marqueur validé, basé sur l'extension de l'infarctus et certaines équipes sélectionnent leurs patients sur ce critère (exclusion des patients ayant une score ASPECT <5).

Par ailleurs, la réalisation purement technique du geste endovasculaire n'est pas encore standardisée, notamment concernant le choix d'une anesthésie générale versus sédation consciente, le type d'abord vasculaire (cathéter à ballon ou distal access), l'utilisation d'une thrombolyse IA ou encore le délai optimal de thrombectomie.

II. ÉVALUATION DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE

AU CHRU DE LILLE

II.1 Introduction

Comme nous l'avons vu ci dessus, la thrombolyse intraveineuse, traitement de référence de l'infarctus cérébral, manque d'efficacité en cas d'occlusion d'un gros tronc artériel, et expose à un risque hémorragique non négligeable du fait notamment de la toxicité du rt-PA sur la barrière hémato-encéphalique. Or, la thrombectomie mécanique à l'aide des stent-retrievers semblent pouvoir palier au moins en partie à ces faiblesses.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier la faisabilité de la thrombectomie mécanique au CHRU de Lille dans les infarctus de la circulation cérébrale antérieure et d'en évaluer les résultats angiographiques et cliniques, la sécurité, ainsi que d'identifier les principaux facteurs pronostiques.

II.2 Matériel et méthode

Critères d'inclusion :

De janvier 2011 à octobre 2013, ont été inclus prospectivement tous les patients traités par voie endovasculaire au CHRU de Lille, pour un accident ischémique de la circulation cérébrale antérieure datant de moins de 4h30 ou un accident du réveil en cas de FLAIR normal dans la zone infarctée.

Imagerie :

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM initiale (1.5 Tesla Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands), avec la réalisation des séquences de diffusion (3 valeurs différentes du b : 0, 500 and 1000 $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et cartographie ADC), FLAIR, T2* et 3D TOF sur le polygone de Willis. Une injection de gadolinium était parfois réalisée, permettant de confirmer l'occlusion carotidienne extracrânienne en cas de suspicion d'occlusion en tandem artère carotide interne (ACI) - M1. L'IRM permettait ainsi : la confirmation et la localisation d'un infarctus récent, la recherche d'anomalie en FLAIR dans le territoire infarcté ou au sein du réseau artériel d'aval, le calcul du score ASPECT-IRM et du volume de l'infarctus en diffusion b1000 (par une méthode manuelle), la recherche de thrombus sur la séquence T2*, la mesure de sa longueur et le calcul du CBS (Clot Burden Score, cf Annexes) (33).

Une IRM de contrôle était également réalisée à H24 avec calcul du volume final de l'infarctus (en diffusion b1000), recherche de complications hémorragiques sur la séquence T2* cotée selon l'échelle ECASS II (34) et réalisation d'une angioIRM des troncs supra-aortiques avec injection de gadolinium permettant d'apprécier le statut vasculaire.

Prise en charge initiale / thrombolyse :

Tous les patients ont été examinés initialement par un neurologue sénior à la phase aiguë.

En l'absence de contre-indication, tous les patients ont reçu une thrombolyse intraveineuse selon le protocole validé (0,9 mg/kg Alteplase – rt-PA, sans dépasser 90 mg, sur 1 heure, 10% de la dose étant administrée en bolus). Les contre-indications étaient les contre-indications habituelles de la thrombolyse intra-veineuse (grossesse, diathèse hémorragique connue, coagulopathie, traitement par AVK, trouble hémorragique au cours des 6 derniers mois, plaquettes inférieures à $100\ 000/\text{mm}^3$, pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg, glycémie inférieure à 50 ou supérieure à 400 mg/dl). En cas de contre-indication au rt-PA, les patients étaient admis directement en salle d'angiographie après la réalisation de l'IRM.

Procédure endovasculaire :

Le traitement endovasculaire était réalisé en cas d'échec de la thrombolyse IV, défini comme l'absence d'amélioration du score NIHSS ou l'amélioration de moins de 4 points dans l'heure suivant l'injection de rt-PA.

Les procédures endovasculaires ont été effectuées au bloc opératoire, par un neuroradiologue sénior sur un système de fluoroscopie biplan (Philips Medical Systems).

L'intervention était réalisée par un abord artériel fémoral. Un cathéter porteur était placé dans l'artère carotide cible, puis des sériographies étaient réalisées permettant de confirmer l'occlusion, de la localiser et d'évaluer son extension selon le score Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale (TICI score, cf Annexes). L'occlusion était ensuite franchie sous contrôle fluoroscopique à l'aide d'un microcathéter Prowler Select Plus (Codman, Miami Lakes, Florida, USA) monté sur un microguide Transcend 0.014 Inch (Boston Scientific, Natick, MA, USA). Une série

angiographique était réalisée par le microcathéter afin de vérifier son bon positionnement intravasculaire, à quelques millimètres en distalité du thrombus et d'évaluer le lit vasculaire d'aval. Puis le microguide était échangé avec le dispositif de thrombectomie mécanique de seconde génération (stent-retriever) de type Solitaire FR 4x20mm pour la majorité des procédures, exception faite de quelques patients traités par d'autres dispositifs (Revive, Trevo Pro View, ERIC). Le système de thrombectomie était ensuite entièrement déployé sous contrôle fluoroscopique en retirant le microcathéter et une série angiographique était réalisée afin de vérifier le bon positionnement avec expansion correcte du stent et la restauration du flux. Le stent était maintenu déployé de 3 à 5 minutes puis le dispositif et le microcathéter étaient simultanément récupérés. Lors de cette manœuvre, une aspiration manuelle était réalisée à travers la valve du cathéter porteur avec une seringue de 60 ml afin d'inverser le flux et de récupérer les thrombi potentiellement piégés dans la lumière du cathéter.

Le point de ponction était fermé par un système Femo-Seal (St Jude Medical, Inc., St Paul, MN, USA).

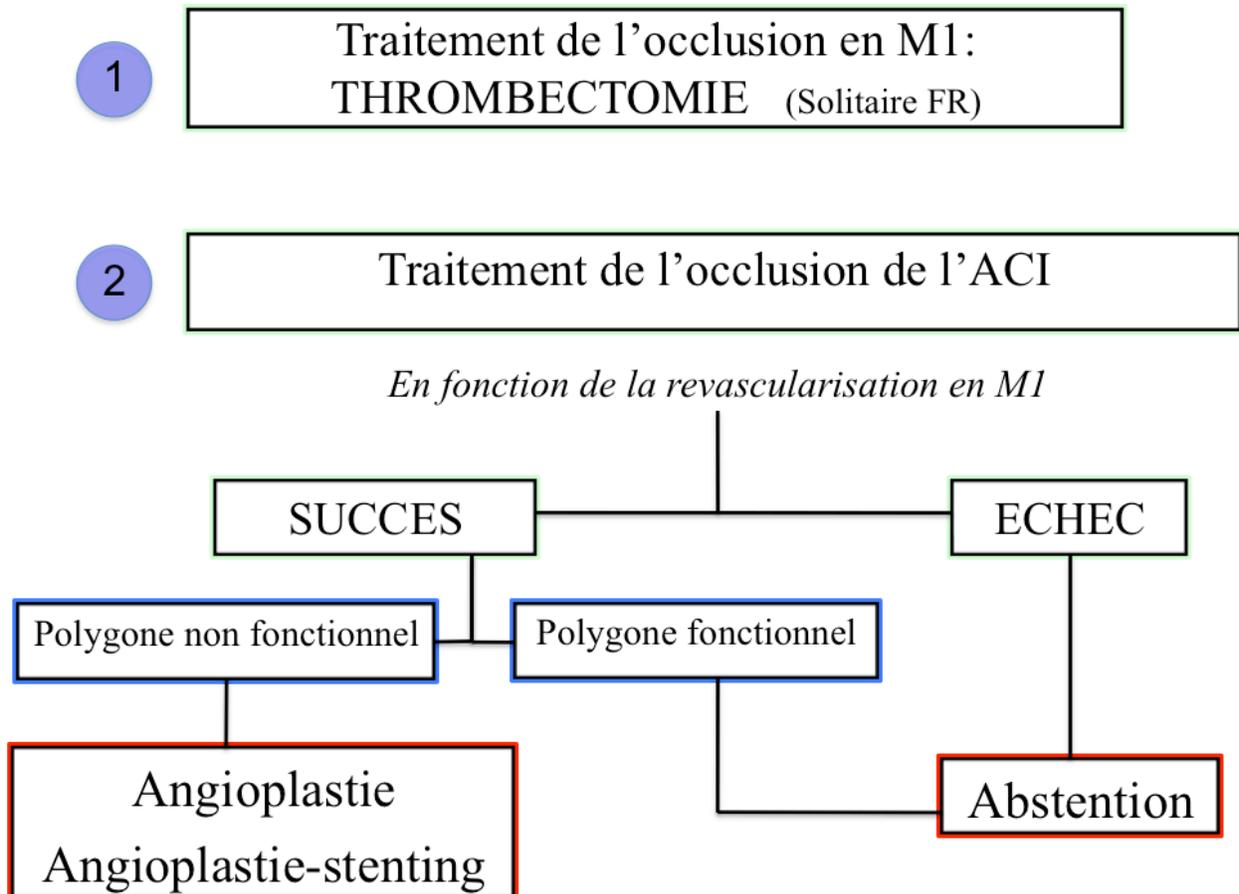
Les résultats angiographiques étaient évalués selon les critères TICI pour l'artère sylvienne et TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, cf Annexes) pour l'artère carotide interne. Un score 2b ou 3 était considéré comme un succès angiographique.

Les éléments temporels tels que : heure exacte du début des symptômes, de l'admission, de la réalisation de l'IRM, de la thrombolyse, du début de l'angiographie, de la recanalisation initiale et maximale, étaient répertoriés.

Cas particulier des occlusions en tandem :

Les occlusions en tandem correspondant à une occlusion simultanée de l'artère carotide interne extracrânienne et de l'artère sylvienne, étaient toutes traitées selon le même protocole (*Figure n°3*), en utilisant uniquement le système de thrombectomie de type Solitaire FR 4x20 mm (eV3/Covidien, Plymouth, MN, USA).

Figure n°3 : Stratégie de traitement des occlusions en tandem.



Après une première angiographie de l'occlusion carotidienne, celle-ci était franchie au microguide (Transcend 0.0014) puis avec le cathéter guide après thrombo-aspiration voire pré-dilatation au ballon de 3 ou 4mm (Viatrack, Abbot Vascular) en cas de sténose calcifiée. Après un bilan angiographique de l'occlusion intracrânienne, on réalisait une thrombectomie primaire de l'artère sylvienne. Dans un second temps, on s'intéressait à l'occlusion carotidienne dont le traitement dépendait de deux paramètres : les résultats de la thrombectomie en M1 et la suppléance assurée par le polygone de Willis. L'occlusion carotidienne était respectée en cas de recanalisation insatisfaisante en M1 (TICI 0, 1 ou 2a) ou en cas de revascularisation en M1 associée à une bonne collatéralité assurée par un polygone de Willis efficient. Par contre, en cas de succès de recanalisation de M1 (TICI 2b ou 3) avec un polygone non efficient, on réalisait une angioplastie seule (Viatrack 5x20 mm, Abbot) ou une angioplastie stenting (Precise, Codman Neurovascular, Miami Lakes, Florida, USA) de l'artère carotide interne, selon le choix de l'opérateur.

On administrait 10 UI/kg d'HNF en bolus puis 75 mg d'ASA IV per-procédure en cas d'angioplastie stenting associé à une double antiagrégation plaquettaire en fonction de l'IRM de contrôle à H24.

Protocole d'anesthésie :

Les procédures étaient réalisées sous diazanalgie associant une benzodiazépine (Midazolam 1mg) et un morphinique (Alfentanyl 200 µg) (+/- répété selon l'agitation). La sédation consciente a été convertie en anesthésie générale chez un patient en raison d'une agitation non contrôlée.

La pression artérielle (PA) était surveillée avec pour objectif un maintien des chiffres tensionnels pré-anesthésiques, en utilisant des antihypertenseurs si nécessaire. L'hypertension était traitée

seulement en cas de PA systolique > 185 mmHg et PA diastolique > 110 mmHg.

Evaluation :

Tous les patients bénéficiaient d'un examen neurologique complet par un neurologue vasculaire sénior, à l'admission, H24, 7 jours (J7) ou à la sortie (lorsque le patient restait hospitalisé moins de 7 jours) et à 3 mois. Le score NIHSS était calculé à l'admission (H0), H24 et à J7 ou à la sortie. Le devenir clinique était évalué à 3 mois selon l'échelle de Rankin modifiée (mRS) et l'évolution était considérée comme favorable en cas de score mRS inférieur ou égal à 2 ou en cas de score identique au score pré-AVC.

Complications hémorragiques:

Les complications hémorragiques étaient recherchées sur l'IRM à H24, selon les critères ECASS II (34):

- _ HI-1 : pétéchies limitées à la zone d'ischémie
- _ HI-2 : pétéchies confluentes mais sans effet de masse
- _ PH-1 : hématome < 30% du volume d'ischémie, avec discret effet de masse
- _ PH-2 : hématome > 30% du volume d'ischémie, avec effet de masse notable

Un saignement intracrânien symptomatique était défini comme une hémorragie associée à une aggravation de 4 points ou plus du score NIHSS ou un décès du patient.

Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de médiane et minimum-maximum ou étendue interquartile en cas d'écart à la normalité (normalité appréciée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk). Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les données pré- et post-traitement ont été comparées selon le type d'occlusion (tandem ou non) et, la présence ou non d'une recanalisation complète de l'ACM ($TICI \geq 2b$), d'une transformation hémorragique ou d'un bon devenir clinique à 3 mois. Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par le test t de Student ou le test U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité. Les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes par le test du Chi-deux ou de Fisher Exact (lorsque les conditions du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées). Une analyse multivariée a également été effectuée.

Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.3 [SAS Institute Inc].

II.3 Résultats

II.3.A Résultats principaux

Population

De janvier 2011 à octobre 2013, quarante-cinq patients ont été inclus consécutivement dont 17 femmes et 28 hommes avec un âge médian de 61 ans (extrêmes : 26-85 ans) et un score initial NIHSS médian de 18 (10-25). Treize patients (29%) présentaient un AVC du réveil.

Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaires : 25 patients étaient tabagiques (56%), 25 hypertendus (56%), 5 diabétiques (11%), 16 dyslipidémiques (36%). Sept patients présentaient une fibrillation auriculaire (16%).

Le délai médian entre le début des symptômes et l'heure d'admission était de 1H08 (0H35-4H37). Trente-cinq patients ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse (78%).

Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau n°2.

Tableau n°2 : Caractéristiques cliniques / démographiques initiales (n=45)

	Médiane (minimum-maximum)
Age	61 (26-85)
Score NIHSS initial	18 (10-25)
Délai entre le début des symptômes et la thrombolyse IV (min)	117 (80-200)
	n (%)
Hommes	28 (62)
Hypertension	25 (56)
Tabagisme actif ou non	25 (56)
Diabète	5 (11)
Dyslipidémie	16 (36)
Fibrillation auriculaire	7 (16)
Thrombolyse IV	35 (78)
AVC du réveil	13 (29)

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale

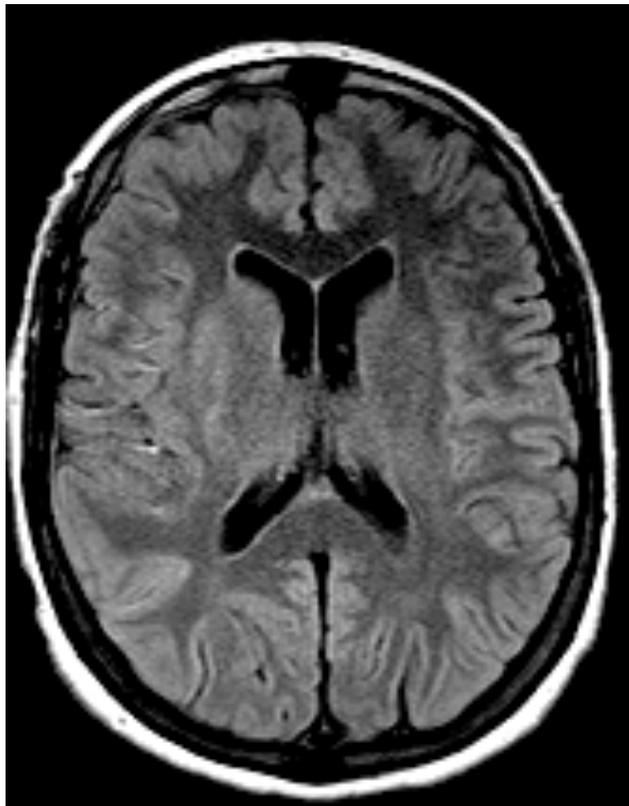
IV, intraveineux

Données de l'imagerie initiale

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM à l'admission. Le volume médian de l'infarctus initial était de 27 ml (1-249 ml) pour un score ASPECT médian de 7 (3-9).

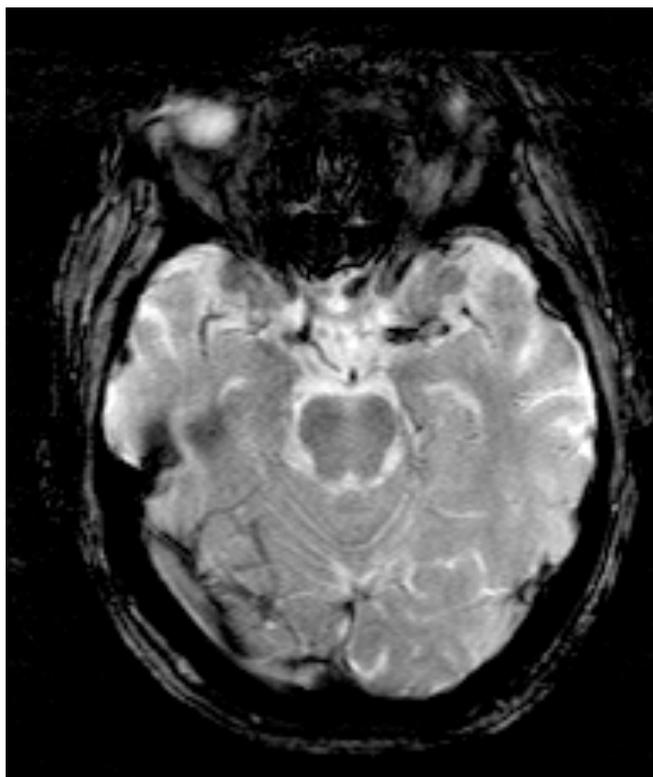
L'infarctus n'était pas visible en FLAIR chez 36 patients (80%) et discrètement visible pour les 9 cas restants (16%). Un hypersignal FLAIR en regard des structures vasculaires de la vallée sylvienne (slow flow) était objectivé dans l'ensemble des cas (100%), Image n°1.

Image n°1 : Visibilité du slow flow en FLAIR de la vallée sylvienne droite.



L'occlusion vasculaire était visible sur la séquence Time Of Flight (TOF) dans 100% des cas, et le thrombus était identifié en T2* chez 38 patients (2 patient exclus en raison d'une séquence T2* artéfactée), avec une taille médiane mesurée à 10 mm sur cette même séquence (2-26) et un CBS médian de 7 (3-9), Image n°2.

Image n°2 : Visibilité du thrombus en T2* en M1 gauche.



Vingt-sept patients présentaient une occlusion isolée de M1, 16 une occlusion en tandem et 2 une occlusion du T carotidien.

Les caractéristiques radiologiques initiales sont résumées dans le Tableau n°3.

Tableau n°3 : Caractéristiques radiologiques initiales (n=45)

	Médiane (minimum-maximum)
Score ASPECT IRM	7 (3-9)
Volume initial de l'infarctus (ml)	27 (1-249)
Délai entre l'admission et le début de l'IRM (min)	24 (8-41)
Longueur du thrombus en T2* (mm)	10 (2-26)
Clot Burden Score (CBS)	7 (3-9)
Site d'occlusion :	Nombre (%)
_ M1	27 (60%)
_ Tandem (ACI / M1)	16 (36%)
_ T carotidien	2 (4%)

ASPECT, Alberta Stroke Programme Early CT ; ACI, artère carotide interne

Délais de prise en charge et durée de procédure endovasculaire

Le délai médian était de :

- ✓ 0H24 (0H08-0H41) entre l'heure d'admission et la réalisation de l'IRM (exclusion de deux patients déjà hospitalisés)
- ✓ 1H57 (1H20-3H20) entre le début des symptômes et le début de la thrombolyse IV (pour les 35 patients thrombolysés)
- ✓ 3H11 (1H40-6H05) entre le début des symptômes et le début de l'angiographie (ponction fémorale)
- ✓ 1H03 (0H22-4H13) entre le début de l'angiographie et la revascularisation maximale en M1
- ✓ 4H27 (2H38-7H03) entre le début des symptômes et la revascularisation maximale en M1

Résultats angiographiques / taux de recanalisation

Trente et un patients (69%) ont présenté une recanalisation de bonne qualité en M1 (TICI 2b ou 3), dont 13 (29%) une recanalisation cotée TICI 3 et 18 (40%) une recanalisation TICI 2b.

Trente-huit patients (84%) avaient une recanalisation en M1 \geq TICI 2a, Graphique n°2 et Image n°3.

La thrombectomie s'est compliquée d'infarctus collatéraux dans 9 cas (20%).

Graphique n°2 : Résultats angiographiques selon le score TICI.

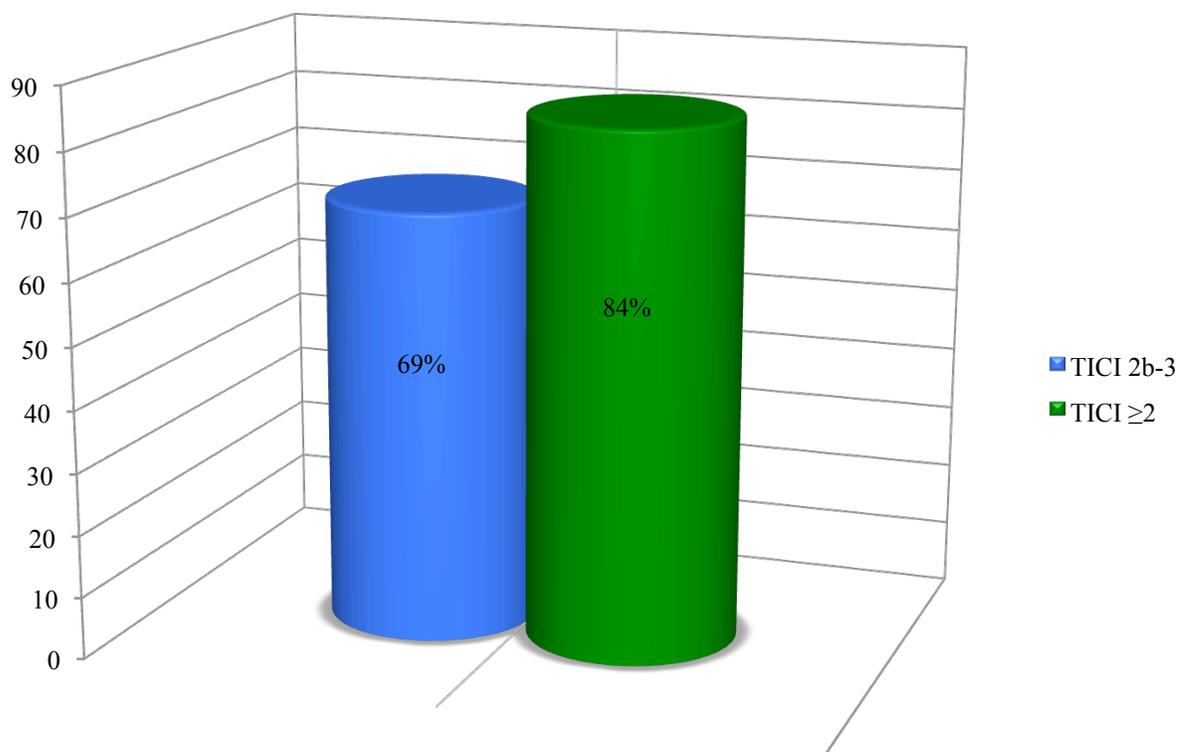
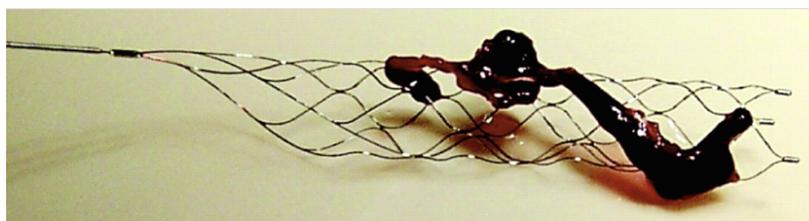


Image n°3 : Photographie du stent-retriever Solitaire emportant le thrombus.



IRM de contrôle à H24

Le volume médian de l'infarctus à 24 heures était de 53 ml (5-317) alors qu'il était de 27 ml à H0. La différence de volume médiane entre H0 et H24 était de +18 ml (-58 +171)

Deux patients (4%) ont présenté une complication hémorragique symptomatique (ECASS II) : un patient présentant une transformation hémorragique au sein d'un infarctus malin, et un autre ayant présenté des pétéchies hémorragiques de type 2 (HI 2) toujours intubé à H24 du fait d'un échec d'extubation lié à une BPCO sévère.

Des remaniements hémorragiques en T2* sur l'IRM à H24 ont été décelés chez 31 patients (69%), dont un seul patient ayant présenté un hématome de type 2 (19 HI 1, 7 HI 2, 4 PH1), comme représenté dans le Graphique n°3 et l'Image n°4.

Un patient a également présenté une hémorragie sous-arachnoïdienne (2%), liée à une rupture iatrogène de l'artère cérébrale moyenne.

Graphique n°3 : Répartition des différents types d'hémorragie de type ECASS II.

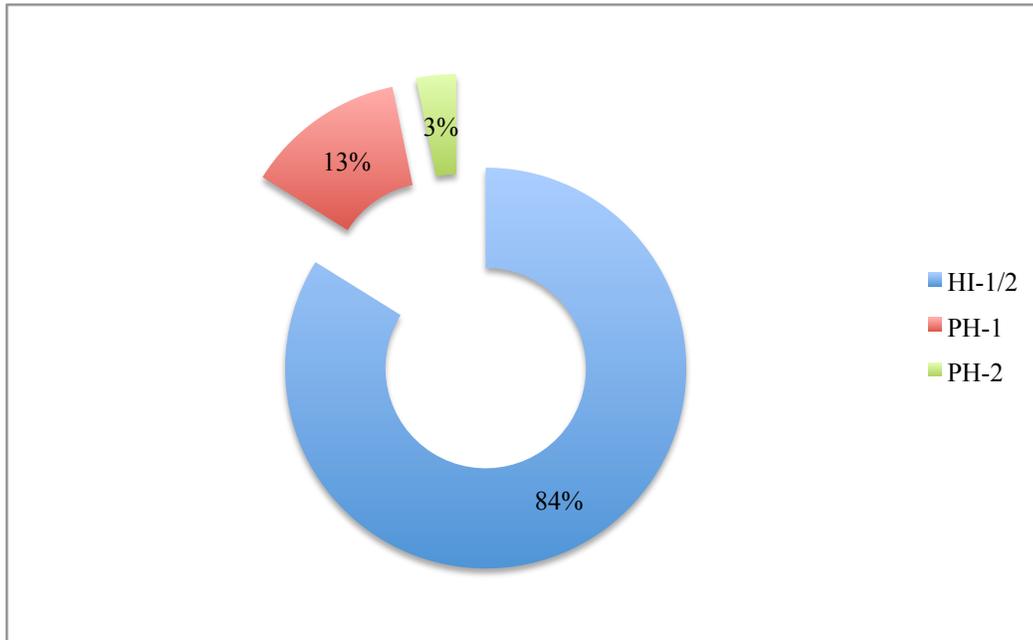
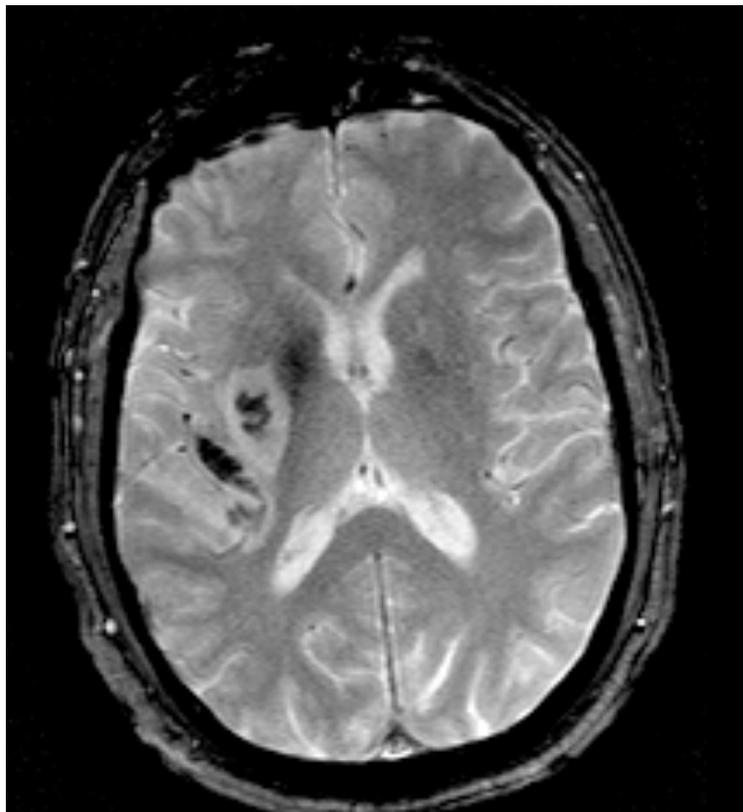


Image n°4 : IRM à H24 retrouvant un remaniement hémorragique de type HI-2.



Résultats cliniques

Le score NIHSS médian est passé de 18 à 13 (0-38) à H24 et 5 (0-24) à J7 ou à la sortie.

L'évolution clinique était favorable à 3 mois (mRS ≤ 2) chez 21 patients (47%). Trente-trois patients (73%) avaient un mRS ≤ 3 à 3 mois. Le taux de mortalité était de 4% (2 patients).

Les résultats cliniques et angiographiques sont résumés dans le *Tableau n°4* et le *Graphique n°4*.

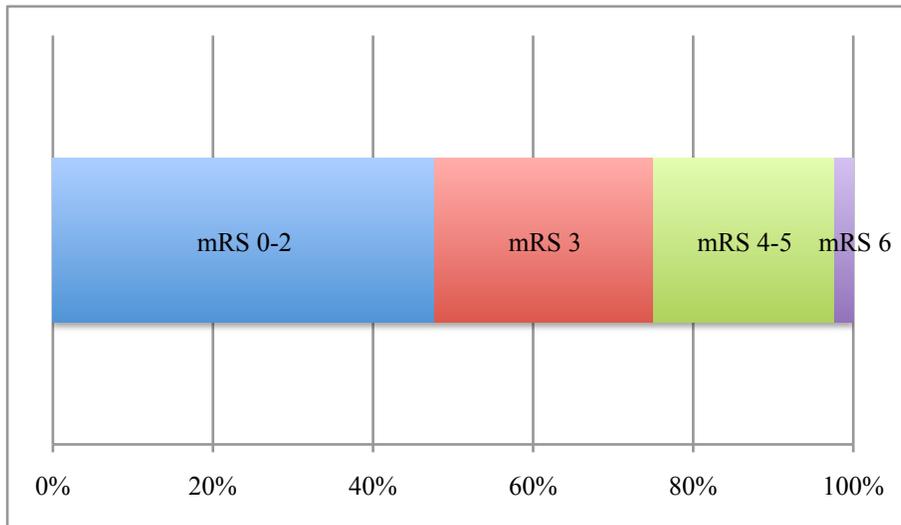
Tableau n°4 : Résultats angiographiques et cliniques (n=45).

	Médiane (Min-Max)
Score NIHSS H24	13 (0-38)
Score NIHSS à J7/ sortie	5 (0-24)
Délai entre le début des symptômes et le début de l'angiographie (min)	191 (100-365)
Durée de la procédure endovasculaire (min)	63 (22-253)
Délai entre le début des symptômes et la revascularisation max M1 (min)	297 (192-423)
	n (%)
Succès de la recanalisation en M1 (TICI score $\geq 2b$)	31 (69)
Evolution clinique favorable à 3 mois (mRS ≤ 2)	21 (47)
Hémorragie intracrânienne symptomatique à 24h	2 (4)
Infarctus collatéraux	9 (20)
Taux de mortalité à 3 mois	2 (4)

Min, minimum; Max, maximum; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; TICI, Thrombolysis In Cerebral

Infarction; mRS, modified Rankin Score

Graphique n°4 : Evolution clinique à 3 mois (score mRS) après thrombectomie.



II.3.B Cas des occlusions en tandem

Seize patients ont présenté une occlusion en tandem, 4 femmes et 12 hommes avec un âge médian de 61 ans (48-78). Le score NIHSS médian était de 16 (11-23). Quatre patients présentaient un accident du réveil, et chez les douze patients pour lesquels l'heure du début des symptômes était connue, le délai médian symptômes-admission était de 54 minutes (5-277). Quatorze patients ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse (deux patients ont été contre-indiqués à la lyse IV, un en raison d'un volume initial excessif et un second du fait d'un traitement préalable par héparine). L'occlusion carotidienne extracrânienne était due à la maladie athéromateuse dans 14 cas, une dissection dans un cas et une origine embolique dans un cas. Les caractéristiques cliniques et angiographiques initiales des patients présentant une occlusion en tandem sont résumées dans le Tableau n°5.

Tableau n°5 : Caractéristiques cliniques et angiographiques initiales des patients présentant une occlusion en tandem ACI-MI (n=16).

	Médiane (minimum-maximum)
Age	61 (48-78)
Score NIHSS initial	16 (11-23)
Score ASPECT IRM	7.5 (3-9)
Délai entre le début des symptômes et la thrombolyse (min)	107 (35-277)
Délai entre le début des symptômes et le début de l'angiographie (min)	207 (136-365)
	n (%)
Hommes	12 (75)
Hypertension	10 (62,5)
Tabagisme actif ou non	10 (62,5)
Diabète	2 (12,5)
Dyslipidémie	8 (50)
Fibrillation auriculaire	0 (0)

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ASPECT, Alberta Stroke Programme Early CT; IV, intraveineux

Le volume médian de l'infarctus était de 23,5 ml (2-249) à H0 et de 31,5 ml (7-317) à H24 avec un score ASPECT de 7,5 (3-9) à H0. Le thrombus était visible chez 14 patients avec une longueur médiane de 11 mm (2-26) et un CBS médian de 7 (3-9).

Le volume final de l'infarctus était significativement plus petit en cas de revascularisation de l'ACI et de M1 (n=10) : 25 ml (7-63 ml) versus 146,5 ml (27-317 ml), p=0,02.

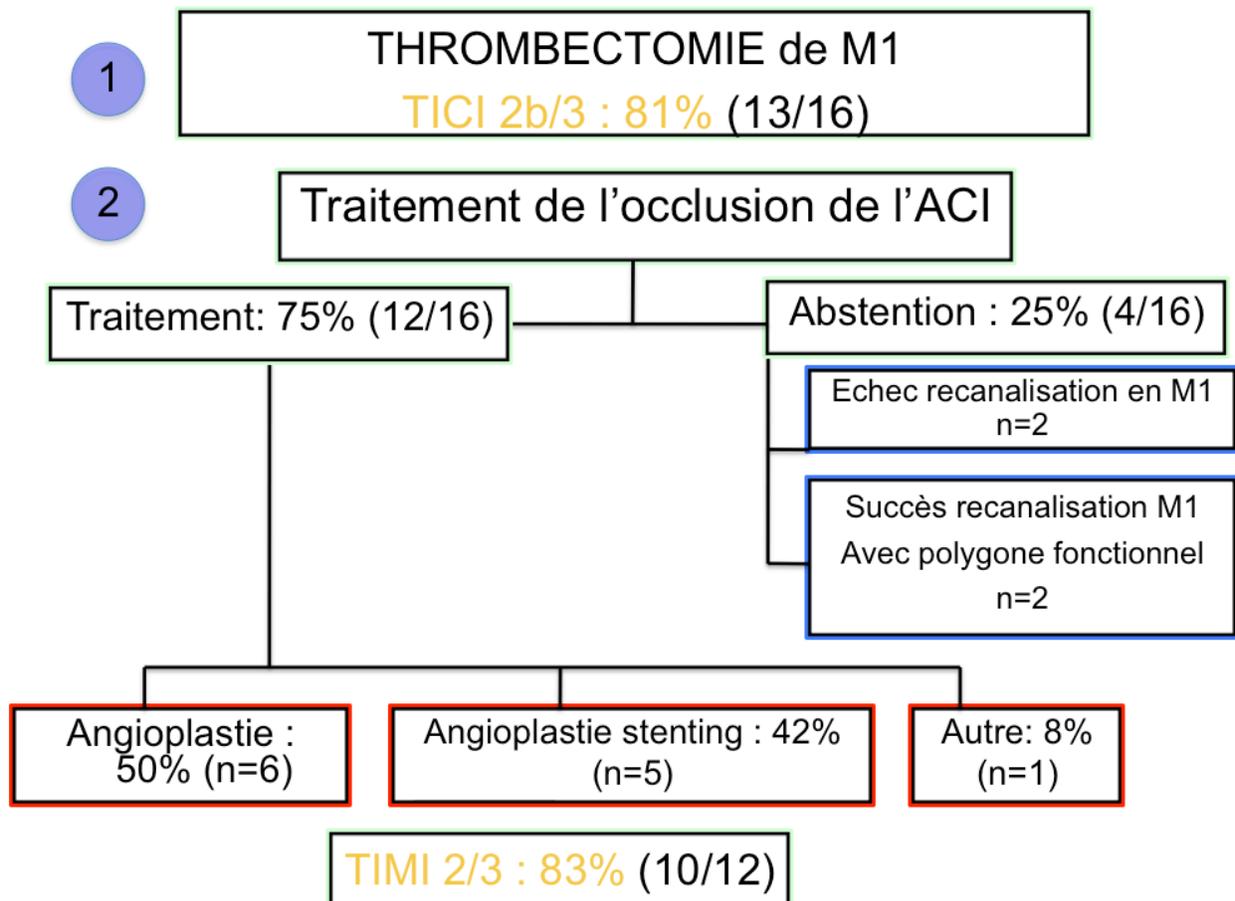
Des complications hémorragiques ont été notées chez 13 patients sur 16 (81,2%); essentiellement de type HI 1 ou 2. Aucun hématome parenchymateux de type 2 n'est survenu. Des infarctus collatéraux ont été trouvés chez 2 patients (12,5%).

Le délai médian était de 1H47 (0H35-4H37) entre le début des symptômes et la thrombolyse IV et de 3H27 (2H16-6H05) entre le début des symptômes et le début de l'angiographie. La durée médiane de la procédure endovasculaire (ponction – recanalisation sylvienne) était de 1H00 (0H22-2H45). Enfin le délai médian entre le début des symptômes et la revascularisation maximale de l'artère sylvienne était de 4H57 (3H12-7H03).

Une revascularisation satisfaisante en M1 (TICI 2b/3) a été obtenue chez 13 patients (81,2%) (*Figure n°4*). L'occlusion carotidienne a été traitée chez 12 patients : 6 angioplasties, 5 angioplasties stenting et une thrombo-aspiration. La revascularisation de l'ACI a été un succès (TIMI 2/3) chez 10 des 12 patients (83%). L'occlusion de l'ACI a été respectée chez 4 patients (2 échecs de revascularisation en M1 et 2 polygones de Willis fonctionnels).

La thrombectomie s'est compliquée d'une dissection chez un patient de ce groupe tandem.

Figure n°4 : Résultats angiographiques et stratégie thérapeutique des occlusions en tandem.



Concernant les résultats cliniques (*Tableau n°6*), le score NIHSS médian est passé de 16 à 7 (0-38) à H24 et à 3 (0-18) à J7 ou à la sortie. Dix patients (62,5%) ont présenté une évolution clinique favorable à 3 mois (mRS \leq 2). Quatorze patients (87,5%) avaient un score mRS \leq 3 à 3 mois.

Tableau n°6 : Résultats cliniques et angiographiques du groupe occlusion en tandem (n=16).

	Médiane (Min-Max)
Durée de la procédure endovasculaire (min)	60 (22-165)
Score NIHSS à la sortie	3 (0-18)
Délai entre le début des symptômes et la revascularisation maximale en M1 (min)	297 (192-423)
	n (%)
Succès de la recanalisation en M1 (TICI score \geq 2b)	13 (81)
Succès de la recanalisation de l'artère carotide interne	10 (83)
Evolution clinique favorable à 3 mois (mRS \leq 2)	10 (62,5)
Hémorragie intracrânienne symptomatique à H24	2 (12,5)
Infarctus collatéraux	2 (12,5)
Taux de mortalité à 3 mois	1 (6,2)

Min, minimum; Max, maximum; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; TICI, Thrombolysis In Cerebral Infarction; mRS, modified Rankin Score

Le Tableau n°7 résume les caractéristiques de deux sous-groupes de patients : ceux ayant bénéficié d'une revascularisation de bonne qualité à la fois de l'ACM et de l'ACI, et les autres (recanalisation partielle ou échec de recanalisation). Les deux groupes ne présentaient pas de différence statistiquement significative concernant les données initiales. Le volume initial de l'infarctus avait tendance à être plus petit dans le groupe recanalisé sans différence statistiquement significative.

Une relation statistiquement significative a été notée entre la revascularisation complète et l'évolution clinique favorable à 3 mois. En effet, le taux d'évolution clinique favorable était significativement plus important en cas de revascularisation de bonne qualité à la fois de l'occlusion carotidienne, mais aussi de celle de M1; 9/10 versus 1/6, $p=0,008$ (Graphique n°5).

Tableau n°7 : Caractéristiques initiales des patients avec recanalisation de l'ACI et de MI par rapport aux patients partiellement ou non recanalisés.

	Succès de la recanalisation de l'ACI et de MI (n=10)	Recanalisation partielle ou échec de recanalisation (n=6)	p^2
	Médiane (Min-Max)	Médiane (Min-Max)	
Age	61 (53-78)	59 (48-76)	0,51
Score NIHSS initial	16 (11-23)	17,5 (14-22)	0,66
Score ASPECT IRM	8 (5-9)	6.5 (3-8)	0,06
Délai symptômes-début de l'angiographie (min)	174 (136-321)	245 (174-365)	0,28
Volume infarctus H0 (b1000)	15 (2-61)	76,5 (9-249)	0,06
	n (%)	n (%)	
Hommes	8/10 (80)	4/6 (66,7)	0,6
Thrombolyse IV	10/10 (100)	4/6 (66,7)	0,12
Hypertension	6/10 (60)	4/6 (66,7)	1
Tabagisme actif ou non	8/10 (80)	2/6 (33,3)	0,12
Diabète	2/10 (20)	0/6 (0)	0,5
Dyslipidémie	6/10 (60)	2/6 (33,3)	0,61

Min, minimum; Max, maximum; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ASPECT, Alberta Stroke

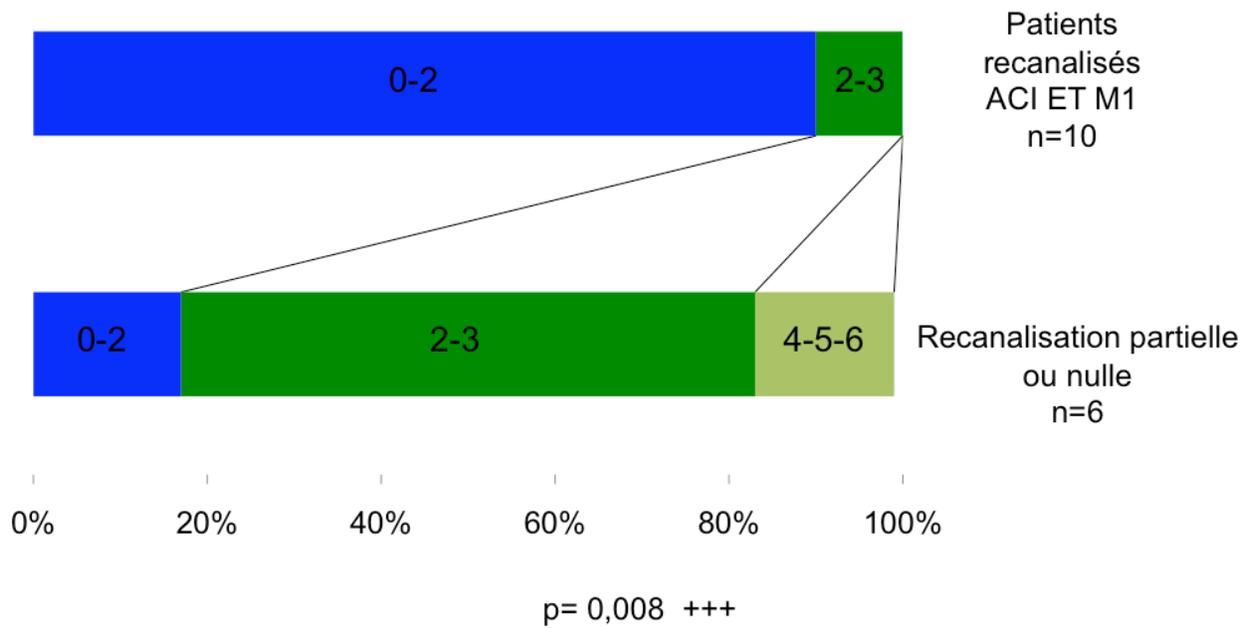
Programme Early CT; IV, intraveineux

¹ Recanalisation intracrânienne avec TICI score ≥ 2 et extracrânienne avec TIMI score ≥ 2

² Test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et test exact de Fischer pour les variables qualitatives, avec

$P < 0,05$ statistiquement significatif

Graphique n°5: Pourcentage du score mRS en fonction du statut recanalisé ou non de l'ACI et de
MI.



II.3.C Résultats cliniques : occlusion en tandem versus occlusion intracrânienne isolée

Vingt-neuf patients avaient une occlusion intracrânienne isolée (2 occlusions en T et 27 occlusions en M1) et 16 patients une occlusion en tandem ACI-ACM. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour l'âge, les facteurs de risque cardio-vasculaires (tabac, HTA, diabète, dyslipidémie, fibrillation auriculaire), le NIHSS initial, le volume de l'infarctus à H0, le délai de prise en charge, la durée de la procédure endovasculaire, ou le taux de patients traités par thrombolyse IV, *Tableau n°8*.

Une recanalisation de M1 (TICI 2b ou 3) était obtenue chez 18 patients (62%) présentant une occlusion intracrânienne isolée, et 13 patients (81,2%) du groupe tandem, sans différence statistiquement significative $p=0,31$.

Des remaniements hémorragiques ont été notés chez 19 patients (66%) du groupe intracrânien et 13 patients (81%) du groupe tandem ($p=0,74$). Les hémorragies symptomatiques (ECASS 2) étaient de 4% (2/45), sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'évolution clinique à 3 mois a été favorable chez 11 patients (38%) du groupe intracrânien et 10 patients (62,5%) du groupe tandem, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,11$).

Les résultats sont résumés dans le *Tableau n°9*.

Tableau n°8 : Caractéristiques initiales du groupe tandem versus occlusion

intracrânienne isolée (M1 ou T carotidien).

	Groupe occlusion intracrânienne (n=29)	Groupe tandem (n=16)	<i>p</i>
	Médiane (Q1-Q3)	Médiane (Q1-Q3)	
Age	60 (49-72)	61 (56-67)	0,66
Score NIHSS initial	18 (16-21)	16 (14,5-20)	0,26
Volume initial b1000 (ml)	38 (11-70)	23.5 (9,5-60,5)	0,68
Score ASPECT IRM	7 (5-9)	7.5 (5,5-8)	0,87
Longueur du thrombus (mm)	10 (7,8-12,5)	11 (8-14)	0,78
	n (%)	n (%)	
Hommes	16 (55)	12 (75)	0,19
Hypertension	15 (52)	10 (62,5)	0,49
Tabagisme actif ou non	15 (52)	10 (62,5)	0,49
Diabète	3 (10)	2 (12,5)	1
Dyslipidémie	8 (28)	8 (50)	0,13
Thrombolyse IV	21 (72)	14 (87,5)	0,29
AVC du réveil	9 (31)	4 (25)	0,74

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ASPECT, Alberta Stroke Programme Early CT; IV,

intraveineux; Q1-Q3, 1^{er} quartile-3^{ème} quartile

Tableau n°9 : Résultats du groupe tandem versus occlusion intracrânienne isolée (M1 ou T carotidien).

	Groupe occlusion intracrânienne (n=29)	Groupe tandem (n=16)	<i>p</i>
	Médiane (Q1-Q3)	Médiane (Q1-Q3)	
Score NIHSS H24	15 (8-18)	7 (4-14)	0,19
Volume H24	72 (28-142)	31,5 (17,5-102,5)	0,15
Délai entre le début des symptômes et la recanalisation maximale en M1	250 (205,5-332,5)	312 (223,5-348)	0,25
	n (%)	n (%)	
Succès de la recanalisation	18 (62)	13 (81)	0,31
Evolution clinique favorable à 3 mois	11 (38)	10 (62,5)	0,11
Infarctus collatéraux	7 (24)	2 (12,5)	0,46
Complications hémorragiques ECASS II	19 (66)	12 (75)	0,74

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ASPECT, Alberta Stroke Programme Early CT; IV,

intraveineux; Q1-Q3, 1^{er} quartile-3^{ème} quartile

II.3.D Facteurs pronostiques d'évolution favorable à 3 mois

Le score NIHSS initial ($p=0,001$), l'association à une thrombolyse IV ($p=0,011$), la recanalisation intracrânienne (TICI 2b/3, $p=0,0034$) et la durée de la procédure endovasculaire ($p=0,03$) étaient prédictifs d'une évolution clinique favorable à 3 mois. Dans une moindre mesure, le volume à H0 était également lié au devenir clinique ($p=0,067$).

Le score NIHSS à H24 ($p<0,0001$), la différence de NIHSS entre H0 et H24 ($p<0,0001$) le volume à H24 ($p<0,0001$), la différence de volume entre H0 et H24 ($p<0,0001$) étaient aussi des facteurs prédictifs de l'évolution clinique.

En analyse multivariée, seuls les paramètres suivants demeuraient significatifs : le NIHSS initial ($p=0,0008$) et la recanalisation intracrânienne ($p=0,05$). Il existait une tendance à une évolution clinique plus favorable en cas d'infarctus initial de petite taille ($p=0,175$).

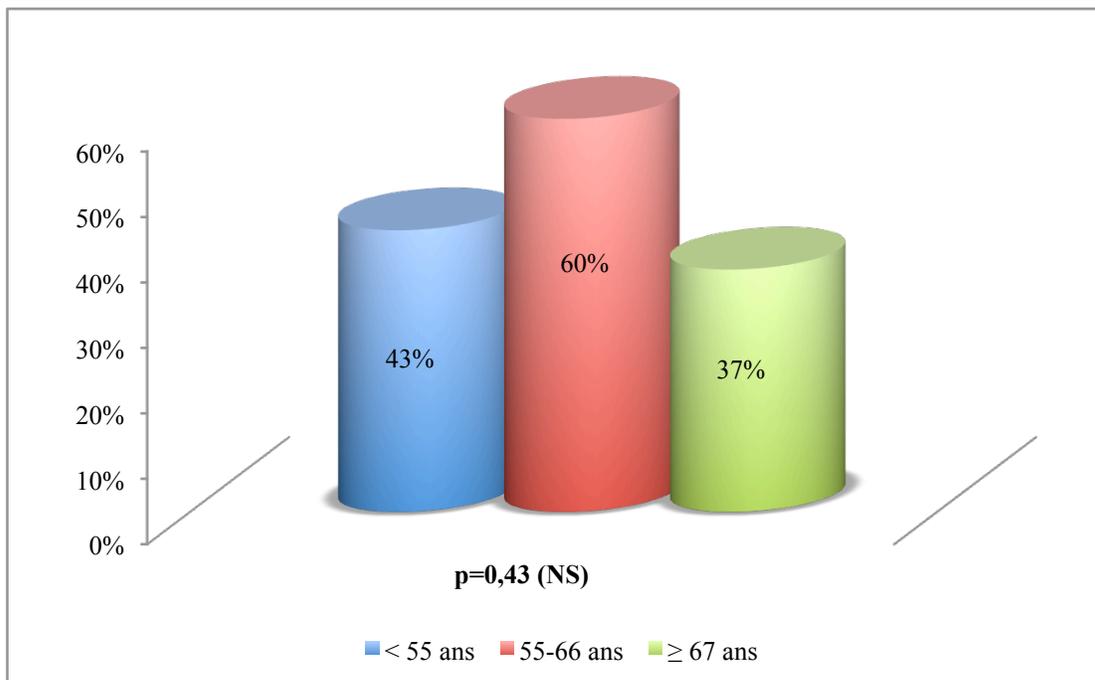
En revanche, l'âge, les facteurs de risque cardio-vasculaires, la longueur du thrombus, le CBS, le score ASPECT IRM ou les infarctus collatéraux n'étaient pas significativement associés à l'évolution clinique à 3 mois.

L'analyse du devenir clinique selon les classes d'âges (par rapport aux terciles ou à la médiane) ne montrait pas de différence statistiquement significative entre chaque groupe, *Graphique n°6*.

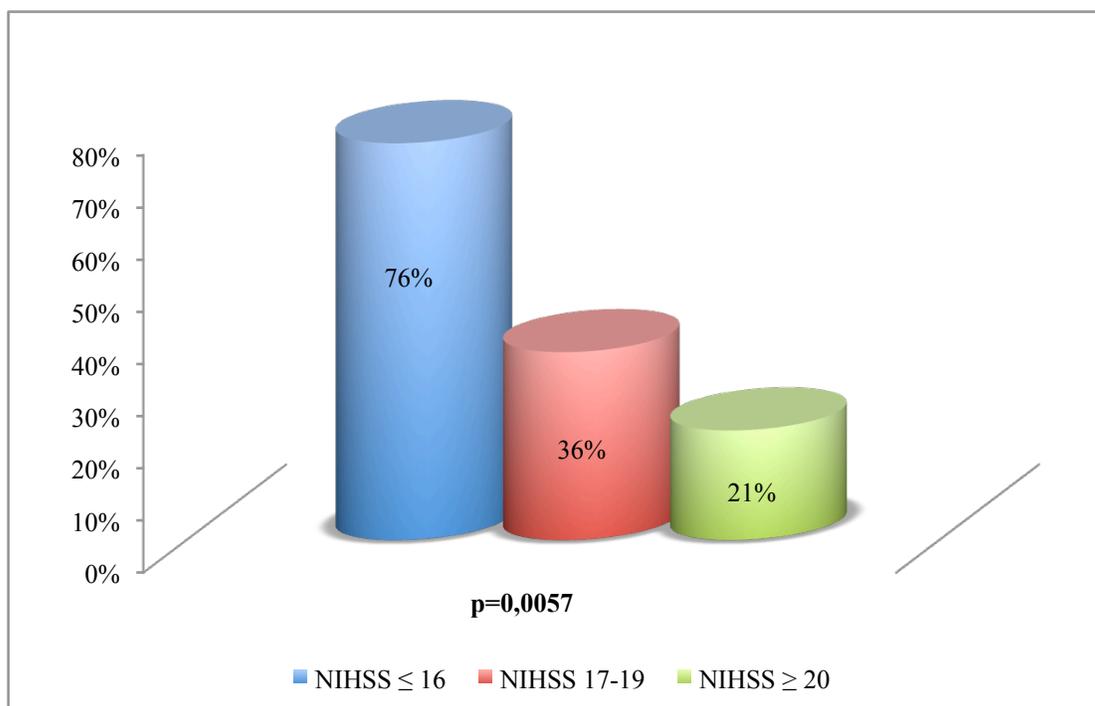
La médiane des âges était cependant plus petite en cas d'évolution clinique favorable : 57 ans (1^{er} quartile-3^{ème} quartile : 53-67) versus 62 ans (49-73), $p=0,76$.

L'évolution fonctionnelle à 3 mois a également été analysée selon le score NIHSS initial, en particulier selon les terciles, *Graphique n°7*. L'évolution clinique était statistiquement meilleure en cas de score NIHSS initial plus faible : 76 % des patients ayant un score NIHSS initial ≤ 16 présentait un mRS 0-2 à 3 mois ($p=0,0057$). En comparaison par rapport à la médiane, 68% (15/22) avaient une bonne évolution fonctionnelle en cas de score NIHSS < 18 contre 26% (6/23) en cas de score NIHSS ≥ 18 ($p=0,0047$).

Graphique n°6 : Taux d'évolution favorable à 3 mois selon les âges.

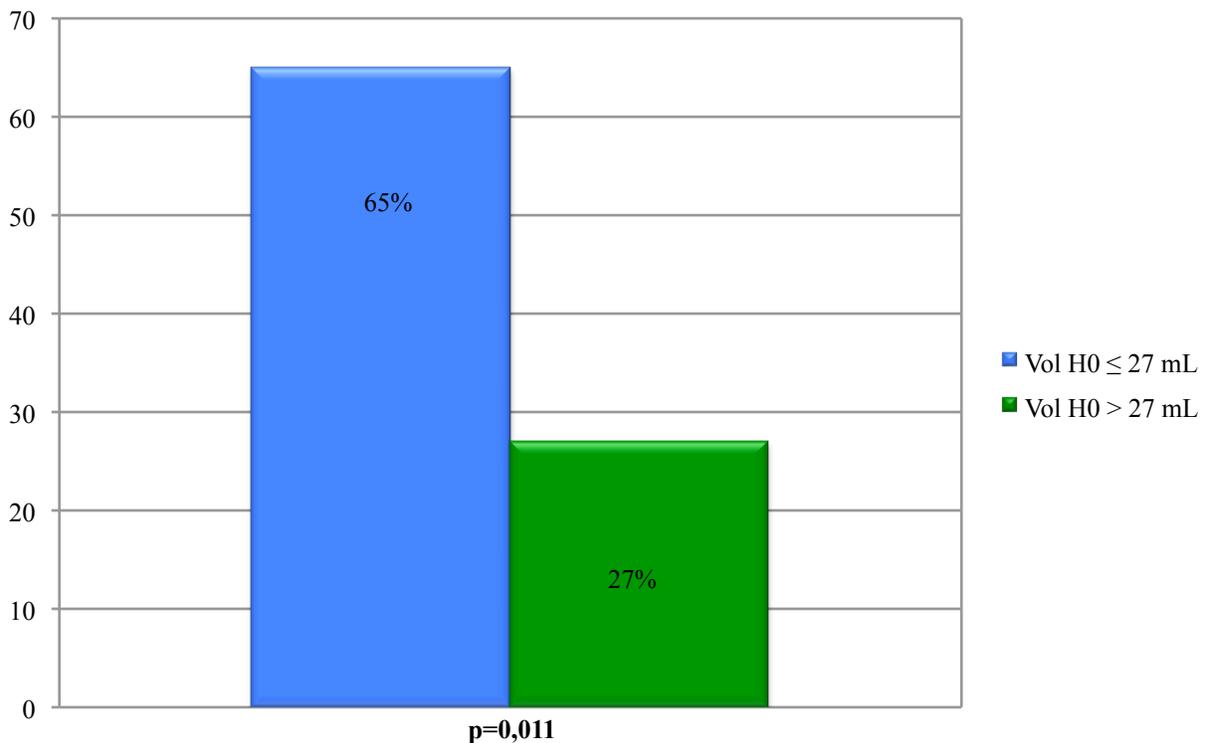


Graphique n°7 : Taux d'évolution favorable à 3 mois selon le score NIHSS initial.



Il était observé une tendance à une meilleure évolution en cas de petit volume initial ($p=0,067$). Le meilleur seuil permettant de prédire une évolution clinique favorable était la valeur de la médiane : 27 ml. En cas de volume initial ≤ 27 ml, 65% des patients ont eu une évolution clinique significativement favorable contre 27% en cas de volume > 27 ml ($p=0,011$), *Graphique n°8*.

Graphique n°8 : Taux d'évolution favorable selon le volume initial seuil (médiane) de 27 ml.



Le score NIHSS, le volume à H24 ou encore la différence du score NIHSS ou du volume entre H0 et H24 étaient fortement prédictifs de l'évolution clinique ($p<0,0001$).

II.3.E Facteurs prédictifs de la recanalisation

Les facteurs prédictifs de la recanalisation intracrânienne étaient la thrombolyse IV préalable ($p=0,049$), la durée de procédure endovasculaire ($p<0,0001$) et le délai symptômes-recanalisation ($p=0,004$).

La durée médiane de la procédure endovasculaire était de 53 minutes (1^{er} quartile-3^{ème} quartile : 42-69) en cas de succès de la recanalisation contre 107 minutes (1^{er} quartile-3^{ème} quartile : 73-155) en cas d'échec ($p<0,0001$).

La longueur du thrombus avait tendance à être inférieure en cas de recanalisation satisfaisante sans différence statistiquement significative (10 mm versus 12,8 mm, $p=0,32$).

II.3.F Facteurs prédictifs des complications hémorragiques ECASS II

Les facteurs prédictifs de complications hémorragiques ECASS II étaient le volume initial ($p=0,0087$) et le score ASPECT ($p=0,049$). Le taux de complication avait tendance à augmenter avec la longueur du thrombus (10,5 mm versus 8,2 mm, $p=0,14$). L'âge, le NIHSS initial, la durée de la procédure endovasculaire ou encore le délai symptômes-recanalisation n'influaient pas sur le taux de complications hémorragiques.

Aucune étude des facteurs pronostiques liés aux complications hémorragiques symptomatiques n'a pu être réalisée en raison d'un manque d'événement (uniquement 2 complications hémorragiques symptomatiques pour les 45 patients).

II.4 Discussion

II.4.A Efficacité et tolérance en comparaison aux autres études

L'efficacité angiographique (TICI 2b/3) de notre série est en concordance avec les études récentes utilisant les stent-retrievers (35), puisqu'elle est de 69% en M1 (31/45) dont 29% (13/45) TICI 3 et 40% TICI 2b (18/45). Il s'agit d'un taux supérieur aux études Merci (46%) et Multimerici (68%), qui ont utilisé les systèmes de thrombectomie de première génération. Les équipes de Costalat (30) et Castano (36) ont obtenu des taux de recanalisation un peu plus élevés, respectivement de 88% et 90%, avec les stent-retrievers.

Ces résultats sont cependant difficilement comparables étant donné le faible effectif de ces publications et les définitions variables de la recanalisation réussie : parfois TICI 2b et 3 versus TICI 2 (a et b) et 3. De plus Costalat *et al.* ont inclus des patients ayant un score NIHSS initial plus faible (14,7 versus 18 dans notre étude).

Mazhigi *et al.* (17) ont obtenu un taux de recanalisation de l'artère carotide interne (TIMI 2/3) de seulement 46% en comparaison avec notre taux de 62,5%.

En outre, l'utilisation des stent-retrievers permet une réduction moyenne de la durée de procédure (ponction – recanalisation maximale), 75 minutes en moyenne avec une médiane de 63 minutes dans notre étude, pour des durées de 96 minutes dans multi-Merci et 97 minutes dans Penumbra.

Le score NIHSS moyen s'est nettement amélioré passant de 18 à H0, 13 à H24 et 5 à J7 avec une évolution clinique favorable de 38% d'entre eux à H24 et 56% à J7 ou à la sortie (NIHSS à 0 ou 1 ou une amélioration d'au moins 8 points). Ces résultats sont comparables à ceux de Roth *et al.*

(35) ou Costalat *et al.* (30) avec respectivement des taux d'évolution clinique favorables à la sortie de 63% et 60%.

A trois mois, l'utilisation des stent-retrievers est associée à un bon devenir clinique (défini par un mRS ≤ 2) dans 47% des cas, tandis que Roth *et al.* (35), Costalat *et al.* (30) et Castano *et al.* (36) ont obtenu des taux de 50%, 54% et 45%. Il est plus élevé que dans les études Merci (28%), multi-Merci (36%) et Penumbra (25%) (12-14), utilisant les anciens systèmes de thrombectomie. Cette amélioration peut être liée à la réduction des délais de procédure ainsi qu'à l'obtention de taux de recanalisation plus élevés.

Nous rapportons un très faible taux de complications hémorragiques symptomatiques (4%, 2 patients). Ce taux est plus faible que celui retrouvé dans PROACT II (9) ou IMS II (16), mais comparable à ECASS III (37), au registre SITS-ISTR (38) ou encore à la série de Costalat *et al.* (30). Notre série a inclus des occlusions des gros vaisseaux comme PROACT II, IMS ou Recanalise, à la différence d'ECASS III ou SITS-ISTR. Ces différences d'inclusion transparaissent dans le score NIHSS moyen initial qui était seulement de 9-10 dans ECASS III et 11 dans SITS-ISTR en comparaison avec notre score de 18 et celui de Costalat *et al.* de 14,7.

Nous avons observé 9 cas d'infarctus collatéraux sur l'IRM à H24 (20%), sans qu'ils soient forcément symptomatiques. De plus, la présence d'infarctus collatéraux n'était pas associée à un mauvais devenir clinique en comparaison aux patients sans infarctus collatéraux ($p=0,14$), contrairement à l'étude RECAST de Montpellier (39). Notre taux de mortalité péri-procédurale était nul.

Nous avons retrouvé un très faible taux de mortalité à 3 mois de 4% alors qu'il oscille entre 12 et 20% dans les séries récentes de thrombectomie (30, 35, 36). Celui-ci pourrait être expliqué par

notre sélection initiale des patients, évitant ainsi les complications hémorragiques graves (un seul PH 2). Il s'agit en effet d'une série de patients présentant un score NIHSS médian de 18, un volume initial médian faible (27 ml) et un délai médian de 1H57 entre le début des symptômes et la thrombolyse IV. De plus, le taux de complications procédurales par thrombectomie mécanique (utilisant le système Solitaire dans la majorité des cas), était très faible (un cas de rupture iatrogène de l'ACM). Le choix d'une sédation consciente pour le traitement endovasculaire a également probablement contribué aux bons résultats. Par ailleurs, nous nous sommes intéressés exclusivement aux AVC de la circulation cérébrale antérieure, or le taux de mortalité des AVC du système vertébro-basilaire est souvent plus élevé : 25% versus 6% dans l'étude RECAST (39).

II.4.B Stratégie de prise en charge des occlusions en tandem dans notre série

Le taux de recanalisation après thrombolyse IV des occlusions en tandem ACI-M1 est faible en comparaison avec une occlusion isolée de l'artère sylvienne (40, 41). L'occlusion proximale semble être plus résistante à la thrombolyse IV et une ré-occlusion précoce est fréquemment observée (2, 42). Les occlusions en tandem sont donc reconnues comme étant un facteur indépendant de mauvais devenir clinique après thrombolyse IV seule (43). En raison de l'occlusion en deux points (ACI et ACM), la stratégie de recanalisation de ces lésions n'est pas clairement établie, notamment pour la chronologie du traitement (approche antérograde dans laquelle l'occlusion extracrânienne est traitée en premier et une approche rétrograde privilégiant une revascularisation rapide intracrânienne dans un premier temps).

La thrombectomie mécanique sous sédation consciente avec un stent-retriever selon une approche rétrograde (revascularisation intracrânienne en priorité puis extracrânienne), offre dans notre

étude un important taux de recanalisation en M1 et de l'ACI, respectivement de 13/16 et 10/12 et une évolution clinique favorable à 3 mois : 10/16 (62,5%). Pourtant, l'équipe de Soize (44) a rapporté une série de 11 occlusions en tandem traitées selon la même approche, avec une évolution clinique favorable de 2/11 (18%) et un taux de mortalité de 5/11 (45%).

Dans notre étude, l'évolution clinique des occlusions en tandem est fortement corrélée à la recanalisation intracrânienne et au volume final de l'infarctus. En effet, ces deux facteurs sont également des facteurs pronostiques identifiés de l'évolution clinique des patients thrombectomisés, quelque soit le site d'occlusion.

Peu d'études se sont intéressées au cas particulier des occlusions en tandem. Les grandes séries sont souvent hétérogènes avec la combinaison de la thrombolyse intraveineuse et intra-artérielle, de dispositifs de thrombectomie de première et seconde génération, thrombo-aspiration, ou autres (45).

Dans cette étude, nous avons utilisé une approche rétrograde, où l'occlusion intracrânienne a été traitée en premier. Cette stratégie repose sur le fait qu'il a été rapporté de meilleurs résultats après recanalisation précoce de l'ACM, même sans recanalisation simultanée de l'artère carotide interne (46).

Une revascularisation intracrânienne primaire confère plusieurs avantages, comme l'ont suggéré Srinivasan *et al.* (47), comme notamment un raccourcissement du délai de restauration du flux distal, étant donné les différentes étapes nécessaires pour l'angioplastie / stenting de l'ACI. L'occlusion proximale a ensuite été traitée uniquement en cas de recanalisation intracrânienne satisfaisante avec un polygone de Willis non fonctionnel. En effet, nous avons essayé d'éviter le stenting de l'ACI en raison de la gestion difficile de la double anti-agrégation plaquettaire pendant la phase aiguë de l'AVC ischémique, en particulier chez les patients traités par rt-PA IV, pour éviter l'élévation du risque d'hémorragie symptomatique. En outre, cette approche a permis

de réduire la durée de procédure endovasculaire. En utilisant cette stratégie, nos résultats cliniques à trois mois sont prometteurs.

Toutefois, plusieurs séries ont également rapporté de bons résultats avec l'approche antérograde. Dans une série de 17 patients (groupe traité par stenting extracrânien suivi d'une thrombectomie intracrânienne = approche antérograde), Mpotsaris *et al.* (48) ont rapporté un taux de recanalisation de 16/17 (94%), un bon devenir clinique à 3 mois de 7/13 (54%) et un taux de mortalité de 2/17 (12%).

Malik *et al.* (45) ont rapporté un taux de recanalisation de 100% pour l'ACI et de 79% pour l'artère sylvienne (26/33) pour un bon résultat clinique de 42% et un taux de mortalité de 25%. Les auteurs suggèrent que la recanalisation primaire proximale permet d'améliorer la perfusion sanguine intracrânienne et la probabilité de recanalisation. Par contre, cette approche est consommatrice de temps et peut retarder la reperfusion intracrânienne.

Les bons résultats cliniques de notre série pour les occlusions en tandem pourraient s'expliquer en partie par l'approche rétrograde, mais également par le petit volume initial de l'infarctus et le protocole d'anesthésie. En effet, la taille médiane initiale de l'infarctus était de 23,5 ml pour un score ASPECT IRM correspondant de 7,5, alors que celui ci était de 6,2 dans l'étude de Soize *et al.* (44).

II.4.C Comparaison occlusion en tandem versus occlusion intracrânienne isolée

Les occlusions en tandem constituent un facteur prédictif de mauvaise réponse à la lyse IV (43). Dans notre série, il est intéressant de constater que la gravité des patients est identique quelque soit le site d'occlusion (occlusion en tandem ACI-M1 ou occlusion intracrânienne isolée), et que

de plus, le devenir clinique est comparable entre les deux groupes, voir même meilleurs en cas d'occlusion en tandem, ce qui va à l'encontre des données émanant de la littérature concernant la lyse IV (40, 41). L'absence de différence statistiquement significative en termes de devenir clinique à 3 mois entre les deux groupes montre que les patients présentant une occlusion en tandem constituent également de bons candidats à la thrombectomie.

S'il existe maintenant plusieurs séries de petite taille sur la prise en charge des occlusions en tandem (avec les stent-retrievers) suggérant une nette amélioration des résultats cliniques par rapport à la lyse IV, il n'existe que peu d'études ayant comparé l'influence du site d'occlusion sur le devenir clinique des patients. Soize *et al.* (44) ont retrouvé une moins bonne évolution en cas d'occlusion en tandem par rapport à une occlusion intracrânienne isolée. Cette discordance avec nos résultats peut être liée à une sélection différente des patients, concernant notamment la taille initiale de l'infarctus qui semble constituer un déterminant important du devenir clinique des patients. De plus, il est possible que ces bons résultats concernant le groupe tandem soient au moins en partie liés à notre approche rétrograde modifiée, qui permet une recanalisation intracrânienne rapide et évite un stenting carotidien en cas de polygone de Willis efficient. En outre, même chez les patients qui ont bénéficié d'un traitement de l'occlusion carotidienne, l'absence de stenting systématique et donc de l'anti-agrégation plaquettaire qui en découle a pu limiter la survenue de complications hémorragiques.

Dans notre série, il est intéressant de noter une tendance à une évolution clinique plus favorable en cas d'occlusion en tandem (62,5% versus 38%, $p=0,11$), alors que les deux groupes présentent des caractéristiques identiques à H0, notamment en termes de volume d'infarctus initial (23,5 ml versus 38 ml, $p=0,68$) et de NIHSS initial (16 versus 18, $p=0,26$), ainsi que des taux de recanalisation intracrânienne voisins (81% dans le groupe tandem versus 62% dans le groupe M1 isolé, $p=0,31$). Cette différence d'évolution clinique peut être bien sûr un artefact statistique, lié à

un manque de puissance de notre étude, mais pourrait aussi avoir un fondement physiologique. En effet, la plupart des occlusions carotidiennes dans le groupe tandem étaient de nature athéromateuse. Or, ces sténoses athéromateuses sous jacentes, par la baisse du débit sanguin cérébral qu'elles ont pu induire, ont pu stimuler le développement de la collatéralité, permettant ainsi une meilleure tolérance de l'ischémie. De plus, dans notre approche rétrograde modifiée, la restauration du flux sanguin sylvien est progressive : la recanalisation de M1 permet une restauration partielle du flux sanguin, et la restauration complète du flux ne survient qu'après traitement de l'occlusion carotidienne. Ainsi, cette restauration progressive du flux sanguin au sein de l'ACM pourrait s'apparenter à une sorte de post-conditionnement, dont l'efficacité cardioprotectrice est maintenant bien établie (49, 50).

II.4.D Faisabilité sous diazanalgie / comparaison avec l'anesthésie générale

Dans notre série, toutes les procédures, sauf une, ont pu être réalisées sous diazanalgie (association d'un morphinique et d'une benzodiazépine). Ainsi la conversion en anesthésie générale n'a été nécessaire que chez un seul patient, du fait d'un état d'agitation empêchant la réalisation d'une thrombectomie dans de bonnes conditions de sécurité.

Jumaa *et al.* (51), Abouchebl *et al.* (52) ainsi que John *et al.* (53) ont comparé les résultats des patients traités par fibrinolyse intra-artérielle ou thrombectomie mécanique sous anesthésie générale et ceux sous sédation consciente. Ils ont observé une augmentation de la mortalité dans le groupe sous anesthésie générale sans différence en termes de durée de traitement ni de complications hémorragiques. De même, les résultats cliniques à 3 mois étaient meilleurs dans le groupe sous sédation consciente. Cependant, il s'agissait d'études rétrospectives comportant des

biais de sélection et notamment un biais important rendant difficilement interprétables les résultats : les patients intubés étaient toujours plus graves que ceux traités sous sédation consciente (NIHSS plus élevés).

Les principaux inconvénients de l'anesthésie générale sont :

- ✓ l'augmentation du délai avant la recanalisation en raison de la phase d'intubation/ventilation
- ✓ l'hypotension lors de l'induction
- ✓ l'hypertension non contrôlée lors de l'intubation
- ✓ l'intubation prolongée allongeant le séjour en soins intensifs.

La sédation consciente évite ces inconvénients et permet en outre une évaluation clinique durant la procédure. Par contre, elle expose au risque de complications procédurales en cas d'agitation ou d'absence de coopération du patient.

Dans notre série, la thrombectomie mécanique sous diazanalgésie était possible dans un pourcentage élevé de cas (98% ; un cas de conversion sous anesthésie générale). De même, l'équipe de Soize *et al.* (54) avait décrit la faisabilité et la sécurité de cette technique avec des bons résultats angiographiques et fonctionnels. Il ressort cependant de ces deux séries réalisées sous sédation consciente des taux de recanalisation un peu plus faible (55% TICI \geq 2b dans l'étude de Soize *et al.* (54) et 69% dans notre série) que ce qui est rapporté dans les séries de thrombectomie avec des dispositifs de seconde génération réalisées sous anesthésie générale (proches de 90% (29, 30)). Dans notre expérience, ce plus faible taux de recanalisation est probablement lié au moindre confort, à la fois pour le patient et pour l'opérateur, de la sédation consciente comparativement à l'anesthésie générale. En effet, il est souvent difficile de maintenir un patient coopérant et calme pendant plus d'une heure. Si ce délai est suffisant pour réaliser la

plupart des interventions, il peut s'avérer un peu juste en cas d'approche compliquée, ou de migration embolique distale par exemple, deux facteurs sources de procédures prolongées.

Cependant, ce moindre taux de recanalisation ne semble pas avoir de traduction sur l'évolution clinique, sous réserve d'effectifs de petite taille, puisque les taux de patients indépendants à 3 mois sont sensiblement identiques.

Une large série (55) publiée récemment et ayant comparé les patients traités par voie endovasculaire (par le dispositif Solitaire Fr) sous anesthésie générale et sous sédation consciente n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de taux de recanalisation entre les deux groupes. Cependant, dans cette série, le taux de recanalisation des patients traités sous sédation consciente est proche des chiffres habituels (72,9%), alors que le taux de recanalisation des patients traités sous anesthésie générale est notoirement plus bas que ce qui est habituellement publié (73,4%), expliquant cette absence de différence. En revanche, là encore, les patients du groupe sédation consciente présentaient un meilleur devenir clinique (52,6% versus 35,6% OR= 1.4 [1,1-1,8], p=0,01), avec cependant une fois de plus des groupes peu comparables en termes de NIHSS initiaux, avec un NIHSS médian de 2 points plus élevé dans le groupes traité sous anesthésie générale (18.8 versus 16.2).

Ainsi, la thrombectomie sous sédation consciente est faisable et donne probablement des résultats angiographiques un peu moins bons, sans que cela n'ait de retentissement sur le devenir clinique des patients. Il existe un certain nombre d'indices laissant à penser que le devenir clinique est même meilleur en cas de sédation consciente, sans que l'on puisse l'affirmer compte tenu des limites méthodologiques sus-citées.

II.4.E Facteurs pronostiques

Comme l'ont montré plusieurs études (cf Annexes), ainsi que ce travail, la thrombectomie mécanique, notamment avec les dispositifs de seconde génération, permet d'obtenir des taux de recanalisation élevés. Cependant, s'il s'agit d'une condition nécessaire à une évolution clinique favorable, elle ne semble pas être suffisante. En effet, comme l'ont montré plusieurs études randomisées récentes comparant l'efficacité de la thrombectomie à la thrombolyse IV, si la thrombectomie n'est pas délétère pour les patients, d'une façon générale, elle ne semble pas plus efficace que la thrombolyse IV. Ceci souligne la problématique cruciale de sélection des patients. Il convient de mieux cerner les facteurs pronostiques, afin à terme de définir le profil type du « bon candidat à la thrombectomie ».

Impact du volume de l'infarctus

Le volume initial, le volume à H24 et l'extension des lésions en diffusion sont dans notre étude des facteurs pronostiques associés au devenir clinique. L'étude RECAST (30, 39) et DEFUSE 2 (31) ont déjà montré l'importance de prendre en compte l'imagerie de diffusion pour la sélection des patients avant thrombectomie.

En revanche, le score ASPECT IRM n'est pas retrouvé comme facteur pronostic significatif dans notre étude. En effet, l'évaluation de la sévérité des lésions par ce score n'est pas nécessairement corrélée au volume de l'infarctus (56). La mesure de l'étendue des lésions par le score ASPECT n'est probablement pas assez précise, notamment pour les valeurs clefs du score ASPECT c'est à dire 5 et 6. En effet, il semble exister une bonne corrélation entre score ASPECT et volume pour les valeurs extrêmes du score, c'est à dire >7 ou <4 (57). En revanche les volumes correspondant

à un score ASPECT de 5 ou 6 peuvent être très variables, or ces scores intermédiaires sont souvent pris comme valeurs seuils en deçà desquelles la thrombectomie est contre-indiquée. L'utilisation d'un calcul exact de volume paraît plus prometteuse pour ces valeurs intermédiaires. Cependant, ce calcul du volume peut être chronophage à la phase aiguë de l'AVC, et la généralisation d'outils de calcul semi-automatiques ou automatiques devrait pouvoir palier à cette limitation (58).

La définition d'un volume seuil contre-indiquant la thrombectomie semble difficile, ce d'autant que certains patients présentant des lésions sévères en diffusion peuvent avoir un bon devenir clinique, surtout s'ils sont jeunes et que le délai de recanalisation est court (59). Cependant, la meilleure valeur seuil retrouvée dans notre étude permet de prédire 65% d'évolution favorable versus 27% pour un cut-off de 27 ml ($p=0,011$).

Les deux patients décédés présentaient un volume initial conséquent : 167 ml et 249 ml pour un score ASPECT IRM de 3.

L'équipe de Costalat *et al.* (39) a utilisé le score ASPECT pour sélectionner leurs patients. Suite à l'étude de Nezu *et al.* (60) qui a montré une augmentation de la mortalité après thrombolyse IV pour un score ASPECT en dessous de 5, ils ont choisi de ne pas traiter en endovasculaire les patients ayant un score ASPECT <5. Lorsqu'ils analysaient les patients ayant un ASPECT entre 8 et 10 et ceux ayant un ASPECT entre 5 et 7, il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur l'évolution clinique à 3 mois ou sur le taux de mortalité. Cette absence de différence d'évolution entre ces deux groupes de patients va l'encontre de nos résultats. En effet, après dichotomie du volume b1000 initial en terciles, on note une diminution progressive du taux d'évolution favorable avec l'augmentation du volume, alors que les complications hémorragiques augmentent, tout comme le montrait une étude récente sur 139 patients (59). Cette discordance est probablement liée au fait que, comme nous l'avons précisé précédemment, l'ASPECT rend

compte de façon moins fiable du volume : des volumes sensiblement différents pouvant correspondre à un même score ASPECT.

La thrombectomie n'ayant pas encore fait ses preuves d'efficacité, il semble donc actuellement licite de contre-indiquer les patients ayant un volume initial trop important compte tenu de la faible probabilité d'évolution favorable. Ainsi, 7 patients ayant un score ASPECT <5 ont été inclus, (volume médian de 134 ml), avec un taux de recanalisation intracrânienne de 57% (4/7) et d'évolution favorable à 3 mois de seulement 14% (1/7).

Impact du score NIHSS

Le score NIHSS initial est un facteur fortement lié au devenir clinique des patients. Les données de la littérature identifient le score NIHSS initial comme un facteur prédictif indépendant de bon devenir clinique après thrombolyse IV, thrombolyse IA (9) ou thrombectomie mécanique (14, 39, 61). Cependant, ce score n'est actuellement pas utilisé comme critère d'exclusion de la thrombectomie. Or, comme l'ont suggéré les auteurs de l'étude STAR, l'impact du NIHSS initial sur le devenir clinique est fort, et semble-t-il d'autant plus fort que le patient est âgé. Ainsi, ils ont montré que le critère [âge + score NIHSS <100] était un facteur prédictif de bonne évolution clinique (62). Compte tenu de la faiblesse de nos effectifs, il nous a été difficile de tester ce facteur prédictif : 3 patients seulement présentaient un score [âge + score NIHSS > 100] avec parmi eux un seul bon devenir clinique (1/3). En revanche, il semble qu'un NIHSS initial ≥ 20 soit fortement associé à une évolution clinique défavorable : seuls 3 des 14 patients (21%) ayant un score NIHSS ≥ 20 ont présenté une évolution favorable à 3 mois.

Impact de l'âge

Comme dans l'étude RECAST (39), l'âge n'a pas été identifié comme un facteur pronostic, même après analyse en sous-groupe de terciles ou par rapport à la médiane, à l'inverse de l'étude de Raoult *et al.* (63). Il est particulièrement important d'évaluer l'impact de l'âge sur les résultats cliniques puisque les personnes âgées représentent, dans la population générale, une proportion croissante de patients victimes d'AVC. Des études ont montré qu'après thrombolyse IV, l'âge est un facteur pronostic puisque les patients plus âgés avaient des résultats moins favorables et une mortalité plus élevée que les plus jeunes (64, 65). Les données sur le traitement endovasculaire des personnes âgées sont rares, étant donné qu'un âge de plus de 80 ans est souvent un critère d'exclusion des études. Une série sur la fibrinolyse intra-artérielle dans une population d'octogénaires, a montré moins de bons résultats et une augmentation du taux de mortalité par rapport aux patients plus jeunes, en dépit d'un taux similaire d'hémorragie symptomatique (66). Une analyse groupée de 305 patients traités avec le dispositif Merci a montré que le jeune âge est un facteur indépendant de bons résultats et que l'âge avancé est un facteur prédictif de mortalité à 3 mois (61). Cependant, il a déjà été montré que des patients plus âgés peuvent bénéficier de la thrombectomie, en particulier en cas d'état neurologique initial peu sévère ou de petit infarctus initial (67).

Compte tenu de la faiblesse des effectifs, notre étude n'a pas permis d'avancer sur ce point. Ainsi, seulement deux patients de plus de 80 ans ont été inclus, le plus âgé des deux ayant présenté une évolution clinique favorable après revascularisation complète en M1 (TICI 3).

Délai / durée de la procédure endovasculaire

La durée de la procédure endovasculaire est un facteur pronostic du devenir clinique retrouvé dans l'analyse univariée. Elle était plus courte en cas de succès de la recanalisation et de bon devenir clinique.

Par ailleurs, le délai entre le début des symptômes et la recanalisation maximale en M1 n'est pas significativement associé à l'évolution fonctionnelle dans notre étude. L'exclusion des patients ayant un AVC de plus de 4H30 est probablement à l'origine de ces résultats. Le délai de recanalisation est pourtant un point crucial du devenir clinique des patients (68), comme l'ont montré les études IMS II et Recanalise.

Dans l'étude Recanalise (17), les patients revascularisés après thrombolyse IV moins de 3H30 après leurs premiers symptômes avaient une évolution favorable à trois mois dans 93 % des cas (risque relatif ajusté : 2,2 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,24–3,88 ; $p=0,007$), alors que toute demi-heure perdue dans l'obtention de la recanalisation était suivie de 20 % d'évolution favorable en moins.

Ce délai de recanalisation est un facteur pronostic déjà décrit, de bon devenir après thrombectomie dans l'étude de Raoult *et al.* (63). Dans cette même série, les auteurs ont calculé un seuil optimal de 281 minutes. En effet, 87 % des patients traités avant 281 minutes présentaient un score clinique satisfaisant à 3 mois, contre 47% au delà de ce délai de recanalisation. Dans notre étude, le délai médian était de 241 minutes en cas d'évolution favorable versus 319 minutes en l'absence d'évolution favorable, sans différence statistiquement significative ($p=0,38$). Toutefois, les patients peuvent bénéficier de l'efficacité de la

thrombectomie jusqu'à 6 heures après le début des symptômes. Certaines études ont même décrit un bénéfice jusqu'à 8 heures (36, 69, 70).

Association à la thrombolyse IV

L'association de la thrombectomie mécanique et d'une thrombolyse IV dans le cadre d'un AVC de moins de 4H30 constitue un facteur pronostic indépendant de bon devenir clinique. De même, une étude récente réalisée sur 141 patients (24) traités par thrombectomie (par le dispositif Solitaire Fr), retrouve une meilleure évolution fonctionnelle à 3 mois chez les patients ayant bénéficié du traitement « fibrinolyse IV + thrombectomie » comparativement au traitement endovasculaire seul (66% mRS 0-2 versus 46%, $p < 0,01$). En effet, ce traitement combiné associe les avantages d'une lyse chimique et mécanique en potentialisant leurs effets. Ainsi, la thrombolyse IV semble permettre une amélioration du taux de recanalisation sans augmenter significativement les complications hémorragiques, comme l'ont suggéré les études antérieures (14, 17). Dans notre étude, le nombre de complications hémorragiques symptomatiques est très faible (2 patients), survenues systématiquement chez des patients ayant bénéficié d'une thrombolyse IV avant la thrombectomie. Cependant, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions d'un point de vue statistique, compte tenu de la faiblesse du nombre d'événements et des effectifs totaux de l'étude. De plus, il existe des facteurs confondants importants pour ces deux patients. En effet, un patient avait un important volume d'infarctus initial, constituant un risque majeur de transformation hémorragique, même sans thrombectomie. Pour le second patient, le caractère symptomatique du remaniement hémorragique était lié à un échec d'extubation en rapport, non pas avec le statut neurologique, mais avec une BPCO sévère.

Recanalisation intracrânienne

La recanalisation intracrânienne est un facteur primordial de bon devenir clinique, déjà largement décrit, à la fois après thrombolyse IV ou thrombectomie mécanique. Un bon devenir clinique a été observé chez 61,3% (19/31) des patients recanalisés avec un TICI $\geq 2b$ contre 14,3% (2/14) des patients non ou partiellement recanalisés, avec une différence statistiquement significative ($p=0,0034$), tout comme l'étude de Costalat *et al.* (39).

Thrombus / Clot Burden Score

Enfin, la longueur du thrombus ou le Clot Burden Score ne ressortent pas comme des facteurs prédictifs de bonne évolution clinique dans notre étude. Dans l'étude de Soize *et al.* (71) et de Puetz *et al.* (33), la longueur du thrombus prédisait de manière indépendante l'évolution neurologique à 3 mois.

Dans notre travail, le thrombus avait tendance à être plus court en cas de succès de la recanalisation intracrânienne, sans que cela ne soit significatif. Effectivement, il existe vraisemblablement un seuil au delà duquel la taille du thrombus devient telle qu'elle limite les possibilités d'extraction par les stent-retrievers. Cette absence de corrélation n'est cependant pas étonnante compte tenu d'une part de la faiblesse de nos effectifs, et d'autre part de l'importante variabilité de la mesure en IRM. En effet, ce que l'on considère à tort en IRM comme la longueur du thrombus est en fait la longueur de l'artefact de susceptibilité magnétique induit par le thrombus. Or la taille de cet artefact dépend de plusieurs facteurs, certains intrinsèques au thrombus comme sa composition, et d'autres extrinsèques, le plus important étant probablement les paramètres de la séquence IRM utilisée.

II.4.F Limites et perspectives

La principale limite de cette étude est l'effectif limité de patients pris en charge, par rapport au recrutement plus important des études récentes (24, 72). Il s'agit de plus d'une étude ouverte, monocentrique, sans groupe contrôle (sans comparaison à la thrombolyse IV seule).

De plus, tous les facteurs pronostiques n'ont pas tous été analysés, comme notamment l'évaluation de la collatéralité ou l'hyperglycémie (la glycémie n'étant disponible que pour les patients thrombolysés).

Les études récentes IMS III, SYNTHESIS et MR-RESCUE n'ont pas montré de supériorité du traitement endovasculaire par rapport au traitement standard (thrombolyse IV). Cependant, ces dernières études n'ont pas suffisamment évalué la dernière génération des dispositifs de thrombectomie, les stent-retrievers. Ceux-ci devraient être évalués dans des essais randomisés contrôlés, en minimisant le plus possible le délai d'intervention.

L'élaboration progressive des facteurs pronostiques va ainsi permettre de sélectionner davantage les patients avant la thrombectomie, en particulier grâce à l'IRM et probablement grâce au volume initial.

II.5 Conclusion

La thrombectomie mécanique sous diazanalgésie utilisant les stent-retrievers offre d'importants taux de recanalisation avec un faible taux de complication et est associée à une évolution clinique favorable à 3 mois dans près de 50% des cas. Le score NIHSS initial, l'association à une thrombolyse IV, la recanalisation intracrânienne, la durée de la procédure endovasculaire et dans une moindre mesure, le volume b1000 initial sont prédictifs d'une évolution clinique favorable à 3 mois. En revanche, le site d'occlusion ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution clinique des patients. Ces résultats devraient permettre dorénavant de mieux cibler les candidats éventuels à une thrombectomie.

ANNEXES

Auteur	Dispositif	N patients	Age moyen	NIHSS initial	Durée de procédure min	Taux de recanalisation % #	HICS %	Mortalité %	mRS ≤ 2 M3 %
Davalos (24) a	Solitaire	141	66	18	45	86	6	21	55
Dorn (72)	Solitaire	104	67	15.3	47	79	–	23	25.6*
San Roman (73) b	Trevo	60	71	18	80	93	12	28	45
Macchi (29)	Solitaire	56	67	15.8	37	89	1.8	7.1	46
Costalat (30)	Solitaire	50	68	14.7	54	88	2	12	54

a : étude rétrospective multicentrique Européenne utilisant des références du (29, 36, 74)

b : 60 patients traités avec le dispositif TREVO seul (n=49), TREVO + autre dispositif (Solitaire n=5, Merci n= 3 Solitaire et Merci n=3), TREVO + traitement intra-artériel (n=1)

TICI 2b/3

** à la sortie*

Modified Rankin Score (mRs) :

0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanents

Score TIMI :

TIMI 0 : Pas de revascularisation, aspect stable

TIMI 1 : Légère reperfusion proximale sans flux visible en distalité

TIMI 2 : Reperméabilisation distale mais incomplète (exemple : persistance d'occlusion en M3 ou M4)

TIMI 3 : Reperméabilisation totale

Score TICI :

TICI 0 : Absence de recanalisation

TICI 1 : Recanalisation minime avec vascularisation distale limitée

TICI 2a : Recanalisation partielle, avec vascularisation distale inférieure à la moitié du territoire vasculaire occlus ($ex \leq 1$ branche M2)

TICI 2b : Recanalisation partielle, avec vascularisation distale de plus de la moitié du territoire vasculaire occlus ($ex > 2$ branches M2)

TICI 3 : Recanalisation complète de tout le territoire vasculaire

Clot Burden Score, illustration extraite de l'article de Puetz *et al.* (33)



Fig. 1 Ten-point clot burden score (CBS): one or two points each (as indicated) are subtracted for absent contrast opacification on computed tomography angiography (CTA) in the infraclinoid internal carotid artery (ICA) (1), supraclinoid ICA (2), proximal M1 segment (2), distal M1 segment (2), M2 branches (one each) and A1 segment (1). The CBS applies only to the symptomatic hemisphere.

Score NIHSS :

1a	Vigilance	0	vigilance normale, réactions vives
		1	trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes
		2	coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives
		3	coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice
1b	Orientation (mois, âge)	0	deux réponses exactes
		1	une seule bonne réponse
		2	pas de bonne réponse
1c	Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0	deux ordres effectués
		1	un seul ordre effectué
		2	aucun ordre effectué
2	Oculomotricité	0	Oculomotricité normale
		1	Ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard
		2	Ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard
3	Champ visuel	0	Champ visuel normal
		1	Quadransopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale
		2	Hémianopsie latérale homonyme franche
		3	Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)
4	Paralysie faciale	0	Motricité faciale normale
		1	Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète)
		2	Paralysie faciale unilatérale centrale franche
		3	Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale
5	Motricité membre sup.	0	Pas de déficit moteur proximal
		1	Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit
		2	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit
		3	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire
		4	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)
		X	Cotation impossible (amputation, arthrodeèse)
6	Motricité membre inf.	0	Pas de déficit moteur proximal
		1	Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit
		2	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit
		3	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction...)
		4	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)
		X	Cotation impossible (amputation, arthrodeèse)
7	Ataxie	0	Pas d'ataxie
		1	Ataxie pour un membre
		2	Ataxie pour 2 membres ou plus

8	Sensibilité	0	Sensibilité normale
		1	Hypoesthésie minime à modérée
		2	Hypoesthésie sévère ou anesthésie
9	Langage	0	Pas d'aphasie
		1	Aphasie discrète à modérée : communication informative
		2	Aphasie sévère
		3	Mutisme ; aphasie totale
10	Dysarthrie	0	Pas de dysarthrie
		1	Dysarthrie discrète à modérée
		2	Dysarthrie sévère Cotation impossible
		X	
11	Extinction, négligence	0	Pas d'extinction ni négligence
		1	Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle.
		2	Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle

RÉFÉRENCES

1. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology*. 1995 Feb;45(2 Suppl 1):S10-4.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):275-82.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
5. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 23;379(9834):2352-63.
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun 23;379(9834):2364-72.
7. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992 Jul;32(1):78-86.

8. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. 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. 1998 Jan;29(1):4-11.
9. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999 Dec 1;282(21):2003-11.
10. Saqqur M, Molina CA, Salam A, Siddiqui M, Ribo M, Uchino K, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. Stroke. 2007 Jan;38(1):69-74.
11. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke. 2005 Jul;36(7):1432-8.
12. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke. 2008 Apr;39(4):1205-12.
13. Nogueira RG, Smith WS. Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials. Stroke. 2009 Feb;40(2):516-22.
14. 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. 2009 Aug;40(8):2761-8.
15. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke. 2004 Apr;35(4):904-11.

16. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2127-35.
17. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009 Sep;8(9):802-9.
18. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D, et al. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 May;28(5):816-22.
19. Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP, Do DD, Remonda L, Mordasini P, et al. Stent placement in acute cerebral artery occlusion: use of a self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):847-52.
20. Zaidat OO, Wolfe T, Hussain SI, Lynch JR, Gupta R, Delap J, et al. Interventional acute ischemic stroke therapy with intracranial self-expanding stent. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2392-5.
21. Castano C, Serena J, Davalos A. Use of the New Solitaire (TM) AB Device for Mechanical Thrombectomy when Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. A Case Report. *Interv Neuroradiol*. 2009 Jul 29;15(2):209-14.
22. Pereira VM, Narata AP, Gonzalez AM, Sztajzel R, Lovblad KO. Use of stentriever in acute stroke: tips, tricks, and current results. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar;15(1):68-77.
23. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9.

24. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafe A, Andersson T, Gralla J. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2699-705.
25. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703.
26. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2802-7.
27. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904-13.
28. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):914-23.
29. Machi P, Costalat V, Lobotesis K, Maldonado IL, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *J Neurointerv Surg*. 2012 Jan 1;4(1):62-6.
30. Costalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1929-35.
31. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860-7.

32. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):299-309.
33. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Subramaniam S, Sylaja PN, Krol A, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke.* 2008 Nov;3(4):230-6.
34. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke.* 2001 Jun;32(6):1330-5.
35. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke.* 2010 Nov;41(11):2559-67.
36. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke.* 2010 Aug;41(8):1836-40.
37. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1095-102.
38. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1303-9.

39. Costalat V, Lobotesis K, Machi P, Mourand I, Maldonado I, Heroum C, et al. Prognostic factors related to clinical outcome following thrombectomy in ischemic stroke (RECOAST study). 50 patients prospective study. *Eur J Radiol.* 2012 Dec;81(12):4075-82.
40. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):e109-37.
41. Linfante I, Llinas RH, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker RA, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2002 Aug;33(8):2066-71.
42. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2005 Jul;36(7):1452-6.
43. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2301-5.
44. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Barbe C, Pierot L. Outcome after mechanical thrombectomy using a stent retriever under conscious sedation: Comparison between tandem and single occlusion of the anterior circulation. *J Neuroradiol.* 2013 Jul 29.
45. Malik AM, Vora NA, Lin R, Zaidi SF, Aleu A, Jankowitz BT, et al. Endovascular treatment of tandem extracranial/intracranial anterior circulation occlusions: preliminary single-center experience. *Stroke.* 2011 Jun;42(6):1653-7.
46. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging.* 2002 Apr;12(2):119-23.

47. Srinivasan A, Goyal M, Stys P, Sharma M, Lum C. Microcatheter navigation and thrombolysis in acute symptomatic cervical internal carotid occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Apr;27(4):774-9.
48. Mpotsaris A, Bussmeyer M, Buchner H, Weber W. Clinical outcome of neurointerventional emergency treatment of extra- or intracranial tandem occlusions in acute major stroke: antegrade approach with wallstent and solitaire stent retriever. *Clin Neuroradiol.* 2013 Sep;23(3):207-15.
49. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005 Oct 4;112(14):2143-8.
50. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2010 Aug 1;87(3):406-23.
51. Jumaa MA, Zhang F, Ruiz-Ares G, Gelzinis T, Malik AM, Aleu A, et al. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke.* 2010 Jun;41(6):1180-4.
52. Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. *Stroke.* 2010 Jun;41(6):1175-9.
53. John N, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Is general anaesthesia preferable to conscious sedation in the treatment of acute ischaemic stroke with intra-arterial mechanical thrombectomy? A review of the literature. *Neuroradiology.* 2013 Jan;55(1):93-100.

54. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Bakchine S, Pierot L. Mechanical thrombectomy in acute stroke: prospective pilot trial of the solitaire FR device while under conscious sedation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Feb;34(2):360-5.
55. Abou-Chebl A, Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, et al. North American SOLITAIRE Stent-Retriever Acute Stroke Registry: Choice of Anesthesia and Outcomes. *Stroke*. 2014 Mar 25.
56. Lin K, Lee SA, Zink WE. What ASPECTS value best predicts the 100-mL threshold on diffusion weighted imaging? Study of 150 patients with middle cerebral artery stroke. *J Neuroimaging*. 2011 Jul;21(3):229-31.
57. de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, Naggara O, Calvet D, Legrand L, et al. Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3565-7.
58. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, Gonzalez RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2046-54.
59. Olivot JM, Mosimann PJ, Labreuche J, Inoue M, Meseguer E, Desilles JP, et al. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2205-11.
60. Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):555-61.
61. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic

stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi Trials. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3777-83.

62. Almekhlafi MA, Davalos A, Bonafe A, Chapot R, Gralla J, Pereira VM, et al. Impact of Age and Baseline NIHSS Scores on Clinical Outcomes in the Mechanical Thrombectomy Using Solitaire FR in Acute Ischemic Stroke Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Feb 20.

63. Raoult H, Eugene F, Ferre JC, Gentric JC, Ronziere T, Stamm A, et al. Prognostic factors for outcomes after mechanical thrombectomy with solitaire stent. *J Neuroradiol*. 2013 Oct;40(4):252-9.

64. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of \geq or $<$ 80 versus $<$ 80 years of age--a systematic review across cohort studies. *Age Ageing*. 2006 Nov;35(6):572-80.

65. Toni D, Ahmed N, Anzini A, Lorenzano S, Brozman M, Kaste M, et al. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: results from the SITS-ISTR. *Neurology*. 2012 Mar 20;78(12):880-7.

66. Mono ML, Romagna L, Jung S, Arnold M, Galimanis A, Fischer U, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(2):116-22.

67. Vora NA, Shook SJ, Schumacher HC, Tievsky AL, Albers GW, Wechsler LR, et al. A 5-item scale to predict stroke outcome after cortical middle cerebral artery territory infarction: validation from results of the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):645-9.

68. Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabin J. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):151-6.

69. Cohen JE, Gomori JM, Leker RR, Moscovici S, Ramirez-Denoriega F, Itshayek E. Recanalization with stent-based mechanical thrombectomy in anterior circulation major ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2012 Jan;19(1):39-43.
70. Park H, Hwang GJ, Jin SC, Jung CK, Bang JS, Han MK, et al. A retrieval thrombectomy technique with the Solitaire stent in a large cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Aug;153(8):1625-31.
71. Soize S, Barbe C, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Pierot L. Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever. *Neuroradiology*. 2013 Aug;55(8):977-87.
72. Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular treatment of acute intracerebral artery occlusions with the solitaire stent: single-centre experience with 108 recanalization procedures. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(1):70-7.
73. San Roman L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urra X, et al. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1657-9.
74. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, Fischer U, Mono ML, Weck A, et al. Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1269-73.

AUTEUR : Nom : DEFASQUE

Prénom : BENJAMIN

Date de Soutenance : Mardi 10 juin à 18H00

Titre de la Thèse : *Evaluation de la thrombectomie mécanique dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de la circulation antérieure, au CHRU de Lille*

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Neuroradiologie

DES + spécialité : Radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral - Traitement endovasculaire - Thrombectomie mécanique - Stent-retriever - Solitaire FR - Facteurs pronostiques

Résumé :

Titre de la thèse : *Evaluation de la thrombectomie mécanique dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de la circulation antérieure, au CHRU de Lille*

Contexte : La thrombectomie mécanique apparaît comme une approche thérapeutique prometteuse dans le traitement de l'infarctus cérébral. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la faisabilité et les résultats cliniques et angiographiques de la thrombectomie mécanique sous sédation consciente, ainsi que d'identifier les principaux facteurs prédictifs de l'évolution clinique des patients.

Méthode : Ont été inclus prospectivement les patients pris en charge pour un AVC ischémique de la circulation antérieure (AVC <4h30 ou AVC du réveil sans anomalie de signal FLAIR) traités par voie endovasculaire entre janvier 2011 et octobre 2013. Tous ont bénéficié d'une évaluation clinique (calculs du NIHSS à H0, mRS à M3 et recueil des données démographiques) ainsi que d'une IRM à H0 et H24 (détermination du volume lésionnel initial, final, du score ASPECT, de la longueur du thrombus, du Clot Burden Score, des complications hémorragiques). Tous les patients ont bénéficié d'une thrombectomie mécanique de l'occlusion intracrânienne par stent-retriever, sous diazanalgésie. Le traitement de l'occlusion carotidienne (occlusion en tandem ACI-M1) reposait sur l'abstention (polygone efficace ou échec de recanalisation de M1) ou l'angioplastie +/- stenting.

L'évolution favorable à M3 était définie comme un mRS ≤ 2 ou identique au mRS pré-AVC.

Résultats : Quarante-cinq patients ont été inclus (âge médian 61 ans, 28 hommes, NIHSS médian 18), 16 avaient une occlusion en tandem ACI-M1, 2 une occlusion du T carotidien et 27 une occlusion isolée de M1. Trente-cinq patients (78%) ont bénéficié d'une thrombolyse intraveineuse.

L'efficacité angiographique (TICI $\geq 2b$) a été obtenue pour 69% des patients et l'évolution à M3 a été favorable chez 21 patients (47%). Deux patients ont présenté une complication hémorragique symptomatique (ECASS II) et 2 patients sont décédés (4%).

Le score NIHSS initial ($p=0,001$), l'association à une thrombolyse IV ($p=0,011$), la recanalisation intracrânienne (TICI 2b/3, $p=0,0034$) et la durée de la procédure endovasculaire ($p=0,03$) étaient prédictifs d'une évolution clinique favorable à 3 mois.

Conclusion : La thrombectomie mécanique est réalisable sous sédation consciente dans de bonnes conditions de sécurité, ses résultats cliniques sont prometteurs et devraient encore s'améliorer grâce à l'identification des principaux facteurs pronostiques de l'évolution clinique.

Composition du Jury :

Président : Pr. Pruvo

Assesseurs : Pr. Leys, Pr. Leclerc, Dr. Hénon, Dr Aguetzaz (Directeur de thèse)