



**HAL**  
open science

# Thrombectomie mécanique des accidents vasculaires cérébraux ischémiques : l'expérience de l'UNV de CHU de Nice

Gwendoline Romero

► **To cite this version:**

Gwendoline Romero. Thrombectomie mécanique des accidents vasculaires cérébraux ischémiques : l'expérience de l'UNV de CHU de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01643202

**HAL Id: dumas-01643202**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643202>**

Submitted on 21 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE  
En vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le Jeudi 28 septembre 2017

Par

**Gwendoline ROMERO**

Née le 21 décembre 1989 à Marseille

**THROMBECTOMIE MECANIQUE DES ACCIDENTS  
VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES :  
L'EXPERIENCE DE L'UNV DU CHU DE NICE.**

**Devant le jury composé de :**

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS	Président du Jury
Monsieur le Professeur Anthony FAIVRE	Assesseur
Madame de Docteur Nadia LAKSIRI	Assesseur
Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Hélène MAHAGNE	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent SUISSA	Directeur de thèse



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE  
En vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Nice

Le Jeudi 28 septembre 2017

Par

**Gwendoline ROMERO**

Née le 21 décembre 1989 à Marseille

**THROMBECTOMIE MECANIQUE DES ACCIDENTS  
VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES :  
L'EXPERIENCE DE L'UNV DU CHU DE NICE.**

**Devant le jury composé de :**

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS	Président du Jury
Monsieur le Professeur Anthony FAIVRE	Assesseur
Madame de Docteur Nadia LAKSIRI	Assesseur
Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Hélène MAHAGNE	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent SUISSA	Directeur de thèse

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	<b>M. BAQUÉ Patrick</b>
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M. BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. GRIMAUD Dominique	

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDETOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais  
Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)  
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)  
M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)  
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)  
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie ( 45.01)  
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)  
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)  
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
 M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie ( 50.02)  
 M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)  
 M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie ( 42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)  
 Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
 Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne  
 M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
 M. CHEVALLIER Daniel Urologie  
 Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
 M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes  
 M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale  
 M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie  
 M. PICCARD Bertrand Psychiatrie  
 M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

## REMERCIEMENTS

### **A mon directeur de thèse, le Docteur Laurent SUISSA,**

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse. Je te remercie de m'avoir confié ce travail qui je le sais te tenait à cœur et espère avoir été à la hauteur. Merci pour ton implication à chaque instant, pour le temps que tu as passé dans ces chiffres et relectures, pour ta générosité et ta disponibilité, même à distance. Ton dynamisme, ta motivation et ton professionnalisme tout au long de ce projet mais aussi dans ta pratique quotidienne sont pour moi de véritables exemples que j'espère parvenir à suivre. Je suis fier de pouvoir achever ces années d'études sous ton encadrement et de débiter mes premiers pas de médecin à la lumière de ton expérience. Sois assuré de mon humble admiration et de mon sincère respect.

### *Aux membres du jury*

### **A Monsieur le Président du jury, le Professeur Pierre THOMAS,**

Vous proposer de présider le jury du travail clôturant et reflétant mes quatre années d'internat était pour moi une évidence et je suis honorée que vous ayez accepté. Votre bienveillance et votre prévenance à l'égard des internes sont une des bases importantes de votre enseignement. Vous connaissez personnellement chacun d'entre nous et vous efforcez toujours d'appréhender au mieux nos difficultés. Vos petits tours de service hebdomadaires pour prendre des nouvelles de chacun de nous resteront pour moi à jamais gravés ! Je n'oublie pas que vous avez toujours été à l'écoute lors de mes nombreuses sollicitations en tant que représentante des internes. Vos qualités d'orateur et vos discours parsemés d'anecdotes pleines d'humour mêlées à vos innombrables connaissances font de vous enseignant remarquable que je prends toujours un immense plaisir à écouter.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

### **A Madame de Docteur Marie-Hélène MAHAGNE,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail qui n'est autre que le fruit de tout ce que vous avez pu bâtir au cours de ces dernières années et de votre énergie investie dans le développement de la neurologie vasculaire sur Nice. Les deux semestres que j'ai passés au sein de votre service m'ont permis d'apprécier votre exercice passionné de la médecine, votre

immense empathie, ainsi que votre savoir, toujours partagé avec élégance et humilité. C'est un très grand plaisir pour moi de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

**A Monsieur le Professeur Anthony FAIVRE,**

Je vous remercie d'avoir fait le déplacement et d'avoir accepté de juger ce travail que vous connaissez bien puisqu'il est né d'une collaboration étroite entre nos centres. Je suis très honorée de pouvoir bénéficier de votre expertise dans ce domaine et espère que nous aurons encore de nombreux projets communs.

Soyez assuré de ma sincère considération et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Le sujet dont nous traitons ici est au cœur même de votre pratique quotidienne, c'est la raison pour laquelle j'ai sollicité votre critique en tant que membre du jury. C'est un véritable honneur pour moi que vous ayez accepté.

Soyez assuré de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Nadia LAKSIRI,**

Je te remercie également d'avoir accepté de faire le déplacement pour assister à la présentation de mon travail de thèse. Mon escapade marseillaise m'a permis de travailler, bien qu'indirectement, à tes côtés et ce fut un véritable plaisir. Tu as largement participé à ce projet, et ce, toujours avec bonne humeur et enthousiasme. Je suis flattée que tu juges aujourd'hui mon travail et espère que nous aurons de nombreuses autres aventures à partager.

Sois assurée de ma grande considération et de mon sincère respect.

*A toutes les autres personnes sans qui ce travail n'aurait pas été possible :*

A Charline, parce qu'on a partagé la même « galère » ;). C'était un véritable plaisir de travailler avec toi tout au long de ce projet, et ce n'est pas fini ...!!

Au docteurs Emilie Doche, Caroline Rey, Emmanuelle Robinet-Borgomano et Sébastien Gazzola, merci pour votre investissement et votre réactivité.

*A mes maîtres d'internat :*

Au Professeur Christine Lebrun Frenay : Vous êtes pour moi un modèle d'élégance, d'intelligence, et de savoir. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon semestre à l'HDJ. Je n'oublie pas que vous m'avez largement épaulée pour ma première publication, toujours avec un grand professionnalisme. Vous êtes à l'écoute et savez gérer vos équipes avec une grande habileté. Je suis très fière d'avoir pu travailler à vos côtés. Soyez assurée de mon plus profond respect.

Au Docteur Michel Borg : Je vous remercie pour le semestre que j'ai pu passer dans votre service. Il ne s'est jamais passé une visite à vos côtés sans que je ne puisse en ressortir grandie de connaissances. Soyez assuré de ma très grande considération.

Au Professeur Sabrina Sacconi : Je vous remercie pour votre enseignement en pathologie neuromusculaire. Vos connaissances à ce sujet et votre investissement ne peuvent qu'être estimés. Soyez assurée de mon sincère respect.

Au Docteur Caroline Giordana : Tu as largement participé au super souvenir que m'a laissé mon semestre aux « mouvements anormaux ». J'ai trouvé ça tellement agréable d'apprendre auprès d'une personne toujours aussi motivée que toi, toujours avide de nouveaux diagnostics, de petits gestes techniques et de découvertes. J'ai pu passer six mois extrêmement enrichissants grâce à toi dans de vastes domaines de la neurologie, et je t'en remercie.

Ps : J'espère que le poulailler se porte bien ! ;)

Au Docteur Véronique Bourg : Je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de passer de semestre officiel dans ton unité mais cela ne m'a pas empêché d'apprécier tes grandes qualités de neurologues, ton humour et ta franchise. J'admire sincèrement ton travail quotidien en neuro-

oncologie, ta façon d'aborder les patients, ta disponibilité pour les familles ainsi que toutes tes compétences au sein de branches très variées de la neurologie. Sois assurée de ma sincère considération.

Au Docteur Florence Martin : Merci pour votre disponibilité en épileptologie.

Au Docteur Muriel Laffon : Ce fut pour moi un immense de plaisir de passer mon deuxième semestre d'UNV avec toi. Tu m'as énormément appris en neurologie. J'ai également rencontré une personne formidable : sensible, brillante, consciencieuse, disponible et drôle ! Tout ça se ressent dans la prise en charge de tes patients, qui se veut toujours soignée et appliquée. Merci pour tout, je ne te souhaite que du bonheur pour la suite, sincèrement.

PS: J'ai cassé ma super montre Garmin ! ☹

Au Docteur Saskia Bresch : Miss neurologue multi-talents ! J'admire ta polyvalence, ta capacité d'adaptation, tes grandes qualités relationnelles et ta bonne humeur permanente. C'était vraiment très agréable de travailler à tes côtés et je t'en remercie. Tu as l'air d'avoir trouvé ta voie et je t'y souhaite un grand épanouissement.

Au Docteur Mikael Cohen : Merci pour ton enseignement en neurologie inflammatoire. On ne peut qu'admirer tes compétences dans ce domaine mais n'oublions pas tes grandes qualités de pâtissier ;) (HDJ oblige !)

Au Docteur Marie Hélène Soriani : Vous faites preuve d'un grand sens clinique et d'un dévouement quotidien exemplaire envers vos patients. Votre approche médicale, toujours fluide, que vous vous efforcez de mener de façon exhaustive est une chose que j'ai beaucoup apprécié lors de mon semestre en neurologie périphérique.

Au Docteur Angela PUma : Une petite boule d'énergie qu'on ne peut s'empêcher d'apprécier ! Merci pour tout ce que tu m'as appris ! Je sais que j'ai vraiment beaucoup de progrès à faire en EMG ;), mais tu as toujours été patiente. Tu es passionnée et toujours motivée et ça, ça n'a pas de prix.

Au Docteur Matteo Garibaldi : Un grand merci pour ta présence lors de mon dernier semestre niçois. Je partais de loin mais j'ai beaucoup appris en neuromusculaire grâce à toi et tes

connaissances en la matière sont remarquables. On perd un super neurologue ici, mais je te souhaite plein de bonheur pour ton retour en Italie avec ta petite famille.

Au Docteur Sylvain Lachaud : Mon premier chef au CHU, ça, ça ne s'oublie pas ! Merci pour tout ce que tu m'as appris à ce moment là en neurovasculaire. Tu as grandement participé à l'attrait que je peux avoir envers cette sur-spécialité.

Au Docteur Eric Bozzolo : Qu'est ce que j'ai pu apprendre lors de nos gardes !! Tu as toujours réponse à tout, et tout se passe toujours dans la bonne humeur, que demander de plus... ! Même si je sais que tu avais fini par me *blacklister* de ta liste de garde à cause de mon côté « chat noir », je ne t'en veux pas ☺.

Au Docteur Maël Launay : Je n'ai pas eu la chance de passer dans ton service ni paradoxalement de faire beaucoup de gardes à tes côtés mais ce n'est pas pour autant que je n'ai pas su apprécier ta gentillesse, tes très vastes connaissances et tes qualités de grand pédagogue. C'est triste pour nous mais je te souhaite bonne route à toi aussi ☺.

Au Docteur Philippe Gros : Je n'oublierai jamais mon premier semestre de neurologie à Fréjus à vos côtés. Vous avez toujours été un modèle de gentillesse et de bienveillance à mon égard. Il me semble que nos séances d'interprétation d'EEG étaient hier ! Vous m'avez initié à la neurologie et je vous en remercie du fond du cœur. Je vous souhaite de continuer à profiter de votre retraite bien méritée !

Au docteur Jérôme Romero (sans accent !!!) : Et non, nous ne sommes pas de la même famille ! ce n'est pas faute de l'avoir répété pourtant ;). Comment dire... : MERCI pour ce semestre inoubliable. Je ne parle pas seulement des fous rires et de tous les pièges que tu as pu me tendre (#pseudoGillesdelaTourette) mais aussi de tout ce que tu as pu m'apprendre (notamment concernant la neurosarcoïdose :p). Je n'aurais pu rêver mieux comme entrée en la matière. Je sais que toi aussi tu as mis les voiles, alors je te souhaite, toujours du fond du cœur, bon vent !

Au Docteur Christiane Abbyad : C'est dans ton service que mon aventure d'interne a commencé. J'ai vraiment apprécié ta façon d'aborder la MPR, aussi bien que sur le plan médical que sur le plan social et humain. Je me suis vue grandir sous ton aile au fil des mois et cela restera un souvenir impérissable.

Au Professeur Nadine Girard : Je vous remercie de m'avoir accepté à Marseille dans votre service de neuroradiologie et de m'avoir fait confiance. Je me rends compte à quel point c'est une chance pour moi de pouvoir profiter de vos inépuisables connaissances. Ces quelques mois auront été extrêmement enrichissants. Je vous prie de croire en ma sincère reconnaissance et en mon profond respect.

*Aux grands internes devenus chefs :*

A Claire, cette perle rare. Merci pour ton accueil en tant qu'interne et pour ce que la grande neurologue que tu es devenue nous apporte. Ton investissement et ton altruisme sont admirables. Je n'oublierai jamais à quel point tu as pu être présente et solidaire lors des gardes difficiles ou des semaines de service compliquées. Petite dédicace spéciale au chocolat piégé ;) je sais que ça partait d'une bonne intention ! ;)

A Romain, Monsieur potins ! Merci pour ta présence durant tout mon internat. Je te sais épanoui sur Antibes, et j'en suis très heureuse.

A Caro, Madame super blague. Sous tes airs un peu « tête en l'air » se cachent une grande source de connaissances, et d'humour ;).

A Fanny, une chouette rencontre et un grand médecin. Merci pour ces 2 mois partagés aux SI. A ma ptite Chiara ! Qu'elle jolie rencontre ! A nos épopées parisiennes pour le DIU de neurovasc (et ce n'est pas fini... !), à nos 4 mois partagés à l'UNV, aux « plaques dégOUlasses » et aux « A LA FIN » ;). Hâte de travailler avec toi.

*A mes co-internes de neuro <3 :*

Ce fut un véritable plaisir de partager toutes ces années avec vous.

A Vincent, MON co-interne, mon confident de l'hôpital, merci pour le (malheureusement) seul vrai semestre que l'on a passé ensemble. A nos moments de jeunes chefs à venir !

A Lila, ma co-interne de cœur, aux deux magnifiques semestres que j'ai passé grâce à toi et à nos petites attentions de retour de voyage ;). Tu es une icône de classe et une grande neurologue en devenir !

A ma ptite Elise, toujours aussi mimi ! A nos « papotages » que j'aime tant, à ta générosité, à la galère des derniers choix et aux tableaux de garde que je t'ai refileés ^^ . C'est toujours un plaisir de t'avoir à mes côtés. Tu es brillante alors aies confiance en toi ! Je suis tellement triste de ne pas pouvoir être là pour ta thèse ☹ ☹ ☹

Aux plus jeunes : Emilie, Nico, Jeanne et Adrien. Vous avez tous votre petite particularité qui fait que je vous adore. Je sais que la relève est assurée !

*A mes co-internes d'un semestre :*

A Alex. Merci du fond du cœur pour l'aide que tu m'as apportée quand j'étais en retard sur les volumes ! Merci pour ce très agréable semestre à tes côtés, rempli de bonne humeur et de bons moments. Vous vous êtes bien trouvé avec la jolie Lila ☺.

A Yan, ton affection pour la neurologie fait plaisir à voir, merci également pour ta gentillesse et ton investissement durant ce semestre d'UNV.

A Elsa, une belle rencontre. Merci pour ton humour, ta bonne humeur et tes compétences partagées lors de ce semestre en HDJ. A nos collaborations futures.

A Godelieve. Bravo pour avoir survécu à ton semestre de neurologie !^^ Ta gentillesse et ta sensibilité m'ont beaucoup touchée. J'espère que ton retour en génétique se passe comme tu le souhaitais.

A mes premiers co-internes, ceux de Vallauris : A Pierre (pas seulement un co-interne mais surtout un véritable ami), à Virginie, Charline, Andy, Marine et Audrey.

*A mes compatriotes de garde, à toutes les équipes médicales notamment des urgences et de radiologie.*

*A tous(tes) les IDE, AS, et autres équipes paramédicales que j'ai pu côtoyer entre Vallauris, Fréjus, Saint Roch, et Pasteur II :*

Vous êtes le cœur de l'hôpital. Merci pour votre éternelle bienveillance lors des gardes difficiles. Vos compétences m'ont sauvées plus d'une fois ;). C'est un plaisir de travailler à vos côtés. J'ai hâte de vous retrouver.

*A toutes les secrétaires :*

Merci pour votre efficacité et votre soutien. C'est grâce à des personnes comme vous que certains moments difficiles deviennent agréables.

*A mon semestre marseillais :*

S'il y a bien une chose que je ne regrette pas, c'est d'avoir fait cet interCHU !! Merci à tous pour votre accueil. A mes co-internes, tous plus beaux, drôles et brillants les uns que les autres :

A baz, Rob, aux deux Polo(s) et bien sur à la jolie Laurette ☺. J'espère qu'on aura encore pleins de beaux moments à partager !

Merci également aux chefs de neuroradio pour tout ce que vous m'avez appris malgré mon statut de neurologue :p: A Gilles (et nos séances d'interprétation en chanson), A Philippe (Vive le kite et la grimpe ;)), A Antho (on attend toujours notre sortie en bateau :p). Aux docteurs Hervé Brunel et Pierre Lehmann que j'ai moins eu la chance de côtoyer.

A tous les autres internes et radiologues du BMT pour votre accueil.

*A mes Amis,*

A Julie. Toujours ensemble sur les bancs de l'école du CP à la première année de médecine. Tu as toujours été là dans les moments les plus difficiles de la vie. Je regrette que nos emplois du temps nous empêchent désormais de partager plus de choses mais tu restes indéfiniment dans mon cœur. Je suis fière de la personne que tu es devenue.

A Alizée, parce qu'on ne s'est jamais quittées depuis la P2 ! Merci pour tous ces moments inoubliables d'externat et d'amitié. Je suis tellement heureuse de te retrouver ce semestre ! Merci aussi à Yuri, parce que tu rends ma zézette heureuse et parce que c'est toujours un pur plaisir de passer des moments avec toi.

A Célia, pour ta délicatesse et tous ces moments partagés.

*A « The sous-colles » ;) :*

A ma Charlotte. A tous ces moments inoubliables à tes côtés durant l'externat, dans les instants de fête comme dans les révisions ardues de D4. Notre amitié est toujours aussi forte malgré la distance.

A Clément. A ton amitié et ton soutien sans faille surtout durant la D4. A nos épopées en vélo à minuit sur Sakakini en revenant d'hippocrate !!

A votre union, comment rêver mieux que de voir ses deux amis réunis ?! et à la petite Louise belle à croquer !

A Steph. A tous nos moments depuis le « Carabit » jusqu'à présent, c'est toujours un plaisir de te voir. Et à ma magnifique action le jour de ta thèse :p.

*Aux tutorats de P1, et de P2 ! :*

Parcequ'ils m'ont permis de vous rencontrer, Antoine et Arnaud, mes amis malgré la distance, j'aimerais vous voir plus souvent ! ☺

*A ma famille niçoise :*

Peskett, Lolo, Clément, Alexis : Merci pour votre chaleureux accueil que je n'oublierai jamais et surtout, pour m'avoir laissé vous piquer votre Xav ;)

A Gauthier : Merci pour ta patience pour m'apprendre le *waterstart*, il faut que tu vois comme j'ai progressé depuis le Sri Lanka ! A ma jolie Audrey, à nos week-end et vacances inoubliables et tous les autres moments à venir. Et puis je crois qu'on va bientôt faire la fête pour vous ! ;)

A Manue ! Ma compatriote de planche à voile ;) . A nos vacances, à nos instants d'amitié, à votre amour avec le ptit peskett ;)

A Vivien et Chloé : A nos moments d'amitié et au réveillon du jour de l'an 2016 ! (:p)

A Sabou, parce qu'on peut dire qu'on est des « rescapées » de la colloc ! ;) A ta gentillesse, à ta beauté.

Au reste de la « Peskett team » et leur acolyte : A Réda et Maelle, Pedro, Lulu et Jeanne, merci pour votre accueil antillais ; à Margaux, pour ton déhanché en wake qui ne saurait tarder en kite ;) ; à Leslie et Johanna, pour nos soirées de début d'internat trop rares désormais; à Mathilde, pour tes chaleureux accueils parisiens; à Philippe ; et bien sur à Max (et à notre voyage au Brésil imminent ??).

A Alexandra. Je n'oublierai jamais votre accueil à Nico et toi lors de mon arrivée un peu perdue sur Nice! A toutes nos danses endiablées des soirées internats ;)

A Doudou ! Juste parce que tu es Doudou ! Yen a marre de pas te voir assez souvent !

A Rémi et Lucille, mon couple de Lillois adorés ! Vous faites partie de mes magnifiques rencontres Niçoises.

*Au reste des membres de notre bureau d'internat que je n'ai pas déjà cités : A Romain, Flo, Marie et Pauline, pour tous ces moments partagés. A Pascale, notre maman d'internat à tous.*

*A mes copines d'internat devenue de vraies amies :*

A Cécile, Marine, Audrey et Amandine <3. Je suis trop triste que ne ne puissiez pas être là.

*A Lionel, Joël, Ludwig, Romain et tous mes autres camarades de l'internat de l'Archet et de Fréjus.*

*A mes compagnons de grimpe du début d'internat.*

*A ma famille qui m'est si chère,*

A ma sœur, Charlotte, ce petit bout de femme dont je suis si fière. Tu m'as supporté pendant tout mon externat et notamment pendant la D4. Merci pour ton infailible franchise et ton honnêteté (parfois un peu trop prononcée ? :p). Merci de m'avoir soutenu quand il le fallait. Reçois dans ces remerciements mon éternelle reconnaissance et tout mon amour.

A Julien, merci de veiller sur elle et de prendre soin de cette carapace finalement si fragile.

A mes parents. Marie-José et Ludovic Romero. Ma plus grande fierté à ce jour. Vous êtes pour moi de véritables modèles de sincérité, d'intelligence, de confiance, de principes, d'amour, d'humour, et d'élégance aussi. Vous m'avez donné le gout du travail, et de la vie. Votre soutien a toujours été sans faille, si bien qu'il me paraît dérisoire de vous remercier en quelques lignes. Merci aussi pour votre accueil durant ce semestre. C'est une immense chance de pouvoir dire que je passe encore certains de mes plus beaux moments à vos côtés. J'espère que vous pourrez ce soir m'admirer ne serait-ce qu'un dixième de la façon dont je vous admire chaque jour depuis 27 ans.

A mes « petits » cousins que j'aime tant : Camille, Thomas, Pauline et Vincent. Je suis si heureuse que vous soyez là !

A mon oncle Marc, a ma tante Sandra, à mon Parain Jean-François, et à ma tante Sophie : Je sais que vous êtes toujours là pour moi et suis extrêmement touchée par votre présence.

Ps : Sophie, merci pour ta patience lorsque je m'accrochais en pleurs aux grilles du CP... j'ai fait du chemin depuis !!

A ma grand mère, Henriette, parce que tu as toujours été là, fidèle au poste, sans toi rien n'aurait été pareil. Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout le dévouement dont tu as fait preuve depuis toutes ces années.

A ma grand-mère, Régine, pour notre complicité privilégiée. Reçois ici mon amour le plus profond. A Dudu, pour ta gentillesse, ta générosité et ton Humour.

A mon grand-père, Robert, pour ta sensibilité qu'il faut savoir appréhender, mais à ce cœur si grand une fois déchiffré. Merci pour ton amour et pour ta fierté. A Nadine, pour ta douceur et ta gentillesse.

A mon grand-père, Lucien, merci de toujours te tenir au courant de notre petite vie. Je sais que tu n'as pas pu venir mais que tu penses à moi.

A ma famille « adoptive » : Agnès et Michel Carle. Je ne saurai jamais vous remercier assez pour la gentillesse dont vous faites preuve à mon égard. Vous êtes toujours là lorsque j'ai besoin et je vous en suis extrêmement reconnaissante. J'ai tellement de chance ! A Célia, pour ta générosité et tes talents de pâtissière !! Encore merci pour ton accueil toulousain. Je n'oublie pas Fabien, Lyna, et l'heureux événement à venir !!

*A Xavier,*

Comment être brève mais explicite... : Tu es presque à mes yeux ce que le kite l'est aux tiens ;) :

**Une source de bonheur inépuisable.**

Tu as largement participé à ce travail. Aussi bien directement, en mesurant ces innombrables angles et en m'aidant sur le calcul des volumes, sans jamais le moindre signe d'agacement (et pourtant, il y aurait eu de quoi ! ;p), qu'indirectement, en me soutenant et en m'encourageant inlassablement .

Et dire que la rencontre de ma vie ne s'est jouée qu'à un simple « click ». Depuis mon premier pas en terre niçoise jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours été là pour moi, tu m'as toujours épaulée et poussée vers l'avant. Cet internat n'aurait jamais eu la même saveur sans toi. J'admire ton optimisme, ton intelligence, ta générosité, ta délicatesse, ta patience, ton ... en fait, comme tout le monde le sais, j'admire tout ce qui fait que tu es toi ☺ (notamment ton *darkslide* ;)).

*A nos projets, A notre Amour.*

## TABLE DES MATIERES

<b><i>PREMIERE PARTIE (MANUSCRIT EN FRANÇAIS)</i></b> .....	<b>21</b>
INTRODUCTION .....	22
METHODES.....	25
RESULTATS .....	29
DISCUSSION .....	36
CONCLUSION.....	39
REFERENCES .....	40
ANNEXE: Illustration schématique de la pénombre ischémique .....	45
<b><i>TABLE DES ILLUSTRATIONS</i></b> .....	<b>46</b>
<b><i>DEUXIEME PARTIE (RESUME ET MANUSCRIT EN ANGLAIS)</i></b> .....	<b>47</b>
<b><i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i></b> .....	<b>71</b>

***PREMIERE PARTIE***

*Manuscrit en Français*

## INTRODUCTION

La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) constitue un enjeu de santé publique majeur. En effet, il s'agit de la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et de mortalité dans le monde et la troisième cause de mortalité en France ainsi que dans les pays développés. Les AVC ischémiques (AVCI), représentent à eux seuls 70 à 80% de l'ensemble des AVC (1).

Dans les suites de l'occlusion d'une artère à destination cérébrale, il se constitue une zone de nécrose centrale, irréversible, autour de laquelle se développe un territoire d'ischémie réversible appelé pénombre. La pénombre ischémique constitue la cible des traitements de recanalisation actuels. L'objectif étant de désobstruer le vaisseau occlus le plus rapidement possible afin d'éviter la transformation de la zone de pénombre en nécrose (Annexe 1).

En 1995, l'étude Nord-américaine NINDS (2), a permis de révolutionner la prise en charge des AVCI en phase aigüe en démontrant que l'administration d'un activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA), l'Altéplase, à la dose de 0,9mg/kg dans les trois heures suivant l'instauration des symptômes permettait d'améliorer le pronostic des patients à 3 mois avec une sécurité d'emploi démontrée. L'intensité du déficit neurologique des AVC était évaluée grâce au score NIHSS toujours utilisé à l'heure actuelle (*National Institute of Health stroke scale*) (3,4). En 1996, les Etats unis approuvèrent la thrombolyse intra veineuse. Ce n'est qu'en 2002 seulement, qu'une AMM temporaire fut accordée en Europe. La raison de ce retard était liée à la multiplication des essais randomisés sur le sujet dans un contexte de scepticisme sur l'efficacité et la tolérance du traitement. La méta-analyse de la Cochrane database, en faveur de l'utilité du traitement, a finalement permis l'utilisation du traitement en Europe (5). L'obtention de l'AMM définitive a été soumise à deux conditions. La première était la réalisation d'un registre (SITS-MOST) permettant de vérifier la sécurité d'emploi en pratique courante (6). La seconde condition était la réalisation d'un essai randomisé contrôlé, à l'image de l'étude NINDS, dans les 4H30 après le début de la symptomatologie (ECASSIII). En 2008, les résultats positifs de l'étude ECASS III (7) ont permis de remplir les conditions de l'obtention de l'AMM définitive et d'élargir le délai d'administration du rt-PA à 4h30. La thrombolyse intra veineuse était alors indiquée pour des sujets de moins de 80 ans, dans un délai de 4H30 à partir du début des signes cliniques, chez des patients présentant un score NIHSS compris entre

4 et 25 avec une imagerie TDM ou IRM validée. Plus récemment, l'essai IST-3 (8) a encore conforté l'efficacité et la sécurité d'emploi du rt-PA jusqu'à la 6<sup>ème</sup> heure du début des symptômes dans le plus grand essai contre placebo jamais réalisé sur la thrombolyse systémique (n=3035). Cette étude a également permis, par le grand nombre d'octogénaires inclus, de conforter la persistance d'un bénéfice sans sur-risque hémorragique dans cette population de sujets âgés. Ces résultats, confirmés dans des méta-analyses (9,10) montraient que plus tôt le rt-PA était administré, meilleur était le résultat fonctionnel à 3 mois. Jusqu'alors, le traitement *gold standard* en phase aiguë d'un infarctus cérébral, quel que soit le site d'occlusion, était donc la réalisation d'une thrombolyse systémique par Alteplase dans les 4h30 suivant le début des symptômes.

Une des faiblesses du traitement systémique réside en sa moindre efficacité dans la recanalisation des gros troncs vasculaires (occlusions proximales) (11,12). On entend par occlusion proximale principalement les occlusions concernant les artères carotides internes (ACI), le segment M1 de l'artère cérébrale moyenne (ACM) et le tronc basilaire. C'est dans ce contexte que s'est développée une approche mécanique (endovasculaire) pour la recanalisation artérielle qui a donné lieu, en 2013, à la publication d'essais contrôlés randomisés (ECR) tels qu'IMS III, Synthesis et MR RESCUE dans le *New England Journal of Medicine* (13–15). Ces premières études ont toutes échouées dans la démonstration de la supériorité du traitement combiné comparativement à la thrombolyse seule. Elles ont également mis en évidence un paradoxe entre les taux de recanalisation des occlusions proximales et le résultat clinique. En effet, malgré les bons résultats apportés par l'approche mécanique en termes de recanalisation, le bénéfice sur le pronostic fonctionnel n'y était cependant pas corrélé. Les raisons de ce paradoxe sont multiples et principalement liées à la sélection des patients et au délai de mise en œuvre de la recanalisation. Il a donc fallu attendre 2015 pour que de nouveaux essais tels que Mr CLEAN et plus récemment l'étude française THRACE (2016) ou encore la méta-analyse HERMES (2016) fassent la preuve du bénéfice clinique apporté par l'association d'une thrombectomie mécanique (TM) au *gold standard* en cas d'occlusion proximale des artères cérébrales (16–23). Des leçons ont été tirées de la première série d'essais négatifs en termes de sélection des patients et de délai de mise en œuvre de la technique. L'évolution technique du matériel de thrombectomie explique également en partie les bons résultats récents. Sur la base de ces derniers résultats, de nouvelles recommandations ont été publiées en Europe par les sociétés savantes avec en 2015 le consensus de l'ESO (European Stroke Organisation) (24), puis sur le plan national avec les recommandations de la société française de neurovasculaire

(SFNV). L'HAS émet elle ses recommandations en novembre 2016 (25) modifiant ainsi la prise en charge des AVC en phase aiguë.

Ces recommandations préconisent que la TM soit réalisée le plus rapidement possible après la décision thérapeutique et jusqu'à 6 heures après le début des symptômes chez les patients qui présentent une occlusion proximale (CI, segment M1 de l'ACM, artère basilaire), en complément de la thrombolyse systémique (4h30). La thrombectomie doit être réalisée par un neuroradiologue interventionnel entraîné et expérimenté, à l'aide de stents retrievers ou d'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé.

Dans ce travail, nous proposons d'évaluer, à travers une étude contrôlée, l'impact de cette nouvelle stratégie thérapeutique, en « vie réelle » au sein de l'UNV du CHU de Nice. Ce travail s'intègre dans une dynamique régionale incluant les centres experts neurovasculaires de la région PACA (Marseille et Toulon). La première partie propose les résultats concernant le CHU de Nice. La seconde partie donne les conclusions régionales sous la forme d'une publication soumise à une revue internationale.

## METHODES

### Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude contrôlée menée dans l'unité neurovasculaire du CHU de Nice visant à comparer nouvelle et ancienne stratégie thérapeutique. Les données rétrospectives utilisées ont été extraites du registre local des AVC en phase aigüe de l'UNV de Nice complété de manière prospective. Nous avons inclus consécutivement tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'un traitement de recanalisation en phase aigüe pour un AVCI documenté, associé à une occlusion proximale de la circulation antérieure, de janvier 2012 à mai 2016. Le site d'occlusion devait obligatoirement être confirmé par une imagerie vasculaire (pouvant correspondre soit à une angioIRM tridimensionnelle en temps de vol (3DTOF), soit à un angioTDM ou angioIRM injecté des troncs supra-aortiques).

Ont été inclus les patients présentant une occlusion :

- De l'ACI intra ou extra crânienne seule,
- Du premier segment de l'ACM (du segment M1 jusqu'à la jonction M1-M2),
- En tandem (occlusion carotido-sylvienne).

Avant janvier 2015, les patients inclus qui avaient reçus le traitement par TIV seule dans les 4H30 selon les recommandations en vigueur (0,9mg/kg d'Altéplase, 90mg maximum), ont constitué le groupe contrôle (groupe TIV).

Depuis 2015, après la publication des recommandations de l'ESO, les patients recevant la *bridging therapy* (TIV associée au traitement endovasculaire) étaient inclus dans le groupe intervention (groupe TIVTM). Ce groupe incluait également les patients chez qui une TM avait dû être réalisée de façon isolée en première intention, lorsque la TIV était contre-indiquée du fait d'une anticoagulation à dose efficace, d'une chirurgie récente, d'une hémorragie récente ou de troubles de la coagulation.

Le geste endovasculaire était réalisé, comme précisé dans les dernières recommandations, par des neuroradiologues interventionnels entraînés et expérimentés en utilisant les nouveaux systèmes de thrombectomie tels que les stents retrievers et/ou l'aspiration endoluminale. L'administration d'un traitement anti-thrombotique per-procédure était laissée à l'appréciation de l'opérateur tout comme le type de sédation qui devait être discuté avec l'anesthésiste. Concernant le groupe TIVTM, le geste interventionnel n'était réalisé que lorsque le *modified thrombolysis in cerebral infarction* (mTICI) était inférieur à 2 sur la première série

angiographique. Le score mTICI évalue la perfusion cérébrale à partir de l'angiographie, la cotant de 0 (absence de perfusion) à 3 (perfusion antérograde complète du territoire d'aval) (26).

Chaque patient inclus était systématiquement évalué cliniquement par un neurologue à l'admission. Concernant l'évaluation radiologique, nous avons récupéré l'ensemble des scanners, IRM et angiographies réalisés à la phase initiale que nous avons importés dans le logiciel de lecture d'imagerie OSIRIX à partir duquel nous avons pu calculer les paramètres radiologiques suivants: 1) le volume ischémique (en contournant manuellement les zones restreignant la diffusion (DWI)), 2) le score ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*) appliqué à l'IRM (allant de 0 à 10, 1 point étant soustrait pour chaque région définie présentant des signes d'ischémie précoce) (27,28), 3) le site d'occlusion et 4) le score TICI avant et après thrombectomie. L'évaluation de la recanalisation était faite sur un angioTDM réalisé à 24 heures. Les images recueillies nous ont également permis d'évaluer d'autres caractéristiques IRM (en pondération T2 FLAIR) comme la présence de séquelle ischémique ou de l'évaluation des lésions de leucopathie vasculaire (leucoaraiose) en utilisant la classification de Fazekas (de 0 à 3) (29). Nous avons également recherché la présence d'hypersignaux vasculaires corticaux en FLAIR (HSVC) communément appelés « signe du spaghetti » (détermination du grade (de 1 à 3)) (30) et apprécié la pénombre en évaluant le mismatch DWI/HSVC (31). Sur la séquence T2 écho de gradient (T2\*), nous avons recherché la présence de microhémorragies (microbleed) en précisant si leur localisation était majoritairement superficielle ou profonde, ainsi que la présence d'un thrombus intracrânien et la longueur de ce dernier par l'intermédiaire du Clot Burden Score (CBS), allant de 0 à 10 en soustrayant 1 point chaque fois que le caillot était visible en T2\* sur une portion intracrânienne bien définie (plus le score est faible, plus le thrombus est étendu) (32). Enfin, nous avons mesuré l'angle carotido-sylvien du côté atteint de chaque patient thrombectomisé à partir des images angiographiques (33).

Trois mois après l'administration du traitement, les patients étaient évalués par un neurologue, au cours d'une consultation de suivi, qui déterminait le score NIHSS et le score d'autonomie de Rankin modifié (mRS). L'étiologie finalement retenue était également spécifiée à partir de la classification TOAST (34). En cas de consultation non honorée, les patients étaient contactés par téléphone et le score mRS établi sur l'interrogatoire. S'ils n'étaient pas joignables, nous pouvions nous baser, le cas échéant, sur les données de l'examen clinique réalisé lors d'une

consultation non neuro-vasculaire 3 mois après l'AVC (par exemple : courrier de sortie du centre de rééducation).

Les patients présentant une occlusion de la circulation postérieure, ceux dont l'horaire de début des symptômes n'était pas clairement défini et ceux perdus de vue ou pour lesquels il existait des données manquantes à 3 mois ont été exclus.

### **Critères de jugement de l'efficacité**

Le critère de jugement principal retenu était classiquement le nombre de patients fonctionnellement indépendants à 3 mois, évalué par l'intermédiaire du *modified Rankin Scale* ( $mRS \leq 2$ ). Ce score clinique, basé sur l'interrogatoire du patient, correspond à un score de handicap cotant de 0 (absence de symptômes) à 6 (décès) (35) en passant par : 1 (aucun handicap cliniquement significatif : patient capable de mener toutes les activités habituelles, malgré certains symptômes), 2 (léger handicap : capable de s'occuper de ses propres affaires sans assistance mais incapable de mener à bien toutes les activités précédentes), 3 (incapacité modérée : Nécessite une aide, mais capable de marcher sans aide), 4 (Incapacité modérément sévère : incapable de répondre aux besoins corporels sans aide et incapable de marcher sans aide), 5 (Incapacité sévère : nécessite des soins et une surveillance infirmière constants, alitement et incontinence).

Les critères de jugement secondaires comprenaient : l'analyse graduelle du score mRS, le nombre de patients présentant un mRS entre 0 et 1 et entre 0 et 3 à 90 jours ainsi que des résultats d'imagerie à 24 heures, à savoir, l'absence d'occlusion intracrânienne visible sur l'angioTDM de contrôle post-traitement.

### **Critères de jugement de la sécurité d'emploi**

Les résultats en termes de tolérance étaient représentés par le nombre de décès à 3 mois ( $mRS=6$ ) et la présence d'une hémorragie intra crânienne (HIC) à 24h que celle-ci soit symptomatique ou non. Les événements hémorragiques étaient basés sur la classification d'ECASS I (36) à 24h distinguant les transformations hémorragiques de types I et II (HI I et II) des hématomes intra-parenchymateux de types I et II (PH I et II). HI I est définie comme étant une petite pétéchie au sein de l'infarctus tandis que HI II représente des pétéchies confluentes

dans la région infarctique mais sans effet de masse. PH I est défini comme un saignement intra parenchymateux n'excédant pas 30% du volume de l'infarctus et générant un discret effet de masse alors que PH II représente un important saignement, supérieur à 30% de la région infarctique, à l'origine d'un effet de masse considérable.

Les hémorragies intracrâniennes symptomatiques étaient évaluées à 24h et définies comme la présence d'un saignement intracrânien quel qu'en soit le type sur le scanner de contrôle, associé à une détérioration du score NIHSS de 4 points ou plus.

### **Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel statistique STATA SE 10.0. Afin de déterminer les différences statistiquement significatives entre les groupes TIV et TIVTM, le test de Chi 2 a été utilisé pour les variables catégorielles et le test t de Student pour les variables continues. Les variables continues non paramétriques étaient présentées sous forme de médiane (avec écart interquartile) et sous forme de moyenne (écart-type) pour les variables paramétriques. Les variables qualitatives étaient présentées par des ratios (%). Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

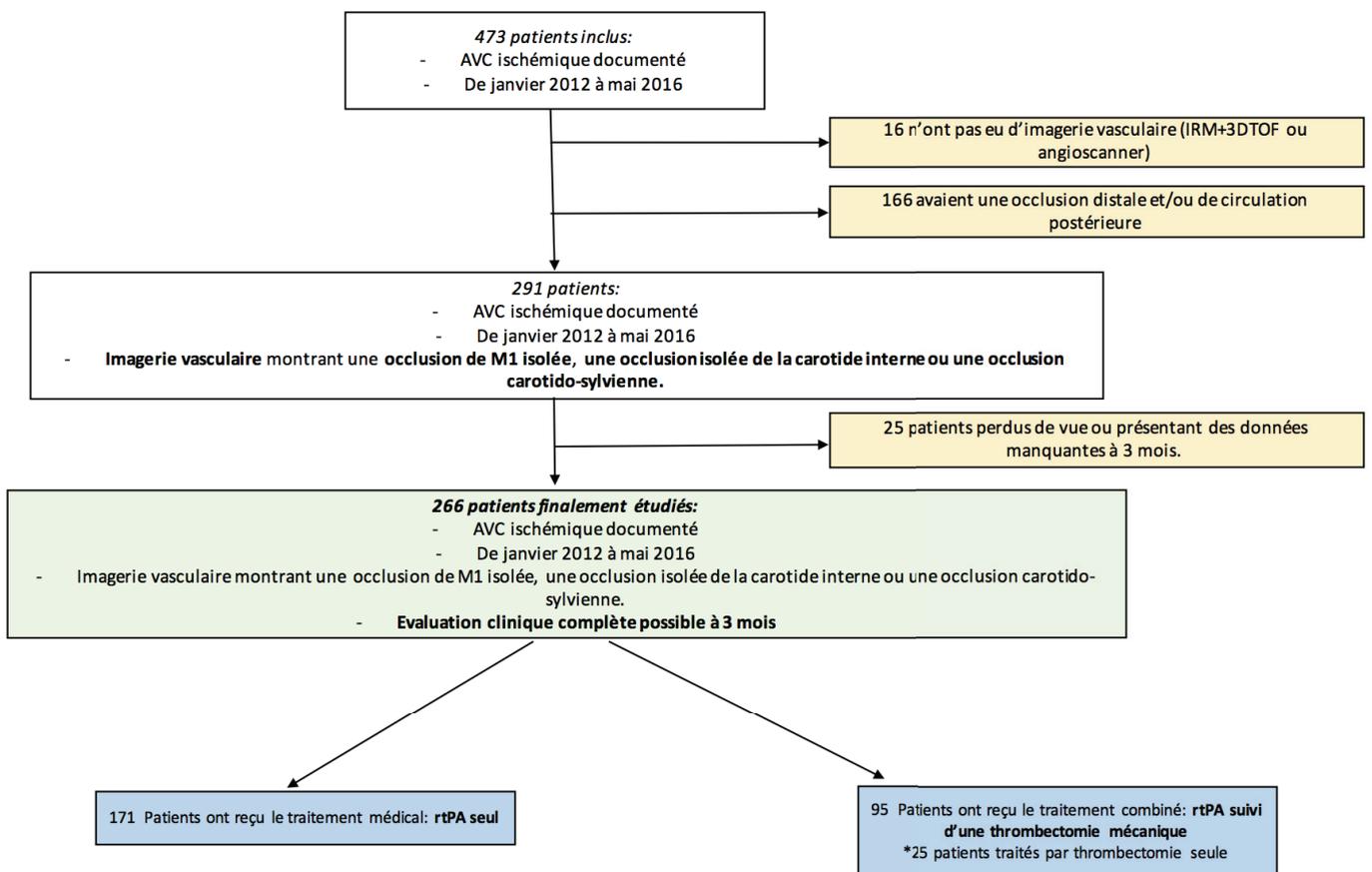
Les critères de jugement binaires ont été analysés par régression logistique. Les résultats ont été rapportés sous la forme d'odds ratio avec des intervalles de confiance de 95%. Dans cette étude « en vie réelle », en raison de l'absence de randomisation, nous avons calculé des odds ratio ajustés et non ajustés. Ces odds ratio ont été ajustés dans le but de pallier aux potentiels déséquilibres entre les groupes TIV et TIVTM pour les variables pronostiques suivantes connues: âge, sexe, sévérité de l'AVC (NIHSS au début des symptômes) et occlusion en tandem ACI / ACM (oui vs non). Selon la définition du critère de jugement clinique secondaire, l'analyse graduelle du mRS a été appréhendée par régression logistique ordinale.

Les variations de l'effet du traitement ont été explorées dans des sous-groupes spécifiques de patients, définis par l'âge ( $<80$ ,  $\geq 80$  ans), le genre (homme, femme), le diabète de type II (oui, non), le site d'occlusion artérielle (ACM, ACI/ACM, ACI seule), le score NIHSS à l'admission ( $<10$ , 11-19,  $\geq 20$ ), le score ASPECTS en IRM ( $<6$ ,  $\geq 6$ ) et le délai entre le début des symptômes et l'imagerie ( $\leq 180$ ,  $>180$  mn). Un test d'interaction par sous-groupe a été réalisé.

Enfin, les variables indépendantes prédictives d'un bon résultat clinique ( $mRS \leq 2$  à 3 mois) ont été évaluées par analyse multivariée en régression logistique pas à pas descendant ( $p < 0,05$ ). Le modèle de régression comprenait toutes les variables non redondantes associées à un  $mRS \leq 2$  à 3 mois avec un  $p < 0,1$  dans l'analyse univariée.

## RESULTATS

Entre janvier 2012 et mai 2016, nous avons inclus 291 patients présentant un AVC ischémique documenté avec une imagerie vasculaire confirmant soit une occlusion de M1 isolée, soit une occlusion isolée de la carotide interne, soit une occlusion carotido-sylvienne. Vingt cinq patients ont été perdus de vue ou présentaient des données manquantes à 3 mois ce qui a justifié leur exclusion. 266 patients ont donc finalement été analysés, 95 dans le groupe intervention et 171 dans le groupe contrôle (Figure 1).



**Figure 1:** Flowchart de l'étude.

### **Caractéristiques initiales de la population (Table 1)**

Les caractéristiques des groupes TIV et TIVTM sont présentés dans la table 1. Les caractéristiques démographiques et anamnestiques des patients traités n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes hormis pour l'âge et la prise de traitement anticoagulant à l'admission. Les patients du groupe TIV étaient significativement plus âgés que dans le groupe TIVTM ( $74,98 \pm 12,04$  versus  $66,33 \pm 14,88$ ). Les patients du groupe TIVTM étaient significativement plus nombreux sous anticoagulant à l'admission en accord avec la sélection initiale des patients en fonction des différentes stratégies thérapeutiques.

Concernant les caractéristiques cliniques, les scores NIHSS à l'admission n'étaient pas significativement différents ( $16,04 \pm 5,29$  versus  $16,73 \pm 5,29$ ). Les patients en fibrillation auriculaire sur l'ECG initial étaient plus nombreux dans le groupe TIV.

Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes concernant les données d'imagerie notamment en termes de volume cérébral en diffusion apprécié par la mesure en diffusion DWI IRM ( $69,94 \pm 84,5$  versus  $66,26 \pm 72,58$ ) ou par de score ASPECTS (7[6-8] versus 7[5-8]). Il est à noter que la quasi-totalité des patients ont été explorés en IRM (88,30% versus 91,58%) et que le site d'occlusion le plus fréquent concernait la portion M1 de l'ACM de façon isolée. Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des sites d'occlusion artérielle.

Sur le plan biologique, la clairance de la créatinine était plus élevée dans le groupe TIVTM mais la répartition des patients insuffisants rénaux modérés ou sévères n'était pas significative.

Les caractéristiques thérapeutiques en phase aiguë ont été comparées. Dans le groupe des patients TIVTM (n=95), 73,68% ont bénéficié d'un traitement thrombolytique systémique. Les délais de prise en charge jusqu'à la réalisation du traitement thrombolytique n'étaient pas significativement différents. Le délai « symptômes-traitement thrombolytique » était de  $163,19 \pm 52,30$  mn dans le groupe TIV contre  $165,02 \pm 52,72$  mn dans le groupe TIVMT. En moyenne, le délai était de  $233,49 \pm 74,02$  mn entre les premiers signes cliniques et le début de la thrombectomie. L'utilisation combinée des deux systèmes de thrombectomie (stent retrievers et système d'aspiration) était fréquente avec l'utilisation médiane de 2 systèmes par procédure en moyenne. 22,10% dans le groupe des patients TIVTM ont bénéficié d'un stenting de la carotide extra-crânienne. Un seul patient a été stenté au niveau de la carotide intracrânienne. Un traitement anti thrombotique adjuvant (antiplaquettaire, anti-GPIIIB/IIIa ou autre) a été

administré chez 18,95% des patients pendant le geste de thrombectomie. La procédure de thrombectomie mécanique a été réalisée à 97,89% sous anesthésie générale.

**Table 1:** Caractéristiques de la population étudiée en fonction du traitement reçu en phase aigüe de l'infarctus cérébral.

	<i>n</i>	Groupe contrôle (TIV) (n= 171)	Groupe intervention (TIVTM) (n=95)	<i>P</i>
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age (ans)	266	74.98 ± 12.04	66.33 ± 14.88	<0.001
Homme		78/171 (45.61%)	52/95 (54.74%)	0.154
<b>Comorbidités et facteurs de risque</b>				
Hypertension		91/169 (53.85%)	36/94 (38.30%)	0.016
Diabète		23/170 (13.53%)	8/94 (8.51%)	0.225
Tabagisme (récent ou en cours)		24/168 (14.29%)	26/93 (27.96%)	0.007
Fibrillation auriculaire		29/168 (17.26%)	22/93 (23.66%)	0.212
Pathologie coronariennes		21/171 (12.28%)	15/94 (15.96%)	0.403
Insuffisance cardiaque		20/170 (11.76%)	9/93 (9.68%)	0.605
Antécédent d'AVC ischémique		20/171 (11.70%)	16/94 (17.02%)	0.226
Athérosclérose cervicale		3/166 (1.81%)	4/94 (4.26%)	0.241
Artérite oblitérante des membres inférieurs		8/169 (4.73%)	2/93 (2.15%)	0.296
Hypercholestérolémie		54/170 (34.76%)	26/94 (27.66%)	0.486
Ethylisme chronique		10/169 (5.92%)	10/92 (10.87%)	0.151
Syndrome d'apnée du sommeil		2/167 (1.20%)	2/92 (2.17%)	0.542
Obésité		16/171 (9.30%)	9/94 (9.57%)	0.954
<b>Traitements antérieurs</b>				
Simple anti-aggrégation plaquettaire		50/163 (30.67%)	22/91 (24.18%)	0.270
Double anti-aggrégation		7/120 (5.83%)	4/73 (5.58%)	0.918
Traitement anticoagulant		7/170 (4.12%)	16/195 (16.84%)	<0.001
Traitement par statine		40/170 (23.53%)	26/95 (27.37%)	0.488
<b>Caractéristiques cliniques</b>				
Score NIHSS à l'admission	266	16.04 ± 5.29	16.73 ± 5.29	0.316
Poids (Kg)	233	71.88 ± 15.69	75.61 ± 13.84	0.074
Tension artérielle systolique(mmHg)	261	157.76 ± 27.17	153.50 ± 27.92	0.229
Tension artérielle diastolique (mmHg)	260	83.11 ± 15.83	83.29 ± 19.37	0.936
Fréquence cardiaque (bpm)	250	81.89 ± 22.56	80.67 ± 18.45	0.658
Glycémie (g/L)	246	1.31 ± 0.46	1.26 ± 0.34	0.359
Température (°c)	241	36.75 ± 0,57	36.90 ± 0,66	0.070
Rythme sinusal sur l'ECG d'entrée		106/158 (67.09%)	70/85 (82.35%)	0.011

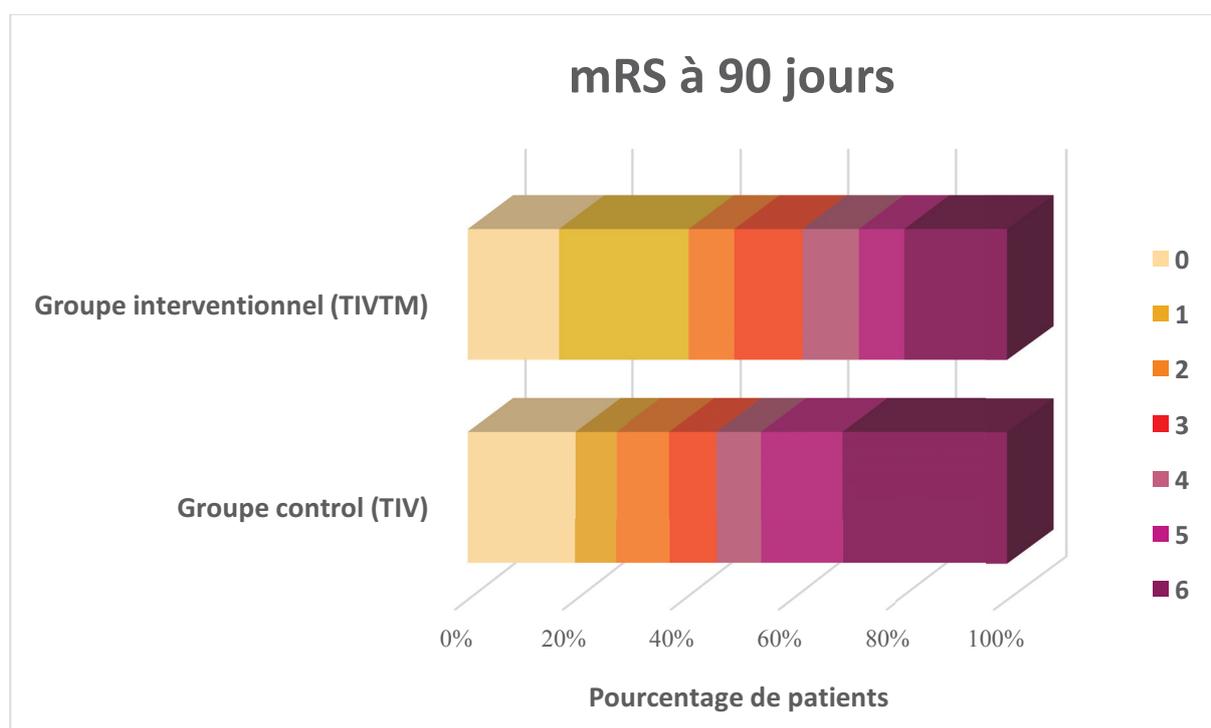
(...)

<b>Caractéristiques radiologiques</b>					
	IRM réalisée à l'admission		151/171 (88.30%)	87/95 (91.58%)	0.404
	Site d'occlusion (IRM 3D TOF et/ou angioscanner)				
	ACI		8/171 (4.68%)	4/95 (4.21%)	0.860
	Segment M1 de l'ACM		113/171 (66.08%)	59/95 (62.11%)	0.516
	ACI et M1 associés		50/171 (29.24%)	32/95 (33.68%)	0.452
	Score ASPECTS (DWI)	233	7 [6-8]	7 [5-8]	0.264
	Volume ischémique en DWI (cm <sup>3</sup> )	234	69.94 ± 84.5	66.26 ± 72.58	0.737
	Séquelle d'AVC ischémique sur les séquences FLAIR		43/163 (26.38%)	24/88 (27.27%)	0.879
	Leucoaraiose (Classification de Fazekas)	220	1 [1-2]	1 [1-2]	0.346
	Hypersignaux vasculaires corticaux (HSVC) en FLAIR (oui vs non)		136/145 (93.79%)	79/81 (97.53)	0.210
	HSVC en FLAIR (Grade)	210	2 [1-2]	2 [1-2]	0.850
	Pénombre ischémique (HSVC-DWI)		87/135 (64.44%)	49/79 (62.03%)	0.723
	Microbleeds sur le T2* (oui vs non)		20/134 (14.93%)	11/74 (14.86%)	0.991
	Visualisation d'un thrombus intra-crânien (T2*)		93/134 (70.90%)	52/73 (71.23%)	0.959
	Clot burden score (T2*)	204	8 [6-10]	8 [6-10]	0.428
<b>Caractéristiques biologiques</b>					
	Hémoglobine (g/dl)	264	13.51 ± 1.65	13.38 ± 1.95	0.555
	Leucocytes (G/l)	261	8.78 ± 2.76	9.42 ± 3.42	0.100
	Hématocrite (l/l)	260	0.40 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.055
	Volume glomérulaire moyen VGM (fl)	259	88.85 ± 6.19	88.25 ± 6.68	0.469
	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine CCMH (g/dl)	261	33.75 ± 2.15	33.96 ± 1.34	0.399
	Taux de créatinine ( μmol/l)	264	92.53 ± 43.65	89.83 ± 83.24	0.729
	Clairance de la créatinine MDRD (ml/mn/1.73m <sup>2</sup> )	264	72.75 ± 23.71	83.40 ± 26.79	0.001
	Clairance de la créatinine MDRD < 60 ml/mn/1.73m <sup>2</sup>	264	50/170 (29.41%)	19/94 (20.21%)	0.103
	Clairance de la créatinine MDRD < 30 ml/mn/1.73m <sup>2</sup>	264	6/170 (3.53%)	1/94 (1.06%)	0.232
	HbA1c %	256	6.01 ± 0.96	5.86 ± 0.67	0.188
	Brain Natriuretic Peptide BNP (pg/ml)	258	371.18 ± 447.6	329.60 ± 487.99	0.489
	Cholestérol total (g/l)	260	1.92 ± 0.45	1.71 ± 0.43	<0.001
	Tryglycérides (g/l)	260	0.96 ± 0.53	1.05 ± 0.53	0.163
	LDL-cholestérol (g/l)	260	1.15 ± 0.37	1.00 ± 0.36	0.001
	HDL-cholestérol (g/l)	260	0.61 ± 0.22	0.54 ± 0.26	0.157
	C-Reactive Protein CRP (mg/l)	253	13.12 ± 19.54	17.78 ± 29.35	0.132
	Taux de plaquettes (G/L)	264	223.69 ± 67.21	232.97 ± 71.50	0.295
	Temps de thrombine TP %	242	90.82 ± 9.73	93.41 ± 11.72	0.068
	International Normalized Ratio INR	186	1.12 ± 0.30	1.18 ± 0.46	0.332
	Ratio temps de céphaline activé (TCA)	204	0.93 ± 0.10	0.92 ± 0.9	0.183
<b>Délai de prise en charge, mn</b>					
	Du début des symptômes à l'admission	260	90.01 ± 48.92	99.16 ± 44.65	0.138
	Du début des symptômes à l'examen clinique	258	97.82 ± 50.19	114.95 ± 54.87	0.011
	Du début des symptômes à l'imagerie	255	122.09 ± 52.74	128.46 ± 49.20	0.343
	Du début des symptômes à la thrombolyse intra-veineuse	239	163,19 ± 52.30	165.02 ± 52.72	0.807
	Du début des symptômes au début de la thrombectomie	95	-	233.49 ± 57.50	-
	Du début des symptômes à la fin de la thrombectomie	95	-	306.02 ± 74.02	-
<b>Détails du traitement</b>					
	Thrombolyse intra-veineuse (TIV)				
	Traitement par TIV (oui vs non)		171/171 (100%)	70/95 (73.68%)	<0.001
	Traitement par loxen IV		31/166 (18.67%)	10/70 (14.29%)	0.416
	TIV en centre "fille" puis transfert en CHU pour TM (Drip and ship therapy)		0/0 (0%)	0/0 (0%)	-
	Dose totale d'Alteplase administrée (mg)	227	64.33 ± 12.84	67.67 ± 11.92	0.069
	Thrombectomie mécanique TM				
	Anesthésie générale avec intubation		-	93/95 (97.89%)	-
	Score TIC1 avant thrombectomie	95	-	0 [0-1]	-
	Score TIC1 après thrombectomie	95	-	2b [2b-3]	-
	Utilisation de Stent retrievers		-	57/75 (76.00%)	-
	Utilisation d'un système d'aspiration		-	55/75 (73.33%)	-
	Nombre de dispositifs de thrombectomie utilisés par procédure	75	-	2 [1-2]	-
	Nombre de tentatives par procédure	75	-	2 [1-3]	-
	Administration d'un traitement anti-thrombotique durant le procédure		-	18/95 (18.95%)	-
	Mise en place d'un stent extra-crânien		-	21/95 (22.10%)	-
	Mise en place d'un stent intra-crânien		-	1/95 (1.05%)	-

## Critères d'efficacité

Notre critère clinique de jugement principal (mRS  $\leq 2$  à 3 mois) a pu être évalué chez l'ensemble des 291 patients. La répartition des scores mRS à 3 mois en fonction des groupes est représentée sur la figure 2.

**Figure 2:** Indépendance fonctionnelle (Score de Rankin  $\leq 2$ ) à 3 mois



Dans le groupe TIVTM, 48,47% des patients étaient fonctionnellement indépendants à trois mois contre 37,43% dans le groupe TIV (aOR: 2,05 [1,08-3,91]; p=0,028). La différence absolue de patients tirant un bénéfice clinique du traitement de phase aiguë entre les deux groupes était de 11,04% en faveur du traitement combiné.

Les critères secondaires d'efficacité ont également été présentés dans la table 2. 207 patients ont pu avoir un angioTDM de contrôle à 24h (126 dans le groupe TIV et 81 dans le groupe TIVTM). Il était alors possible d'objectiver une revascularisation à 24H chez 86,42% des patients du groupe TIVTM contre seulement 58,73% dans le groupe TIV (aOR 7,60[3,22-17,97]; p<0,001).

**Table 2:** Critères d'efficacité à 3 mois.

	Groupe contrôle (TIV) n= 171	Groupe intervention (TIVTM) n=95	Odds ratio non ajustés (95% CI)	Odds ratio ajustés (95% CI) †
<b>Critère de jugement principal</b>				
mRS ≤ 2 à 90 jours	64/171 (37.43%)	47/95 (48.47%)	1.63(0.99-2.72) p= 0.057	2.05(1.08-3.91) p=0.028
<b>Critères de jugements secondaires</b>				
Critères cliniques				
mRS (Mediane)	4 [1-6]	3 [1-5]	1.63(1.05-2.53) p= 0.029	1.62(0.99-2.67) p= 0.053
mRS 0-1 à 90 jours	47/171 (27.49%)	39/95 (41.05%)	1.83(1.08-3.12) p= 0.024	2.17(1.12-4.21) p= 0.022
mRS 0-3 à 90 jours	79/171 (46.20%)	59/95 (62.11%)	1.90 (1.14-3.18) p= 0.013	2.25 (1.14-4.42) p= 0.018
Critères radiologiques				
Absence d'occlusion intra-crânienne sur l'angioscanner de contrôle à 24h	74/126 (58.73%)	70/81 (86.42%)	8.77(2.61-29.4) p <0.001	7.60(3.22-17.97) p <0.001

† Les Odds ratios ont été ajustés sur l'âge, le sexe, le NIHSS initial et le site d'occlusion.

### Critères de tolérance (Table 3)

Le taux d'hémorragies intra-parenchymateuses symptomatiques à 24h était de 5,26% dans le groupe TIVTM contre 3,51% dans le groupe TIV sans différence significative entre les deux groupes. Il en va de même pour les différents sous-types d'hémorragies évalués sur l'imagerie à 24h. Le taux de mortalité à 3 mois était de 18,95% dans le groupe intervention et de 30,41% dans le groupe contrôle (aOR: 0,65[0,30-1,39]; p=0,270).

**Table 3:** Critères de tolérance.

	Groupe contrôle (TIV) n= 171	Groupe intervention (TIVTM) n= 95	Odds ratio non ajustés (95% IC)	Odds ratio ajustés (95% IC)†
<b>Hémorragies intra-crâniennes**</b>	43/171 (25.15%)	26/95 (27.37%)	1.12(0.63-1.97) p= 0.692	1.13 (0.61-2.08) p=0.694
Transformation hémorragique type 1	10/171 (5.85%)	5/95 (5.26%)	0.89(0.29-2.69) p= 0.843	0.76(0.22-2.54) p=0.662
Transformation hémorragique type 2	7/171 (4.09%)	7/95 (7.37%)	1.86 (0.63-5.48) p=0.258	0.23(0.71-7.14) p=0.163
Hématome parenchymateux type 1	14/171 (8.19%)	3/95 (3.16%)	0.36(0.10-1.30) p= 0.121	0.33(0.08-1.27) p= 0.109
Hématome parenchymateux type 2	12/171 (7.02%)	11/95 (11.58%)	1.73(0.73-4.09) p=209	1.76(0.70-4.41) p=0.223
Hémorragie intra-crânienne symptomatique	6/171 (3.51%)	5/95 (5.26%)	1.52(0.45-5.14) p=0.494	2.44(0.65-9.09) p=0.184
<b>Mortalité</b>	52/171 (30.41%)	18/95 (18.95%)	0.53(0.29-1.41) p=0.197	0.65(0.30-1.39) p=0.270

\*\*Hémorragies intra-crâniennes à 24h selon ECASS I

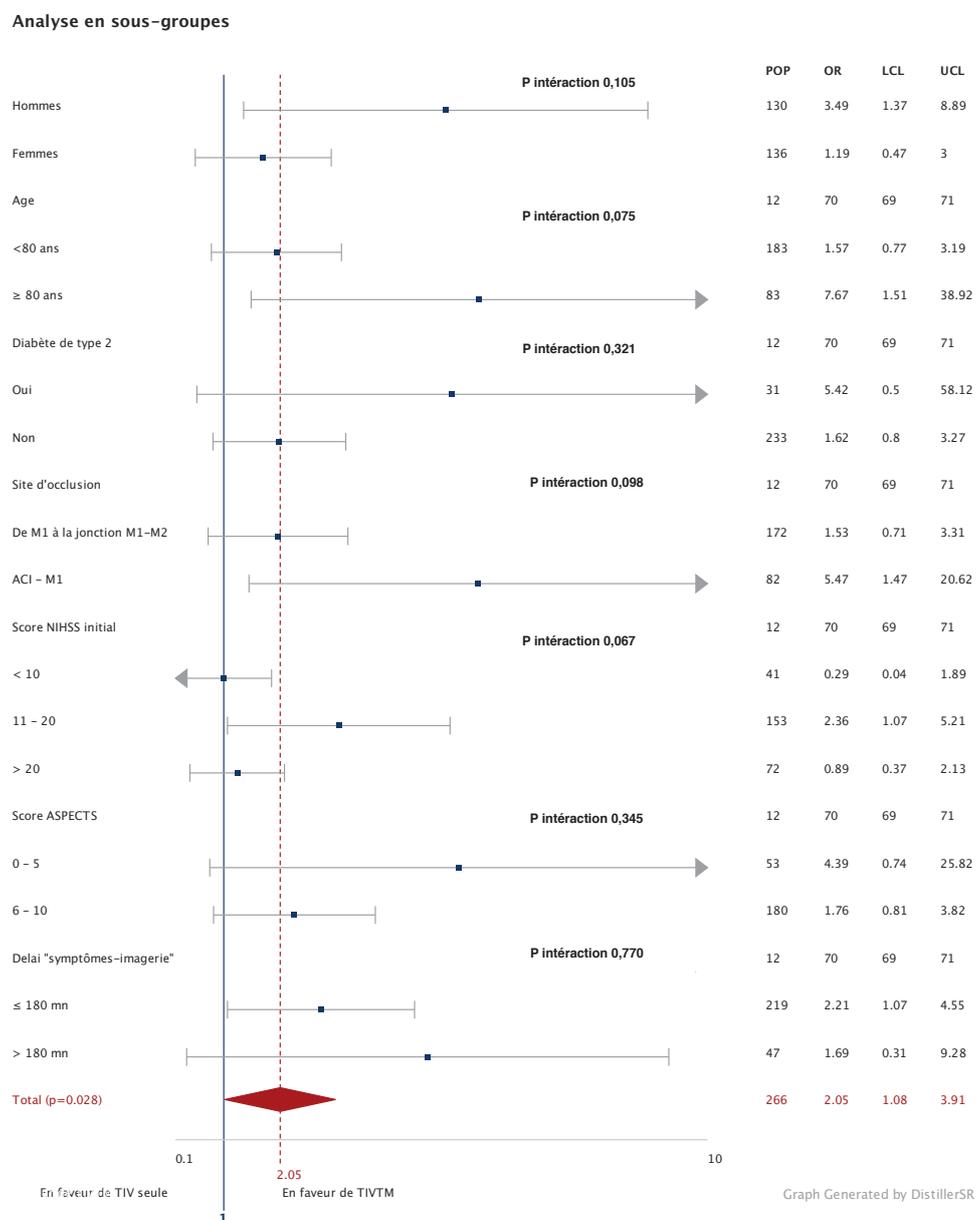
† Les Odds ratios ont été ajustés sur l'âge, le sexe, le NIHSS initial et le site d'occlusion

### Analyses en sous-groupes

L'analyse en sous-groupe planifiée est présentée sur la figure 3. Cette analyse ne montre pas d'influence statistiquement significative en fonction du genre, de l'antécédent de diabète, du score ASPECTS ou du délai de prise en charge. Toutefois, il existe une tendance (p interaction

<0,1) concernant le score NIHSS, le site d'occlusion et l'âge. En effet, il semblerait que la thérapie combinée soit plus bénéfique aux patients présentant un score NIHSS à l'admission entre 11 et 20, tandis que les faibles scores cliniques ( $\text{NIHSS} \leq 10$ ) seraient en faveur d'une thrombolyse seule ( $p$  interaction: 0,067). Concernant le site d'occlusion, l'occlusion en tandem semble dégager un bénéfice en faveur du traitement combiné (OR: 5,47;  $p$  interaction: 0,098) en comparaison avec les autres sites d'occlusion.

**Figure 3:** Analyse en sous-groupes du critère de jugement principal à 3 mois.



## DISCUSSION

Nous présentons dans ce travail des données d'efficacité et de tolérance de « vie réelle » évaluant, au sein de l'UNV de Nice, l'impact de la thérapeutique combinée en phase aiguë d'un infarctus cérébral associé à une occlusion proximale de la circulation antérieure. Il s'agit d'un travail original dans le sens où, à notre connaissance, cette initiative n'a pas encore été proposée. Actuellement, seules des données de sécurité d'emploi concernant le recours à la thrombectomie mécanique ont été proposées sous forme de registres (37,38).

Notre étude de « vrai vie » confirme les données des essais randomisés contrôlés montrant que le traitement combiné (TIV suivie d'une TM) améliore le pronostic fonctionnel à 3 mois des patients victimes d'un AVC de la circulation antérieure par occlusion proximale comparativement à l'administration isolée de rtPA seul, sans augmentation du risque de complication grave ou de décès. En effet, 48,47% des patients du groupe TIVTM étaient fonctionnellement indépendants à trois mois contre seulement 37,43% des patients du groupe TIV (aOR: 2,05[1,08-3,91]; p=0,028). L'étude française THRACE (21) rapportait des résultats similaires avec 53,0% versus 42,1% (aOR: 1.55[1.05-2.30]) de patients autonomes à 3 mois respectivement dans les groupes TIVTM et TIV. Dans la méta-analyse HERMES (23), 46,0% des patients étaient fonctionnellement indépendants 90 jours après la *bridging therapy* contre 26,5% pour la population contrôle (aOR: 2.49[1.76-3.53]). Dans notre étude, la différence absolue en terme d'indépendance fonctionnelle à 3 mois entre les deux groupes est de 11% se situant dans l'intervalle des études publiées où le taux variait de 11% à 31,4% (39).

Notre étude confirme aussi la bonne tolérance de la stratégie combinée (TIVTM). La fréquence des hémorragies symptomatiques dans les deux groupes était comparable (5,26% dans le groupe TIVTM versus 3,51% dans le groupe TIV, p=0,184) aux chiffres énoncés dans la méta-analyse HERMES (23) (4,4% dans le groupe intervention et 4,3% dans le groupe contrôle, p= 0,81). Concernant la mortalité, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (18,95% dans le groupe intervention vs 30,41% dans le groupe contrôle, (aOR: 0,65[0,30-1,39]; p=0,270)). Dans l'étude THRACE (21), les taux de mortalité dans les groupes TIVTM et TIV étaient respectivement de 12% vs 13% (p=0,7) et de 15,3% vs 18,9% (p=0,16) dans la méta-analyse HERMES (23).

Bien que nous reproduisions, après ajustement, le bénéfice de la thrombectomie démontré dans les ECRs, l'analyse sans ajustement échoue dans cet objectif (OR non ajusté 1,63[0.99-2.72];  $p=0.057$ ). Nous émettons deux hypothèses : le caractère aléatoire de recrutement de nos patients et notre propre pratique de sélection des patients. Le bénéfice de la thrombectomie face à la thrombolyse seule dépendrait donc des caractéristiques de la population étudiée. Ceci a d'ailleurs été envisagé pour expliquer l'échec des ECRs publiés en 2013 (IMS III (13), SYNTHESIS (14), MR RESCUE (15)) face aux nouveaux ECTs à l'origine des modifications de recommandations.

Une analyse en sous-groupes a donc été réalisée afin de déterminer les situations en faveur de l'une ou de l'autre des stratégies de recanalisation. Bien que nous n'atteignons pas la significativité quelque soient les paramètres étudiés, du fait très probablement d'un manque de puissance, nous observons une tendance qui s'est confirmée sur les résultats de notre étude multicentrique (cf. article en deuxième partie). En effet, en regroupant les données régionales de 545 patients, nous avons identifié deux situations intéressantes dépendantes du site d'occlusion ( $p$  interaction 0.035) et du score NIHSS initial ( $p$  interaction  $p=0.001$ ). La discussion concernant la réalisation d'une *bridging therapy* pour des scores NIHSS faibles fait actuellement débat dans la littérature et devrait faire justifier d'ECRs dédiés (40–43). Notre étude et notre collaboration multicentrique y apporte un élément de réponse puisque que nous retrouvons un bénéfice net de la thrombolyse seule pour les NIHSS faibles ( $<10$ ) (aOR: 0.35 [0.13-0.93] pour la cohorte multicentrique et aOR: 0,29[0,04-1,89] dans notre étude monocentrique) tandis que le bénéfice était en faveur du traitement combiné pour les NIHSS élevés. L'analyse identifie un autre sous-groupe d'intérêt dépendant du site d'occlusion artériel initial. Les occlusions en tandem tirent un large bénéfice de la *bridging therapy* (aOR : 5.31 [2.06-3.67] pour la cohorte régionale, aOR : 5,47 [1,47-20,62] pour la cohorte niçoise), ce qui n'est pas le cas pour les occlusions M1 ou de l'ACI de façon isolée. Ce résultat traduit donc l'échec de la recanalisation des occlusions en tandem par l'utilisation du rt-PA IV, comme cela a déjà été démontré dans des études antérieures (46% de revascularisation avec la TIV vs  $>80\%$  avec la thérapie combinée (44)). Dans IMS III notamment, le taux de revascularisation partielle ou complète à 24h était de 81% pour une occlusion de l'ACI après traitement combiné contre 35% dans le groupe rtPA IV. Le bénéfice en termes de recanalisation était moins contrasté pour les artères de plus petit calibre (taux de recanalisation dans le groupe TIV seul était de 68% pour une occlusion de M1 et de 77% pour une occlusion de M2). Ce résultat nous fait même discuter la simplification de la stratégie de prise en charge concernant les occlusions en tandem

par, dans un souci de gain de temps, l'utilisation isolée de la thrombectomie dans ce cas précis sans l'associer au rt-PA. Concernant l'âge, la tendance que nous mettions en évidence chez les patients de plus de 80 ans ne s'est finalement pas confirmée sur l'analyse de la cohorte régionale. Quoi qu'il en soit, ces résultats corroborent les recommandations actuelles selon lesquelles il n'existe pas de limite d'âge supérieure à la réalisation de la thrombectomie s'il existe une autonomie préalable.

Comme pour la plupart des essais, les autres sous-groupes analysés n'ont pas montré de différence entre les deux stratégies, y compris pour le volume initial, appréhendé par le score ASPECTS, et le volume en diffusion. Ces deux derniers paramètres (volume diffusion et ASPECTS) étaient bien corrélés dans notre étude (données non illustrées) mais nous avons finalement décidé de présenter uniquement le score ASPECTS dans notre analyse du fait de son utilisation en routine. Ce résultat ne nous paraît pas réellement étonnant puisque le volume ischémique initial, élément prépondérant du calcul de la pénombre ischémique, doit être considéré comme un facteur prédictif du résultat fonctionnel quel que soit la méthode de recanalisation utilisée. C'est ainsi que ce paramètre a été retrouvé comme inversement associé au bon résultat fonctionnel dans l'analyse multivariée de notre étude multicentrique.

Dans notre étude, le paradoxe concernant l'absence de corrélation entre les excellents taux de recanalisation dans le groupe TIVTM et le bénéfice clinique est à nouveau confirmé. Dès les premiers essais tel qu'IMS III (13), cette absence de corrélation entre les deux paramètres (recanalisation et bénéfice clinique) a été notée. Cette étude n'était en effet pas parvenue à démontrer un bénéfice clinique malgré le fait que les taux de recanalisation artérielle dans le groupe TM comparé au groupe TIV seul étaient significativement supérieurs. En effet, à l'instar de cette constatation, dans notre étude, la TIVTM était associée à une augmentation du taux de recanalisation d'environ 30% à 24h (86,42% dans le groupe TIVTM vs 58,73% dans le groupe TIV,  $p < 0,001$ ) tandis que la proportion de patients fonctionnellement indépendants à 3 mois n'était que de 8%. Ceci a déjà été discuté et permet d'illustrer le phénomène de reperfusion. Cette reperfusion, elle-même reliée au bénéfice clinique ne dépend pas uniquement de la recanalisation. Ces deux concepts ne doivent pas être confondus et ces différentes études l'illustrent. Ceci nous fait discuter à nouveau l'intérêt de la sélection des patients pour que la décision de recanalisation se fasse sur la base d'une imagerie de la pénombre comme proposé dans l'essai MR RESCUE (15). Le volume initial, corrélé à la vitesse de croissance de l'infarctus, semble être un élément incontournable de la prise de décision. L'évaluation de la

pénombre, basée sur la mesure du volume (45–47), et/ou le contrôle de cette pénombre communément appelé « freezing penumbra » (48–50) sont probablement la clef de la prise de décision et de l'amélioration du pronostic fonctionnel.

Notre étude présente certaines limites notamment du fait de son caractère rétrospectif qui est à l'origine de patients perdus de vue et de la non-exhaustivité des données caractérisant les patients. Ceci a toutefois été limité par l'inclusion prospective des données dans le registre local.

## **CONCLUSION**

Nous présentons ici la première étude contrôlée basée sur des données de « vie réelle » qui confirme le bénéfice et la bonne tolérance de la thrombectomie mécanique dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques dus à une occlusion proximale des artères cérébrales de la circulation antérieure. Il est important de considérer que la sélection des patients est indispensable à l'amélioration des objectifs médico-économiques concernant ces nouvelles stratégies. Nous avons notamment envisagé dans notre étude que les patients tirant le plus profit de la thérapie combinée étaient ceux qui présentaient initialement une occlusion en tandem. Notre travail fait également discuter l'intérêt de cette approche combinée pour les patients avec un NIHSS faible. Ceci conforte l'idée de la réelle nécessité de la réalisation d'essais randomisés dans ces situations particulières afin d'améliorer la rentabilité médico-économique de ces approches (51).

## REFERENCES

1. Larrue V. **Accidents ischémiques cérébraux**. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Angéiologie, 19-0560, 2007.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. **Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke**. *N Engl J Med*. 1995 14;333(24):1581–7.
3. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. **Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale**. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864–70.
4. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. **Interrater reliability of the NIH stroke scale**. *Arch Neurol*. 1989 Jun;46(6):660–2.
5. Wardlaw JM, del Zoppo GJ, Yamaguchi T, Berge E. **Thrombolysis for acute ischaemic stroke**. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000213>
6. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. **Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST)**. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3316–22.
7. 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.
8. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen 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 Lond Engl*. 2012 Jun 23;379(9834):2352–63.
9. 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**. *The Lancet*. 2012;379(9834):2364–2372.
10. 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**. *Lancet Lond Engl*. 2014 Nov 29;384(9958):1929–35.
11. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. **The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)**. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):295–9.
12. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L, et al. **National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke**. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1153–7.

13. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. **Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke.** *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):893–903.
14. 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.
15. 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.
16. 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;372(1):11–20.
17. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. **Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke.** *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296–306.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. **Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial.** *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1138–47.
22. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. **Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Jan;88(1):38–44.
23. 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.
24. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. **Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN.** *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016 Jan;11(1):134–47.
25. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique : **Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire.** Novembre 2016.

[http://www.sfnr.net/files/documents\\_telechargeables/reunions\\_et\\_compre-rendus/rapport\\_thrombectomie.pdf](http://www.sfnr.net/files/documents_telechargeables/reunions_et_compre-rendus/rapport_thrombectomie.pdf)

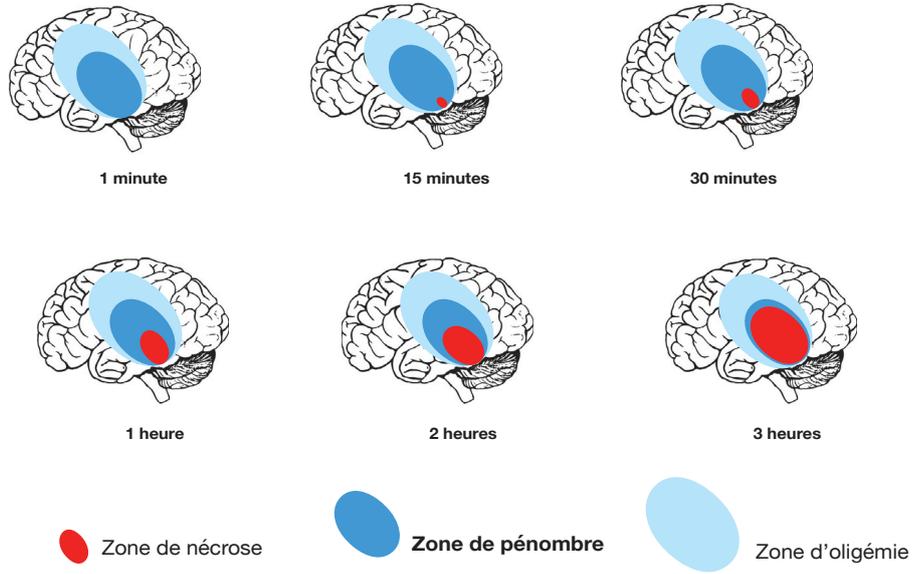
26. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. **Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement.** *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2650–63.
27. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, Mlynash M, Jayaraman MV, Choudhri OA, et al. **Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction.** *Stroke*. 2015 Feb;46(2):407–12.
28. Inoue M, Olivot J-M, Labreuche J, Mlynash M, Tai W, Albucher J-F, et al. **Impact of diffusion-weighted imaging Alberta stroke program early computed tomography score on the success of endovascular reperfusion therapy.** *Stroke*. 2014;45(7):1992–1998.
29. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. **MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging.** *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
30. Kamran S, Bates V, Bakshi R, Wright P, Kinkel W, Miletich R. **Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke.** *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):265–9.
31. Legrand L, Tisserand M, Turc G, Edjlali M, Calvet D, Trystram D, et al. **Fluid-Attenuated Inversion Recovery Vascular Hyperintensities-Diffusion-Weighted Imaging Mismatch Identifies Acute Stroke Patients Most Likely to Benefit From Recanalization.** *Stroke*. 2016 Feb;47(2):424–7.
32. Legrand L, Naggara O, Turc G, Mellerio C, Roca P, Calvet D, et al. **Clot burden score on admission T2\*-MRI predicts recanalization in acute stroke.** *Stroke*. 2013;44(7):1878–1884.
33. Schwaiger BJ, Gersing AS, Zimmer C, Prothmann S. **The Curved MCA: Influence of Vessel Anatomy on Recanalization Results of Mechanical Thrombectomy after Acute Ischemic Stroke.** *Am J Neuroradiol*. 2015 May 1;36(5):971–6.
34. 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.
35. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. **Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.** *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
36. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. **Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS).** *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.

37. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. **Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry.** *Stroke*. 2017 Aug 22.
38. Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, Norrving B. **Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke).** *Int J Stroke*. 2017 Apr 4;174749301770115.
39. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. **Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy.** *Pract Neurol*. 2017 Aug;17(4):252–65.
40. Mokin M, Masud MW, Dumont TM, Ahmad G, Kass-Hout T, Snyder KV, et al. **Outcomes in patients with acute ischemic stroke from proximal intracranial vessel occlusion and NIHSS score below 8.** *J Neurointerventional Surg*. 2014 Jul;6(6):413–7.
41. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono M-L, et al. **Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul;86(7):755–60.
42. Haussen DC, Bousslama M, Grossberg JA, Anderson A, Belagage S, Frankel M, et al. **Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis.** *J NeuroInterventional Surg*. 2016 Sep 2;neurintsurg-2016-012633.
43. Meckel S, Taschner C, ElSheikh S, Maurer CJ, Urbach H. **Mechanische Thrombektomie beim ischämischen Schlaganfall.** *Nervenarzt*. oct 2015;86(10):1226-35.
44. Rha J-H, Saver JL. **The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis.** *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967–73.
45. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. **Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study.** *Ann Neurol*. 2006 Nov;60(5):508–17.
46. 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.
47. Albers GW. **Endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke 3 (DEFUSE 3).** *ClinicalTrials.gov Website*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02586415>. Accessed April, 2016, vol. 25.
48. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. **How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke.** *Nat Rev Neurol*. 2011 Jun 14;7(7):400–9.
49. Bråtane BT, Cui H, Cook DJ, Bouley J, Tymianski M, Fisher M. **Neuroprotection by freezing ischemic penumbra evolution without cerebral blood flow augmentation with a**

**postsynaptic density-95 protein inhibitor.** Stroke. 2011;42(11):3265–3270.

**50. Tymiński M. Combining Neuroprotection With Endovascular Treatment of Acute Stroke.** Stroke. 2017;48(6):1700–1705.

**51. Mikael P. Thrombectomie : le jour d'après...**  
<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24986.pdf>.



*Annexe : Illustration schématique de la pénombre ischémique*

**TABLE DES ILLUSTRATIONS**

<i>FIGURE 1: FLOW CHART</i> .....	29
<i>FIGURE 2: INDEPENDANCE FONCTIONNELLE (SCORE DE RANKIN <math>\leq 2</math>) A 3 MOIS</i> .....	33
<i>FIGURE 3: ANALYSE EN SOUS-GROUPES DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL A 3 MOIS.</i> 35	
<i>TABLE 1: CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION</i> .....	31-22
<i>TABLE 2: CRITERES D'EFFICACITE A 3 MOIS</i> .....	34
<i>TABLE 3: CRITERES DE TOLERANCE A 90 JOURS</i> .....	34

## ***DEUXIEME PARTIE***

*Résumé et manuscrit en anglais en cours de soumission*

## MECHANICAL THROMBECTOMY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: A “REAL LIFE” CONTROLLED STUDY

**Perot C<sup>\*1</sup>, Romero G<sup>\*2</sup>, Gazzola S<sup>3</sup>, Laksiri N<sup>1</sup>, Rey C<sup>1</sup>, Doche E<sup>1</sup>, Mahagne MH<sup>2</sup>, Faivre A<sup>3</sup>, Robinet-Borgomano E<sup>1</sup>, Suissa L<sup>2</sup>.**

*\* Perot C and Romero G had contributed equally to the work.*

<sup>1</sup> Stroke Unit – University Hospital of Marseille.

<sup>2</sup> Stroke Unit – University Hospital of Nice.

<sup>3</sup> Stroke Unit – Teaching Military Hospital of Toulon.

**Key words:** ischemic stroke, acute stroke, endovascular therapy, thrombolysis, rt-PA.

### **Introduction**

Since 2015, bridging therapy namely mechanical thrombectomy (MT) associated with the best medical treatment (intravenous thrombolysis (IVT)) has become the reference treatment in acute ischemic stroke (AIS) with proximal occlusion of the anterior circulation (POAC). We proposed to evaluate the “real life” impact of this new strategy in stroke units.

### **Methods**

It was a controlled multicenter study. Participating centers were stroke units of Southern France including Marseille, Nice and Toulon. Patients aged over 18 years, who undergone recanalization treatment from January 2012 to December 2016, for AIS with POAC were included. Before 2015, patients receiving IVT alone in the 4.5h constituted the control group (IVT group). Since 2015, those who received bridging therapy were assigned in intervention group (IVTMT group).

Primary outcome was the proportion of patient achieving functional independence at 3 months, defined by a 0-2 modified Rankin scale (mRS). Safety outcome as death and hemorrhagic complications were also analyzed.

### **Results**

557 patients were included, 288 in the IVT group and 269 patient in the other. In IVTMT group, 50.56% of patients had a  $mRS \leq 2$  at 3 months versus 42.61% in IVT group (OR 1.95; CI 1.29-2.95;  $p=0,010$ ). The two groups had no significant differences in terms of symptomatic intracranial hemorrhage at 24h (8/288 in IVT group vs 12/269 in IVTMT group,  $p=0,131$ ) and death (aOR 0.63; CI 0.38-1,06;  $p=0,081$ ). Subgroups analysis highlight the importance of NIHSS and occlusion site in the therapeutic decision raising the question of performing MT alone in tandem occlusion with high NIHSS.

### **Conclusion**

Our real life data confirm benefits and safety of bridging therapy for AIS caused by POAC, when compared to IVT alone. We reinforce the major role of patient’s selection based on ischemic penumbra derived from initial volume to improve medico-economic costs. It supports the concept of changing the face of stroke stopwatch.

## INTRODUCTION

Ischemic stroke is a devastating condition with a high risk of neurologic disability and death constituting a real public health issue. Those related to large proximal anterior-circulation vessel occlusions account for more than one third of ischemic stroke (1) and are associated with poor functional outcome (2). Until then, gold standard in acute phase was intravenous administration of Alteplase, a tissue plasminogen activator (rt-PA), within 4.5 hours of stroke onset (3,4). This treatment effectiveness has been widely discussed and it is well known that revascularization rates are reduced in large proximal vessels occlusions (5,6). In 2015, randomized controlled trials (RCTs) (7–13), have demonstrated the clinical benefit of mechanical thrombectomy (MT) in addition to gold standard for patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in anterior circulation. This resulted in publication of new guidelines by learned societies. European Stroke Organisation (ESO) now recommends (14) that MT, in addition to intravenous thrombolysis (IVT) within 4.5h when eligible, be performed routinely to treat acute stroke patients with large artery occlusions in the anterior circulation up to 6 h after symptom onset, as soon as possible after its indication, without delay the administration of IVT. MT should be performed by a trained and experienced neurointerventionist who meets national and/or international requirements using stent retrievers or aspiration devices approved by local health authorities. If IVT is contraindicated, MT is recommended as first-line treatment in large vessel occlusions. Medico-economic approaches were carried out, based on RCTs and meta-analyzes (15) but these results have not been confirmed in real world setting. The purpose of our study was to evaluate the reproducibility of RCTs' results in real life through a controlled multicentre study.

## METHODS

### Materials and methods

Three hospitals were involved in this controlled, multicenter study: University Hospital of Marseille, University Hospital of Nice and Military Hospital of Toulon. In “Provence Alpes Côte d’Azur” region, these three centres alone have a comprehensive stroke unit and are entitled to deliver endovascular treatment in acute phase of stroke.

We included in the study the consecutive patients aged over 18 years, who underwent a recanalization treatment in stroke units from January 2012 to December 2016, with a

documented stroke and a proximal occlusion of the anterior circulation. Proximal occlusion site had to be documented by vascular imaging such as three-dimensional time of flight (TOF) magnetic resonance (MR) angiography, and/or computed tomography (CT) or MR angiography (MRA) of supra-aortic arteries according to each center habits.

We have selected intra and extra-cranial internal carotid artery (ICA) occlusions, middle cerebral artery (MCA) occlusions from M1 segment until M1-M2 junction and tandem occlusions (ICA and MCA occlusion at once).

Two groups of patients were formed: the control group (IVT group), in which were included patients treated before 2015, with systemic thrombolysis alone in the 4.5h time window; the intervention group (IVTM group) in which were included patients treated since 2015, according to ESO recommendations, with bridging therapy. This group also included patients in whom MT was performed as first-line therapy when systemic thrombolysis was contraindicated because of anticoagulation, recent surgery, recent hemorrhage or coagulation disorder.

MT was performed by a trained operator using new devices as retrievable stents or aspiration. Use of antithrombotic therapy per procedure was left to the interventional neuroradiologist appreciation and this also applies for the type of sedation in collaboration with the anesthetist. In the IVTMT group, intervention was done only if the modified treatment in cerebral infarction (mTICI) grade was less than 2. The mTICI scale scores cerebral perfusion on digital-subtraction angiography (DSA) from 0 (no perfusion) to 3 (complete antegrade perfusion of the downstream territory) (16).

Each patient was clinically assessed by neurologist at baseline. Concerning the imaging evaluation, all MRI and CT scans were recorded in OSIRIX software. We calculated: 1) stroke volume by circumventing manually hyperintense area on diffusion weighted MRI (DWI), 2) Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) applied to DWI (from 0 to 10, with 1 point subtracted for any evidence of early ischemic stroke (hyper intense DWI lesion) in each defined region) (17,18), 3) occlusion site using MRI 3DTOF and /or CT angiography and finally 4) mTICI score before and after thrombectomy. Evaluation of the recanalization was done on CT angiography at 24 hours. All neuroimaging studies were evaluated by a different neurologist in each centre.

At 3 months, mRS score was calculated during a follow-up consultation by neurologist. When patients did not honor this consultation, they were contacted by phone. If they were not reachable, the chosen mRS score was that of the last clinical evaluation at 3 months (for example, the one mentioned on the outgoing mail from the rehabilitation centre).

We excluded patients 1) with posterior circulation occlusion, 2) with differential diagnosis, 3) with no clearly defined onset of symptoms, and 4) lost to follow-up or with missing data at 3 months. The research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

### **Clinical and radiological Outcomes**

The primary efficacy outcome (19) was the proportion of patients with a modified Rankin scale score of 0–2, indicating functional independence, at 3 months after the intervention. Score ranges from 0 to 6, with 0 indicating no symptoms; 1, no clinically significant disability (ie, able to carry out all usual activities, despite some symptoms); 2, slight disability (ie, able to look after one's own affairs without assistance but unable to carry out all previous activities); 3, moderate disability (ie, requires some help but able to walk unassisted); 4, moderately severe disability (i.e., unable to attend to bodily needs without assistance and unable to walk unassisted); 5, severe disability (i.e., requires constant nursing care and attention, bedridden, and incontinent); and 6, death. The primary outcome was assessed at each center.

The secondary efficacy outcomes included 1) clinical outcomes: mRS gradual analysis, proportions of mRS scores between 0-1 at 90 days and mRS scores between 0-3 at 90 days. 2) Imaging outcomes defined by the absence of intracranial occlusion on follow-up CT angiography at 24h.

Safety outcomes were represented by death at 3 months (mRS=6) and symptomatic or asymptomatic intracranial haemorrhage (IH) at 24 hours. Haemorrhagic events were classified according to ECASS I (20) definition at 24 hours distinguishing haemorrhagic infarction (HI) types I and II and parenchymal haematoma (PH) types I and II. HI I is defined as small petechiae along the margins of the infarct, while HI II represents more confluent petechiae within the infarcted area but without space-occupying effect. PH I is defined as blood clot not exceeding 30% of the infarcted area with some mild space occupying effect, and PH II represents dense blood clots exceeding 30% of the infarct volume with significant space-occupying effect. Symptomatic intracranial haemorrhage was evaluated at 24 hours only and defined as blood at any site in the brain on the CT control scan causing deterioration in the National Institutes of Health Stroke Scale of 4 or more points (NIHSS; range, 0 to 42, with higher scores indicating more severe neurologic deficits) (21,22).

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were conducted using statistical package STATA SE 10.0. To determine the statistically significant differences between IVT and IVTMT groups, Chi 2 test was assessed

for categorical variables and Student's t test for continuous variables. Nonparametric continuous variables were represented by medians and interquartile ranges and medians and standard deviation for parametric variables. Categorical variables are presented by absolute numbers (%).  $P < 0.05$  was considered significant.

Binary outcomes were analyzed with logistic regression and were reported as odds ratios with 95% confidence intervals. In this « real-life » non-randomized study, unadjusted and adjusted odds ratios were calculated. The adjusted common odds ratios were adjusted for potential imbalances in the following major known prognostic variables between IVT and IVMT groups: age, sex, stroke severity (NIHSS at baseline) and tandem ICA/MCA occlusion (yes vs. no). According to the definition of secondary clinical outcome, mRS gradual analysis was assessed by ordinal logistic regression.

Treatment-effect modification was explored in pre-specified subgroups of patients, defined by centers (Nice, Marseille, Toulon), age ( $< 80$ ,  $\geq 80$  y), gender (man, woman), diabetes mellitus (yes, no), arterial occlusion site (MCA, ICA/MCA, ICA alone), baseline NIHSS score ( $< 10$ ,  $11-19$ ,  $\geq 20$ ), MRI ASPECT score ( $< 6$ ,  $\geq 6$ ) and onset to imaging time ( $\leq 180$ ,  $> 180$  mn). Differences between subgroups in the treatment effect were tested with interaction terms.

Independent predictive variables of a good outcome ( $mRS \leq 2$  at 3 months) were assessed by multivariate analysis by backward stepwise logistic regression ( $p < 0.05$ ). The regression model included all non-redundant variables associated to  $mRS \leq 2$  at 3 months with  $p < 0.1$  in univariate analysis.

## RESULTS

### Baseline characteristics

Between January 2012 to December 2016, 605 patients met the inclusion criteria (281 from Nice, 203 from Marseille, and 121 from Toulon). 48 (7.93%) patients were excluded of the study according to exclusion criteria. Among the remaining 557 stroke patients, 288 received combined therapy (IVTMT group) and 269 patients constituted the control group (IVT group). 510 (91.56%) patients underwent brain MRI at admission (261 in the IVTMT group and 249 in IVT group). Baseline characteristics of studied population are presented in Table 1.

IVTMT patients were significantly younger than IVT group (mean age  $66.08 \pm 13.60$  years versus  $72.97 \pm 13.03$  years,  $p < 0.001$ ). There were 139 men (48.26%) in the IVT group and 147 men (44.44%) in the IVTMT group, with no significant difference between the 2 groups. The NIHSS score at baseline was significantly higher in the IVTMT group compared to the IVT

group ( $16.69\pm 4.97$  vs  $14.76\pm 6.02$ ;  $p<0.001$ ). The IVT group had a higher proportion of hypertension, and smoking and the IVTMT group had a higher proportion of chronic ethylism and anticoagulant therapy. The other baselines characteristics did not differ between the two groups.

Treatment procedure data are shown in Table 2. The median time from stroke onset to admission, imaging and thrombolysis administration were similar for the both groups. Of the 269 patients whom underwent mechanical thrombectomy, 206 patients (76.58%) were treated with thrombolysis. 211 of 217 patients (97.24%) received general anesthesia with intubation. The median time from the stroke onset to the thrombectomy, evaluable in 217 patients, was  $238.37\pm 68.86$  minutes. The median time of stroke onset to the end of the thrombectomy was  $304.53\pm 82.64$  minutes. In 128 patients (58.99%) a stent retriever was used. An aspiration system was used for 145 patients (66.82%). The average number of thrombectomy device used per procedure was 2 (1-2). The average number of thrombectomy device attempts per procedure was 2 (1-3). 32 patients (14.74%) underwent antithrombotic therapy during the procedure, and in 30 patients (13.82%), a carotid stent was placed. The median mTICI score before thrombectomy was 0 (0-1), the median score after thrombectomy was 2b (2b-3).

### **Efficacy outcome**

The distribution of mRS scores at 3 months in each treatment group is presented in Figure 1. In IVTMT group, 50.56% of patients had a good clinical outcome ( $mRS\leq 2$ ) at 3 months versus 42.61% in IVT group (Table 3). This difference was significant (aOR: 1.95 [1.29-2.95] ( $p=0.001$ )).

For 449 patients, CT angiography at 24 hours was available (223 in the control group and 226 in the intervention group). The proportion of patient with intracranial recanalization on follow-up CT angiography at 24h was significantly higher in the IVTMT group (85.84% vs 56.95%).

### **Safety outcomes**

The rate of symptomatic intracranial hemorrhage at 24h was 4.46% in IVTMT group, compared to 2.78% in IVT group, with no significant difference between both groups (Table 4). There was no significant difference between both groups concerning the different subtypes of asymptomatic intracranial hemorrhage defined by imaging at 24 h. At 3 months, mortality rate was not different in both groups (aOR: 0.63 [0.38-1.06]).

### ***Subgroup analysis***

Subgroup analysis did not show any appreciable difference between the three stroke units (Figure 2). It did not demonstrate any significant thrombectomy effect modification for sex, age, diabetes mellitus, ASPECT score and onset to imaging time. There was a significant difference in the NIHSS subgroup analysis ( $p$  interaction  $<0.001$ ), with an effect in favor of thrombectomy for the NIHSS  $\geq 10$  (aOR = 2.30 [1.38-3.86]), and an effect in favor of rtPA alone for NIHSS  $< 10$  (aOR = 0.35 [0.13-0.93]). Concerning the site of arterial occlusion ( $p$  interaction=0.035), we found that there was an effect in favor of thrombectomy for stroke patients with ICA-MCA tandem occlusion (aOR = 5.31 [1.57-17.9]).

### **Predictive factors of good outcome**

Predictive factors of good outcome ( $mRS \leq 2$  at 3 months) are shown in Table 5. Independent predictors at baseline of a good outcome were: age, NIHSS score, systolic blood pressure, blood glucose, tandem occlusion, MRI ASPECT score, BNP level and endovascular treatment.

## **DISCUSSION**

The principal finding of the present study is that bridging therapy, namely intravenous thrombolysis followed by mechanical thrombectomy, performed in real life setting, significantly improves functional outcome in patients with acute ischemic stroke caused by proximal occlusion of anterior cerebral arteries, without increasing the risk of serious complication or death. Indeed, in IVMT group, 50.56% of patients had a good clinical outcome at 3 months versus 42.61% in IVT group (aOR 1.95 [1.29-2.95]). Our study is, to our knowledge, the first controlled study demonstrating efficacy and safety of mechanical thrombectomy in real life. Indeed, some authors (23,24) have recently reported experiences in real world setting but the relevance of our study relies on its originality, since it is a controlled work giving data in both groups (IVT vs IVMT) allowing their comparison to those of randomized controlled trials. Our results are very similar to those of THRACE study (53.0% vs 42.1%; aOR: 1.55[1.05-2.30] (12). In HERMES, pooled analysis of the five positive RCTs (MRCLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME and EXTEND IA), 46% of patients were functionally independent at 90 days after bridging therapy against 26.5% in control population (aOR: 2.49[1.76-3.53]) (8). In our study, the absolute difference in functional

independence at 3 months between the two groups (8%) was discreetly lower than recent previous RCT studies (11%-31%) (25).

Our results also confirm the safety of mechanical thrombectomy combined with IVT. The rate of symptomatic haemorrhages (4.46% in IVTMT group, and 2.78% in IVT group,  $p=0.131$ ) was consistent with the results of HERMES pooled analysis (4.4% in IVTMT vs 4.3% in control population,  $p=0.81$ ). There was no statistical difference between the two groups in terms of mortality (15.61% in IVTMT group vs 24.31%,  $p=0.081$ ) in line with RCT results such as THRACE study (12% vs 13%) or HERMES analysis (15.3% vs 18.9%).

Although we demonstrated the thrombectomy benefit after adjustment, non-adjusted analysis failed in this objective (unadjusted ratio 1.37 [0.98-1.92],  $p=0.064$ ). Two explicative hypotheses could be proposed: the non-randomized patient's allocation, and/or our own patient's selection practice. Therefore, the benefit of thrombectomy compared to thrombolysis alone depends on the characteristic of the studied population. It was one of the suspected reasons for failure of the first RCTs published in 2013 (IMS III, Synthesis, MR RESCUE) in contrast with recent RCTs. To answer this question, a subgroup analysis has been carried out with the aim to determine sub group(s) more likely to benefit from each treatment modality. First, this analysis didn't show any significant difference between the three centres reflecting same practices and same patient recruitment. Secondly, we identified two pertinent parameters influencing the results: initial NIHSS score ( $p$  interaction = 0.001) and occlusion site ( $p$  interaction = 0.035). Discussion of bridging therapy when NIHSS is low is currently debated in the literature but data remains scarce and would justify dedicated RCTs (26–28). Our study provides a part of answer since here, there is a clear benefit of IV thrombolysis alone in low NIHSS score ( $<10$ ) (aOR: 0.35 [0.13-0.93]) whereas the benefit is in favor of bridging therapy for high NIHSS score. The analysis also identifies the initial arterial occlusion site as pertinent parameter. Clearly, tandem occlusions have a frank benefit in favor to bridging therapy (OR= 5.31 [2.06-3.67]), which is not true for M1 or isolated ICA occlusions. This result reflects the recanalization failure in tandem occlusions with intravenous rt-PA alone as it has been already reported in older studies (46% of cases with intravenous rt-PA vs  $>80\%$  with endovascular treatment (29)). In IMS III for instance, the rate of partial or complete recanalization at 24 hours was 81% for an occlusion in the ICA after combined treatment against 35% in the intravenous t-PA group. In contrast, the rates of recanalization in IV thrombolysis alone group were 68% for an M1 occlusion, and 77% for an M2 occlusion. These results lead us to discuss a management strategy simplification in tandem occlusions by using, in a time-saving concern,

thrombectomy alone. That means that, in case of high NIHSS score and/or tandem occlusion, patients should be sent as soon as possible to thrombectomy centers.

As in most trials, the other analyzed subgroups did not show any differences between the two strategies especially for the initial volume, as assessed by the MRI ASPECT score, and the DWI volume. DWI volume and MRI ASPECT score were well correlated in our study (data not shown), and we chose to select the score used in our clinical practice for presented analysis. This result does not seem surprising because the DWI volume at baseline, which is the preponderant element allowing penumbra evaluation, must be considered as a predictor of functional independence whatever the method of recanalization. Thus, this parameter was found to be inversely associated with the good functional outcome in multivariate analysis. Our multivariate analysis identified some other parameters associated with the good functional outcome, among which the use of thrombectomy. Unsurprisingly, and regardless of the recanalization type, we found predictive factors already known and reported in initial works about intravenous thrombolysis (30). Of note, the delay did not appear in the proposed predictive model, apparently replaced by the initial volume. As described in the first negative trials (IMS III, Synthesis and MR RESCUE), we identified also the paradox that there is no linear correlation between the rate of 24 hours recanalization and clinical outcome (25–27). In line with these findings, IVTMT was associated in our study with an increase of 30% of recanalization rate at 24H and an increase of 8% in proportion of good clinical outcome. This makes us highlight again the importance of patient's selection before recanalization procedure on the basis of a penumbra imaging as proposed in MR RESCUE. The initial volume, correlated with infarcted area growth rate, seems to take a major place in decision-making. Penumbra evaluation, based on the volume measure (31–33), and/or control of this penumbra called “freezing penumbra” (34–36), are probably the key for the therapeutic decision and for functional prognosis improvement.

Our study had some limitations. Its retrospective nature explains some lost to follow-up and non-exhaustiveness of patients data. This was limited by the prospective data inclusion in the three registers.

## CONCLUSION

This first controlled study based on real life data confirms benefit and safety of the mechanical thrombectomy for ischemic stroke due to proximal occlusion of cerebral anterior arteries. We can conclude that benefit of MT observed in RCTs is also found in real world setting. However, adjustment has been necessary to demonstrate the benefit of combined strategy in our non-randomized population. This points out the importance of patient selection in order to improve medico-economic cost of these new strategies avoiding some futile procedures. For example, we highlighted the major benefit of IVMT in tandem occlusion (cervical or intracranial), suggesting that IV alteplase is probably futile in this situation and leading to propose mechanical thrombectomy alone in this situation. On the other hand, subgroup analysis failed to confirm the benefit of IVTMT compared to IVT in MCA occlusion alone. Subgroup analysis also shows that IVMT benefit is expressed only in more severe patients, with high NIHSS scores, independently of occlusion site. Finally, for both strategies, outcome prediction model underlines the importance of the MRI ASPECT score (or DWI volume) which appears more determinant than time. This result reinforce the major role of patient's selection based on ischemic penumbra derived from initial volume. It supports the concept of changing the face of stroke stopwatch (37).

**REFERENCES**

1. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1153–7.
2. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*. 2010 Feb;41(2):295–9.
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 14;333(24):1581–7.
4. 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. *Lancet Lond Engl*. 2014 Nov 29;384(9958):1929–35.
5. 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.
6. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2254–8.
7. 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;372(1):11–20.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
  11. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.
  12. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138–47.
  13. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):38–44.
  14. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2016 Jan;11(1):134–47.
  15. 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.
  16. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2650–63.
  17. Inoue M, Olivot J-M, Labreuche J, Mlynash M, Tai W, Albucher J-F, et al. Impact of diffusion-weighted imaging Alberta stroke program early computed tomography score

- on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2014;45(7):1992–1998.
18. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, Mlynash M, Jayaraman MV, Choudhri OA, et al. Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):407–12.
  19. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
  20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.
  21. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864–70.
  22. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989 Jun;46(6):660–2.
  23. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke*. 2017 Aug 22;
  24. Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, Norrving B. Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke*. 2017 Apr 4;174749301770115.
  25. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol*. 2017 Aug;17(4):252–65.
  26. Mokin M, Masud MW, Dumont TM, Ahmad G, Kass-Hout T, Snyder KV, et al. Outcomes in patients with acute ischemic stroke from proximal intracranial vessel occlusion and NIHSS score below 8. *J Neurointerventional Surg*. 2014 Jul;6(6):413–7.

27. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono M-L, et al. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul;86(7):755–60.
28. Haussen DC, Bousslama M, Grossberg JA, Anderson A, Belagage S, Frankel M, et al. Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis. *J NeuroInterventional Surg*. 2016 Sep 2;neurintsurg-2016-012633.
29. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967–73.
30. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3316–22.
31. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006 Nov;60(5):508–17.
32. 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.
33. Albers GW. Endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke 3 (DEFUSE 3). *ClinicalTrials.gov* Website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02586415>. Accessed April, 2016, vol. 25
34. Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jun 14;7(7):400–9.

35. Bråtane BT, Cui H, Cook DJ, Bouley J, Tymianski M, Fisher M. Neuroprotection by freezing ischemic penumbra evolution without cerebral blood flow augmentation with a postsynaptic density-95 protein inhibitor. *Stroke*. 2011;42(11):3265–3270.
36. Tymianski M. Combining Neuroprotection With Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Stroke*. 2017;48(6):1700–1705.
37. Morgan J. Greg Albers: changing the face of the stroke stopwatch. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):501.

## TABLES

**Table 1:** Baseline characteristics. (\*)  $p < 0.05$ 

	<b>Control population (IVT) (n= 288)</b>	<b>Intervention population (IVTMT) (n=269)</b>	<b>p</b>
<b>Demographic characteristics</b>			
Age (Years)	* 72,97 +/- 13,03	66,08 +/- 13,60	<0,00
Men	139/288 (48,26)	147/269 (54,65)	0,132
<b>Comorbidities ans risk factors</b>			
Hypertension	* 125/230 (54,35)	96/126 (44,44)	0,037
Diabetes mellitus	34/231 (14,72)	23/216 (10,65)	0,197
Smoking (recent or current)	* 41/229 (17,90)	59/215 (25,44)	0,016
Atrial fibrillation	36/229 (15,72)	46/217 (21,40)	0,124
Coronary disease	30/232 (12,93)	30/216 (13,89)	0,770
Cardiac insufficiency	23/231 (9,96)	15/215 (6,98)	0,260
History of ischemic stroke	26/232 (14,21)	32/216 (14,81)	0,256
Peripheral arterial disease	12/230 (5,22)	6/215 (2,79)	0,194
Hypercholesterolaemia	72/231 (31,17)	58/216 (26,85)	0,315
Chronic ethylism	* 13/230 (5,65)	26/214 (12,15)	0,016
<b>Anterior treatments</b>			
Simple antiaggregation therapy	64/221 (28,96)	47/202 (23,27)	0,184
Double antiaggregation therapy	9/166 (5,42)	8/163 (4,91)	0,833
Anticoagulant therapy	* 12/230 (5,22)	35/209 (16,75)	<0,00
<b>Clinical characteristics</b>			
Baseline NIHSS score	* 14,76 +/- 6,02	16,69 +/- 4,97	<0,00
Systolic blood pressure (mmHg)	157,34 +/- 27,56	154,58 +/- 27,51	0,322
Diastolic blood pressure (mmHg)	82,46 +/- 15,45	83,75 +/- 18,29	0,449
Heart rate (bpm)	81,88 +/- 22,11	80,05 +/- 17,67	0,401
Blood glucose (g/L)	1,31 +/- 0,44	1,31 +/- 0,56	0,934
<b>Imaging characteristics</b>			
Baseline imaging by MRI	261/288 (90,63)	249/269 (93,57)	0,410

Occlusion site (MRI 3DTOF and/or CT-angiography)			
Intracranial ICA	17/288 (5,90)	12/269 (4,46)	0,444
M1 segment middle cerebral artery segment	191/288 (66,32)	167/269 (62,08)	0,297
ICA with involvement of M1 middle cerebral artery segment	80/288 (27,78)	90/269 (33,46)	0,146
ASPECT Score (DWI)	8 [7-9]	7 [6-8]	0,322
DWI Volume (cm <sup>3</sup> )	61,86±5,94	47,91±4,52	0,062
Distal Hyperintense Vessel Sign on FLAIR (y vs n)	190/205 (92,68)	185/194 (95,30)	0,261
Intracranial clot visible on T2*	120/191 (62,83)	113/180 (62,78)	0,992
T2* clot burden score	8 [6-9]	8 [6-9]	0,667
<b>Biological characteristics</b>			
Haemoglobin (g/dl)	13,61 +/- 1,66	13,59 +/- 1,96	0,948
Hematocrite (l/l)	0,41 +/- 0,03	0,40 +/- 0,05	0,474
Mean corpuscular volume MCV (fl)	88,86 +/- 6,02	88,51 +/- 6,09	0,546
HbA1c (%)	6,01 +/- 0,97	5,93 +/- 1,02	0,436
Brain Natriuretic Peptide BNP (pg/ml)	354,21 +/- 432,26	292,26 +/- 394,57	0,146
Platelets count (G/l)	232,10 +/- 70,64	237,17 +/- 69,68	0,454
Prothrombine Time PT (%)	91,79 +/- 10,60	89,75 +/- 17,53	0,153
Activated Partial Thromboplastin Time aPTT ratio	0,93 +/- 0,90	0,95 +/- 0,22	0,204

**Table 2:** Treatment procedure datas.

	<b>Control population (IVT) (n= 288)</b>	<b>Intervention population (IVTMT) (n=269)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Workflow duration, mn</b>			
From onset to admission	92.88 +/- 49.17	91.90 +/- 44.14	0.841
From onset to clinical examination	100.50 +/- 52.13	105.21 +/- 58.94	0.392
From onset to imaging	124.25 +/- 51.78	129.50 +/- 56.50	0.314
From onset to intravenous thrombolysis	161.62 +/- 51.59	155.49 +/- 51.83	0.262
From onset to thrombectomy		238.37 +/- 68.86	
From onset to end of thrombectomy		304.53 +/- 82.64	
<b>Treatment procedure</b>			
<b><i>Systemic thrombolysis</i></b>			
Treatment with intravenous alteplase	288/288 (100)	206/269 (76.58)	
Intravenous Nicardipine treatment	35/217 (16.13)	15/130 (11.54)	0.239
Injected dose of alteplase (mg)	64.75 +/- 12.90	67.32 +/- 12.45	0.070
<b><i>Mechanical thrombectomy</i></b>			
General anesthesia with intubation	-	211/217 (97.24)	-
TICI before thrombectomy	-	0 [0-1]	-
TICI at the end of thrombectomy	-	2b [2b-3]	-
Stent retriever system used	-	128/217 (58.99)	-
Aspiration system used	-	145/217 (66.82)	-
Number of thrombectomy device used per procedure	-	2 [1-2]	-
Number of thrombectomy device attempts per procedure	-	2 [1-3]	-
Antithrombotic therapy during thrombectomy	-	32/217 (14.74)	-
Implantation of intracranial stent	-	30/217 (13.82)	-
Implantation of extracranial stent	-	2/217 (0.92)	-

**Table 3:** Efficacy outcomes at 90 days.

† Odds ratios were adjusted for age, sex, NIHSS at baseline and ICA occlusion.

	Control population (IVT) n=288	Intervention population (IVTMT) n=269	Unadjusted Odds ratio (95% CI)	Adjusted Odds ratio (95% CI) †
<b>Primary outcome</b>				
mRS ≤ 2 at 90 days	123/288 (42.71)	136/269 (50.56)	1.37 (0.98- 1.92) 0.064	1.95 (1.29-2.95) 0.001
<b>Secondary outcomes</b>				
Clinical outcomes				
mRS (Median)	3 (1-5)	2 (1-4)	1.38 (1.03-1.85) 0.032	1.80 (1.31-2.49) <0.001
mRS 0-1 at 90 days	89/288 (30.90)	102/269 (37.92)	1.37 (0.96-1.94) 0.082	2.10 (1.37- 3.22) 0.001
mRS 0-3 at 90 days	156/288 (54.17)	171 /269 (63.57)	1.48 (1.05-2.07) 0.025	1.74 (1.14-2.68) 0.010
Imaging outcomes				
No intracranial occlusion on follow- up CT angiography at 24 h	127/223 (56.95)	194/226 (85.84)	4.58 (2.89-7.74) <0.001	7.11 (4.20-12.05) <0.001

**Table 4:** Safety outcomes at 90 days.

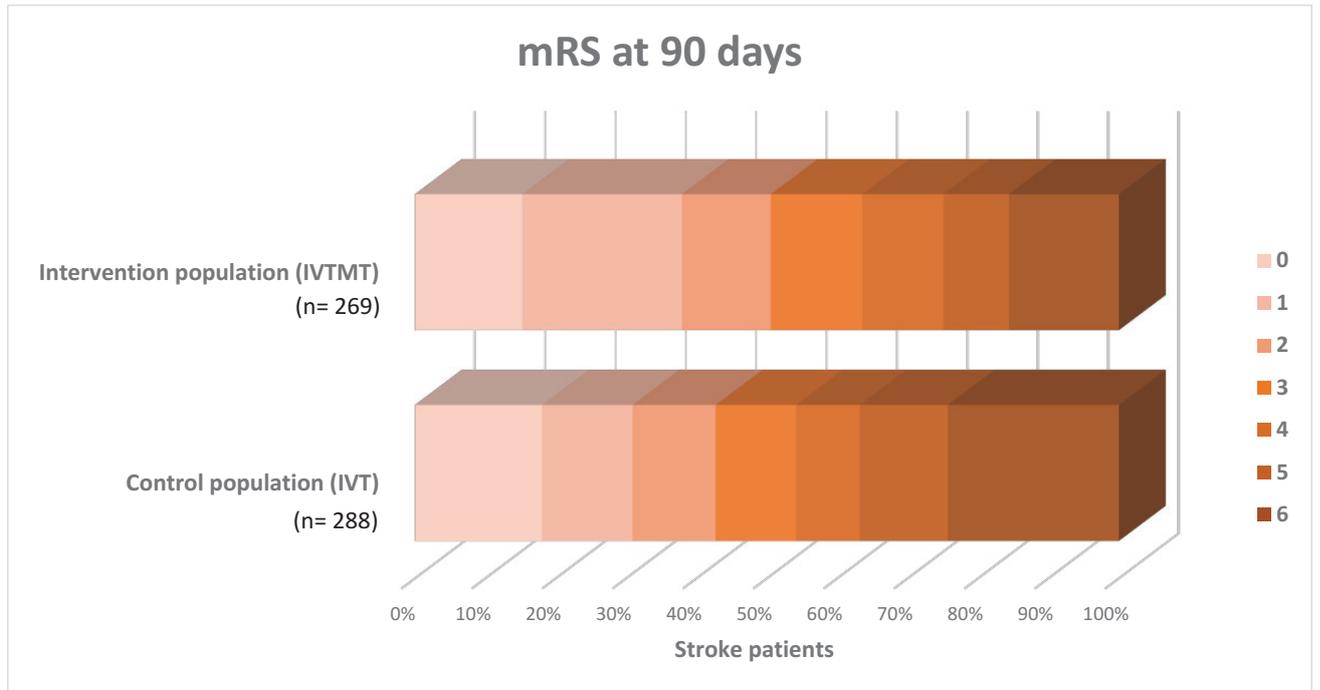
† Odds ratios were adjusted for age, sex, NIHSS at baseline and ICA occlusion.

†† ECASS I Intracranial hemorrhage at 24h

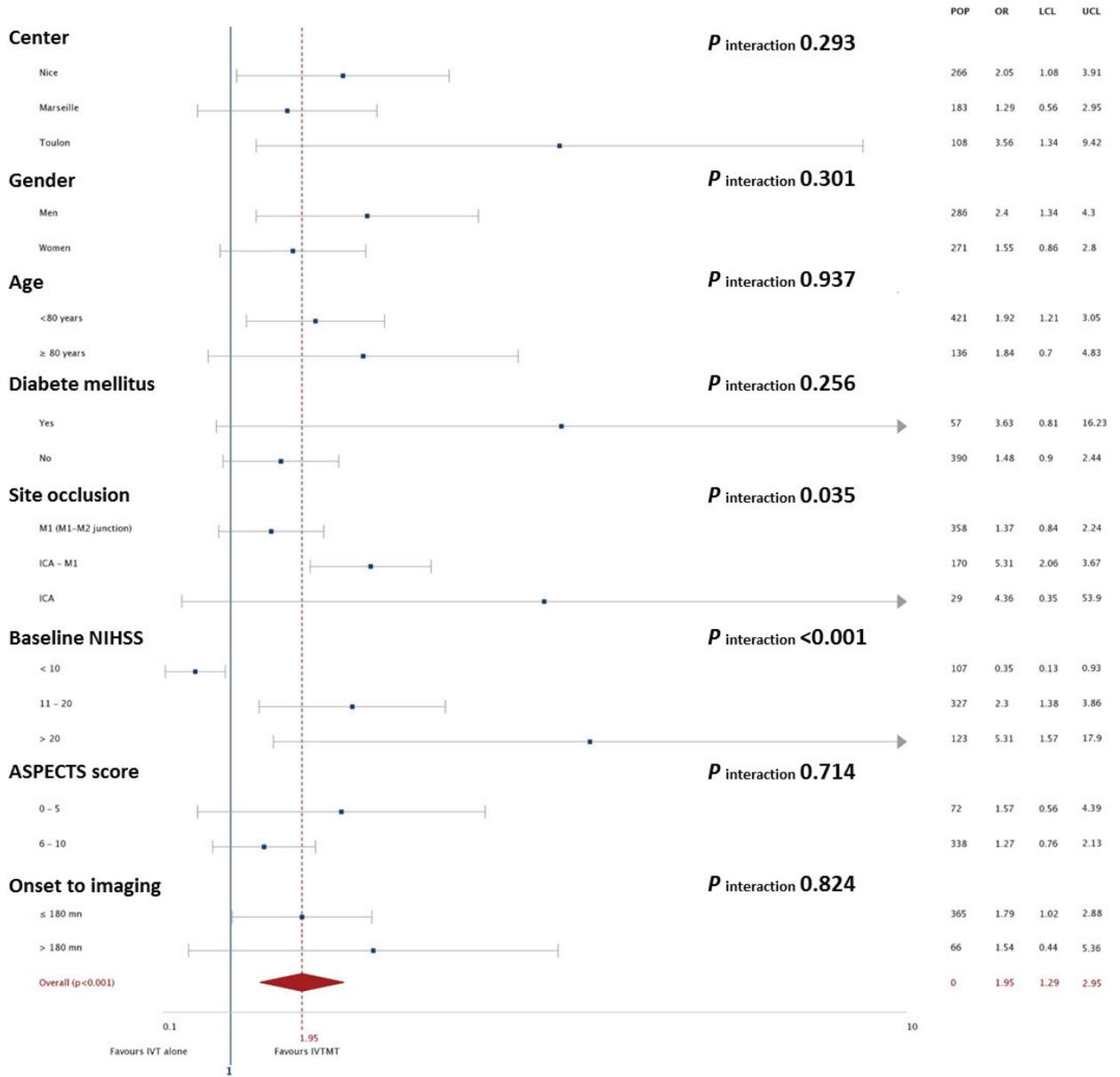
	<b>Control population (IVT) n=288</b>	<b>Intervention population (IVTMT) n=269</b>	<b>Unadjusted Odds ratio (95% CI)</b>	<b>Adjusted Odds ratio (95% CI) †</b>
<b>Intracranial hemorrhage ††</b>	60/288 (20.83)	62/269 (23.05)	1.14 (0.76-1.70) 0.528	1.07 (0.70-1.65) 0.736
Hemorrhagic infarction type 1	14/288 (4.86)	11/269 (4.09)	0.83 (0.37- 1.87) 0.661	0.85 (0.36-2.04) 0.726
Hemorrhagic infarction type 2	9/288 (3.13)	12/269 (4.46)	1.44 (0.60 -3.49) 0.410	1.47 (0.57-3.75) 0.419
Parenchymal hematoma type 1	20/288 (6,.94)	12/269 (4.46)	0.62 (0.30-1.31) 0.212	0.51 (0.24-1.13) 0.099
Parenchymal hematoma type 2	17/288 (5.90)	27/269 (10.04)	1.77 (0.95-3.34) 0.074	1.79 (0.91-3.49) 0.087
Symptomatic intracranial hemorrhage	8/288 (2.78)	12/269 (4.46)	1.63 (0.65-4.06) 0.290	2.12 (0.79-5.63) 0.131
<b>Mortality</b>	70/288 (24.31)	42/269 (15.61)	0.57 (0.37-0.88) 0.011	0.63 (0.38-1.06) 0.081

**Table 5:** Independent predictive variable of a good outcome (mRS $\leq$ 2 at 3 months).\* Non-redundant variables associated to mRS $\leq$ 2 at 3 months with  $p < 0.1$ **\*\* Multivariate analysis by backward stepwise logistic regression ( $p < 0.05$ )**

	Univariate analysis *		Multivariate analysis **	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
IVTMT (y vs n)	1.37 (0.98-1.92)	0.064	2.23 (1.04-4.79)	0.04
Age (/10 Years)	0.75 (0.66-0.85)	<0.001		
Diabetes mellitus (y vs n)	0.52 (0.29-0.93)	0.029		
Hypertension (y vs n)	0.57 (0.40-0.84)	0.004		
Baseline NIHSS score (/4 pts)	0.51 (0.44-0.59)	<0.001	0.40 (0.28-0.58)	<0.001
Systolic blood pressure (/10 mmHg)	0.87 (0.80-0.93)	<0.001	0.83 (0.73-0.96)	0.014
Blood glucose (/1 g/L)	0.34 (0.18-0.64)	0.001	0.21 (0.06-0.73)	0.014
Tandem ICA/M1 occlusion (y vs n)	0.30 (0.20-0.44)	<0.001	0.31 (0.13-0.75)	0.009
MRI ASPECT Score (/1 pt)	1.44 (1.27-1.64)	<0.001	1.49 (1.15-1.92)	0.002
Leucoaraiosis (Fazekas classification) (/1 grade)	0.62 (0.49-0.79)	<0.001		
Distal Hyperintense Vessel Sign on FLAIR (y vs n)	2.89 (1.12-7.44)	0.028		
T2* clot burden score (/1 pt)	1.21 (1.07-1.36)	0.001		
Brain Natriuretic Peptide BNP (/100 pg/ml)	0.91 (0.84-0.97)	0.006	0.78 (0.68-0.90)	0.001
C-Reactive Protein CRP (/10 mg/l)	0.89 (0.80-0.98)	0.027		

**FIGURES****Figure 1:** modified Rankin Scale (mRS) score at 90 days.

**Figure 2:** Subgroup analysis (Forest plot showing adjusted treatment effect for mRS at 90 days in pre-specified subgroups).



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



# THROMBECTOMIE MECANIQUE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES : L'EXPERIENCE DE L'UNV DU CHU DE NICE.

**Introduction :** Depuis 2015, la thrombectomie mécanique (TM), associée à la thrombolyse intra-veineuse (TIV) (*bridging therapy*), est le traitement de référence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) sur occlusion artérielle proximale (OP). Nous évaluons l'impact de cette nouvelle stratégie, en « vie réelle », au sein de notre Unité Neurovasculaire (UNV).

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude contrôlée, au sein de l'UNV du CHU de Nice. Les patients de plus de 18 ans, traités par recanalisation, de janvier 2012 à décembre 2016, pour un AVCI avec OP de la circulation antérieure furent inclus. Avant janvier 2015, les patients inclus recevant la TIV seule constituèrent le groupe contrôle (groupe TIV). Après 2015, les patients recevant la *bridging therapy* furent inclus dans le groupe intervention (TIVTM). Le critère de jugement principal était la proportion de patients fonctionnellement indépendants à 3 mois, (score de Rankin modifié (mRS) entre 0 et 2). La sécurité d'emploi fut évaluée par l'intermédiaire du nombre de transformations hémorragiques (HIC) et de décès.

**Résultats :** 266 patients furent inclus, 171 dans le groupe TIV et 95 dans l'autre. 48,47% des patients du groupe TIVTM avaient un  $mRS \leq 2$  à 3 mois contre 37,43% dans le groupe TIV (aOR: 2,05 [1,08-3,91];  $p=0,028$ ). Il n'existait pas de différence significative en termes d'HIC symptomatiques à 24 heures (aOR: 2,44 [0,65-9,09];  $p=0,184$ ) ni de décès (aOR: 0,65[0,30-1,39];  $p=0,270$ ). Les analyses en sous-groupes soulignent l'importance du score NIHSS et du site d'occlusion dans la prise de décision, soulevant la question de l'intérêt de réaliser une TM seule dans les occlusions en tandem avec NIHSS élevés.

**Conclusion:** Ces données de « vie réelle » confirment le bénéfice et la bonne tolérance de la *bridging therapy* dans les AVCI sur OP de circulation antérieure. Nous renforçons l'importance de la sélection des patients, basée sur la pénombre ischémique, afin d'améliorer les objectifs médico-économiques.