

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Sécurité d'emploi et évolution clinique des patients traités par thrombectomie
mécanique pour un infarctus cérébral aigu secondaire à une dissection carotidienne.**

Présentée et soutenue le 24 juin 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche
par Arnaud KARAM

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Jean-Pierre PRUVO*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Didier LEYS*

Monsieur le Professeur *Xavier LECLERC*

Madame le Docteur *Hilde HENON*

Directeur de thèse :

Madame le Docteur *Barbara CASOLLA*

Profil de sécurité et pronostic des patients traités par thrombectomie mécanique pour un infarctus cérébral aigu en lien avec une dissection carotidienne.

Résumé

Contexte : Chez les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une dissection carotidienne (CAD), le bénéfice clinique de la thrombectomie mécanique (MT) est incertain. L'objectif de notre étude était d'évaluer le profil de sécurité et le pronostic des patients présentant un infarctus cérébral aigu de circulation antérieure secondaire à une dissection carotidienne traités par TM pour une occlusion vasculaire proximale (LVO).

Méthode : Les patients présentant un infarctus cérébral aigu de circulation antérieure associée à une LVO traités par MT entre 2015 et 2020 au CHRU de Lille, sans handicap fonctionnel pré existant, ont été inclus consécutivement. Nous avons comparé le profil de sécurité et le pronostic clinique après MT (incluant le succès angiographique intracrânien [cotée sur le score *Thrombolysis in cerebral infarction* modifié (mTICI)] et de l'artère carotide interne) et le pronostic fonctionnel favorable à 3 mois [défini par un *modified Rankin scale* (mRS) ≤ 2] des patients présentant un infarctus cérébral aigu en lien avec une CAD avec les patients présentant un infarctus cérébral d'autre étiologie.

Résultats : Parmi les 909 patients inclus, les 49 patients traités par MT pour un infarctus cérébral aigu en lien avec une CAD ont été appariés à 136 patients présentant un infarctus cérébral d'autre étiologie. La fréquence des complications de procédure (OR 1.25, IC95% 0.36 à 4.32), des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (OR 0.73 IC95% 0.19 à 2.79) et le taux de mortalité à 3 mois (OR 0.35 IC95 % 0.08 à 1.62) étaient similaires entre les patients présentant un infarctus cérébral par CAD et les patients appariés. A la fin de la MT, les taux de mTICI $\geq 2b$ (OR 0.68 IC95 % 0.28 à 1.64, $p=0.39$) et de pronostic fonctionnel favorable (OR 1.21, IC95% 0.63 à 2.37, $p=0.55$) étaient comparables entre les patients traités pour un infarctus cérébral secondaire à une CAD et ceux traités pour un infarctus cérébral d'autre étiologie. Parmi les patients présentant un infarctus cérébral aigu secondaire à une CAD, le succès de recanalisation intra crânienne était statistiquement associé à un pronostic fonctionnel favorable à 3 mois (70.9 % chez les patients avec un mTICI 2b/2c/3 et une artère carotide interne (ICA) perméable contre 55.6% chez les patients avec un mTICI 2b/2c/3 et une ICA occluse après MT et 11.1% chez les patients avec un mTICI 0/1/2a avec ou sans occlusion carotidienne ; $p=0.006$ pour la différence entre les trois groupes).

Conclusion : Le profil de sécurité ainsi que le pronostic des patients traités par TM pour un infarctus cérébral en lien avec une CAD ne diffère pas des patients dont l'infarctus est d'étiologie différente. La recanalisation intra crânienne et extra crânienne semble être associée à une amélioration du pronostic fonctionnel.

Introduction

La dissection artérielle cervicale est une pathologie relativement rare, qui explique environ 2% des infarctus cérébraux dans la population générale (1). Cependant, elle explique jusqu'à 10 à 25 % des infarctus cérébraux en dessous de 50 ans (2–4). Dans à peu près 30% des cas, les infarctus cérébraux secondaire à une dissection de l'artère carotide (CAD) sont associés à une occlusion artérielle proximale, qu'elle soit intra ou extra crânienne (5,6). La thrombolyse intra veineuse (IVT) est réputée sûre dans les infarctus cérébraux quel que soit leur étiologie, mais son efficacité pour améliorer le pronostic des patients présentant une dissection carotidienne reste incertaine (7,8). De plus, chez les patients présentant une occlusion artérielle proximale (LVO), la fréquence de recanalisation après IVT est faible et la thrombectomie mécanique (MT) est le traitement le plus efficace (9,10). Quelques données observationnelles suggèrent que la MT présente un profil de sécurité satisfaisant dans les infarctus secondaires aux CAD (11–14). Cependant, les patients présentant une occlusion d'un vaisseau proximal par dissection ont été exclus des études randomisées sur la MT (15), engendrant des incertitudes quant au bénéfice clinique de la MT chez les patients présentant un infarctus cérébral secondaire à une CAD. De plus, la MT pourrait être techniquement difficile chez ces patients, induisant un plus long délai de recanalisation, et pourrait potentiellement augmenter le risque de rupture vasculaire, d'extension de la dissection, ou l'aggravation de la sténose vasculaire (16,17). Par conséquent, les recommandations dans ce sous-groupe de patients sont absentes, induisant des variations marquées dans la pratique clinique.

L'objet de cette étude était d'évaluer le profil de sécurité et le pronostic des patients traités par MT pour un infarctus de circulation antérieure en lien avec une CAD et d'étudier l'association entre recanalisation intracrânienne et extra crânienne sur le pronostic après MT.

Méthode

Study Population

We performed a retrospective analysis of prospectively collected data in the *Lille Reperfusion Registry*, which is an institutional approved, ongoing observational registry at Lille University Hospital (Lille, France). This registry was designed to collect a standardized dataset of all consecutive patients with acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy in the Haut-de-France district. The organization of stroke care in the 16 hospitals of the network has been previously described (18).

Inclusion and exclusion criteria

We included in the study all consecutive patients (no upper age limit) between January 1st, 2015 and January 1st 2020, treated by MT for an acute ischemic stroke due to anterior circulation LVO. Patients with stroke related to an anterior circulation occlusion on pre-treatment non-invasive brain imaging who did not undergo MT because of recanalisation, either spontaneous or after IVT were not included. We also excluded patients undergoing a second thrombectomy due to an acute re-occlusion of the same artery and patients without complete pre-stroke functional independence [*i.e.* pre-stroke modified Rankin scale (mRS) score > 0 (19)]. Patients were divided into groups according to ischemic stroke aetiology, based on TOAST definitions (20). For the aim of the study we included patients with CAD related stroke and we decided to exclude patients with “other defined stroke aetiologies” (TOAST group 3), such as thrombophilia, endocarditis or stroke related to carotid or cardiac surgery, because these underlying conditions could impact themselves clinical outcomes.

Baseline Clinical data

We prospectively collected the following demographic characteristics, ~~and~~ vascular risk factors and medical history components as previously defined (21): age, gender, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking (previous or current), heavy alcohol intake, history of myocardial infarction (MI), previous or current atrial fibrillation (AF) and previous stroke or transient ischemic

attack (TIA). We collected pre-stroke functional status by mRS. We recorded antithrombotic drugs received prior to stroke. We assessed NIHSS measured immediately before MT.

Baseline radiological data

All patients underwent MRI (magnetic resonance imaging) at admission (with fluid attenuation inversion recovery [FLAIR] and gradient echo T2* sequences, b1000 diffusion weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping, and time-of-flight magnetic resonance angiography [TOF]). Those with a contra-indication for MRI underwent a contrast-enhanced CT-scan. All patients underwent follow-up MRI with contrast-enhanced MR angiography (MRA), or CT-CT angiography in case of contra indication, 24 hours after MT or earlier in case of clinical worsening. A senior neuroradiologist analysed all MRI, CT, and DSA (digital subtraction angiography), blinded to clinical data. We assessed DWI-ASPECT score on the last brain imaging performed before MT (22,23). Site of occlusion was determined on pre-treatment DSA and classified as middle cerebral artery (MCA) occlusion, internal carotid artery (ICA) occlusion and MCA occlusion associated to ICA (MCA plus ICA).

Acute treatments

Patients eligible for IVT were treated according to the ESO recommendations (24), with the following modifications: there was no upper age limit and no lower NIHSS. Eligibility criteria for MT were evidence of anterior circulation LVO on TOF sequences at baseline (or on computed tomographic angiography (CTA) in case of contraindication for MRI) and possibility to start MT within 8 hours after stroke recognition. The time window was extended to 24h of last time known normal after the publication of DAWN and DEFUSE-3 trials (25,26). MT was performed by a trained neuroradiologist, as soon as possible either after rt-PA bolus or after imaging in patients with contra-indication for IVT. We recorded: (i) time from symptom recognition to MT; (ii) time from first imaging (last slice) to MT, and (iii) MT procedure duration. For patients with unknown time of stroke symptom onset (*i.e.* wake-up stroke), we recorded the time when the patient was last seen normal and these patients were treated by IVT, MT or

both, if they fulfilled DWI/FLAIR mismatch criterion on MRI at admission (27). Procedure was performed under conscious sedation or general anaesthesia if necessary, by trans-femoral approach or radial approach in case of failure.

If performed, we recorded type of ICA treatment (angioplasty or angioplasty plus with stent deployment) during MT. After MT, all patients were admitted in the stroke unit or intensive care unit and they were treated according to our in-house standard operating procedures (18).

Stroke aetiology

Stroke aetiology was defined according to TOAST classification, after clinical and radiological work-up. CAD related stroke was diagnosed based on evidence of mural hematoma on ipsilateral internal carotid artery, on cervical MRI at first line (24). Ultra-sonography (US) and digital subtraction angiography (DSA) findings, as well as other radiological features were considered confirmative : pseudoaneurysm, long tapering stenosis, intimal flap, double lumen (28). Dissections of common carotid arteries and iatrogenic dissections (*i.e.* complications of endovascular procedures) were not included in the definition of CAD.

Safety outcomes

We recorded the following procedural complications: occurrence of sub-arachnoid haemorrhage due to arterial perforation, clinically significant hematoma at puncture site (requiring blood transfusion or surgical intervention), artery occlusion at puncture site with limb ischemia, carotid-cavernous fistula, device related complication (vasospasm, device detachment/misplacement) and embolization in a new territory.

Intra-cerebral haemorrhages (ICH) were assessed on neuroimaging performed at 24 hours and classified as symptomatic ICH (sICH), haemorrhagic infarction (HI) and parenchymal hematoma (PH), according to ECASS-3 criteria (29).

All-cause mortality rate was evaluated at 3 months.

Clinical outcomes

We defined intracranial angiographic success as mTICI score 2b, 2c or 3. Functional outcome at month-3 was evaluated using the mRS score and we defined a favourable outcome as a mRS ≤ 2 (19).

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means (standard deviation, SD) in case of normal distribution or medians (interquartile range) otherwise. Categorical variables are expressed as numbers (percentage). Normality of distributions was assessed using histograms and the Shapiro-Wilk test.

We assessed the effect of CAD aetiology on safety and clinical outcomes after MT (angiographic success and favourable functional outcome), using logistic regression models and calculated the odds ratio (OR) for CAD aetiology compared to the TOAST subtypes 1,2,4 group as the treatment effect size. In order to reduce the effects of potential confounding factors in the between-group comparisons, we used propensity-score methods (30,31). The propensity score was used to assemble well-balanced groups (propensity score-matched cohort) and a generalized linear mixed model was used to take into account the matched design.

The propensity score was estimated using a non-parsimonious multivariable logistic regression model, with the treatment group as the dependent variable and pre-defined characteristics, including age, NIHSS, DWI-ASPECT, wake-up stroke, IVT, site of occlusion, time from recognition to MT as covariates (listed in table 1). Patients from the CAD group were matched 1:4 (at most) to patients in the TOAST subtypes 1,2,4 group according to propensity score using the greedy nearest neighbour matching algorithm with a calliper width of 0.2 SD of logit of propensity score (31,32). To evaluate bias reduction using the propensity score matching method, absolute standardized differences (ASD) were calculated (31).

Finally, impact of intracranial angiographic success (mTICI 2b/2c/3 vs mTICI <2b) and the impact of intracranial angiographic success plus ICA angiographic permeability (mTICI <2b vs mTICI 2b/2c/3 with

ICA occlusion vs mTICI 2b/2c/3 with ICA permeability) on favourable outcome were analysed in CAD group using chi-square (or Fisher exact) tests.

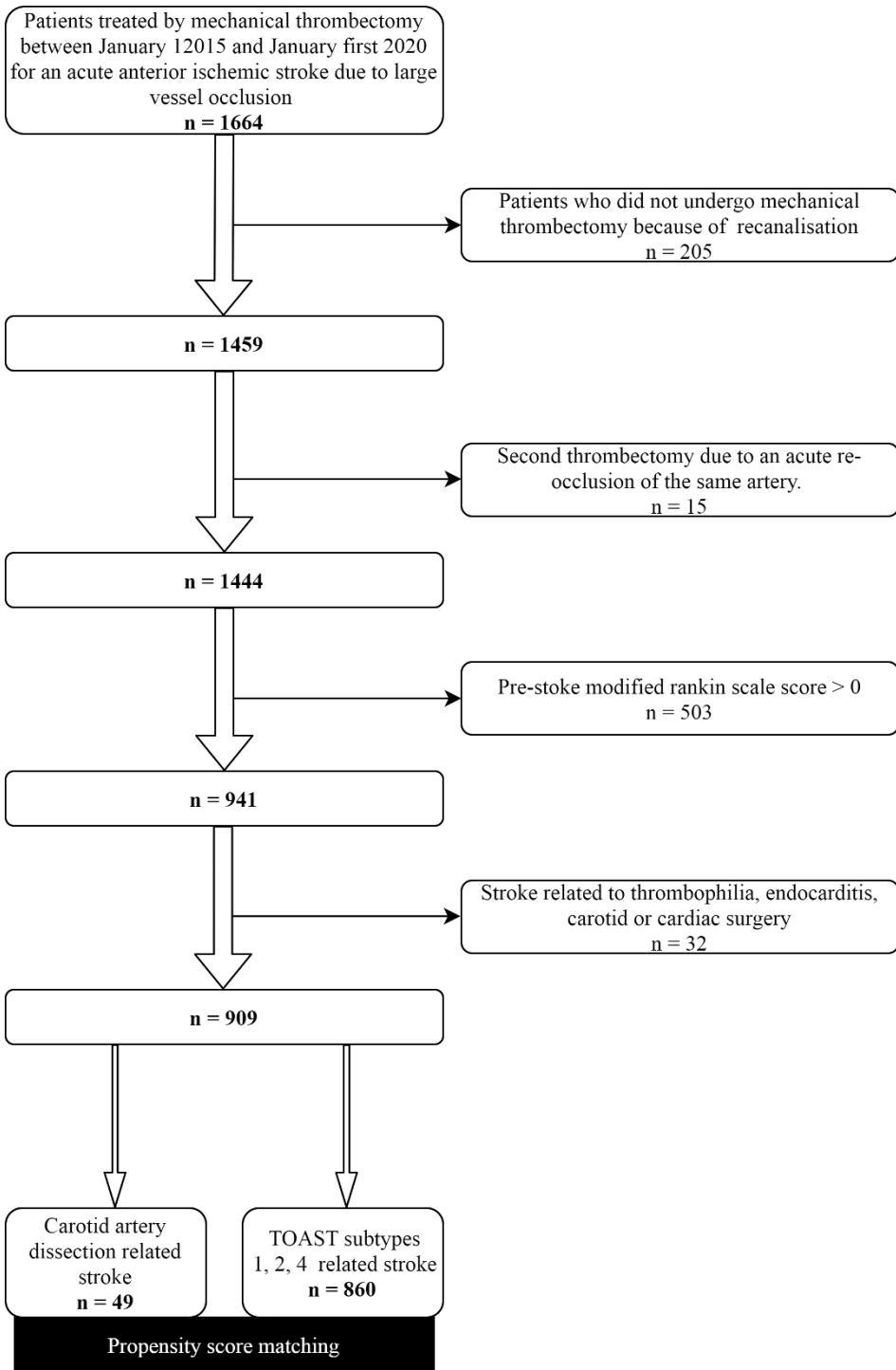
Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Data were analysed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Study population

During the study period, 1459 patients with acute ischemic stroke due to LVO were consecutively treated by MT. Of these, 15 (1%) MT were performed for an acute re-occlusion of the same artery and were excluded from the analysis. We excluded 503 (35%) patients without complete pre-stroke functional independence, resulting in a population of 941 patients. Thirty-two patients had a stroke related to thrombophilia, endocarditis, carotid or cardiac surgery and were excluded. Our study population consisted of 909 patients. Among them, 49 patients had a stroke related to CAD and 860 patients to other TOAST subtypes 1,2,4 (155 large artery atherosclerosis, 375 cardioembolic, 330 undetermined aetiology). The flow chart of the study population is shown in Figure 1.

Figure 1. Flow chart of the study population.



Baseline characteristics of the overall 909 patients, are described in table 1s (supplemental material). Forty-nine patients with CAD related stroke were matched with 136 patients. Results of propensity score matching analysis on pre-defined baseline characteristics are shown in table 1.

After propensity score analysis, difference of age between the two groups was reduced (ASD from 159 % to 44.7%, with final median age of 51 years in patients with CAD vs. 55 years in patients with TOAST 1, 2, 4 aetiologies). Propensity score also reduced differences of site of vessel occlusions, with ASD from 159% before propensity analysis to 38.3 % after the analysis. Time from symptoms recognition to MT was shorter in CAD related stroke patients (236 vs 268 minutes, ASD=20.6%) than in matched patients. All the other pre-specified variables included in the propensity score were similar in the two groups (NIHSS, DWI-ASPECT, rates of wake-up stroke and IVT).

Univariate analysis on baseline characteristics in patients with CAD aetiology compared to matched patients are described in table 2. The following variables not included in matching analysis were different in the two groups: diabetes mellitus (0% in CAD related stroke patients vs 12.5%, ASD=53.4%), smoking (30.6% vs 66.2%, ASD=76.2%) heavy alcohol intake (6.1% vs 19.1%, ASD=39.9%) and history of previous or current AF (0% vs 18.4 %, ASD = 67.1%).

Table 1. Pre-defined baseline characteristics before and after propensity-score matching

	Before Propensity Score-Matching			After Propensity Score-Matching		
	CAD related stroke patients (n=49)	TOAST 1,2,4 related stroke patients (n=860)	ASD (%)	CAD related stroke patients (n=49)	Matched patients (n=136)	ASD (%)
Age, years	51.0 (46.0 to 54.0)	69.0 (58.0 to 78.0)	159	51.0 (46.0 to 54.0)	55.0 (48.5 to 61.0)	44.7
NIHSS before MT	18 (16 to 22)	17 (12 to 21)	16.9	18 (16 to 22)	18 (13 to 22)	5.2
DWI-ASPECTS	6 (6 to 8)	8 (6 to 9)	26.0	6 (6 to 8)	7 (5 to 8)	8.6
Site of occlusion						
MCA	3 (6.1)	557 (64.8)	162	3 (6.1)	13 (9.6)	38.3
ICA	8 (16.3)	10 (1.2)		8 (16.3)	8 (5.9)	
MCA plus ICA	38 (77.6)	293 (34.1)		38 (77.6)	115 (84.6)	
Wake-up stroke	8 (16.3)	207 (24.1)	19.4	8 (16.3)	28 (20.6)	11.0
Time from symptom recognition to MT, min	236 (194 to 307)	249 (193 to 300)	2.5	236 (194 to 307)	268 (206 to 322)	20.6
IVT	40 (81.6)	579 (67.3)	33.3	40 (81.6)	106 (77.9)	9.2

Values are expressed as number (%) or median (IQR), ASD=absolute standardized difference, CAD=Carotid artery dissection, DWI-ASPECTS=Diffusion weighted imaging-Alberta stroke programme early CT score, ICA=internal carotid artery, IVT=intravenous thrombolysis, NIHSS=national institute of health stroke scale, MCA=middle cerebral artery, min=minutes, MT=mechanical thrombectomy, TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Table 2. Univariate analysis of baseline characteristics between carotid artery dissection related strokes and other aetiologies after propensity score matching.

	CAD related strokes patients (N = 49)	Matched patients (N = 136)	ASD (%)
Demographics characteristics			
Age, years	51.0 (46.0 to 54.0)	55 (48.5 to 61.0)	44.7
Gender (men)	38 (77.6)	89 (65.4)	27.1
Vascular risk factors			
Hypertension	13 (26.5)	50 (36.8)	22.1
Diabetes mellitus	0 (0)	17 (12.5)	53.4
Hypercholesterolemia	12 (24.5)	39 (28.7)	9.5
Smoking	15 (30.6)	90 (66.2)	76.2
Heavy alcohol intake	3 (6.1)	26 (19.1)	39.9
Medical history			
History of myocardial infarction	1 (2.0)	7 (5.1)	16.8
Previous or current atrial fibrillation	0 (0)	25 (18.4)	67.1
Previous stroke or TIA	6 (12.2)	10 (7.4)	16.5
Anti-thrombotic drugs prior to stroke			
Anticoagulants	1 (2.0)	6 (4.4)	13.5
Antiplatelets	6 (12.2)	21 (15.4)	9.3
Stroke characteristics			
NIHSS before MT	17.2 (6.6)	17.2 (6.7)	5.2
MRI at admission	47 (95.9)	134 (98.5)	15.9
DWI-ASPECTS	6 (6 to 8)	7 (5 to 8)	8.6
Site of occlusion:			38.3
MCA	3 (6.1)	13 (9.6)	
ICA	8 (16.3)	8 (5.9)	
MCA plus ICA	38 (77.6)	115 (84.6)	
Time from symptom recognition to MT, min	236 (194 to 307)	268 (206 to 322)	20.6
Time from first imaging to MT, min	144 (110; 162)	145.5 (113; 176)	10.8
Wake-up stroke	8 (16.3)	28 (20.6)	11
Time from last seen normal to MT, min	592 (506; 1102)	724 (491; 844)	2.8
Treatments			
IVT	40 (81.6)	106 (77.9)	9.2
MT Procedure time, min	43 (27; 59)	39 (23; 62)	12.8

Values are expressed as number (%) or median (IQR). ASD=absolute standardized difference, CAD=Carotid artery dissection, DWI-ASPECTS=Diffusion weighted imaging-Alberta stroke programme early CT score, ICA=internal carotid artery, IQR=Interquartile range IVT=intravenous thrombolysis, NIHSS=national institute of health stroke scale, MCA=middle cerebral artery, min=minutes, MT=mechanical thrombectomy.

MT safety in patients with CAD related stroke

Results of safety outcomes in patients with CAD related stroke and matched controls are shown in table 3. Procedural complications, ICH and mortality rates were similar in patients with CAD related stroke compared to matched patients. In patients with CAD related stroke, procedural complications consisted in 1 groin puncture hematoma, 1 carotido-cavernous fistula, 1 intracranial perforation requiring coiling of M2 segment of MCA.

Table 3. Comparison of safety outcomes between carotid artery dissection related strokes and matched patients.

	CAD related stroke patients (N =49)	Matched patients (N = 136)	OR (95%CI)	P Value
Procedural complications	4 (8.2)	9 (6.6)	1.25 (0.36 to 4.32)	0.72
Symptomatic ICH	3 (6.1)	11 (8.1)	0.73 (0.19 to 2.79)	0.65
Haemorrhagic infarction	20 (40.8)	57 (42.2)	0.96 (0.49 to 1.88)	0.90
Parenchymal hematoma	5 (10.2)	22 (16.3)	0.59 (0.21 to 1.66)	0.31
Death	2 (4.1)	15 (11.0)	0.35 (0.08 to 1.62)	0.18

Values are expressed as number (%), CAD=Carotid artery dissection, ICH= intracerebral haemorrhage,

Haemorrhagic infarction = HI1 + HI2, Parenchymal hematoma = PH1 + PH2.

Clinical outcomes in patients with CAD related stroke

Clinical outcomes of patients with CAD related stroke and matched patients are reported in Table 4. Intracranial angiographic success and favourable functional outcomes rates were similar in the two groups.

Table 4. Comparison of clinical outcome between cervical artery dissection stroke aetiology and matched patients.

	CAD related stroke patients (N =49)	Matched patients (N = 136)	OR (95%CI)	P Value
Intracranial angiographic success	40 (81.6)	118 (86.8)	0.68 (0.28 to 1.64)	0.39
Favourable functional outcome	28 (57.1)	71 (52.2)	1.21 (0.63 to 2.37)	0.55

Values are expressed as number (%), CAD=Carotid artery dissection, mRS=modified Rankin score, Favourable outcome = modified Rankin scale ≤ 2 at 3 months, Angiographic success = mTICI 2b/2c/3.

Impact of angiographic success after MT on functional outcome in CAD related stroke patients

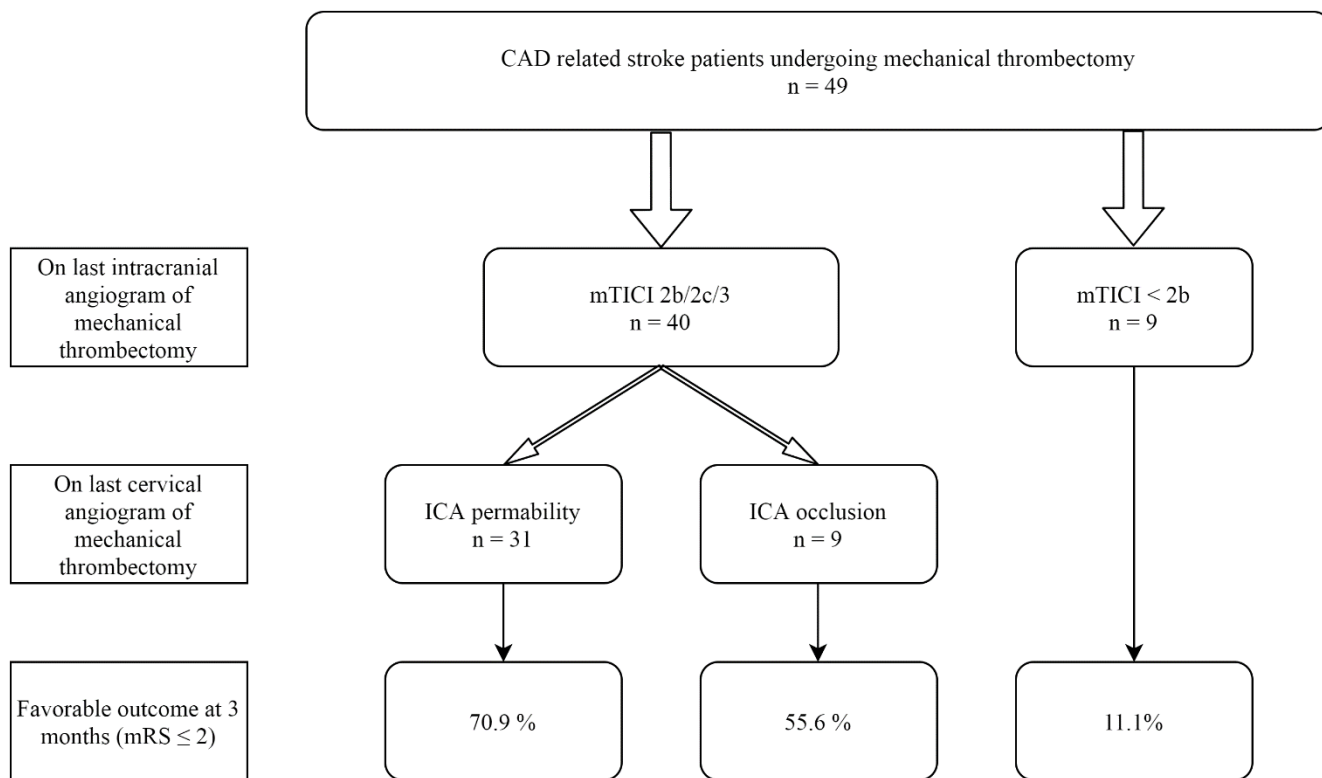
Among 49 CAD related stroke patients, 3 had an isolated MCA occlusion, 8 an isolated ICA occlusion and 38 patients had an ICA plus MCA occlusion.

At the end of MT, a mTICI 2b/2c/3 was observed in 40/49 (81.6%) patients. The likelihood of favourable outcome at 3 months was significantly higher in this subgroup of patients compared to patients with a mTICI 0/1/2a (67.5% vs 11.1%, $p = 0.0029$).

Among 46 patients with ICA occlusion, 9/46 (19.6%) were treated with angioplasty and 2/46 (4.3%) with angioplasty plus stent deployment; no specific treatment of ICA occlusion was performed in 35/46 (76.1%). At the end of MT, ICA was occluded in 16/46 (34.8 %) patients.

Rate of favourable functional outcomes at 3 months according to intracranial angiographic success and ICA permeability at the end of MT are shown in figure 2. Among 31 patients with a mTICI 2b/2c/3 and ICA permeability, 22 had a favourable outcome, and in case of mTICI 2b/2c/3 and ICA occlusion 5 patients out of 9 had a favourable outcome. Among the 9 out of 49 (18.4%) patients with a mTICI 0/1/2a with or without ICA occlusion at the end of MT, only one had a favourable outcome, resulting in significantly lower rate of favourable outcome (11.1%, $p=0.006$ for differences between the three groups).

Figure 2. Impact of MCA and ICA permeability at the end of mechanical thrombectomy in carotid artery dissection related stroke patients treated by mechanical thrombectomy.



CAD= carotid artery dissection; mTICI= modified thrombolysis in cerebral infarction score; ICA= Internal carotid artery; mRS= modified Rankin scale.

Discussion

Dans cette étude nous avons montré que : (i) la MT a un profil de sécurité similaire chez les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une CAD et chez les patients appareillés qui présentent un infarctus cérébral secondaire à une autre étiologie, sans différence de fréquence des complications de procédure, sICH ou décès ; (ii) le pronostic après MT est similaire entre les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une CAD et les patients appariés qui présentent un infarctus cérébral d'autre étiologie, (iii) l'observation d'un score mTICI 2b/2c/3 après MT a un impact significatif sur le pronostic chez les patients avec un infarctus cérébral en lien avec une CAD, avec quasiment 7 patients sur 10 éprouvant une évolution favorable contre 1 sur 10 en cas d'échec de recanalisation ; (iv) une évolution favorable était plus fréquente chez les patients ayant une perméabilité de la MCA et de l'ICA à la fin de la MT comparé aux patients avec une seulement une MCA perméable.

Dans notre population de patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une CAD, la fréquence des complications de procédure, la fréquence des sICH et la mortalité étaient similaires aux patients appariés. Ces résultats sont en accord avec les données issues d'études rétrospectives et avec les résultats d'une méta-analyse récente étudiant le traitement des infarctus cérébraux en lien avec une CAD par MT(11,13,33). Comme attendu, dans notre cohorte de patients présentant un infarctus cérébral secondaire à une CAD, la mortalité était plus faible que dans les études randomisées (4.1% vs 15.3%) (10) , probablement car les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une CAD sont plus jeunes et ont moins de comorbidités(34). En effet, malgré l'appariement par score de propension sur les variables prédéfinies, incluant l'âge, notre population CAD restait différente des patients appariés sur certaines variables démographiques, certains facteurs de risque et antécédents médicaux.

Dans notre étude, la proportion de patient éprouvant une évolution favorable après MT n'était pas différente entre les patients avec un infarctus cérébral secondaire à une CAD et les patients appareillés (57% vs 52 %). Ce résultat est concordant avec d'autres études rétrospectives étudiant la MT chez les

patients avec un infarctus cérébral secondaire à une CAD (13,14,33,35) et il est meilleur que les résultats des études randomisées sur la MT(15,36–38). Les CAD sont souvent décrites comme une affection de pronostic favorable (39–41), cependant, chez les patients présentant un infarctus secondaire a une LVO de mécanisme CAD, le pronostic est significativement moins bon (8,40,42).

Chez les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une CAD, un score mTICI 2b/2c/3 après MT était statistiquement associé à une augmentation de la proportion des patients ayant un pronostic favorable à 3 mois, suggérant que ; comme cela a été décrit chez les patients souffrant d'un infarctus cérébral d'autre étiologie, la recanalisation intracrânienne améliore le pronostic chez les patients ayant un infarctus cérébral en lien avec une CAD. Comme nous l'attendions, le site d'occlusion dans notre cohorte de patients avec un infarctus cérébral secondaire à une CAD était différent des patients appariés, avec une fréquence plus importante des occlusions d'ICA isolée, et des occlusions de la MCA associée à l'ICA. Des études précédentes ont montré que les procédures de recanalisation de l'ICA, comme l'angioplastie, avec ou sans déploiement de stent, sont réalisables chez les patients avec une CAD(17). Cependant, à ce jour, l'éventuel amélioration du pronostic par traitement mécanique d'une occlusion de l'ICA (isolée ou associée a une occlusion de la MCA) chez les patients présentant un infarctus cérébral secondaire à une CAD n'est pas connue. Dans l'étude réalisée par les investigateurs du registre TITAN, décrivant 65 patients traités par MT pour un infarctus cérébral secondaire à une CAD avec un occlusion de l'ICA et de la MCA, la proportion de patient traités par déploiement de stent dans l'ICA était plus élevée (55% des patients contre 4.3% dans notre étude), cependant le pronostic n'était pas différent ; la proportion de patients avec une ICA perméable en fin de MT n'était pas donnée(13). Dans notre étude les patients avec perméabilité de l'ICA et de la MCA à la fin de la MT avaient le plus de chance d'éprouver une évolution favorable a 3 mois (70.9%). Ces résultats suggèrent qu'au-delà de la recanalisation de la MCA, la perméabilité de l'ICA peut avoir un impact pronostic. D'autres recherches sont nécessaires pour évaluer cette hypothèse.

Les forces principales de notre étude sont : le recueil rigoureux et prospectif des données, la définition précise de la CAD, reposant sur la mise en évidence d'un hémato-me de paroi en IRM, et l'évaluation

systematique de la perméabilité de l'ICA a la fin de la MT. Notre étude présente aussi plusieurs limitations, qui doivent être connues. Premièrement, les données ont été collectées prospectivement, mais l'étude est monocentrique et rétrospective, de plus nous n'avons pas collecté les données des patients présentant un infarctus cérébral secondaire à une CAD non traités par MT. Néanmoins, les patients présentant un échec de recanalisation intracrânienne peuvent être considérés comme des patients contrôles pour ceux qui présentent un succès angiographique intracrânien. De plus, étant donné la taille limitée de la population, les sous groupes d'analyse sont petits. Nous sommes aussi conscient qu'après l'appariement par score de propension, même si les différences concernant les caractéristiques initiales entre les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une CAD et les patients dont l'infarctus cérébral est d'une autre étiologie ont été largement réduites, elles n'ont pas été complètement effacées, en particulier concernant les facteurs de risque vasculaires, l'âge et le site d'occlusion(2,12,34).

Conclusion

Le profil de sécurité et le pronostic après MT des patients présentant un infarctus cérébral secondaire à une CAD sont similaires à ceux des patients appariés qui présentent un infarctus cérébral d'autre étiologie. Les recanalisation intracrânienne et extra crânienne semble être associée à une amélioration du pronostic ; d'autres études sont nécessaires chez les patients présentant un infarctus secondaire à une CAD.

Références :

1. DeBette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *The Lancet Neurology*. 2009 Jul;8(7):668–78.
2. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F, Sekoranja L, et al. Intravenous Thrombolysis in Stroke Attributable to Cervical Artery Dissection. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3772–6.
3. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. CME Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. :9.
4. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013 Jul.
5. DeBette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, Kloss M, Engelter S, Metso T, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: The CADISP Study. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1174–81.
6. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of Ischemic Infarct in Spontaneous Carotid Dissection. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):482–5.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2014 Nov;384(9958):1929–35.
8. Lin J, Sun Y, Zhao S, Xu J, Zhao C. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):272–9.
9. Tsiavgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, Köhrmann M, Varelas P, Magoufis G, et al. Successful Reperfusion With Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusions. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):232–5.
10. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10029):1723–31.
11. Lin J, Liang Y, Lin J. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Jul 18; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09474-y>
12. Compagne KCJ, Goldhoorn RB, Uyttenboogaart M, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, van Doormaal PJ, et al. Acute Endovascular Treatment of Patients With Ischemic Stroke From Intracranial Large Vessel Occlusion and Extracranial Carotid Dissection. *Front Neurol*. 2019 Feb 19;10:102.
13. Gory B, Piotin M, Haussen DC, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, et al. Thrombectomy in Acute Stroke With Tandem Occlusions From Dissection Versus Atherosclerotic Cause. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3145–8.
14. Li S, Zi W, Chen J, Zhang S, Bai Y, Guo Y, et al. Feasibility of Thrombectomy in Treating Acute Ischemic Stroke Because of Cervical Artery Dissection. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):3075–7.

15. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.
16. Kurre W, Bansemir K, Aguilar Pérez M, Martinez Moreno R, Schmid E, Bätzner H, et al. Endovascular treatment of acute internal carotid artery dissections: technical considerations, clinical and angiographic outcome. *Neuroradiology*. 2016 Dec;58(12):1167–79.
17. Xianjun H, Zhiming Z. A Systematic Review of Endovascular Management of Internal Carotid Artery Dissections. *Intervent Neurol*. 2012;1(3–4):164–70.
18. Leys D, Dequatre-Ponchelle N, Ferrigno M, Henon H, Mounier-Vehier F, Moulin S, et al. Access to mechanical thrombectomy for cerebral ischaemia: A population-based study in the North-of-France. *Revue Neurologique*. 2019 Oct;175(9):519–27.
19. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. :4.
20. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
21. Ducroquet A, Leys D, Saabi AA, Richard F, Cordonnier C, Girot M, et al. Influence of Chronic Ethanol Consumption on the Neurological Severity in Patients With Acute Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2013 Aug 1;44(8):2324–6.
22. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. 2000 May;355(9216):1670–4.
23. Barber PA. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005 Nov 1;76(11):1528–33.
24. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507.
25. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
26. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11–21.
27. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611–22.
28. Debette S, Metso TM, Pezzini A, Engelter ST, Leys D, Lyrer P, et al. *CADISP-Genetics* : An International Project Searching for Genetic Risk Factors of Cervical Artery Dissections. *International Journal of Stroke*. 2009 Jun;4(3):224–30.
29. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos 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.

30. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011 May 31;46(3):399–424.
31. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statist Med*. 2009 Nov 10;28(25):3083–107.
32. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Statist Med*. 2014 Mar 15;33(6):1057–69.
33. Marnat G, Mourand I, Eker O, Machi P, Arquizan C, Riquelme C, et al. Endovascular Management of Tandem Occlusion Stroke Related to Internal Carotid Artery Dissection Using a Distal to Proximal Approach: Insight from the RECOST Study. *American Journal of Neuroradiology*. 2016 Jul 1;37(7):1281–8.
34. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, et al. Association of Vascular Risk Factors With Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke in Young Adults. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1537–44.
35. Marnat G, Bühlmann M, Eker OF, Gralla J, Machi P, Fischer U, et al. Multicentric Experience in Distal-to-Proximal Revascularization of Tandem Occlusion Stroke Related to Internal Carotid Artery Dissection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jun;39(6):1093–9.
36. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11–20.
37. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.
38. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
39. Schievink WI. Spontaneous Dissection of the Carotid and Vertebral Arteries. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):898–906.
40. Traenka C, Grond-Ginsbach C, Goeggel Simonetti B, Metso TM, Debette S, Pezzini A, et al. Artery occlusion independently predicts unfavorable outcome in cervical artery dissection. *Neurology*. 2020 Jan 14;94(2):e170–80.
41. Touze E, Gauvrit J-Y, Moulin T, Meder J-F, Bracard S, Mas J-L. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: A multicenter study. *Neurology*. 2003 Nov 25;61(10):1347–51.
42. Dziewas R, Konrad C, Dräger B, Evers S, Besselmann M, Lüdemann P, et al. Cervical artery dissection?clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *Journal of Neurology*. 2003 Oct 1;250(10):1179–84.

Supplemental material

Table 1s. Baseline characteristics of the overall study population

	Overall (N = 909)
Demographics characteristics	
Age, years	68 (56 to 77)
Gender (men)	469 (51.6)
Vascular risk factors	
Hypertension	537 (59.1)
Diabetes mellitus	157 (17.3)
Hypercholesterolemia	370 (40.7)
Smoking	368 (40.5)
Heavy alcohol intake	119 (13.1)
Medical history	
History of myocardial infarction	86 (9.5)
Previous or current atrial fibrillation	299 (32.9)
Previous stroke or TIA	125 (13.8)
Anti-thrombotic drugs prior to stroke:	
Anticoagulants	129 (14.2)
Antiplatelets	215 (23.7)
Stroke characteristics	
NIHSS before MT	17 (12 to 21)
MRI at admission	865 (95.2)
DWI-ASPECTS	8 (6 to 9)
Site of occlusion	
MCA	560 (61.6)
ICA	18 (2)
MCA plus ICA	331 (36.4)
Time from symptom recognition to MT, min	249 (193 to 301)
Time from first imaging to MT, minutes	135 (89 to 168)
Wake-up stroke	215 (23.7)
Time from last seen normal to MT, min	633 (446 to 809)
Treatment	
IVT	619 (68.1)
MT procedure time, min	33 (20 to 52)

Values are expressed as number (%) or median (IQR). CAD=Carotid artery dissection, DWI-ASPECTS=Diffusion weighted imaging-Alberta stroke programme early CT score, ICA=internal carotid artery, IVT=intravenous thrombolysis, NIHSS=national institute of health stroke scale, MCA=middle cerebral artery, min=minutes, MT=mechanical thrombectomy.

AUTEUR : Nom : KARAM

Prénom : ARNAUD

Date de soutenance : 24/06/2020

Titre de la thèse : Profil de sécurité et pronostic des patients traités par thrombectomie mécanique pour un infarctus cérébral aigu secondaire à une dissection carotidienne.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *neurologie / neuroradiologie interventionnelle*

DES + spécialité : *Neurologie vasculaire*

Mots-clés : infarctus cérébral, occlusion proximale, thrombectomie mécanique, dissection, artère carotide interne, recanalisation

Résumé :

Contexte : Chez les patients présentant un infarctus cérébral en lien avec une dissection carotidienne (CAD), le bénéfice clinique de la thrombectomie mécanique (MT) est incertain. L'objectif de notre étude était d'évaluer le profil de sécurité et le pronostic des patients présentant un infarctus cérébral aigu de circulation antérieure secondaire à une dissection carotidienne traités par TM pour une occlusion vasculaire proximale (LVO). **Méthode :** Les patients présentant un infarctus cérébral aigu de circulation antérieure associée à une LVO traités par MT entre 2015 et 2020 au CHRU de Lille, sans handicap fonctionnel pré existant, ont été inclus consécutivement. Nous avons comparé le profil de sécurité et le pronostic clinique après MT (incluant le succès angiographique intracrânien [cotée sur le score *Thrombolysis in cerebral infarction* modifié(mTICI)] et de l'artère carotide interne) et le pronostic fonctionnel favorable à 3 mois [défini par un *modified Rankin scale* (mRS) ≤ 2] des patients présentant un infarctus cérébral aigu en lien avec une CAD avec les patients présentant un infarctus cérébral d'autre étiologie. **Résultats :** Parmi les 909 patients inclus, les 49 patients traités par MT pour un infarctus cérébral aigu en lien avec une CAD ont été appariés à 136 patients présentant un infarctus cérébral d'autre étiologie. La fréquence des complications de procédure (OR 1.25, IC95% 0.36 à 4.32), des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (OR 0.73 IC95% 0.19 à 2.79) et le taux de mortalité à 3 mois (OR 0.35 IC95 % 0.08 à 1.62) étaient similaires entre les patients présentant un infarctus cérébral par CAD et les patients appariés. A la fin de la MT, les taux de mTICI $\geq 2b$ (OR 0.68 IC95 % 0.28 à 1.64, $p=0.39$) et de pronostic fonctionnel favorable (OR 1.21, IC95% 0.63 à 2.37, $p=0.55$) étaient comparables entre les patients traités pour un infarctus cérébral secondaire à une CAD et ceux traités pour un infarctus cérébral d'autre étiologie. Parmi les patients présentant un infarctus cérébral aigu secondaire à une CAD, le succès de recanalisation intra crânienne était statistiquement associé à un pronostic fonctionnel favorable à 3 mois (70.9 % chez les patients avec un mTICI2b/2c/3 et une artère carotide interne (ICA) perméable contre 55.6% chez les patients avec un mTICI 2b/2c/3 et une ICA occluse après MT et 11.1% chez les patients avec un mTICI 0/1/2a avec ou sans occlusion carotidienne ; $p=0.006$ pour la différence entre les trois groupes).

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs : Professeur Didier LEYS, Professeur Xavier LECLERC, Docteur Hilde HENON, Docteur Nicolas BRICOUT.

Directeur de thèse : Docteur Barbara CASOLLA

