



HAL
open science

Hémorragie intracrânienne et pronostic fonctionnel post-AVC chez les patients traités par thrombolyse et thrombectomie : influence des antiagrégants plaquettaires

Marie Couture

► **To cite this version:**

Marie Couture. Hémorragie intracrânienne et pronostic fonctionnel post-AVC chez les patients traités par thrombolyse et thrombectomie : influence des antiagrégants plaquettaires. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02073294

HAL Id: dumas-02073294

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073294>

Submitted on 19 Mar 2019

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.



U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse N° 3097

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 Septembre 2018

par

Marie COUTURE

Née le 5 Mars 1991 à Paris

Hémorragie intracrânienne et Pronostic Fonctionnel post-AVC chez les patients traités par Thrombolyse et Thrombectomie : Influence des Antiagrégants Plaquettaires

Sous la direction du Professeur Igor SIBON

Président du Jury : Professeur François TISON

Membres du Jury : Professeur Joël CONSTANS

Professeur Thomas TOURDIAS

Docteur Stéphane OLINDO

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 Septembre 2018

par

Marie COUTURE

Née le 5 Mars 1991 à Paris

**Hémorragie intracrânienne et Pronostic
Fonctionnel post-AVC chez les patients traités
par Thrombolyse et Thrombectomie :
Influence des Antiagrégants Plaquettaires**

Sous la direction du Professeur Igor SIBON

Président du Jury : Professeur François TISON

Membres du Jury : Professeur Joël CONSTANS

Professeur Thomas TOURDIAS

Docteur Stéphane OLINDO

REMERCIEMENTS

- Au Professeur Igor SIBON,

Pour avoir accepté d'être le directeur de ma thèse, ainsi que pour vos conseils, votre patience et de votre encadrement sans faille durant ce travail.

Pour votre disponibilité, vos enseignements et votre soutien tout au long de mon internat.

Vous avez su me donner le goût de la neurologie vasculaire et j'ai hâte de rejoindre prochainement votre équipe.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et l'expression de mon admiration.

- Au Professeur François TISON,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. J'ai eu de la chance de pouvoir bénéficier de la richesse de votre enseignement au cours de mon internat.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

- Au Professeur Joël CONSTANS,

Pour me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Pour vos enseignements semaines après semaines, votre gentillesse et vos conseils.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

- Au Professeur Thomas TOURDIAS,

Pour me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. J'ai beaucoup appris à vos côtés durant mon passage en radiologie. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un neuroradiologue et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

- Au Docteur Stéphane OLINDO,

Pour me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Pour m'avoir accueilli avec bienveillance à mes débuts en neurologie et pour votre pédagogie.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

- Au Docteur Bertrand GLIZE,

Pour avoir accepté avec enthousiasme d'être mon rapporteur. Pour vos précieux conseils qui m'ont permis d'améliorer ce travail. En espérant votre présence le jour de la soutenance.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

- Au Professeur SALAMON,

Pour votre disponibilité et vos conseils méthodologique.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Romain GRIFFIER, pour ton aide précieuse, ta disponibilité et tes réponses à mes nombreuses interrogations qui m'ont (presque) permis de prendre goût aux biostatistiques!

- À tous ceux rencontrés au cours de mes études ,

À tous mes cointernes, mes chefs de cliniques et à tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de mon internat. Et plus particulièrement à Marie-Ange, ma cointerne et confidente durant ces nombreux semestres ensemble.

À toutes les équipes des services de neurologie du CHU de Bordeaux, du CH de Dax et des Grands Chênes, merci pour votre accueil et votre générosité.

À l'équipe des explorations fonctionnels, pour votre pédagogie, votre gentillesse et vos conseils, tant sur le plan professionnel que personnel. Votre bienveillance et vos encouragements, durant ces derniers mois assez difficiles, ont été essentiels pour moi et je vous en suis très reconnaissante.

Et à tous ceux que je n'ai pas mentionné, avec qui j'ai vécu de beaucoup de choses, certes plus ou moins studieuses mais non moins importantes, durant toutes ces années!

- À toute l'équipe de Handball du CHU,

Pour cette super année et en espérant poursuivre encore longtemps avec vous !

- À toute ma famille au grand complet , *sans les citer tous!*

À mes parents, pour votre soutien inconditionnel. Merci de m'avoir donné un cadre familial aimant et encouragé depuis le début. Sans vous, je ne serais pas là où j'en suis maintenant, j'en suis pleinement consciente et pour ça je vous remercie du fond du cœur. Je sais que vous êtes fiers de moi et je suis fière de vous montrer ce que j'ai réussi à devenir grâce à vous. Je vous aime.

À ma sœur, pour avoir toujours été là et pour nos moments partagés. Faites qu'ils soient encore nombreux et que nous restions toujours aussi proche.

A mon frère, en persévérant toi aussi tu finiras par trouver ta voie.

- À mes amis ,

À « Petite Marie », pour notre amitié, nos aventures et ta disponibilité sans faille en toutes circonstances.

À « Cassou » et son grand écart, à nos futures virées Parisiennes.

À Agathe ma Ch'ti préférée et à Louise, vous me manquez, vivement que vous veniez me rejoindre dans le Sud !

À Alexandre et toutes les merveilleuses personnes qu'il m'a permis de rencontrer telles que Soline et Garance.

D'enfance, toujours là malgré les années et la distance; notre amitié compte beaucoup pour moi et j'espère que nous continuerons de nous retrouver, chez nous sur le bassin.

À Toi, qui partageais déjà mon quotidien avant que l'internat ne commence et qui l'a vécu à mes côtés. Tu es entré dans ma vie comme une évidence et il nous reste encore tant d'aventures à vivre ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

1	Généralités sur les AVC	9
1.1	Définition et Épidémiologie	9
1.2	Prise en charge des infarctus cérébraux à la phase aiguë.....	9
1.2.1	Prise en charge thérapeutique : Techniques de reperfusion.....	10
1.2.2	Complications précoces	12
1.3	Pronostic fonctionnel	13
2	Remaniement Hémorragique, Thérapies de Reperfusion et Antiagrégant Plaquettaire .	15
2.1	Remaniement hémorragique	15
2.1.1	Classification des Remaniements Hémorragiques.....	15
2.1.2	Physiopathologie	19
2.1.3	Incidence du remaniement hémorragique spontané	21
2.1.4	Retentissement clinique et facteurs prédictifs	22
2.2	Thérapies de reperfusion et remaniement hémorragique	23
2.2.1	Thrombolyse intraveineuse (TIV) et remaniement hémorragique.....	23
2.2.2	Thrombectomie mécanique et remaniement hémorragique.....	26
2.3	Antiagrégant plaquettaire et remaniement hémorragique	30
2.3.1	Patients non éligibles à une thérapie de reperfusion	30
2.3.2	Patients recevant une thérapie de reperfusion	30
3	Synthèse des données de la littérature et Objectifs de l'étude	38
4	Matériels et Méthodes	40
4.1	Plan de l'étude.....	40
4.2	Recueil des informations	41
4.3	Protection des données.....	41
4.4	Paramètres étudiés.....	41
4.4.1	Caractéristiques du patient à l'arrivée	41
4.4.2	Prise en charge thérapeutique.....	42
4.4.3	Évolution et suivi	43
4.5	Analyses statistiques	45

4.5.1	Analyse descriptive de la population	45
4.5.2	Analyse comparative des 2 groupes	46
4.5.3	Régression logistique et analyses multivariées.....	46
4.5.4	Puissance	46
5	Résultats.....	47
5.1	Recrutement.....	47
5.2	Caractéristiques de la population.....	48
5.2.1	Évaluation initiale.....	48
5.2.2	Imagerie initiale.....	49
5.2.3	Thérapeutiques	51
5.2.4	Évolution.....	52
5.2.5	Rankin à 3 mois	53
5.3	Analyse comparative des 2 groupes : AAP et pas d'AAP.....	55
5.3.1	Évaluation initiale.....	55
5.3.2	Imagerie initiale.....	55
5.3.3	Prise en charge thérapeutique.....	57
5.3.4	Évolution.....	57
5.3.5	Rankin à 3 mois	58
5.4	Régression logistique et analyses multivariées.....	60
5.4.1	RH sévère (PH).....	60
5.4.2	HICS	61
5.4.3	Résultats fonctionnels : Score de Rankin modifié.....	63
6	Discussion.....	66
6.1	Comparaison de la population incluse aux données de la littérature	66
6.2	Analyse des principaux résultats	70
6.3	Forces et limites de l'étude	72
6.4	Perspectives.....	75
7	Conclusion.....	79
	Bibliographie	80
	Table des Annexes.....	100

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AP : *AntiPlatelet*

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

ACP : Artère Cérébrale Postérieure

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AV : Artère Vertébrale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CBV : *Cerebral Blood Volume*

DWI : *Diffusion Weighted Images*

END : *Early Neurologic Deterioration*

HAS : Haute Autorité de Santé

HI : *Hemorrhagic Infarction*

HIC : Hémorragie IntraCranienne

HICS : HIC symptomatique

IC : Intervalle de confiance

ICA : Infarctus cérébral aigu

ICH : *IntraCranial Hemorrhage*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MEC : Matrice ExtraCellulaire

NAP : *No AntiPlatelet*

NIHSS : *National Institute of Health Stroke Score*

OR : *Odds Ratio*

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PH : *Parenchymatous Hematoma*

RCT : *Randomized Controlled Trial*

RH : Remaniement Hémorragique

RR : Risque Relatif

rtPA : *recombinant tissue Plasminogen Activator*

SICH : *Symptomatic IntraCranial Hemorrhage*

TB : Tronc Basilaire

TDM : TomoDensitoMétrie

TH : Transformation Hémorragique

TIV : Thrombolyse IntraVeineuse

TM : Thrombectomie Mécanique

TNK : Ténecteplase

TSA : Troncs Supra Aortiques

1 GÉNÉRALITÉS SUR LES AVC

1.1 DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont caractérisés par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal.

Le terme d'AVC regroupe l'ensemble des pathologies vasculaires cérébrales d'origine artérielle ou veineuse, à savoir (1) :

- **Les ischémies cérébrales artérielles (80 - 85%) :**
 - o Transitoires : accidents ischémiques transitoires (AIT),
 - o Constituées : infarctus cérébraux ;
- **Les hémorragies cérébrales (ou intra-parenchymateuses) (20 %) :**

1/4 des hémorragies cérébrales (5 % de tous les AVC) correspondent à des hémorragies méningées, dont la prise en charge est totalement différente (neurochirurgie ou radiologie interventionnelle).
- **Les thromboses veineuses cérébrales (rares).**

En France, on dénombre chaque année plus de 130 000 accidents vasculaires cérébraux (2). Ce nombre tend à augmenter en raison de l'accroissement et du vieillissement de la population.

L'âge moyen de survenue d'un AVC est de 73 ans (70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes) (3).

Environ un quart des AVC sont des récives survenant chez des patients ayant un antécédent cérébrovasculaire.

Dans les pays industrialisés, l'AVC représente la première cause de handicap acquis non traumatique de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la deuxième cause de mortalité avec environ 10 % des décès (2).

L'amélioration du pronostic dépend de la qualité de la prévention primaire et secondaire ainsi que de la rapidité de prise en charge diagnostique et thérapeutique à la phase aiguë.

1.2 PRISE EN CHARGE DES INFARCTUS CÉRÉBRAUX À LA PHASE AIGUË

Les infarctus cérébraux aigus justifient une prise en charge en urgence pour :

- La prise en charge thérapeutique,
- Le dépistage et la prise en charge des complications précoces.

1.2.1 Prise en charge thérapeutique : Techniques de reperfusion

1.2.1.1 La thrombolyse intra-veineuse (TIV)

- Contexte

Les premiers essais de traitements thrombolytiques dans le cadre des infarctus cérébraux aigus (ICA) ont débuté dans les années 1960 avec diverses molécules (urokinase et streptokinase). Les premiers résultats furent décevants, en particulier en raison d'une mortalité accrue en rapport avec la présence de complications hémorragiques intracrâniennes (4).

Le développement de l'altéplase, un activateur tissulaire recombinant du plasminogène (ou rtPA pour *recombinant tissue plasminogen activator*), a ensuite permis de nettes avancées dans la prise en charge des ICA.

Les résultats des études ECASS I (5) et NINDS (6,7) ont permis l'obtention de l'AMM en janvier 2003 pour la thrombolyse IV par altéplase dans les 3h suivant le début des symptômes.

L'étude NINDS (6,7) a démontré que les patients thrombolysés par rtPA dans les 3 heures suivant le début des symptômes, présentaient une meilleure évolution clinique à 3 mois que ceux ayant reçu un placebo ; avec une augmentation de 30 % du nombre de patients asymptomatiques ou ne présentant que des séquelles minimales (Rankin ≤ 1) à 3 mois ($p < 0,01$) (6).

Par la suite, les résultats de l'étude randomisée ECASS III (8) et du registre SITS-ISTR (9) ont abouti à l'élargissement en 2012 de l'AMM de l'altéplase IV à une fenêtre thérapeutique de 4h30 (17).

En revanche, l'analyse groupée effectuée à partir des données de 7 études de phase III (ECASS I, II, III, ATLANTIS A et B, NINDS et EPITHET) (10) a montré que l'effet de l'altéplase n'était plus significativement favorable au-delà de 4 heures 30.

L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée (11).

- Indications de la thrombolyse IV

La réalisation d'une thrombolyse IV par rtPA dans un délai de 4h30 après l'apparition des symptômes est donc le traitement médical de référence en cas d'ICA (12,13).

Cependant, il existe de nombreuses contre-indications au traitement, liées au risque de transformation hémorragique. Une imagerie cérébrale, ou à défaut un scanner, est nécessaire en urgence, en premier lieu pour exclure une hémorragie cérébrale, mais aussi pour évaluer l'étendue de l'infarctus cérébral, car le traitement est contre-indiqué en cas d'infarctus de grande taille. (*Annexe 1 : Contre-indication de l'ACTILYSE – HAS ; p.101*)

La fenêtre thérapeutique reste étroite et le nombre de contre-indications non négligeable, mais la proportion de patients recevant ce traitement est en constante augmentation. En 2017, elle était de plus de 14%, contre 11% en 2011 et 1% en 2008 (2).

1.2.1.2 La thrombectomie mécanique

- Contexte

L'utilisation de la thrombectomie mécanique (TM) dans la prise en charge des ICA en cas de contre-indication à la TIV est étudiée depuis de nombreuses années.

Cependant, ce n'est qu'en 2015 que les résultats obtenus dans cinq études contrôlées randomisées (MR CLEAN (14), ESCAPE (15), REVASCAT (16), SWIFT PRIME (17), and EXTEND IA (18)) ont permis de démontrer le bénéfice de la TM en association à la prise en charge médicale usuelle (incluant la thrombolyse IV dans les 4h30) dans le traitement des ICA.

Les caractéristiques de ces études et leurs principaux résultats sont présentés dans le *Tableau 1*.

	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND IA	REVASCAT	SWIFT-PRIME
N (TM/C)	233/267	165/150	35/35	103/103	98/98
NIHSS* (TM/C)	17/18	17/16	17/13	17/17	17/17
Site d'occlusion, % (ICA, M1/M2)	26/64/8	27/70/3	31/53/5	26/64/8	17/72/10
TT	6h	12h	8h	8h	6h
TIV	89%	73%	100%	73%	100%
Temps TIV (TM/C)	87/85	125/110	127/145	117/105	110/117
Temps TM	332	241	248	355	252**
	min	min	min	min	min
ST	81%	86%	100%	100%	100%
Reperfusion	59%	72%	89%	66%	83%
mRS 0-2 (TM)	33%	53%	71%	44%	60%
mRS 0-2 (C)	19%	29%	40%	28%	35%
Diff. mRS 0-2	14%	24%	31%	16%	25%
Hém. (TM/C)	7,7%/6,4%	3,6%/2,7%	0%/2%	1,9%/1,9%	0%/3%
Mortalité, % (TM/C)	21/22	10/19	9/20	18/16	9/12

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques et des résultats des principales études sur la TM

*N : nombre de patients ; TM : thrombectomie mécanique ; C : groupe contrôle ; TIV : % de patients thrombolysés ; TT : fenêtre thérapeutique ; Temps TM : temps de réouverture de l'artère. ** temps du premier déploiement du stent retriever ; ST : % stent retrievers ; Reperfusion : taux de TIC1 2b/3. *NIHSS médian ; Hém. : % HICS ; (19)*

Contrairement aux précédentes études, les dispositifs de thrombectomie utilisés dans ces études sont dits de 2^e génération, principalement des stents retrievers. Depuis, le dispositif recommandé reste le stent retriever.

Une étude s'intéressant au lien entre indépendance fonctionnelle et délai de recanalisation, à partir des données de SWIFT PRIME (20), a estimé qu'une revascularisation dans un délai de 2h30 après le début des symptômes était associée à une probabilité de 91% d'indépendance fonctionnelle mRS<2 ; probabilité qui diminuait de 10% entre <2h30 et 3h30 ; puis que toute heure passée sans recanalisation après 3h30 diminuait encore de 20% la probabilité d'indépendance fonctionnelle.

Les résultats de ces différentes études sont à l'origine de la publication des préconisations de la SFNV (Société Française de NeuroVasculaire) sur la TM en juillet 2015 et d'un rapport d'évaluation de l'HAS en novembre 2016 (21), qui ont abouti à la démocratisation de la TM en France ainsi que secondairement au remboursement par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) en juillet 2017.

Depuis 2015, le nombre de patients thrombectomisés a augmenté de plus de 300% en France (SFNV) et on estime que 4% des patients ayant présenté un ICA ont bénéficié d'une TM (2).

- Indications de la thrombectomie mécanique

« La TM est indiquée, soit d'emblée, en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours, dans un délai de six heures après le début des symptômes des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure visible à l'imagerie. » (22)

Compte tenu des résultats des études DAWN (23) et DEFUSE-3 (24), des extensions d'indication ont été proposées par l'HAS en juillet 2018 (22).

Ces études ont permis de démontrer un net bénéfice de la thrombectomie, chez certains patients sélectionnés sur des critères précis, jusqu'à 24h pour DAWN et 16h pour DEFUSE 3, après le début de la symptomatologie.

Dans l'étude DAWN les patients devaient présenter un mismatch radio-clinique pour être éligible à la thrombectomie après 6h. Ce dernier était défini en fonction de l'âge, du score NIHSS et du volume lésionnel sur scanner de perfusion ou IRM (logiciel RAPID).

Dans l'étude DEFUSE 3, le mismatch était défini sur des critères radiologiques évalués sur scanner de perfusion (75 %) ou IRM (avec la notion de mismatch diffusion/perfusion).

1.2.2 Complications précoces

Les complications post-AVC survenant précocement, qu'elles soient neurologiques ou médicales, sont une cause majeure de morbidité et de mortalité (25,26).

Les complications neurologiques (27) surviennent plus tôt que les complications médicales (28) et peuvent influencer fortement sur les résultats fonctionnels avec de graves conséquences à court et moyen termes.

La surveillance neurologique repose principalement sur la cotation du NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) qui permet une évaluation précise et rapide des déficits observés chez les patients présentant un AVC (29,30). (*Annexe 2 : NIHSS ; p.102*)

Les principales causes de détérioration neurologique précoce (31) sont :

- les transformations hémorragiques (cf. chapitre 2.1 Remaniement Hémorragique),
- l'œdème cérébral avec l'augmentation de la pression intracrânienne,
- la progression du volume d'ischémie (ré-occlusion, épuisement des collatérales),
- la crise d'épilepsie (32)
- et la récurrence précoce (locale ou à distance).

Le risque de survenue d'une détérioration neurologique précoce a été évalué à environ 38% chez les patients présentant une occlusion d'un large vaisseau mais de seulement 3% chez les patients sans occlusion (33).

Les ICA peuvent également aboutir à des complications extra-cérébrales à la phase aiguë (34). Les principales complications extra-cérébrales sont les infections, les troubles de la déglutition (35), les complications liées au décubitus et celles liées aux comorbidités cardiovasculaires.

Certaines de ces complications peuvent être évitées ; mais lorsque cela n'est pas possible, une détection précoce et une prise en charge appropriée peuvent permettre de réduire leur retentissement (27).

1.3 PRONOSTIC FONCTIONNEL

L'ICA peut se présenter avec différents degrés de sévérité : sous la forme d'un accident ischémique transitoire qui régresse en quelques minutes sans laisser de séquelle physique, d'un infarctus cérébral qui laissera des séquelles définitives plus ou moins lourdes, ou bien d'un infarctus cérébral gravissime conduisant au décès en quelques heures ou quelques jours.

Cependant, l'issue de l'AVC ne dépend pas seulement des caractéristiques initiales de l'AVC et de la stratégie de revascularisation utilisée, mais également des complications post-AVC. La nature des complications post-AVC dépend elle-même des caractéristiques cliniques du patient et du délai par rapport au début de l'AVC (28).

La *Figure 1* illustre la multitude de paramètres pouvant influencer sur le pronostic fonctionnel post-AVC.

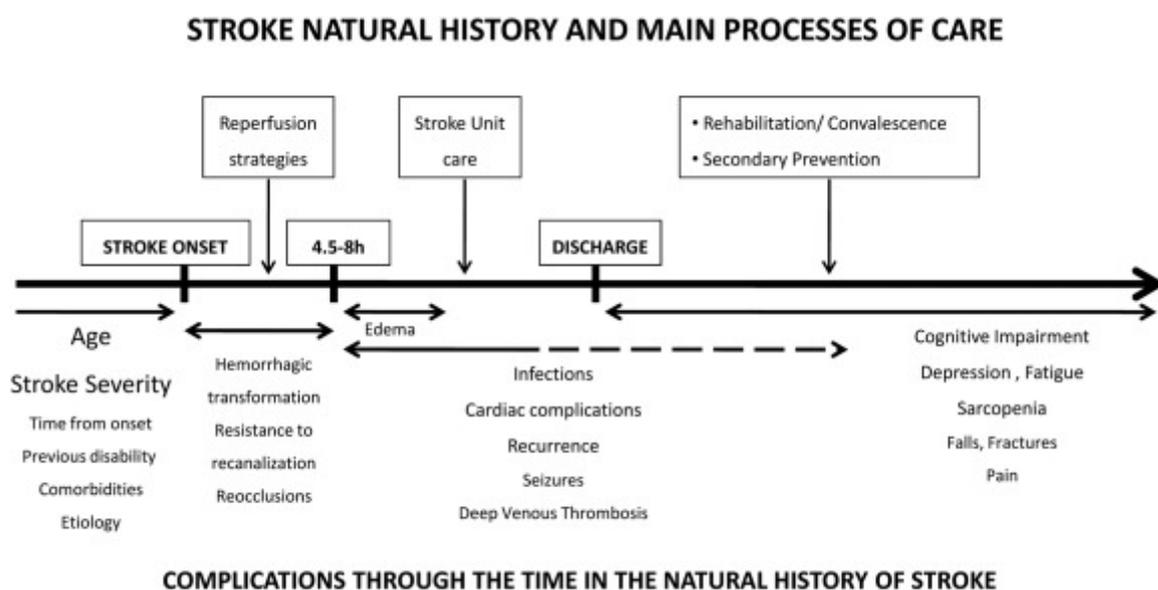


Figure 1 : Représentation des différents facteurs pouvant interagir et impacter l'évolution naturelle de l'AVC ischémique. A. Bustamante et al (28)

La coordination du bilan diagnostique (36–38), ainsi que le dépistage et le traitement des complications, expliquent en grande partie la réduction significative de la morbi-mortalité post-AVC observée lors d’hospitalisation en unité neurovasculaire (un décès ou handicap évité pour vingt patients traités) (39).

L’essentiel de la récupération se fait dans les 3 premiers mois, et elle se poursuit jusqu’à 6 mois.

Au-delà, l’amélioration fonctionnelle est possible mais tient à une meilleure adaptation au handicap résiduel.

Le score Rankin modifié (mRS) est un score valide et reproductible, qui permet d’évaluer le handicap résiduel (40–42). Les différentes valeurs du score et les symptômes correspondants sont décrits dans le *Tableau 2*.

Il est couramment utilisé comme reflet du résultat fonctionnel dans les essais cliniques portant sur les AVC .

Score	Description
0	Aucun symptôme.
1	Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes ; activités habituelles et autonomie conservées
2	Handicap léger; incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures mais autonomie
3	Handicap modéré ; requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance.
4	Handicap modérément sévère ; incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance.
5	Handicap sévère; alitement permanent, incontinence et nécessitant une attention et des soins de nursing constants
6	Décès

Tableau 2 : Score de Rankin modifié

2 REMANIEMENT HÉMORRAGIQUE, THÉRAPIES DE REPERFUSION ET ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

2.1 REMANIEMENT HÉMORRAGIQUE

Le terme de remaniement hémorragique (ou de transformation hémorragique) est utilisé de façon variable dans les études mais fait principalement référence aux saignements apparaissant au sein du tissu cérébral infarci.

Le remaniement hémorragique (RH) peut être classé en fonction de son aspect radiologique ou de son association avec des symptômes cliniques aigus.

Dans les deux cas, la question la plus pertinente sur le plan clinique reste celle du retentissement à long terme de chaque sous-type.

En effet, ce terme englobe deux processus différents qui ont une incidence, une apparence et des implications pronostiques différentes (43,44):

- L'hémorragie pétéchiale ou Infarctus Hémorragique (HI)
- L'hématome intraParenchymateux (PH)

2.1.1 Classification des Remaniements Hémorragiques

2.1.1.1 Classification radiologique

- La classification ECASS est un système de classification couramment utilisé, qui a été développé pour l'étude européenne sur les accidents vasculaires cérébraux aigus (ECASS II) (45) et qui divise la transformation hémorragique en quatre sous-types :
 - Infarctus hémorragique de type 1 (HI1) : Pétéchies isolées au sein du tissu infarci, sans effet de masse.
 - Infarctus hémorragique de type 2 (HI2) : Pétéchies confluentes au sein du tissu infarci, sans effet de masse attribuable au saignement.
 - Hématome parenchymateux type 1 (PH1) : Lésion homogène occupant $\leq 30\%$ de la zone infarctée, avec un effet de masse minimale attribuable à l'hématome.
 - Hématome parenchymateux type 2 (PH2) : Lésion homogène occupant $> 30\%$ de la zone infarctée, avec un effet de masse substantiel attribuable à l'hématome.
- La classification d'Heidelberg (« Heidelberg Bleeding Classification (HBC) » (46), publiée plus récemment, a été proposée afin de compléter la classification d'ECASS avec la prise en compte des saignements à distance de la lésion ischémique (remote – PHr) mise en avant dans plusieurs articles (7,47–49), les hémorragies intraventriculaires, les hémorragies sous-arachnoïdiennes (50) (dont l'incidence a nettement augmenté depuis de la démocratisation des techniques endovasculaires) et les hématomes sous-duraux.

Class	Type	Description
1	Hemorrhagic transformation of infarcted brain tissue	
1a	HI1	Scattered small petechiae, no mass effect
1b	HI2	Confluent petechiae, no mass effect
1c	PH1	Hematoma within infarcted tissue, occupying <30%, no substantive mass effect
2	Intracerebral hemorrhage within and beyond infarcted brain tissue	
	PH2	Hematoma occupying 30% or more of the infarcted tissue, with obvious mass effect
3	Intracerebral hemorrhage outside the infarcted brain tissue or intracranial-extracerebral hemorrhage	
3a	Parenchymal hematoma remote from infarcted brain tissue	
3b	Intraventricular hemorrhage	
3c	Subarachnoid hemorrhage	
3d	Subdural hemorrhage	
HI indicates hemorrhagic infarction; and PH, parenchymatous hematoma.		

Figure 2 : The « Heidelberg Bleeding Classification (HBC) » (46)

Une comparaison de ces deux classifications (51) montre que le nombre global d'hémorragies intracrâniennes (HIC ou d'ICH pour *Intracranial Hemorrhage*) classifiables sur l'imagerie de contrôle post-TM des patients présentant un ICA diffère considérablement selon la classification utilisée. L'HBC propose une approche plus approfondie pour catégoriser les hémorragies, en considérant chaque type d'hémorragie possible ce qui permettrait de classer correctement 35,3% d'HIC supplémentaires.

- Le terme de remaniement hémorragique ne reflétant qu'une partie des complications hémorragiques survenant après un ICA, on lui préfère le terme plus général d'**HIC**.
- Technique d'imagerie

TDM et IRM sont tous deux sensibles pour détecter les remaniements hémorragiques de type PH.

L'IRM est plus sensible que la tomodensitométrie pour détecter les HI, en particulier lorsque des séquences d'écho de gradient (T2*) ou des séquences pondérées par la susceptibilité (SWI) sont appliquées (52). Lorsque ces séquences IRM sont utilisées pour l'imagerie de suivi, l'incidence des RH est donc plus élevée que chez les patients suivis par TDM cérébrale sans injection.

Cependant, les classifications de transformations hémorragiques développées à ce jour sont basées sur le scanner cérébral sans injection.

Pour faciliter la comparaison, l'utilisation d'une même modalité d'imagerie pour l'imagerie cérébrale de référence et de suivi serait idéale, mais cela n'est pas forcément réalisable selon les conditions d'étude.

Une étude publiée en 2010 (53) a montré une bonne concordance globale inter- et intra-observateur de la classification ECASS pour les séquences T2*, DWI et le TDM ($\kappa > 0,6$) et modérée pour FLAIR ($\kappa < 0,6$). La concordance inter-observateur pour les hématomes parenchymateux était excellente pour la séquence T2* ($\kappa > 0,8$) et modérée pour le TDM, la séquence FLAIR et DWI.

La séquence T2* en IRM est la méthode la plus reproductible pour catégoriser le RH post-thrombolyse et présente une excellente fiabilité pour la catégorie d'hématome parenchymateux sévère, suggérant que cette séquence devrait être utilisée pour évaluer les RH dans les essais de thérapie thrombolytique.

La Figure 3 illustre l'aspect des sous-types de RH en fonction de la modalité d'imagerie.

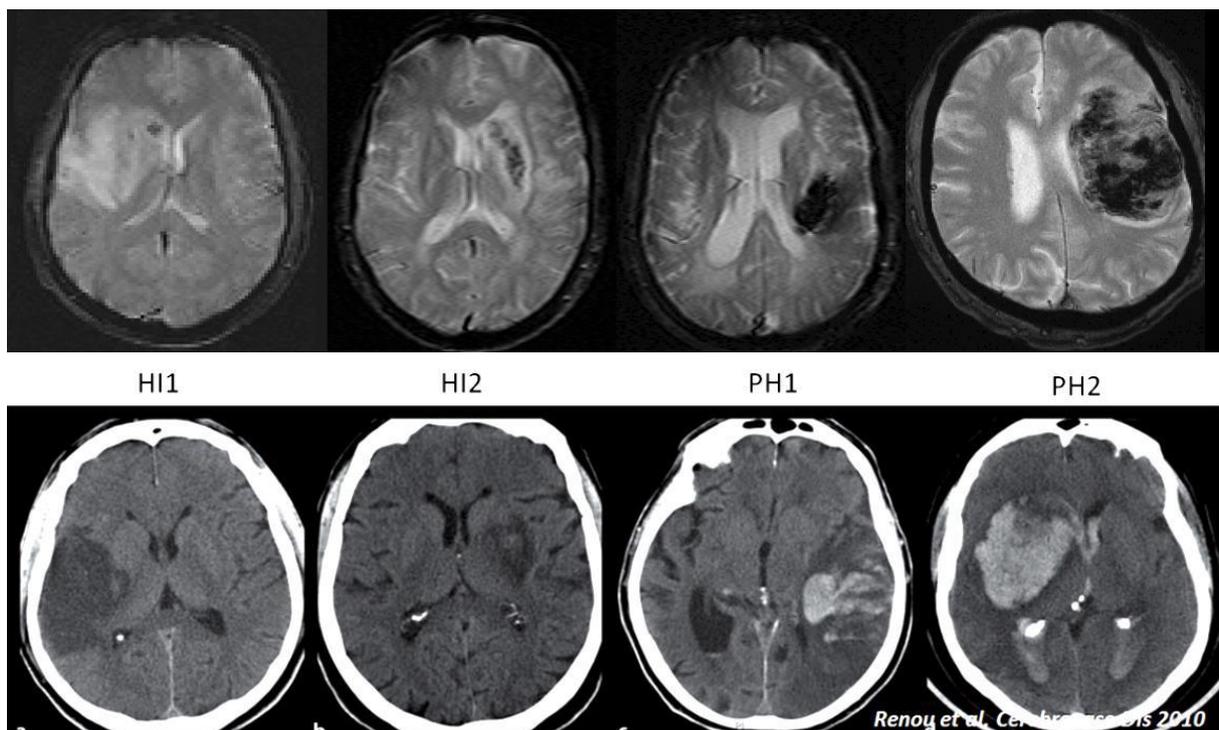


Figure 3: Exemple de transformation hémorragique en séquence T2* à l'IRM (en haut) et en scanner non injecté (en bas) en fonction de leur sous-type d'après la classification ECASS . Renou et al. (53)

2.1.1.2 Classification clinique : Hémorragie intracrânienne symptomatique (HICS)

L'hémorragie intracrânienne symptomatique (HICS) est un événement clinique causé par l'apparition d'une HIC.

En l'absence de détérioration neurologique on emploie le terme d'HIC asymptomatique.

Auparavant, l'évaluation du risque d'HICS était largement entravée par l'absence d'une définition consensuelle.

Une dizaine de définitions différentes ont été recensées ; Elles présentent, entre autres, des variations sur les délais de survenue du RH, sur le type de RH (tous les RH, seulement les PH2) ainsi que sur les critères de la détérioration neurologique.

Les plus utilisées dans la littérature sont les suivantes :

- Étude NINDS (6): Hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (aggravation du NIHSS ≥ 1) ou conduisant au décès dans les 7 jours, ou hémorragie cérébrale non visualisée sur la première imagerie cérébrale associée à une détérioration neurologique.
- Étude ECASS II (45): Hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (augmentation sur l'échelle NIHSS ≥ 4 par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur état neurologique des 7 premiers jours) ou conduisant au décès du patient.
- Étude ECASS III (8): Hémorragie cérébrale associée à une détérioration neurologique (augmentation sur l'échelle NIHSS ≥ 4 par rapport à la valeur à l'inclusion) ou conduisant au décès du patient, visualisée sur le scanner (ou IRM) effectué entre 22 et 36 heures post-thrombolyse.
- Étude SITS-MOST (47): Hématome parenchymateux de type 2 (infiltration sanguine occupant plus de 30 % du volume de l'infarctus) visualisé sur le scanner cérébral effectué entre 22 et 36 heures post-thrombolyse, associé à une détérioration neurologique (augmentation sur l'échelle NIHSS ≥ 4 par rapport à la valeur à l'inclusion ou par rapport au meilleur état neurologique des 24 premières heures) ou conduisant au décès du patient ;

En effet le nombre d'HICS dépend de la définition adoptée dans l'étude. Par exemple, avec la définition de l'HICS utilisée par les chercheurs de ECASS III (8), l'incidence d'HICS était évaluée à 2,4% ; le *Tableau 3* expose les incidences d'HICS selon les différentes définitions.

HICS	Altéplase (%)	Placebo (%)
définition ECASS III	2,4	0,2
définition ECASS II	5,3	2,2
définition SITS-MOST	1,9	0,2
définition NINDS	7,9	3,5

Tableau 3 : Pourcentage d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques selon les différentes définitions adoptées dans les études (13)

Il est donc important lors de l'analyse des données de la littérature de prendre en compte les différences entre les définitions, afin de pouvoir comparer au mieux les résultats.

La classification de Heidelberg sur le saignement publiée en 2015 a fourni une solution potentielle à ce problème (46) (*Annexe 3 : HBC - SICH diagnosis ; p.104*).

« D'après les critères de l'HBC, on peut retenir le diagnostic d'HICS devant l'apparition d'une HIC associée à l'une des conditions suivantes :

- Le score NIHSS a augmenté de plus de 4 points par rapport à celui qui prévalait juste avant l'aggravation.
- Le score NIHSS a augmenté de plus de 2 points dans une catégorie.
- La détérioration a conduit à l'intubation, à l'hémicraniectomie, au placement d'un drain ventriculaire externe ou à toute autre intervention majeure.

De plus, la détérioration des symptômes ne peut pas être expliquée par des causes autres que le remaniement hémorragique observé. »

2.1.2 Physiopathologie

Le remaniement hémorragique (RH) d'un ICA est un phénomène complexe et multifactoriel.

Le mécanisme physiopathologique fondamental conduisant au passage de sang dans le parenchyme cérébral est la rupture la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) (54).

La BHE est composée de (55,56) :

- Cellules endothéliales, reliées entre elles par des jonctions serrées rendant imperméable l'espace inter-endothélial et constituant une barrière sélective de diffusion.
- La lame basale constituée d'éléments de la matrice extracellulaire (MEC), qui forme une barrière structurelle à l'extravasation des éléments cellulaires sanguins.
- Les astrocytes périvasculaires qui constituent la composante parenchymateuse de la microvascularisation avec un rôle dans la modulation de la perméabilité endothéliale et dans la régulation de la MEC.

La *Figure 4.A* (p.20) représente un microvaisseau cérébral normal; Les cellules endothéliales et les astrocytes sont liés à la MEC par des récepteurs d'adhésion et la barrière hémato-encéphalique endothéliale est intacte (57,58).

Lorsque le flux sanguin dans une artère cérébrale est interrompu, le système microvasculaire d'aval montre des signes de souffrance ischémique.

L'une des conséquences majeures induite par l'ischémie cérébrale est l'apparition d'une défaillance énergétique due à un manque de glucose et d'oxygène.

Cette carence énergétique entraîne à son tour une cascade d'événements, comprenant une diminution de l'adénosine triphosphate (ATP), une diminution de l'activité $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ (59), une augmentation du potassium intracellulaire, une acidose lactique ainsi qu'une libération de glutamate en extracellulaire.

Ces modifications conduisent à de nombreux dysfonctionnements cellulaires et métaboliques qui collectivement peuvent mener à une altération de la BHE (60).

De plus, l'ischémie entraîne une importante réponse inflammatoire locale (61) et une augmentation du stress oxydatif au niveau de la BHE (56) qui favorisent et entretiennent sa dégradation.

La *Figure 4* (p.20) schématise les effets de l'ischémie cérébrale sur la perméabilité et l'intégrité des barrières microvasculaires (57,58).

Les perturbations de l'intégrité de la barrière endothéliale et de la lame basale, associées à une altération de la capacité d'auto-régulation du système vasculaire cérébral (62), prédisposent à une extravasation sanguine lorsque le tissu ischémique est finalement reperfusé (56).

Le degré de perturbation anatomique et physiologique dépend fortement de la durée de l'ischémie (56,59).

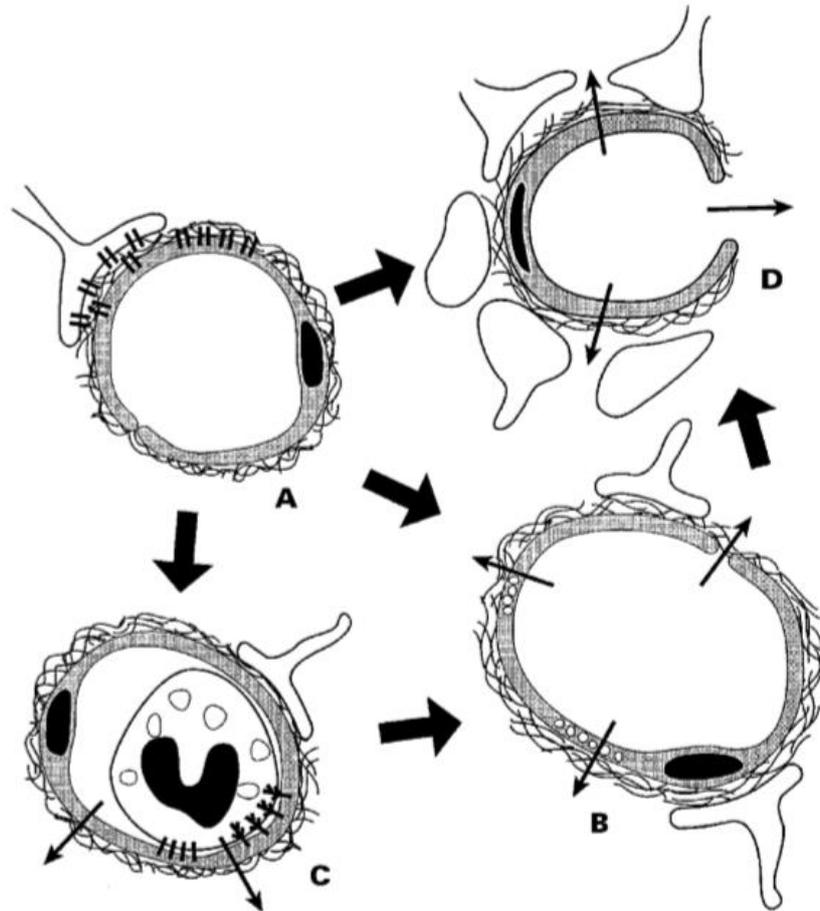


Figure 4 : Effet de l'ischémie sur la perméabilité et l'intégrité microvasculaire (57,58)

Au cours d'une ischémie cérébrale, l'hypoxémie induit une augmentation de la perméabilité de la barrière endothéliale par dysfonctionnement des jonctions serrées (Figure 4.B).

L'endothélium répond par l'expression de récepteurs d'adhésion leucocytaire ; le recrutement de polynucléaires (médié par des phénomènes inflammatoires), leurs adhésions puis leurs transmigrations entraînent également une augmentation de la perméabilité microvasculaire (Figure 4.C).

Les constituants de la MEC et de la lame basale sont progressivement dégradés, principalement par des mécanismes enzymatiques (induction de protéases de type matrice métalloprotéinase (MMP) ou d'activateurs tissulaires du plasminogène (tPA)).

Puis la lame basale finit par se fragmenter avec une perte du contact entre les astrocytes et les cellules endothéliales, permettant le passage de cellules sanguines et entraînant une rupture de la BHE (Figure 4.D).

Les régions où les remaniements hémorragiques se produisent sont probablement celles dans lesquelles le système microvasculaire était le plus fragile.

Les processus qui perturbent la structure microvasculaire, comme la microangiopathie ou l'angiopathie amyloïde, peuvent en effet augmenter cette vulnérabilité (58,63).

2.1.3 Incidence du remaniement hémorragique spontané

En l'absence de traitement de revascularisation, l'apparition d'un remaniement hémorragique (RH) est une conséquence fréquente et naturelle de l'infarctus cérébral (57,64).

Les RH spontanés surviennent principalement dans les deux semaines qui suivent l'AVC ischémique.

Les données sur l'incidence des RH spontanés proviennent principalement des cohortes « d'histoire naturelle » des AVC et de l'analyse des bras placebo des études randomisées sur l'utilisation de la thrombolyse IV (TIV) dans les infarctus cérébraux aiguës (ICA).

À partir des cohortes d'histoire naturelle, on trouve des taux totaux de RH très variables, allant de 6,2% à 43% ; ces cohortes étaient de petites tailles et utilisaient le scanner (65–68). Ces variations peuvent être en partie expliquées par des différences de délai de réalisation de l'imagerie. Par exemple, parmi les cohortes où les patients ne recevaient aucun thrombolytique ou antithrombotique, le taux de RH était de 6% à 3 jours, entre 17% et 26% à une semaine, de 40% à 2 semaines et de 43% au bout 1 mois (67,68).

De plus il est probable que l'utilisation du scanner sous-estime la véritable incidence des RH post-infarctus cérébraux tel qu'il a été établi dans les études autopsiques (+/-50 à 70%) (69–71).

Les taux de sous-types d'HIC sont difficiles à déterminer à partir de ces cohortes en raison des données limitées et de l'hétérogénéité des définitions mais on considère que la majorité des transformations hémorragiques après un infarctus cérébral sont des hémorragies pétéchiales (89%) ; la minorité, des hématomes intraparenchymateux (11%) (65).

Parmi les patients provenant du bras placebo d'essais randomisés, malgré le risque de biais de sélection ou d'orientation, les taux d'HIC sont généralement proches de ceux présentés dans le *Tableau 4*.

	DIAS (Low+High Dose)	AbESTT-I	CLOTBUST-II	NINDS	ECASS-II	ECASS-I	Atlantis-B
Patients, n	27	199	63	312	386	305	275
Baseline, median NIHSS	12	9	17	15	11	12	10
Time Period	2001–2003	2000–2002	2001–2004	1991–1994	1996–1998	1992–1994	1993–1998
Symptomatic ICH	0	1.0%	4.8%	0.6%	3.4%	6.8% PH	1.3%
Timing of CT	72 hours	36–48 hours	N/A	24 hours	7 days	7 days	10 days
Asymptomatic ICH	18.5%	14.1%	N/A	2.9%	36.8%	29.9% HI	4.7%

Tableau 4: Taux de RH dans les groupes placebo des études sur la TIV. Kathri et al (55)

Bien que différents taux de remaniement hémorragique spontané ont été rapportés dans les études, on estime qu'en moyenne 40 à 45% des infarctus cérébraux développent à un certain stade une composante hémorragique et que le taux d'apparition d'un hématome parenchymateux est d'environ 5% (8,45,65,66,72).

Afin d'interpréter au mieux les taux HIC il est important de prendre en considération non seulement la définition utilisée, mais également le délai de réalisation de l'imagerie de contrôle par rapport au début des symptômes et les critères d'inclusion clinique (sévérité initiale de l'AVC, âge, traitement) de la population en cas d'essai randomisé.

En l'absence de thérapies de reperfusion, l'incidence du remaniement hémorragique d'un infarctus ischémique conduisant à une détérioration neurologique (HICS) est assez faible, entre 0,6 et 3,5% (27,72,73).

2.1.4 Retentissement clinique et facteurs prédictifs

- Pronostic fonctionnel associé à l'apparition d'un RH spontané

L'apparition d'un RH spontané n'était pas associée de manière indépendante à un risque de résultats fonctionnels défavorables dans la littérature (65,74,75).

En revanche, les HIC étendues ou symptomatiques pouvaient être associées à un risque accru de décès ou d'invalidité (75–77).

Une étude multicentrique prospective (76) a montré que les hématomes parenchymateux (PH) étaient indépendamment associés à un risque plus élevé de décès ou d'invalidité (mRS>2) à 3 mois (OR 15,3; IC 95% [2.4-99.4]).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude (78) où le développement d'un PH était le facteur prédictif le plus fort de mortalité en analyse multivariée (HR 7,9; IC 95% [2.9-21.4]).

De même, une analyse post hoc des données ECASS II (75) suggérait que chez les patients présentant un RH spontané, seul les hématomes PH-2 étaient indépendamment associés à une détérioration neurologique dans les 24h (OR 18; IC 95% [6-56]).

L'incidence des HICS de survenue spontanée étant très faible, peu d'études ont pu estimer son retentissement sur le plan fonctionnel (73). (75–78)

- Facteurs prédictifs

Plusieurs facteurs sont prédictifs ou associés à une augmentation du risque de transformation hémorragique (TH) d'un ICA, dont (79):

- Paramètres démographiques et cliniques: Age (64,66,72) ; Étiologie Cardio-embolique (80,81) ; NIHSS, Sévérité du déficit clinique initial (73) ; Pression artérielle systolique élevée à la phase aiguë (72) ; Hyperthermie.
- Les antithrombotiques : Antiagrégant plaquettaire (72) (Aspirine OR 1.26 ; IC 95% [0.55–2.92] ; p=0.06) et Anticoagulant.
- Paramètres biologiques : Hyperglycémie; Faible taux de cholestérol sérique (82).
- Paramètres d'imagerie : La présence d'hypodensité focale précoce (dans les 5h) sur la TDM (64,65). Le volume de l'AVC en diffusion sur l'IRM ou en perfusion (72,83).

Même si l'utilité de certains de ces marqueurs dans la pratique clinique peut paraître limitée, ils permettent d'identifier les patients présentant un risque accru de transformation hémorragique, lorsque qu'un traitement fibrinolytique ou antithrombotique doit être discuté dans un contexte d'ICA (79).

Le remaniement hémorragique (RH) est donc une complication fréquente de l'infarctus cérébral aigu (ICA). En revanche, les RH spontanés se compliquent rarement d'une détérioration neurologique (HICS).

Cependant, le développement d'un RH sévère, notamment PH-2 ou d'une HICS peut significativement aggraver le pronostic fonctionnel du patient, voire être fatal (27,31).

2.2 THÉRAPIES DE REPERFUSION ET REMANIEMENT HÉMORRAGIQUE

Bien qu'un remaniement hémorragique puisse se produire spontanément, les thérapies de reperfusion sont associées à une nette augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) (72).

Le rtPA a une demi-vie courte et les autres traitements de reperfusion, y compris la recanalisation mécanique, ont un effet relativement rapide.

Les HIC survenant dans les 24h suivant le traitement sont susceptibles d'être liées à la thérapie de reperfusion, alors que celles survenant au-delà d'une semaine après le traitement sont susceptibles d'être une conséquence de la physiopathologie de l'AVC ischémique (6,65).

2.2.1 Thrombolyse intraveineuse (TIV) et remaniement hémorragique

De nombreuses études ont démontré que la TIV est associée à une augmentation significative du risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) et d'HICS (6,57,73).

Le *Tableau 5* regroupe les OR d'HIC et d'HICS de différentes études comparant le rtPA contre placebo.

Trial	All types of haemorrhages				Symptomatic haemorrhages			
	Agent odds	Placebo odds	OR (agent/placebo)	95% CI	Agent odds	Placebo odds	OR (agent/placebo)	95% CI
ECASS	134/179	113/194	1.3	0.93–1.77	35/278	9/298	4.2	1.97–8.83
NINDS I+II	34/278	11/301	3.3	1.66–6.73	20/292	2/310	10.6	2.46–45.82
MAST-E	49/88	17/116	3.8	2.04–7.04	24/113	4/129	6.8	2.31–20.34
MAST-I	39/118	16/140	2.9	1.54–5.44	10/147	1/155	10.5	1.33–83.40
ASK	56/118	28/138	2.3	1.40–3.92	23/151	5/161	4.9	1.82–13.23

Tableau 5 : Analyse des OR d'HIC chez les patients thrombolysés pour un ICA. Zoppo et al. (57)

De même, l'incidence d'HICS est significativement augmentée chez les patients traités par TIV (7,27,84,85) et peut atteindre jusque 9% dans certaines études (45).

Une méta-analyse (86) prenant en compte uniquement les données des études randomisées contrôlées (RCT pour *Randomized Controlled Trial*) a estimé l'incidence d'HICS survenant après TIV à 7,5%. Le détail de ses résultats est présenté dans le *Tableau 6*.

Study, publication year	TPA subjects, n	Age years	Men %	Median base-line NIHSS	Time to treatment, min	SICH rates, %	Mortality rates, %
NINDS, 1995 [2]	312	68	57	14	NA	6.4 ^a	17.0 ^f
ECASS, 1995 [4]	313	65	60	12	NA	NA	22.4 ^f
ECASS II, 1998 [5]	409	68	61	11	NA	8.8 ^b	10.6 ^f
ATLANTIS, 1999 [11]	547	66	55	11	276	7.0 ^c	11.0 ^f
DEFUSE, 2006 [8]	74	71	45	11	328	9.5 ^d	NA
EPITHET, 2008 [12]	51	72	60	14	297	7.7 ^e	25.0 ^f
ECASS III, 2008 [6]	418	65	63	9	239	SITS-MOST 1.9; ECASS II 5.3; ECASS III 2.4; NINDS 7.9	8.0 ^f
Total, mean	2,124	68 (3)	57 (5)	12 (1)	285 (37)	7.5 (1.5)^g	15.7 (6.9)

Data are summarized as mean or median and values in parentheses indicate SD. TPA = Tissue plasminogen activator; ATLANTIS = Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke; EPITHET = Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial; NA = not available.

^a NINDS criteria (any neurologic decline, any cerebral hemorrhage and <36 h following intravenous thrombolysis). ^b ECASS II criteria (any neurologic decline, clinical worsening or NIHSS de-

cline ≥ 4 , any cerebral hemorrhage and <7 days following intravenous thrombolysis). ^c Not available. ^d DEFUSE (NIHSS decline ≥ 2 , any cerebral hemorrhage and <36 h following intravenous thrombolysis). ^e SITS-MOST (NIHSS decline ≥ 4 , parenchymal hemorrhage type 2 and <36 h following intravenous thrombolysis). ^f 90 days after stroke. ^g ECASS II data were used in studies that reported >1 SICH rates.

Tableau 6 : Incidence d'HICS chez les patients traités par rtPA pour un ICA, dans les RCT. Seet et al (86)

Dans cette même méta-analyse, l'incidence moyenne d'HICS post-TIV ressortant de l'ensemble des études (RCT, étude de cohorte et analyse de registre) était évaluée à 5,6 %.

- Pronostic fonctionnel associé à l'apparition d'HIC

Une analyse post hoc des données ECASS I (87) montrait que chez les patients traités par TIV l'apparition d'une hémorragie PH-2 était indépendamment associée à une augmentation du risque de mortalité à 3 mois (OR 18.0 ; IC 95% [8.05 to 40.1]).

Les données de ECASS II montraient que les PH (OR 4,8 ; IC 95% [1,2-24,7]) et HICS (OR 6,9 ; IC 95% [1,8-30,3]) étaient associés aux mauvais résultats fonctionnels (mais pas les HI) (75).

L'étude de cohorte de Strbian et al (88) a permis de démontrer que les patients développant une HICS après TIV avaient une augmentation significative et indépendante du risque de mauvais résultats fonctionnels (mRS>4) (RR 1,7 avec SITS, RR 1,6 avec ECASSII et NINDS ; p<0,001) et de mortalité à 3 mois (RR 4,8 avec SITS, 3,8 avec ECASSII et 3,4 avec NINDS ; p<0,001). De même, dans CASES (89) l'apparition d'une HICS a été fatale pour 75% des patients.

Ces études suggéraient également que des hémorragies plus petites et asymptomatiques puissent influencer significativement et indépendamment sur les résultats fonctionnels. Dans l'étude de Strbian et al, tout type d'HIC était associé après ajustement à une augmentation

du risque de mauvais résultats fonctionnels (RR 1,5 ; $p < 0,01$) (88). Dans CASES (90) HI-2 ($p = 0,02$), PH-1 ($p = 0,02$) et PH-2 ($p = 0,002$) étaient des facteurs prédictifs de mauvais résultats fonctionnels (mais pas HI-1). De plus, la probabilité de mauvais résultats après la TIV était proportionnelle à la sévérité de l'hémorragie sur les scanners (90).

Toutefois certains auteurs ont tenté de nuancer ces résultats en postulant que tous les remaniements hémorragiques n'étaient pas forcément délétères et que des infarctus hémorragiques de petite taille (HI-1, HI-2) pourraient être un marqueur de réussite de la recanalisation et associés à des résultats favorables (91,92).

Cependant, au vu des conséquences potentiellement néfastes associées à l'apparition d'un remaniement hémorragique, de nombreux auteurs ont tenté d'identifier les patients à très haut risque de développer une complication hémorragique sévère post-TIV.

- Facteurs prédictifs

De nombreux facteurs associés à une augmentation du risque de remaniement hémorragique après TIV ont été identifiés (79) :

- Paramètres démographiques et cliniques : Âge (72,93,94) ; Antécédent d'HTA (93) ; FA (95,96) ; Tabagisme actif (97) ; Diabète (94) ; NIHSS (93–95,97,98) ; PAS élevée à l'arrivée (93,98).
- Les antithrombotiques : Antiagrégant plaquettaire avant l'AVC (72,93,95,99).
- Paramètres biologiques : Glycémie élevée (93,95,98) ; Faible taux de cholestérol sérique (LDLc) (97,100).
- Paramètres d'imagerie : Au scanner « early ischemic change » (7,72), hypodensité affectant > 1/3 du territoire de l'artère cérébrale moyenne (95) puis le score ASPECT (101) ; En IRM le volume en diffusion, l'abaissement de l'ADC (98), l'ASPECT en diffusion (102) ; Leucoaraïose (103–106) ; Nombre de Microbleeds > 10 (107) ; Absence de flux collatéraux ; Localisation de l'occlusion (ACM proximale) (96,108).
- Paramètres thérapeutiques : Délai début des symptômes-TIV (>6h) (10,93,109) ; Dose, type de thrombolytique et voie d'administration (64,110–112).

Au moins 8 modèles multivariés ont été construits pour prédire le risque d'HIC après les traitements avec rtPA (55,93,113–120). Dans la plupart de ces modèles, la prise d'antiagrégant plaquettaire était prise en compte dans le calcul du risque.

Ce risque a même été quantifié par plusieurs échelles prédictives basées sur une combinaison de différents de facteurs. Ces scores ont été comparés et évalués (121,122) mais ils ne présentent qu'une performance prédictive modérée.

De plus, aucune de ces études n'a permis de démontrer que le traitement par rtPA était moins bénéfique pour les personnes ayant un risque plus élevé d'HIC post-rtPA.

2.2.2 Thrombectomie mécanique et remaniement hémorragique

Les résultats de plusieurs études et méta-analyses ont permis d'effectuer des estimations de la fréquence d'HIC associée à la réalisation d'un traitement endovasculaire.

- Analyse des études récentes (depuis 2015)

Dans la méta-analyse HERMES (123), qui combinait les résultats des cinq essais randomisés (RCT) (MR CLEAN (14), ESCAPE (15), REVASCAT (16), SWIFT PRIME (17), et EXTEND IA (18)) de 2015 sur la TM, une étude de sécurité a été réalisée. Elle montrait que le taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique (HICS) (4,4% dans le groupe endovasculaire contre 4,3% dans le groupe contrôle $p=0,81$) et d'hématome intracérébral PH-2 (5,1% dans le groupe TM contre 5,3% dans le groupe contrôle $p=0,88$) n'était pas plus élevé avec la TM qu'avec le meilleur traitement médical seul et le risque de mortalité ne différait pas significativement entre les groupes ($p=0,20$).

Une analyse en sous-groupe des données de ces cinq RCT indiquait que les patients du groupe TM présentaient significativement plus d'hémorragies cérébrales que les patients du groupe contrôle, 22,7% (144/634) contre 14,3% (93/652) (RR=1,46 ; IC 95% [1,07-1,99]; $p=0,02$) (124).

Le détail de ces résultats est présenté dans la *Figure 5*.

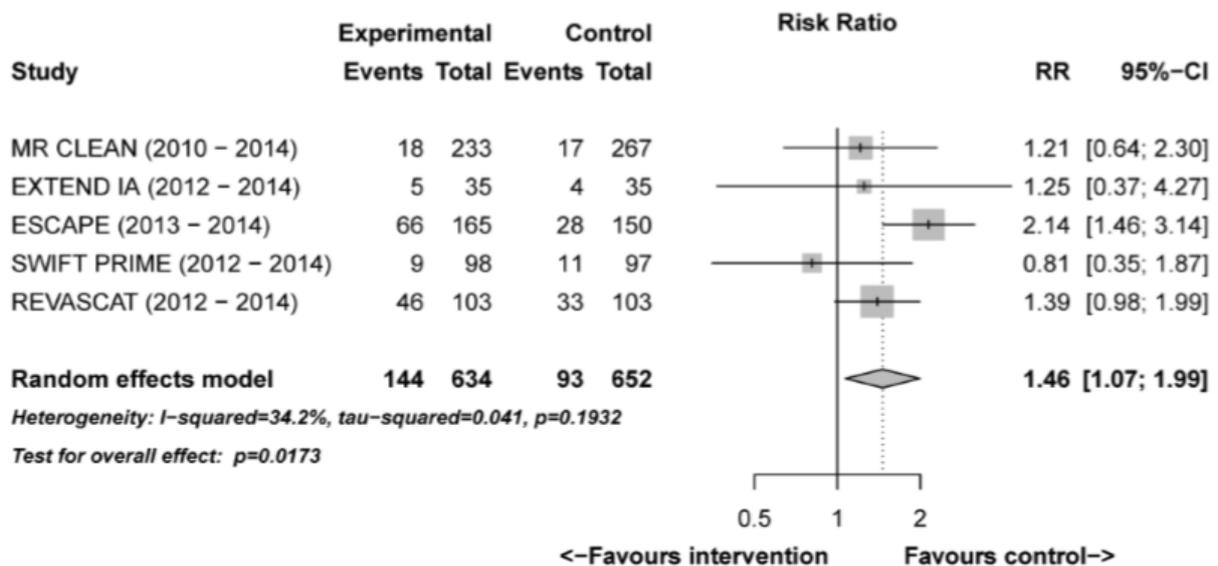


Figure 5 : Résultats d'analyse en sous-groupe des cinq RCT pour toute hémorragie cérébrale. EUnetHTA (124)

Les études MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT et SWIFT PRIME ont collecté des données sur les hémorragies méningées et ont montré que leurs survenues étaient plus fréquentes dans le groupe TM par rapport au groupe contrôle. La réalisation d'un traitement endovasculaire était associée à un taux significativement plus élevé d'hémorragie méningée (RR=5,04; IC 95% [1,31-19,40] ; $p=0,019$) (125).

- Analyse des études récentes et anciennes (depuis 2013)

Une méta-analyse (126) prenant en compte ces 5 études ainsi que les 3 études antérieures (SYNTHESIS, MR RESCUE et IMS III) a retrouvé des résultats similaires avec une absence de différence significative du taux d'HICS (5,7% dans le bras endovasculaire contre 5,1% dans le bras contrôle, OR 1,12 ; IC 95% [0,77-1,63] ; p=0,56) ou de mortalité.

La méta-analyse d'EUnetHTA (124), réalisée à partir des données de sept études (les données de EXTENDIA ont été exclues), indiquait que 39,8% (450/1132) des patients du groupe endovasculaire contre 23,1% (214/928) des patients du groupe contrôle ont présenté une hémorragie cérébrale (RR=1,45 ; IC 95% [1,26-1,66] ; p<0,0001).

Ces différents résultats suggèrent que la réalisation d'un traitement endovasculaire est associée à un taux plus élevé d'hémorragie cérébrale et d'hémorragie méningée par rapport au traitement standard ; sans risque accru d'HICS ou de mortalité toutes causes confondues.

Cependant, dans ces différentes études et méta-analyses, certains patients du groupe endovasculaire avaient également été thrombolysés, ce qui peut avoir eu une influence sur les fréquences d'HIC observées. Au vu du risque de RH associé à la thrombolyse IV, il est important de s'intéresser à la fréquence des HIC en distinguant les patients qui ont reçu un traitement combiné par TM + TIV.

- Thrombectomie mécanique + thrombolyse IV (TM+TIV)

Dans SWIFT PRIME (17) (SW) et EXTEND IA (18) (EIA), 100% des patients avaient été thrombolysés. Pour ces deux études, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes (TIV seul contre TM+TIV) dans la mortalité à 90 jours (SW: 12% contre 9%, p=0,5 ; EIA: 20% contre 9%, p=0,18), l'hémorragie intracrânienne symptomatique (SW: 3% contre 0%, p=0,12 ; EIA: 6% contre 0%, p=0,49) et les hématomes intraparenchymateux (PH-1 et PH-2) (SW: 7% contre 5%, p=0,57 ; EIA: 9% contre 11%, p=0,99).

Par ailleurs, l'étude randomisée THRACE (127), dont la population de patients était plus proche de celle rencontrée dans la pratique clinique (large sélection de patients, sans critère d'imagerie au-delà de l'occlusion des gros vaisseaux et de sa randomisation), estimait le taux d'HIC à 46% (avec 36% de saignement HI et PH ; et 10% d'autres saignements) et le taux d'HICS à 2% dans le bras TM+TIV (sans différence significative entre les 2 groupes).

La combinaison TM+TIV n'était pas associée à une diminution de la mortalité à 3 mois par rapport à la TIV seule (OR=0,81 ; IC 95 % [0,53-1,24] ; p=0,70).

En revanche, TM+TIV (43,8% des patients du bras endovasculaire) était associée à une réduction du taux de mortalité à 3 mois (10,4 % vs 19 %, p=0,04) dans l'étude ESCAPE.

- TM seule / Traitement de recours

Une méta-analyse récente comprenant les données de 13 études (128) ne montrait pas de différence significative de la fréquence d'HICS (OR 1,11 ; IC 95% [0,69–1,77] ; p=0,67) chez les patients traités par TM sans thrombolyse par rapport aux patients traités par TM+TIV.

Toutefois, dans la majorité de ces études, les patients n'ont pas été thrombolysés car ils étaient inéligibles à la thrombolyse IV (anti-coagulant, hors délai pour la thrombolyse, saignement récent, AVC récent, tension artérielle élevée, risque de saignement augmenté (129,130)) et la TM était alors réalisée en « Traitement de recours » tel que dans l'étude REVASCAT.

L'hémorragie intracrânienne (HIC) est donc une complication fréquente après un traitement endovasculaire dont l'incidence peut atteindre plus de 40% notamment en cas d'association avec le rtPA IV (127).

Cependant, le risque hémorragique peut être plus élevé en pratique, par rapport aux essais cliniques qui ont été réalisés dans des centres d'AVC expérimentés.

- Registres de vraie vie

Une analyse du registre multicentrique ACTUAL (131) a rapporté après thrombectomie mécanique (31,8% des patients avaient reçu préalablement un traitement thrombolytique) l'apparition de d'HIC chez 49,5% des patients ainsi qu'un taux d'HICS à 16% (critères HBC).

De manière similaire, « the North American Solitaire Acute Stroke » registre (132) a également signalé une incidence plus élevée d'HICS (9,9%) après traitement endovasculaire par rapport aux résultats des études contrôles randomisées (4,4%) (123).

Ces incidences d'HIC et d'HICS plus élevées pouvaient résulter de différents facteurs, notamment des indications de TM plus étendues (par exemple cut-offs d'âge ou de NIHSS moins strict) et de la moins grande expérience technique de certains centres.

De plus, le registre ACTUAL est un registre asiatique dont la proportion d'athérosclérose intracrânienne est plus importante, ce qui a pu rendre la recanalisation plus difficile et explique un nombre plus important de passages des dispositifs, ce qui fragilise la BHE et favorise les HIC.

Bien que ces différentes études aient montré que l'incidence d'HIC et d'HICS après l'utilisation d'un traitement endovasculaire était élevée (jusqu'à 50% d'HIC et 16% d'HICS), la population de patients ayant été traités par TM présentait globalement de meilleurs résultats fonctionnels à 3 mois. Cependant, lorsqu'une complication hémorragique survient elle peut influencer de manière défavorable sur le pronostic fonctionnel des patients.

- Pronostic fonctionnel associé à l'apparition d'une HIC

Une étude s'est intéressée aux perturbations de la barrière hémato-encéphalique (BHE) après thrombectomie mécanique et a estimé la prévalence de la rupture de la BHE à 58,2% (133). L'utilisation de la thérapie endovasculaire combinée (revascularisation chimique et mécanique) était indépendamment associée à une rupture de la BHE. Les patients avec une rupture de la BHE après TM présentaient des taux plus faibles de résultats favorables (39,8% vs 61,8%; $p=0,002$) et de façon indépendante en analyse multivariée un taux inférieur

d'amélioration neurologique précoce (OR ajusté 0,28 ; IC 95% [0,11-0,70]) ; avec un taux de mortalité (ORa 2,37 ; IC 95% [1,06-5,32]) et de complications hémorragiques (ORa 6,38 ; IC 95% [2,66-15,28]) plus élevé.

Dans le registre ACTUAL (131), chez les patients ayant présenté une HICS, la proportion de patients évoluant favorablement (mRankin \leq 2 à 3mois) était significativement inférieure par rapport aux patients sans HICS (8,9% contre 51,2% ; p<0,001) et le taux de mortalité plus important (65,3% contre 18,8% ; p<0,001).

Les complications hémorragiques, en particulier les HICS, peuvent donc diminuer voire neutraliser le rapport bénéfice-risque du traitement endovasculaire.

Par conséquent, l'identification des prédicteurs d'HICS après un traitement endovasculaire est d'une grande importance pour améliorer continuellement l'efficacité de cette nouvelle stratégie de traitement.

- Facteurs prédictifs

Plusieurs facteurs sont considérés comme prédicteurs de remaniement hémorragique (RH) et/ou d'HICS chez les patients traités par thérapie endovasculaire :

- Paramètres démographiques et cliniques : Diabète (OR à 2,27 de HI) (134) ; FA (OR à 1,61 de PH) (134) ; Étiologie cardioembolique (OR à 1,91 d'HICS) (131).
- Paramètres biologiques : Glycémie élevée (OR à 0,01 de RH) (135) ; Ratio de PNN>0.83 (OR à 2,07 d'HICS) (131).
- Paramètres radiologiques : ASPECT pré-traitement <6 (OR à 2,27 d'HICS) (131) ; Leucoaraïose modérée ou sévère dans la substance blanche profonde (OR à 3.4 de RH et OR à 6,3 de PH) (136) ; Circulation collatérale pauvre (OR à 1,97 d'HICS) (131) (OR à 2,6 de RH) (135).
- Paramètres thérapeutiques : TIV pré-procédure (OR à 1,43 de HI) (134) (OR à 2,09 de RH) (135) et fibrinolytique per-procédure (OR à 3,61 de RH) (135) ; Délai entre le début des symptômes et le point de ponction > 270 minutes (OR à 1,70 d'HICS) (131,134) ; Utilisation de dispositif Merci (OR à 1,47 de HI) (134) (OR à 2,56 de RH) (135) ; > 3 passages de stent retriever (OR à 2,55 d'HICS) (131).

L'incidence de développement d'une HICS, qui est faible chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une thérapie de reperfusion (entre 0,6% et 3,3% (6,27,72,73)), augmente jusqu'à 7% chez patients traités par TIV (7,27,84) et jusqu'à 16% (131) chez les patients recevant un traitement associant thrombolyse et thrombectomie.

2.3 ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE ET REMANIEMENT HÉMORRAGIQUE

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) sont utilisés pour la prévention primaire et secondaire des événements vasculaires. Ils altèrent l'activation et l'agrégation plaquettaires par différentes voies biologiques et sont associés à un risque non négligeable d'hémorragie extra crânienne ainsi qu'à un risque faible mais significativement accru d'hémorragie intracrânienne (137,138).

2.3.1 Patients non éligibles à une thérapie de reperfusion

La prise d'AAP avant l'AVC n'était pas associée de façon significative à une augmentation du risque de RH spontané d'un infarctus cérébral, bien qu'une tendance ait pu être observée (non significative dans la plupart des études et jamais de façon indépendante sur les modèles multivariés (65,66,72)).

De plus, il a été montré que l'instauration rapide (dans les 48 heures suivant l'apparition de l'AVC) d'un traitement antithrombotique à la phase aiguë d'un AVC ischémique était sûre, efficace pour la prévention des récurrences d'AVC précoces et associée à une amélioration des résultats fonctionnels (139,140).

Dans l'étude EXPRESS (141), l'initiation précoce des traitements préventifs après des accidents ischémiques transitoires ou des accidents vasculaires cérébraux mineurs était associée à une réduction de 80% du risque d'AVC récidivant précoce.

Plusieurs études (FASTER (142), CHANCE (143), POINT (144) et la méta-analyse de Geeganage et al (145)) ont également suggéré la supériorité de la mise en place d'une double antiagrégation plaquettaire (combinaison d'aspirine et de clopidogrel ou de dipyridamole) pour une durée de 90 jours par rapport à une monothérapie, sur la réduction de la récurrence d'AVC (environ 33%, RR : 0,67) chez les patients ayant présenté un AVC mineur ou un AIT.

Cependant, dans l'étude POINT, contrairement aux autres études, la double antiagrégation plaquettaire était associée à une augmentation significative du risque de saignement majeur (HR 2,32 ; IC 95% [1,10-4,87] ; p=0,02) (144).

2.3.2 Patients recevant une thérapie de reperfusion

La recanalisation des vaisseaux sanguins cérébraux est l'un des principaux prédicteurs de bons résultats fonctionnels à long terme et de mortalité réduite chez les patients ayant un AVC ischémique aigu (146), cependant les thérapies de reperfusion sont associées à une augmentation du risque d'HIC.

Par conséquent, des préoccupations de sécurité ont été soulevées concernant l'utilisation de la thrombolyse et/ou de la thrombectomie, chez les patients dont un AVC survenait sous simple ou double antiagrégation plaquettaire.

2.3.2.1 Thrombolyse IV

2.3.2.1.1 Utilisation antérieure d'AAP

Environ 30 à 40% des patients présentant un AVC aigu (147,148) prennent des antiagrégants plaquettaires au long cours, principalement de l'aspirine.

Les données divergent (149) quant à savoir si un traitement antérieur par AAP pourrait entraîner une augmentation du taux de recanalisation précoce et empêcher la réocclusion chez les patients recevant l'altéplase par voie intraveineuse (150–152) ; mais également si il ne pourrait pas entraîner un taux inacceptablement élevé d'hémorragie intracrânienne (99).

2.3.2.1.1.1 Simple antiagrégation

De nombreuses études et méta-analyses ont évalué l'influence de la prise d'AAP sur le risque hémorragique ainsi que sur le pronostic fonctionnel à 3 mois et la mortalité, chez les patients thrombolysés.

- Influence des AAP sur le risque d'HIC et d'HICS après TIV

Une augmentation significative du risque d'HIC et/ou d'HICS a été retrouvée dans plusieurs méta-analyses et analyses de registre.

La méta-analyse de Whiteley et al (95) montrait que l'utilisation antérieure AAP était associée à un doublement des probabilités d'hémorragie intracérébrale (OR 2,08 ; IC 95% [1,46-2,97]), mais la définition du saignement intracrânien était très hétérogène entre chaque étude pouvant s'associer ou non à une détérioration neurologique.

Une étude observationnelle utilisant les données du « *American Heart Association and American Stroke Association Get With the Guidelines–Stroke (GWTG-Stroke) registry* » (153), a inclus 85 072 patients (dans 1545 hôpitaux) avec un ICA traité par TIV, dont 38 844 (45,7%) recevaient un traitement par AAP avant l'admission. Il s'agit actuellement de la plus grande population de patients thrombolysés et recevant un traitement par AAP avant l'AVC.

Dans cette étude, l'utilisation de rtPA IV chez des patients sous AAP était associée à une augmentation significative et indépendante du risque d'HICS (ORa 1,18; différence absolue +0,68%) en particulier chez les patients recevant de l'aspirine ou une double antiagrégation plaquettaire (ORa 1,47 ; différence absolue +1,67%).

Une augmentation significative et indépendante du risque d'HICS (13,5% sous AAP vs 2,8% sans AAP ; p=0,001 ; ORa 6,0 ; IC 95% [2,0-17,1]) a également été observée par Uyttenboogaart et al (154).

Une analyse de registre a objectivé, après ajustement, une augmentation du risque de PH (ORa 3,5 ; IC 95% [1,5-7,8] ; p=0,002) mais sans augmentation significative du risque d'HICS (ORa 1,9 ; IC 95% [0,6-5,9] ; p=0,2) (155).

Dans la méta-analyse de Luo et al (156), qui est l'une des méta-analyses les plus récentes sur le sujet et celle ayant inclus le plus grand nombre de patients (108 588 patients dont 42%

soit 46 478 patients recevant un AAP), les patients sous AAP au long cours avaient un risque plus élevé d'HICS (OR 1,70; IC 95% [1,47-1,97]) en analyse univariée. Après ajustement sur les facteurs de confusion, ils ont confirmé la présence d'une association indépendante, mais relativement faible, entre AAP et HICS (ORa 1,21, IC à 95% 1,02-1,44).

En revanche, d'autres études n'ont pas retrouvé cette association de manière significative, notamment en multivariée.

Une méta-analyse incluant les résultats de 7 RCT (4376 patients, 33.7% sous AAP) (157) a montré en analyse univariée que la prise d'AAP été associée à un risque plus élevé d'HICS (OR 1,89 ; IC 95% [1,40–2,56]). Après ajustement sur les facteurs confondants (notamment l'âge et la sévérité de l'AVC à l'admission), l'utilisation préalable d'AAP n'était plus significativement associée au risque d'HICS (ORa 1,67 ; IC 95% [0,75–3,72]).

Chez les patients traités par rtPA IV, l'utilisation antérieure d'AAP (principalement l'aspirine) n'étaient pas associée à une augmentation significative de la fréquence des HICS dans l'étude NINDS tPA (7) ainsi que dans la série de Bravo et al (158).

- Influence des AAP sur les résultats fonctionnels et sur la mortalité après TIV

La méta-analyse des 7 RCT (157) montrait en analyse univariée que la prise d'AAP été associée à un risque plus élevé de décès (OR 1,59 ; IC 95% [1,24–2,03]) et à un taux moins élevé de résultats fonctionnels favorables (mRS ≤2) à 3 mois (OR 0,69; IC 95% [0,56–0,85]). Après ajustement sur les facteurs confondants (notamment l'âge et la sévérité de l'AVC à l'admission), l'utilisation préalable d'AAP n'était plus significativement associée à la mortalité (ORa 1,01 ; IC 95% [0,55–1,86]) ou aux résultats fonctionnels (ORa 0,88 ; IC 95% [0,54–1,42]).

Dans la méta-analyse de Luo et al (156), les patients sous AAP avaient un risque plus important de décès (OR 1,46, IC 95% [1,22-1,75]), ainsi qu'une diminution de la probabilité de résultats fonctionnels favorables (OR 0,86, IC 95% [0,80-0,93]) en analyse univariée. Après ajustement des résultats sur les facteurs de confusion, ils n'ont démontré aucune relation significative entre AAP et mortalité (OR 1,02, IC 95% [0,98-1,07]) ou avec les résultats fonctionnel (OR 1,09, IC 95% [0,96-1,24]), bien qu'ils aient montré une association avec les HICS.

Dans le registre GWTG-Stroke (153), l'excès de risque d'HICS sous AAP ne s'était pas traduit par une mortalité plus élevée et été associé à des résultats fonctionnels favorables à la sortie (ORa 1,16 pour mRS 0-1 et 0-2).

De même, dans l'étude de Uyttenboogaart et al (154), malgré la fréquence accrue d'HICS, la prise d'AAP était également indépendamment associée à des résultats fonctionnels favorables (mRS≤2) à 3 mois (OR 2,0 ; IC 95% [1,0-4,3]).

L'analyse des archives de l' « *International Virtual Stroke Trials* » (VISTA) (159) montrait que les patients sous AAP étaient plus nombreux à avoir eu un bénéfice fonctionnel significatif de

la TIV par rapport aux patients qui n'avaient pas de traitement antiplaquettaire (OR 1,42 ; IC 95% [1,19-1,70]).

La prise d'AAP était fréquemment, mais pas systématiquement, associée à une augmentation significative et indépendante du risque d'HICS ou d'HIC après TIV.

Cette augmentation du risque d'HICS ne s'est pas traduite par une augmentation du risque de mortalité ou de mauvais résultats fonctionnels après ajustement sur les facteurs de confusion. Au contraire, la prise d'AAP était même associée à une augmentation de la probabilité de bons résultats fonctionnels dans certaines études.

Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant cette possible amélioration des résultats fonctionnels, certains auteurs se sont intéressés à l'influence des AAP sur la recanalisation et sur le taux de détérioration neurologique précoce.

- Influence des AAP sur la Recanalisation et les détériorations neurologiques précoces

Šaňák et al (150) ont évalué la recanalisation précoce post-thrombolyse (par Doppler transcrânienne ou angiographie soustraction numérique dans les 2 heures après la fin de la perfusion de rtPA) et ont constaté que l'utilisation antérieure d'AAP était associée à un taux plus élevé de recanalisation précoce de l'ACM (53,6 contre 29,5% chez les sujets sans AAP, $p=0,007$) et était un prédicteur de la recanalisation précoce (OR 2,30 ; IC 95% [1,14-4,65] ; $p=0,020$) en analyse non ajustée. Aucune différence n'a été trouvée dans l'occurrence d'HICS.

Une analyse groupée des études randomisées NINDS I et II (160) a montré qu'une détérioration clinique dans les 24 premières heures (définie comme une augmentation ≥ 4 points NIHSS par rapport à la ligne de base) était survenue significativement plus souvent chez les patients sans utilisation antérieure d'aspirine (OR 0,53 ; IC 95% [0,32-0,88]) ayant reçus de l'altéplase.

Dans leurs explications, les auteurs évoquent un possible effet de l'aspirine sur la prévention de la réocclusion précoce associé à un effet anti-inflammatoire neuroprotecteur.

Les résultats cliniques à 3 mois et la mortalité ont été étudiés par la suite dans diverses analyses post-hoc d'études mais aucune de ces analyses n'a montré une évolution significativement différente chez les patients qui prenaient un traitement AAP par rapport à ceux sans AAP. Toutefois, les patients qui avaient une détérioration clinique précoce étaient moins susceptibles d'avoir un résultat favorable 3 mois après l'AVC que ceux dont l'état clinique était resté stable.

D'après ces différentes données, même si certaines sont parfois contradictoires, il a été convenu que la prise d'un traitement par AAP ne devait pas être considérée comme un argument contre la réalisation d'un traitement par altéplase IV chez les patients avec AVC ischémique aigu.

Cependant, aucun consensus n'a été obtenu sur le profil bénéfico-risque exact de la thrombolyse intraveineuse chez les patients prenant des antiplaquettaires avant le début du traitement.

On peut toutefois s'interroger sur les problèmes d'observance et de résistance aux AAP (161) qui pourraient en partie expliquer pourquoi certaines de ces études n'ont pas pu démontrer d'association entre AAP et RH.

Un certain nombre d'études et de méta-analyses montrent qu'en moyenne 15% à 30% des individus seraient résistants à l'aspirine (c'est-à-dire l'absence de réponse antiplaquettaire anticipée lors de la prise d'aspirine) (162,163). La plus grande méta-analyse comprenait 42 études et un taux de résistance à l'aspirine de 26% été rapporté (164). Les taux peuvent être légèrement plus élevés chez les patients ayant présenté un AVC (165) et en cas de prise de faible dose d'aspirine .

De même, l'observance de la prise d'AAP même en prévention secondaire après un premier épisode ischémique est loin d'être totale avec des chiffres de non observance qui varient entre 20 et 50% selon les études (166,167)

2.3.2.1.1.2 Double antiagrégation

Les résultats de plusieurs études suggèrent que la prise d'une association de deux AAP avant l'apparition de l'AVC augmente le risque d'hémorragie intracérébrale symptomatique après l'administration d'altéplase intraveineuse (168,169).

Plusieurs analyses des données du registre SITS-ISTR (9) ont montré des taux accrus d'hémorragie intracérébrale symptomatique en multivariée avec l'association aspirine-clopidogrel (13,4% avec un OR à 2,11; IC 95% [1,29-3,45] ; p=0,003 dans l'étude de Diedler et al (170) et un OR à 3,2 ; IC 95% [1,9–5,2] ; p<0,001 dans l'étude de Mazya et al (93)).

Cucchiara et al (115) ont également identifié la double antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel comme un facteur de risque d'HICS dans la cohorte de l'étude SAINT, avec un taux de 20,6%.

Bien que l'excès d'HICS observé avec la double antiagrégation plaquettaire ne se soit pas traduit par de plus mauvais résultats, ce facteur est à prendre en compte dans la décision de traitement, particulièrement en présence d'autres facteurs connus pour augmenter le risque d'hémorragie intracérébrale post-altéplase, telles que l'âge avancé, l'hypertension artérielle et les accidents vasculaires cérébraux graves (170).

2.3.2.1.2 Traitement anti-thrombotique à la phase aigue

L'utilisation des antiplaquettaires pendant 24h après le traitement par les thrombolytiques est contre-indiquée du fait d'une augmentation significative du taux d'hémorragie intracérébrale symptomatique dans la période post-altéplase.

Cette contre-indication découle des résultats de l'essai randomisé ARTIS (« *Antiplatelet therapy in combination with Rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke* ») (171) qui testait l'utilisation précoce de l'aspirine par voie intraveineuse (300 mg dans les 90 min suivant le début du traitement par altéplase intraveineuse) en association avec l'altéplase, à la phase aiguë de l'AVC.

En effet, cette étude a dû être interrompue prématurément en raison d'un risque accru d'HICS (RR 2,78 ; IC 95% [1,01-7,63]) dans le groupe altéplase-aspirine (4,3%) par rapport au groupe altéplase-placebo (1,6%), sans différences dans le taux de résultat favorable à 3 mois dans les deux groupes (54,0% et 57,2%, respectivement).

De ce fait, selon les guidelines actuelles (172), afin de limiter le risque de complication hémorragique intracrânienne, aucun traitement antiplaquettaire ne doit être administré dans les 24 heures qui suivent le traitement d'un AVC ischémique par thrombolyse intraveineuse.

L'administration intraveineuse de rtPA entraîne une dégradation de la fibrine et une dégradation du caillot. Bien que le rtPA réussisse à recanaliser (de manière complète ou partielle) l'artère occluse dans jusqu'à 78% des cas (respectivement 30 et 48%), ce taux de réussite est atténué par un taux élevé de réocclusion aiguë de 34%, aboutissant à un taux absolu de recanalisation de 26% (complète 6% et partielle de 20%) (173).

Il est probable que les plaquettes activées, jouent un rôle important dans l'équilibre instable entre la fibrinolyse et la formation de caillots, poussant la balance vers la réocclusion.

L'hypothèse d'ARTIS était fondée sur l'observation que la prise antérieure d'AAP avait un potentiel effet bénéfique après thrombolyse IV (154,160) et que la prise d'AAP à la phase aiguë pourrait améliorer les résultats, présumant d'une diminution du nombre de réocclusion.

Une analyse post-hoc publiée en 2014 (174) étudiait l'effet de l'Aspirine sur les « *early neurological deterioration* (END) » en s'intéressant à 2 catégories les « END_{SICH} » et les « END *cerebral ischemia* (END_{CI}) ». Dans cette étude l'Aspirine augmentait le risque de END_{SICH} (OR 3,73 ; IC 95% [1,03–13,49]) mais ne diminuait pas le risque de END_{CI} (OR 1,14 ; IC 95% [0,44–3,00]). Après ajustement avec les autres variables explicatives, l'association entre Aspirine et END_{SICH} restait significative. Cette analyse corroborait l'absence de preuve d'un effet antithrombotique bénéfique précoce en cas d'addition de l'Aspirine à la thrombolyse intraveineuse dans les AVC ischémiques à la phase aiguë.

Dans la même optique, plusieurs études ont été réalisées en vue de développer une thérapie adjuvante au rtPA dans le but d'empêcher la réocclusion et d'améliorer les taux de recanalisation.

Plusieurs molécules ont été étudiées : l'abciximab (un l'inhibiteur de la glycoprotéine IIb / IIIa) (175), le tirofiban (un l'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa) (176), l'eptifibatide (un antagoniste des récepteurs IIb/IIa) (177) et l'argatroban (un inhibiteur de la thrombine) (178).

L'utilisation intraveineuse d'abciximab dans les 5 heures suivant l'apparition de l'AVC a été comparée au placebo dans l'étude AbESTT (« Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial »). Dans le bras abciximab la fréquence d'HICS était significativement plus élevée (5,5% pour l'abciximab contre 0,5% pour le placebo), conduisant à une interruption prématurée de l'étude.

L'éptifibatide associé au rtPA, n'a pas montré de surrisque hémorragique lors des études de sécurité, même à pleine dose (179), des études de phase 3 sont à venir ; de même, le tirofiban n'a pas entraîné d'augmentation significative du risque de saignement lors d'une étude de sécurité et de faisabilité dont l'effectif était faible (180), une étude prospective randomisée serait nécessaire afin de confirmer ces données.

L'argatroban administré de façon adjuvante au rtPA n'a pas montré d'augmentation significative de la fréquence des HICS lors des analyse de sécurité (178,181) et certains résultats suggèrent qu'il permettrait d'augmenter le taux de recanalisation complète ainsi que d'augmenter le nombre de patients avec score de Rankin modifié de ≤ 1 à 3 mois (182).

Ces différentes molécules sont encore en phase d'étude et n'interfèrent pas pour le moment avec la contre-indication actuelle d'utilisation des AAP à la phase aiguë d'un infarctus ischémique.

2.3.2.2 Thrombectomie mécanique (+/- associé à la thrombolyse IV)

La méta-analyse de Diener et al (168) comparait la présence d'HICS, l'évolution favorable à 3 mois (mRS<3) et la mortalité chez les patients thrombolysés ou thrombectomisés en fonction de s'ils étaient traités par AAP avant l'AVC, en mono ou bithérapie. Cette étude a permis d'objectiver que la thrombectomie mécanique pouvait être réalisée sans surrisque hémorragique chez les patients recevant des antiagrégants plaquettaires.

Cependant, il y avait une forte hétérogénéité entre les études ainsi que des preuves de biais de publication pour l'association entre l'hémorragie intracrânienne et le pré-traitement antiagrégant plaquettaire.

Plus récemment, plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la prise d'AAP sur le risque hémorragique ainsi que sur le pronostic fonctionnel à 3 mois et la mortalité, chez les patients thrombectomisés.

- Influence de la prise d'AAP sur le risque d'HICS après TM

L'utilisation d'AAP était associée à un risque plus important d'HICS dans deux études dans lesquelles les patients étaient sous AAP avant l'AVC (OR 4,80 ; IC 95% [1,77–13,02] et OR 5,43 ; IC 95% [1,46–20,13]) (183,184) et à un effet neutre dans les autres études dont l'une portait sur des patients recevant des AAP à la phase aiguë et l'autre sur des patients déjà sous AAP (OR 0,92 ; IC95% [0,24–3,46] et OR 0,81 ; IC 95% [0,25–2,68]) (185,186).

Seulement une de ces études a ajusté l'estimation du risque d'HICS, attribuable à l'utilisation d'AAP, à certains facteurs confondants (Glycémie et NIHSS à l'arrivée) mais pas aux comorbidités, ni à la reperfusion (184). Le risque absolu d'HICS était de 13% parmi les

patients déjà sous AAP et de 3% chez ceux qui n'en recevaient pas et l'utilisation antérieure d'AAP était un facteur indépendant d'HICS (ORa 8,03 ; IC 95% [1,83–41,7]). Cependant la population de cette étude était hétérogène sur le fait que les patients pouvaient recevoir du rtPA et/ou une TM.

- Influence de la prise d'AAP sur les résultats fonctionnels et sur la mortalité après TM

L'effet sur la mortalité était neutre dans deux études (OR 0,75 ; IC 95% [0,34–1,67] et OR 0,97 ; IC 95% [0,50–1,85]) (185,186), mais la mortalité était plus élevée dans une autre étude (OR 2,46 ; IC 95% [1,27–4,76]) (183) lorsque des AAP étaient utilisés.

Dans ces études (183,185,186) l'effet sur les résultats fonctionnels étaient neutres (OR 0,61 ; IC 95% [0,32–1,17] , OR 0,54 ; IC 95% [0,28–1,05] et OR 1,11 ; IC 95% [0,63–1,97]).

L'analyse post hoc de la population de MR CLEAN (183) (500 patients, 29% sous AAP et 89% de patients thrombolysés) était la seule étude dans laquelle la prise d'AAP avant l'AVC était directement comparée à l'absence de prise d'AAP chez les patients allant recevoir une thrombectomie mécanique. La prise antérieure d'AAP n'a pas modifié l'efficacité et la sécurité du traitement endovasculaire. Les patients sous AAP ont présenté plus fréquemment des HICS (15% sous AAP contre 4% ; OR 4,80) mais sans différence entre le bras interventionnel et le groupe contrôle.

En revanche, chez les patients reperfusés, le taux de résultats fonctionnels favorables était doublé (39% AAP contre 18% sans AAP ; p=0,025) lorsqu'il y avait une prise antérieure d'AAP.

Le taux de recanalisation a également été évalué dans l'une de ces études et les patients sous AAP avaient de meilleurs ratio de réussite de la recanalisation (186).

Il convient de souligner le caractère hétérogène des populations de ces études dont les patients pouvaient avoir reçu ou non un traitement par rtPA avant la thrombectomie mécanique.

Au vu des interactions entre AAP, rtPA et HIC décrites précédemment, il est probable que chez les patients recevant un AAP les résultats diffèrent selon l'utilisation ou non de rtPA ; l'analyse de la relation entre AAP, TM et HIC doit donc prendre en compte l'administration préalable ou non de rtPA pour limiter au maximum les interférences (analyses qui n'ont pas été réalisées dans ces différentes études).

Par ailleurs, la plupart des études observationnelles n'ont pas utilisé d'analyses multivariées pour tenir compte des différences de base entre les patients ayant reçu des antiplaquettaires et ceux qui étaient naïfs de tout traitement antiplaquettaire. L'absence d'analyses multivariées pourrait entraîner une augmentation perceptible du taux d'hémorragie intracrânienne, notamment parce que les patients recevant des traitements antiplaquettaires étaient significativement plus âgés, présentaient plus souvent des facteurs de risques vasculaires (dont l'hypertension) et d'antécédent d'AVC.

3 SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La recanalisation des vaisseaux sanguins cérébraux est l'un des principaux prédictors de bons résultats fonctionnels à long terme et de mortalité réduite chez les patients présentant un infarctus cérébral aigu (146).

Cependant les thérapies de reperfusion sont associées à une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) (72).

En effet l'incidence d'HICS, qui est faible chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une thérapie de reperfusion (entre 0,6% et 3,3% (6,27,72,73)), augmente jusqu'à 7% chez les patients traités par TIV (7,27,84) et jusqu'à 16% (131) chez ceux recevant un traitement associant TIV et TM ; mais sans que cette augmentation du risque de remaniement hémorragique ne vienne interférer significativement avec les résultats fonctionnels à 3 mois de la population.

Néanmoins lorsqu'une complication hémorragique survient, d'autant plus en cas de PH-2 ou d'HICS, elle peut influencer de manière défavorable sur le pronostic fonctionnel du patient, voire être fatale (27,31,75–78).

Environ 30 à 40% des patients présentant un AVC aigu (147,148) prennent des AAP au long cours.

Les AAP altèrent l'activation et l'agrégation plaquettaires par différentes voies biologiques et sont associés à un risque non négligeable d'hémorragie extra crânienne ainsi qu'à un risque faible mais significativement accru d'hémorragie intracrânienne (137,138).

Par conséquent, des préoccupations de sécurité ont été soulevées concernant l'utilisation de la thrombolyse et/ou de la thrombectomie, chez les patients dont un AVC survenait sous simple ou double antiagrégation plaquettaire.

La prise d'AAP était associée à une augmentation significative et indépendante du risque d'HICS ou d'HIC après TIV (183,184), notamment en cas de double antiagrégation plaquettaire (93,115,168–170). Cette augmentation du risque d'HICS ne s'est pas traduite par une augmentation du risque de mortalité ou de mauvais résultats fonctionnel après ajustement sur les facteurs de confusion. Au contraire, certaines études suggèrent même qu'un traitement antérieur par AAP pourrait entraîner une augmentation du taux de recanalisation précoce et empêcher la réocclusion chez les patients traité par rtPA IV (150–152).

En revanche, il est difficile de conclure sur l'influence de la prise antérieure d'AAP chez les patients thrombectomisés, du fait du caractère hétérogène des populations des études dont les patients pouvaient avoir reçu ou non un traitement par rtPA et de l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion dans la majorité d'entre elles.

Il n'existe pas d'étude qui se soit intéressée spécifiquement au risque d'HIC, chez les patients préalablement sous AAP, ayant reçu de manière systématique un traitement combiné par thrombolyse IV et thrombectomie, à la phase aiguë d'un AVC ischémique ; alors que cette situation est de plus en plus rencontrée en pratique clinique.

Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'influence de l'utilisation antérieure d'antiagrégant plaquettaire sur le risque d'hémorragie intracrânienne et sur les résultats fonctionnels à 3 mois, chez les patients recevant un traitement combiné par thrombolyse IV puis thrombectomie mécanique, pour un infarctus cérébral aigu.

4 MATÉRIELS ET MÉTHODES

4.1 PLAN DE L'ÉTUDE

Cette étude est une étude observationnelle, analytique, longitudinale, réalisée de manière rétrospective à partir de données collectées de manière prospective.

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin), entre janvier 2015 et mai 2017, pour un AVC ischémique qui ont reçu un traitement combiné par thrombolyse intra-veineuse et thrombectomie mécanique.

Les critères d'inclusion :

- AVC ischémique en voie de constitution,
- traité par thrombolyse IV ET thrombectomie mécanique,
- pris en charge au CHU de Bordeaux,
- entre janvier 2015 et mai 2017.

À noter, que certains patients de notre étude ont été pris en charge à la phase initiale et thrombolysés dans des hôpitaux périphériques de la région puis transférés au CHU de Bordeaux pour la réalisation de la thrombectomie mécanique.

Les critères d'exclusion étaient :

- L'absence d'information sur le traitement habituel notamment l'absence de données sur la prise ou non d'un antiagrégant plaquettaire.
- L'absence d'imagerie de contrôle.
- L'absence de Rankin à 3 mois.

Il n'y avait pas de critère clinique ou radiologique d'exclusion.

À partir de ces données notre analyse s'est déroulée en 3 étapes :

- L'analyse descriptive des caractéristiques de notre population
- L'analyse comparative du groupe AAP (AP) par rapport au groupe sans AAP (NAP)
- L'analyses univariées et multivariées des facteurs prédictifs d'HICS, de PH et de résultats fonctionnels défavorables (mRS>2) à 3 mois

4.2 RECUEIL DES INFORMATIONS

Les données des patients ont été recueillies dans le cadre du soin, de manière prospective sur le logiciel DxCare de l'hôpital, dans différents formulaires de spécialité, notamment le NeuroV3 puis NeuroV4 qui comprend de multiples onglets regroupant toutes les informations relatives au séjour du patient aux soins intensifs neurovasculaires.

Certains patients étaient retransférés dans leur CH d'origine et les informations manquantes ont été récupérées à posteriori via les courriers d'hospitalisation ou de consultation de suivi post-AVC.

4.3 PROTECTION DES DONNÉES

Les patients ont été informés qu'en l'absence d'opposition, leurs données médicales pourraient être utilisées à des fins de recherche. Ces informations sont consignées par écrit dans le livret d'accueil du CHU de Bordeaux qui est remis à chaque patient à son arrivée.

En cas d'opposition à la réutilisation secondaire des données, cette instruction était indiquée dans un item dédié du formulaire de spécialité.

La connaissance de ces données est soumise au respect de la confidentialité dans le cadre du secret professionnel.

Les droits d'accès, de rectification et d'opposition sont applicables et pourront être exercés auprès de l'auteur.

4.4 PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

4.4.1 Caractéristiques du patient à l'arrivée

4.4.1.1 Évaluation clinique initiale

À l'arrivée du patient à l'hôpital, différentes informations étaient recueillies :

- Examen clinique : Évaluation du déficit par le score NIHSS (*Annexe 2 ; p.102*), PAS et PAD en mmHg et glycémie capillaire
- Interrogatoire du patient et de son entourage : Heure de début, Score de Rankin modifié (mRS) pré-AVC, Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabac, diabète, cardiopathie emboligène), Traitement habituel (Antithrombotique)

Lorsque le patient prenait un antithrombotique nous avons également renseigné son indication (AOMI, AVC/AIT, SCA, prévention primaire) .

4.4.1.2 Imagerie initiale

Tous les patients ont eu une imagerie cérébrale en urgence.

Une IRM a été réalisée pour tous les AVC du réveil (heure de début indéterminée) et selon les centres lorsqu'elle était accessible facilement et rapidement.

Le protocole standard contenait les séquences suivantes : FLAIR, DWI, ADC (b1000), T2*, AngioRM +/-TOF.

Lorsque la réalisation d'une IRM était impossible une TDM cérébrale sans injection puis une Angio-TDM des TSA était réalisée.

Dès que cela était possible des séquences de perfusion étaient réalisées.

Le score ASPECT (101,187) a été coté en IRM sur la séquence de diffusion et en TDM sur les séquences sans injection +/- sur le CBV en perfusion (*Annexe 4 : Score ASPECT ; p.105*).

Lorsque le patient avait eu une IRM à l'arrivée, le score de Fazekas (*Annexe 5 : Classification Fazekas ; p.106*) et le nombre de Microbleeds étaient évalués sur cette IRM, dans les autres cas ils étaient évalués sur l'IRM de contrôle à H+24.

Un score de Fazekas distinct était coté pour les lésions périventriculaires et pour les lésions de la substance blanche profonde ; nous considérons la leucopathie comme sévère si un patient avait un score > 2 en périventriculaire et/ou dans la substance blanche profonde.

De même nous avons fait la distinction entre microbleeds lobaires et profonds. En effet, ils traduisent deux processus physiopathologiques distincts, avec des risques de saignements différents.

4.4.2 Prise en charge thérapeutique

4.4.2.1 Thrombolyse IV

Une fois que l'indication de la réalisation d'une thrombolyse IV était retenue et en l'absence de contre-indication (*Annexe 1 ; p.101*) une seringue électrique de rtPA IV était préparée puis administrée par une IDE selon le protocole ACTILYSE® du service (*Annexe 6 : Protocole rtPA ; p.107*).

La posologie usuelle utilisée était de 0,9 mg d'altéplase/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en perfusion intraveineuse sur 60 minutes, 10% de la dose totale devant être administrée initialement par bolus intraveineux.

Dans de rares cas, une posologie de 0,6mg/kg a été administrée.

4.4.2.2 Thrombectomie mécanique

La décision de réalisation d'une TM était prise conjointement par le neurologue de garde du centre expert (CHU Pellegrin) +/- le neurologue du centre hospitalisé de périphérie en cas de transfert et le neuroradiologue interventionnel de garde.

Le choix de la technique d'anesthésie est décidé pour chaque patient, par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel, avec comme objectif de réduire le délai de mise en route de la TM. En général, la sédation locale est la technique utilisée en première intention.

La qualité de la recanalisation a été évaluée par le neuroradiologue interventionnel qui cotait le score mTICI (*modified Thrombolysis In Cerebral Infarction*) en fin d'intervention (*Annexe 7 : mTICI ; p.108*).

Une recanalisation satisfaisante correspondait dans notre étude à un mTICI à 2b ou 3.

4.4.2.3 Délai de prise en charge

À l'exception des AVC du réveil (dont l'heure de début était par définition inconnue), nous avons calculé pour chaque patient les délais entre heure de début de la symptomatologie et thrombolyse IV (*Onset-TIV ; O.TIV*), entre heure de début et ponction artérielle (*Onset-Ponction ; O.P*) puis entre heure de début et recanalisation (*Onset-Recanalisation ; O.R*).

4.4.3 Évolution et suivi

4.4.3.1 Clinique

Après réalisation de la thrombolyse IV et de la thrombectomie mécanique, les patients étaient hospitalisés dans l'UNV du CHU de Bordeaux pour une surveillance neurologique rapprochée.

Le score NIHSS (*Annexe 2 ; p.102*) était coté pluri-quotidiennement par les IDE du service ou par le médecin en charge du patient. Dans cette étude nous avons choisi de garder la valeur du NIHSS à 24h, (+/- 48h si le patient restait hospitalisé dans le service suffisamment longtemps) et à la sortie.

Le score de Rankin modifié était évalué par un médecin à la sortie du service (*cf Tableau 2, p.14*).

4.4.3.2 Imagerie de contrôle : Évaluation du remaniement hémorragique

Une imagerie de contrôle était réalisée de façon systématique à H+24 de la recanalisation.

La majorité des patients ont eu une IRM cérébrale de contrôle à 24h avec dans le protocole standard la réalisation de 5 séquences: FLAIR, DWI, ADC (b1000), T2* et TOF.

Lorsque l'IRM était indisponible, ou en cas d'aggravation significative dans les 24h, une TDM cérébrale était réalisée.

La présence d'un remaniement hémorragique était systématiquement recherchée sur l'imagerie de contrôle puis sa sévérité était évaluée selon l'« Heidelberg Bleeding Classification » (46) (*cf Figure 2, p.16*).

Un remaniement hémorragique était considéré comme sévère en cas d'hématome intra parenchymateux (PH-1 ou PH-2).

L'HBC a été évalué une première fois pendant le recueil de données, puis une seconde fois, en aveugle de la clinique et du traitement.

Dans les rares cas d'incertitude lors de la cotation ou de discordance de classification entre la première et deuxième lecture, les images ont été présentées à un neuroradiologue pour relecture et classifiées en fonction.

4.4.3.3 Définition du HICS

Pour la définition du HICS, nous nous sommes également basés sur la définition de l'HBC (46) (*Annexe 3 : HBC – SICHD diagnosis ; p.104*).

Le diagnostic d'HICS a été posé si le nouvel HIC observé était associé à l'une des conditions suivantes :

- Le score NIHSS a augmenté de plus de 4 points par rapport à celui qui prévalait juste avant l'aggravation.
- Le score NIHSS a augmenté de plus de 2 points dans une catégorie.
- La détérioration a conduit à l'intubation, à l'hémicraniectomie, au placement d'un drain ventriculaire externe ou à toute autre intervention majeure.

De plus, la détérioration ne pouvait pas être expliquée par des causes autres que le remaniement hémorragique observé.

L'HIC asymptomatique a été diagnostiquée si la nouvelle HIC observée n'était accompagnée d'aucune des conditions ci-dessus.

Pour les hémorragies classées comme PH 2, même si les altérations de la fonction neurologique pouvaient être attribuées à l'infarctus en soi, l'hémorragie était classée comme HICS.

Pour les hémorragies classées comme HI-1, HI-2, PH-1, PHr, hémorragie intraventriculaire, hémorragie sous-arachnoïdienne ou hémorragie sous-durale, si la détérioration neurologique pouvait être attribuée à l'infarctus en soi, l'hémorragie était classée asymptomatique.

4.4.3.4 Étiologie : ASCOD

Durant l'hospitalisation dans le service et lors des consultations de suivi, le mécanisme de l'AVC ischémique était systématiquement recherché.

Dans notre étude la classification ASCOD a été utilisée (*Annexe 8 : ASCOD ; p109*).

4.4.3.5 Évaluation du score Rankin à 3 mois

La majorité des patients étaient revus en consultation post-AVC par un neurologue vasculaire du service à 3 mois de l'AVC.

Lors de cette consultation le neurologue évaluait le score de Rankin à 3 mois, le NIHSS, complétait si besoin le bilan étiologique et adaptait les thérapeutiques.

Lorsque les patients n'étaient pas revus au CHU de Bordeaux (il s'agissait principalement des patients venant d'autres régions et des patients suivis dans un des CH périphériques), une IDE du service, formée à la neurologie vasculaire, contactait par téléphone le patient afin de récupérer des informations concernant son évolution et son état d'autonomie. Cette infirmière recevait une formation spécifique et grâce aux informations recueillies elle cotait le score de Rankin du patient.

En plus du calcul du mRS moyen, nous avons également fait une distinction (en accord avec les données de la littérature) entre un résultat fonctionnel favorable correspondant à un $mRS \leq 2$ et à un résultat fonctionnel défavorable qui correspondait à un $mRS > 2$.

4.5 ANALYSES STATISTIQUES

Dans cette étude, nous avons réalisé une analyse descriptive de notre population puis une analyse comparative entre les groupes AP (*Antiplatelet*) et NAP (*No Antiplatelet*), suivi d'analyses multivariées.

Nous avons sollicité une aide méthodologique auprès de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique et épidémiologique (USMR) du CHU de Bordeaux. Nous avons pu bénéficier du soutien méthodologique du Pr.SALAMON et de Romain GRIFFIER, interne en Santé Publique.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel R v3.5.0.

4.5.1 Analyse descriptive de la population

Les variables qualitatives, nominales et ordinales, ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

Les variables quantitatives, discrètes et continues, ont été décrites en termes de :

- Effectif
- Moyenne
- Écart type (SD)
- Étendue
- Médiane (avec le 1^{er} et 3^{ème} quartile)

4.5.2 Analyse comparative des 2 groupes

La comparaison entre les groupes AP et NAP :

- Pour les variables qualitatives,
 - Lorsque les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance étaient au moins égales à 5, le « Test du Chi² (X²) » a été utilisé ; puis lorsque cela était indiqué, une correction de Yates été réalisée.
 - Lorsque les effectifs attendus étaient inférieurs à 5, le « Test de Fisher exact » a été utilisé.

- Pour les variables quantitatives,
 - Si la distribution des variables était normale (la normalité de distribution d'une variable été déterminée par le test Shapiro-Wilk ou si l'effectif était de grande taille), le « Test de Student » ou le « Test de Student pour variance inégale » a été utilisé.
 - Si la distribution des variables était non normale, un « Test de Wilcoxon » a été utilisé.

4.5.3 Régression logistique et analyses multivariées

Nous avons évalué les variables cliniques et paracliniques associées aux résultats fonctionnels défavorables (mRS > 2), aux RH sévères (PH-1 et PH-2) et aux HICS en étudiant l'association entre ces variables par des estimations de rapport de cotes (ou *Odds Ratio*).

Enfin, des modèles de régression logistique ont été utilisés afin de prendre en compte les variables d'ajustement.

Nous avons intégré aux multivariées les variables pertinentes d'après la littérature ainsi que certaines variables qui différaient de manière statistiquement significative en univariée entre le groupe AAP et Pas d'AAP ($p < 0,05$).

Pour l'analyse du score de Rankin modifié à 3 mois, nous avons choisi une approche dichotomique pour notre modèle de régression. Plusieurs approches sont discutées dans la littérature (42,188), notamment l'approche ordinale, mais dans cette étude l'utilisation de l'approche dichotomique nous a paru pertinente car associée à une vraie signification clinique en permettant de séparer les patients indépendants ($mRS \leq 2$) des patients dépendants ($mRS > 2$).

4.5.4 Puissance

Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

5 RÉSULTATS

5.1 RECRUTEMENT

Entre janvier 2015 et mai 2017, un total de 236 patients atteints d'un AVC ischémique ont été hospitalisés au CHU de Bordeaux et ont reçu, à la phase aiguë, un traitement combiné par thrombolyse IV puis thrombectomie mécanique.

29 patients n'ont pas pu être inclus dans cette étude :

- 2 patients chez qui le traitement initial était inconnu (0,8%, 2/236)
- 5 patients qui n'ont pas eu d'image de contrôle (2,1%, 5/236)
- 27 patients n'avaient pas de score de Rankin à 3 mois (7,5%, 27/236)

Parmi les patients qui n'ont pas eu de score de Rankin à 3 mois, la majorité (79%) venait d'un autre département, d'une autre région, voire d'un autre pays.

Nous avons donc inclus un total de 207 patients :

- 133 patients (64,3%) dans le groupe sans antiagrégant avant l'AVC
- 74 patients (35,7%) dans le groupe sous antiagrégant plaquettaire avant l'AVC

La *Figure 6* présente le diagramme de flux de notre population.

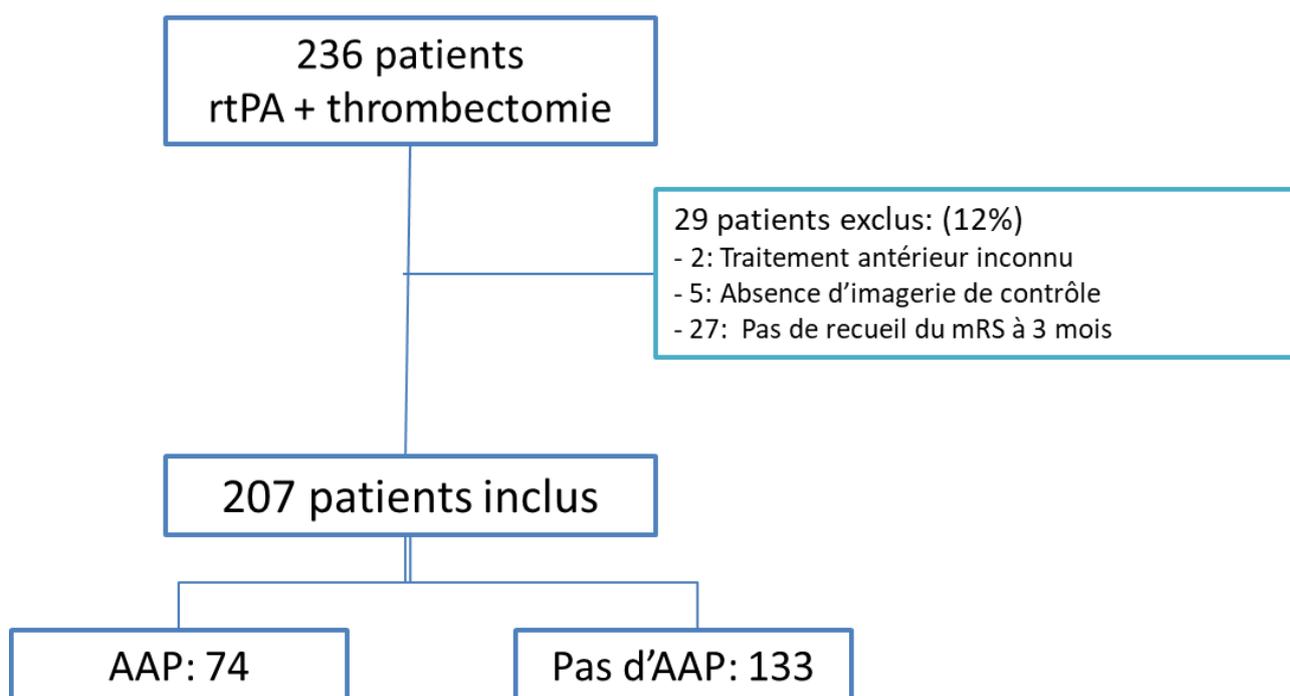


Figure 6 : Flow-chart de l'analyse comparative des deux groupes AAP et Pas d'AAP

5.2 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Les données démographiques et les caractéristiques de notre population à l'arrivée sont présentées dans le *Tableau 7* (p.50). Les données concernant la prise en charge thérapeutique, le contrôle imagerie et l'évolution clinique sont présentées dans le *Tableau 8* (p.54).

5.2.1 Évaluation initiale

- Prise en charge initiale

Parmi nos patients, 34 ont présenté un AVC du réveil (ou d'heure indéterminée) soit 16,4%.

Le CHU de Bordeaux étant le seul centre de thrombectomie de la région, une importante proportion de nos patients avaient été prise en charge dans un centre de périphérie (14 CH périphériques différents) puis transférée secondairement au CHU du fait de la présence d'une occlusion proximale. Un transfert d'établissement a été réalisé pour 94 de nos patients soit 45% de notre population.

- Scores cliniques

Le score de Rankin modifié moyen avant l'AVC étaient de 0,29 et la médiane de 0 [0 ; 0].

Le NIHSS moyen était de 15.83 (\pm 5,79) et la médiane de 16 [11 ; 20]. Seul un patient n'a pas eu de NIHSS mais il était comateux, le NHSS était donc difficilement évaluable (occlusion du TB).

- Traitement habituel

Au moment de l'AVC 35,7% des patients (74/207) étaient sous antiagrégant plaquettaire.

Il s'agissait d'ASPIRINE dans 84% (62/74) des cas (41% (36/74) de KARDEGIC 75mg, 39% (23/74) de KARDEGIC 160mg et 4% (3/74) ASPIRINE PROTECT) et de PLAVIX dans 13,5% (10/74) des cas.

À noter, que 2 patients étaient sous double antiagrégation plaquettaire.

Nous avons recensé chez ces patients le motif de mise en place d'une antiagrégation plaquettaire :

- AIT ou AVC : 17 patients
- Infarctus du myocarde ou Syndrome coronarien aigu : 26 patients
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs : 6 patients
- Fibrillation auriculaire : 9 patients + 1 une suspicion de FA
- Prévention primaire : 11 patients (dont 2 car athérome des TSA)

Certains patients cumulaient plusieurs pathologies.

De plus, 11 patients étaient censés être sous anticoagulant (3 sous NACO et 8 sous AVK) mais dosé inefficace à l'arrivée (sous-dosage, mauvaise observance), alors que 39 patients avaient une cardiopathie emboligène connue.

La faible proportion de patients sous anticoagulant est expliquée par le fait qu'une anticoagulation efficace est une contre-indication à la thrombolyse IV.

5.2.2 Imagerie initiale

- Topographie de l'occlusion

Une occlusion de la circulation antérieure était présente chez 93% (192/207) des patients :

- 136 patients avaient une occlusion de l'ACM isolée (103 en M1, 33 en M2)
- 25 patients avaient un thrombus au niveau du T carotidien
- 31 patients avaient une occlusion en tandem de l'ACM

7% (15/207) des patients avaient une occlusion de la circulation postérieure (AV, TB, ACP)

- ASPECT

L'ASPECT calculé était en moyenne de 9,3 avec une médiane de 10 [9 ; 10] au TDM sans injection, de 8,3 avec une médiane de 9 [7 ; 10] sur le CBV en perfusion et de 7,4 avec une médiane de 8 [6 ; 9] sur la séquence de diffusion à l'IRM.

Le score ASPECT n'a pas été calculé chez 15 patients car ils présentaient une occlusion de la circulation postérieure.

- Score de Fazekas et Microbleeds

Ils n'ont pas pu être évalués chez 27 patients qui n'ont pas eu d'IRM à la phase aiguë, ni d'IRM de contrôle.

Le score de Fazekas périventriculaire était en moyenne de $1,24 \pm 1,01$ avec une médiane de 1 [0 ; 2] et le score de Fazekas de la substance blanche profonde était en moyenne de $1,17 \pm 0,95$ avec une médiane de 1 [0 ; 2].

Une leucopathie sévère (Score de Fazekas > 2 dans au moins une des deux catégories) a été retrouvé chez 29 patients, soit chez 16% (29/180) des patients ayant eu une IRM.

Le nombre moyen de microbleeds était de $0,31 \pm 0,74$ avec une médiane de 0 [0 ; 0].

40 patients avaient des microbleeds soit 22,2% (40/180), des patients ayant eu une IRM, avec un nombre maximal de 6 microbleeds chez une même personne.

Tableau 7: Caractéristiques à l'arrivée de la population incluse

	N=207
Caractéristiques Démographiques et Cliniques	
Age, <i>Moyenne ± SD</i>	69,35 ± 13,96
Sexe Masculin, <i>n (%)</i>	113 (54,6)
mRS pré-AVC, <i>Moyenne ± SD</i>	0,29 ± 0,67
Transfert d'un autre hôpital, <i>n (%)</i>	94 (45,4)
Hypertension, <i>n (%)</i>	124 (59,9)
Diabète, <i>n (%)</i>	32 (15,5)
Dyslipidémie, <i>n (%)</i>	74 (35,7)
Tabagisme actif, <i>n (%)</i>	48 (23,2)
Antécédent d'AVC ou d'AIT, <i>n (%)</i>	32 (15,5)
Coronaropathie, <i>n (%)</i>	26 (12,6)
Cardiopathie Emboligène, <i>n (%)</i>	39 (18,8)
NIHSS à l'arrivée, <i>Moyenne ± SD</i>	15,83 ± 5,79
PAS, mmHg, <i>Moyenne ± SD</i>	145,14 ± 26,91
PAD, mmHg, <i>Moyenne ± SD</i>	78,46 ± 19,43
Glycémie, g/L, <i>Moyenne ± SD</i>	1,24 ± 0,32
Utilisation antérieure d'Antiagrégant Plaquettaire	
Tout antiagrégant plaquettaire, <i>n (%)</i>	74 (35,7)
Kardegic 75mg, <i>n (%)</i>	36 (17,4)
Kardegic 160mg, <i>n (%)</i>	23 (11,1)
Aspirine protect 100mg, <i>n (%)</i>	3 (1,4)
Plavix 75mg, <i>n (%)</i>	10 (4,8)
Duoplavin 75/75mg, <i>n (%)</i>	2 (1,0)
Caractéristiques Radiologiques	
IRM, <i>n (%)</i>	74 (35,7)
TDM, <i>n (%)</i>	133 (64,3)
ASPECT TDM, <i>Moyenne ± SD</i>	9,27 ± 1,13
ASPECT CBV, <i>Moyenne ± SD</i>	8,3 ± 1,95
ASPECT DWI, <i>Moyenne ± SD</i>	7,38 ± 1,7
Site d'occlusion, <i>n (%)</i>	
M1	103 (49,8)
M2	32 (15,5)
P1	4 (1,9)
P2	1 (0,5)
AV	2 (1,0)
TB	7 (3,4)
T carotidien	25 (12,1)
Tandem ACI - ACM	31 (15,0)
Tandem TB - ACP	1 (0,5)
M2 et A2	1 (0,5)

5.2.3 Thérapeutiques

- Thrombolyse IV

Tous nos patients ont été thrombolysés (critère d'inclusion).

Deux patients ont été thrombolysés à 0,6mg/kg, il s'agissait d'un patient de 82 ans et d'un patient de 95 ans, tous deux dépourvus de traitement anti-thrombotique avant l'AVC.

Le délai moyen entre le début des symptômes et la thrombolyse IV était d'environ 155 (\pm 46) minutes soit 2h35 et la médiane de 150 min [120 ; 180].

- Thrombectomie mécanique

Le délai moyen entre le début des symptômes et le point de ponction au bloc de radiologie interventionnelle était d'environ 262 (\pm 93) minutes soit 4h22 et la médiane de 260 min [193 ; 300].

Le taux de transfert depuis un hôpital de périphérie était de 45% (94/207), le délai moyen entre début de la symptomatologie et le point de ponction était en moyenne de 318 min pour les patients transférés et de 210 min pour les patients non transférés (différence absolue de 108 min), avec une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,001$).

En moyenne l'opérateur effectuait 2,35 (\pm 1,69) passages, avec une médiane de 2 [1 ; 3].

Technique utilisée :

- 110 Aspiration seule (54%),
- 18 Stent retriever seul (9%),
- 56 Aspiration + Stent retriever (27%),
- 14 Stenting cervical (7%): (7 Stenting + Aspiration; 6 Stenting + Aspiration+ Stent retriever; 1 Stenting + Stent retriever),
- 6 Angioplasties sans pose de Stent (3%) : 1 Angioplastie seule ; 2 Angioplastie + Aspiration ; 1 Angioplastie + Stent retriever ; 2 Angioplastie + Aspiration + Stent retriever.

Concernant la recanalisation, le mTICI en fin de procédure était de 3 (recanalisation complète) dans 55,5% des cas, 2b dans 35,7%, 2a dans 7,2% et 1 dans 1,4% des cas.

La recanalisation était satisfaisante (mTICI à 2b ou 3) chez 91,3% des patients.

Le délai moyen entre le début des symptômes et l'heure de recanalisation était d'environ 308 (\pm 98) minutes soit 5h08 avec une médiane de 310 [240 ; 360].

5.2.4 Évolution

- Clinique post-AVC

Le NIHSS était en moyenne de 10,5 (\pm 8), avec une médiane de 8,5 [4 ; 17] à H+24, de 8,4 (\pm 7,5) avec une médiane de 7 [2 ; 13] à H+48 et de 6,4 avec une médiane de 4 [1 ; 9] à la sortie.

Dans notre population, 9 patients ont dû être craniectomisés (4,3%).

Le score de Rankin était en moyenne à 2,98 avec une médiane de 3 [1 ; 5] à la sortie du service.

La mortalité intra-hospitalière était de 10% (21/207 patients).

- Étiologie

Concernant l'étiologie des AVC, elle a pu être déterminée chez 69,5% (144/207) de nos patients mais est donc restée indéterminée chez 30,5% (63/207) des patients.

En se référant à la classification ASCOD, parmi les patients ayant un mécanisme étiologique potentiel identifié (144 patients), nous avons:

- A1 : 39 patients (27%)
- S : aucun patient (0%)
- C1 : 95 patients (66%)
- O1 : 5 patients (3%)
- D1 : 5 patients (3%)

Deux patients étaient à la fois C1 et A1.

- Remaniement hémorragique

Les patients avec une transformation hémorragique représentaient 65,7% (136/207) de la population. Il n'y avait aucun remaniement hémorragique chez 34,3% (71/207) des patients

Lorsqu'un patient présentait un remaniement hémorragique, nous avons évalué son importance en utilisant la classification HBC :

- HI-1 chez 22,2% des patients (46 patients)
- HI-2 chez 21,7% des patients (45 patients)
- PH-1 chez 10,1% des patients (21 patients)
- PH-2 chez 11,1% des patients (23 patients)

À noter, que 5 patients ont présenté une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) en plus d'un hématome intraparenchymateux (4 PH-2 et 1 PH-1).

Parmi eux 3 patients ont présenté un PH-2, une HSA et une hémorragie intra-ventriculaire (HIV).

De même, un patient a présenté un PH-1, une HSA et un PHr.

Un patient a développé une HSA associée à une HIV sans hémorragie intra-parenchymateuse.

Parmi les patients ayant un remaniement hémorragique, 32% avaient un remaniement hémorragique sévère (PH-1 et PH-2) soit 21,2% de la population totale.

- HICS

Dans notre étude, 25 patients ont présenté un remaniement hémorragique symptomatique, ce qui correspond à 12% de notre population.

Tous les patients qui ont présenté une HICS avaient un RH sévère (PH-1 ou PH-2) ; 84% (21/25) avaient un PH-2 et 16% (4/25) avaient un PH-1.

5.2.5 Rankin à 3 mois

Le score de Rankin modifié moyen à 3 mois post-AVC était de 2,69 (\pm 1,98) avec une médiane de 2 [1 ; 4].

La distribution des scores du mRS est représentée sur la *Figure 7*.

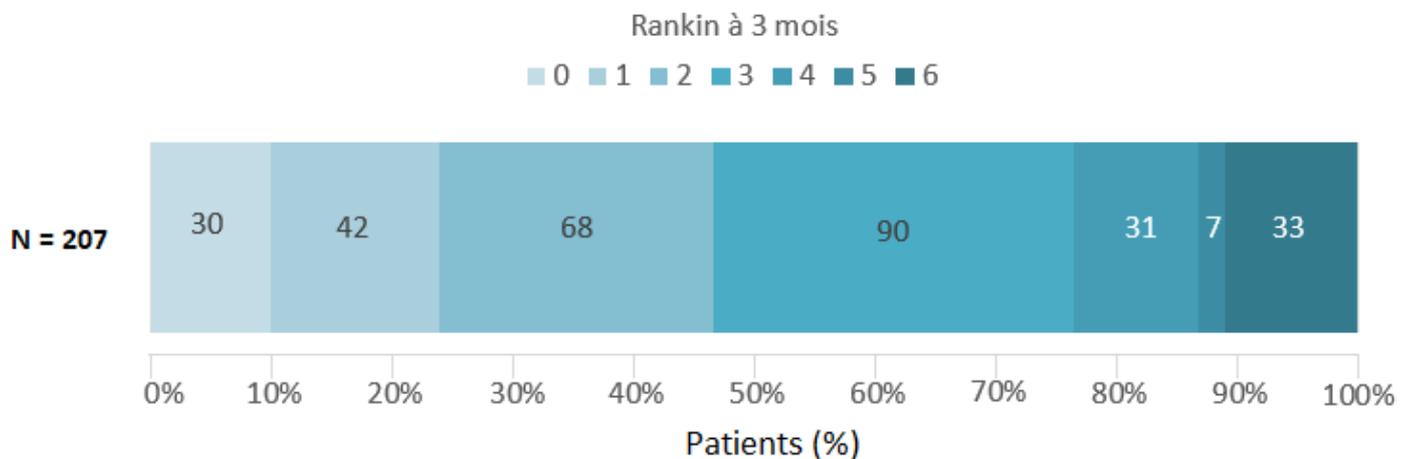


Figure 7 : Distribution des scores du mRS à 3 mois dans la population totale de l'étude

Le taux de résultat fonctionnel favorable (Rankin \leq 2) était de 51,2% (106/207).

Le taux de résultat fonctionnel défavorable (Rankin $>$ 2) était de 48,8% (101/207).

Le taux de mortalité (Rankin= 6) à 3 mois était de 16% (33/207).

Tableau 8: Thérapeutique, Evolution et Résultats Fonctionnels de la population

	N=207
Thérapeutique	
Rt-PA, <i>n (%)</i>	
Rt-PA (0,9mg/kg), <i>n (%)</i>	205 (99,0)
Rt-PA (0,6mg/kg), <i>n (%)</i>	2 (1,0)
Délai Début-rtPA, minute, <i>Moyenne ± SD</i>	155,14± 46,21
TM, <i>n (%)</i>	
Délai Début-Ponction, min, <i>Moyenne ± SD</i>	262,18 ± 92,85
Délai Début-Recanalisation, min, <i>Moyenne ± SD</i>	308,58 ± 98,35
Nombre de passage, <i>Moyenne ± SD</i>	2,35 ± 1,69
Modalité d'Anesthésie, <i>n (%)</i>	
Générale, <i>n (%)</i>	28 (13,5)
Locale/Sédation, <i>n (%)</i>	179 (86,5)
TICI, <i>n (%)</i>	
1, <i>n (%)</i>	3 (1,5)
2a, <i>n (%)</i>	15 (7,2)
2b, <i>n (%)</i>	74 (35,7)
3, <i>n (%)</i>	115 (55,6)
Bonne Recanalisation (TICI≥ 2b), <i>n (%)</i>	189 (91,3)
Imagerie de Contrôle	
IRM, <i>n (%)</i>	176 (85,0)
TDM, <i>n (%)</i>	31 (15,0)
Fazekas > 2, <i>n (%)</i>	29 (14,0)
MB, <i>Moyenne ± SD</i>	0,31 ± 0,74
HIC, <i>n (%)</i>	136 (65,7)
HI-1,	46 (22,2)
HI-2,	45 (21,7)
PH-1,	21 (10,1)
PH-2,	23 (11,1)
HSA,	6 (2,9)
HIV,	4 (1,9)
PHr	1 (0,5)
Evolution Clinique et Résultats Fonctionnels	
HICS, <i>n (%)</i>	25 (12,0)
Craniectomie, <i>n (%)</i>	9 (4,3)
NIHSS H24, <i>Moyenne ± SD</i>	10,49 ± 8,01
NIHSS H48, <i>Moyenne ± SD</i>	8,38 ± 7,49
NIHSS à la sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	6,39 ± 6,61
mRS à la sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	2,98 ± 1,92
mRS à 3 mois, <i>Moyenne ± SD</i>	2,69 ± 1,98
mRS ≤ 2 à 3 mois, <i>n (%)</i>	106 (51,2)
Mortalité, <i>n (%)</i>	33 (15,9)

5.3 ANALYSE COMPARATIVE DES 2 GROUPES : AAP ET PAS D'AAP

Les résultats de l'analyse comparative entre les patients sous AAP (AP pour *AntiPlatelet*) ceux sans AAP (NAP pour *No AP*) sont présentés dans les *Tableaux 9* et *10* (p.56 et p.59).

5.3.1 Évaluation initiale

- Antécédents et facteurs de risque

Dans le groupe AP la moyenne d'âge était significativement plus élevée, elle était de 72,55 ans ($\pm 11,79$) avec une médiane de 75 [66 ; 81], contre 67,56 ans ($\pm 14,78$) avec une médiane de 68 [59 ; 80] dans le groupe NAP ($p < 0,01$), et une différence absolue d'environ 5ans.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, dans le groupe AAP, on retrouvait de façon statistiquement significative, une proportion plus importante de patients avec des antécédents d'HTA ($p < 0,01$), de diabète ($p < 0,01$), de dyslipidémie ($p < 0,001$). Le taux d'antécédents d'AVC ou d'AIT ($p < 0,001$) et de coronaropathie ($p < 0,001$) était également significativement plus élevé.

Il n'y avait pas de différence significative pour le tabagisme et la présence d'une cardiopathie emboligène.

- Paramètres et scores cliniques

Concernant le score de Rankin modifié à l'entrée, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,5$).

Le NIHSS moyen était de 15,9 ($\pm 6,1$) avec une médiane de 16,5 [11 ; 21] dans le groupe AP et de 15,8 ($\pm 5,6$) avec une médiane de 16 [12 ; 20] dans le groupe NAP, il n'y avait pas différence significative entre les deux groupes ($p = 0,89$).

Il existait une différence significative de glycémie à l'arrivée entre le groupe AP et NAP ($p < 0,05$).

5.3.2 Imagerie initiale

Les topographies d'occlusion n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,29$).

Le score ASPECT coté sur le TDM non injecté, sur le CBV en séquence de perfusion ou sur la séquence de diffusion à l'IRM n'était pas différent (p respectivement égal à 0,96 ; 0,90 et 0,58).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative au niveau du nombre de microbleeds ($p = 0,9$), ainsi que sur le score de Fazekas périventriculaire ($p = 0,38$) et profond ($p = 0,39$).

Tableau 9: Comparaison entre les patients sous AAP (AP) et ceux sans AAP (NAP)
Caractéristiques à l'arrivée

	NAP N=133	AP N=74	p-value
Caractéristiques Démographiques et Cliniques			
Age, Moyenne \pm SD	67,6 \pm 14,8	72,5 \pm 11,8	0,0085
Sexe Masculin, n (%)	71 (53,4)	42 (56,8)	0,64
mRS pré-AVC, Moyenne \pm SD	0,27 \pm 0,6	0,34 \pm 0,78	0,523
Transfert d'un autre hôpital, n (%)	58 (43,6)	36 (48,6)	0,48
Hypertension, n (%)	69 (51,9)	55 (74,3)	0,0016
Diabète, n (%)	14 (10,5)	18 (24,3)	0,0085
Dyslipidémie, n (%)	34 (25,5)	40 (54,0)	<0,001
Tabagisme actif, n (%)	30 (22,6)	18 (24,3)	0,773
Antécédent d'AVC ou d'AIT, n (%)	7 (5,2)	25 (33,8)	<0,001
Coronaropathie, n (%)	0 (0)	26 (35,1)	<0,001
Cardiopathie Emboligène, n (%)	21 (15,8)	18 (24,3)	0,132
NIHSS à l'arrivée, Moyenne \pm SD	15,8 \pm 5,66	15,91 \pm 6,07	0,896
PAS, mmHg, Moyenne \pm SD	144,1 \pm 28,3	146,9 \pm 24,3	0,473
PAD, mmHg, Moyenne \pm SD	79,9 \pm 20,1	75,9 \pm 17,9	0,16
Glycémie, g/L, Moyenne \pm SD	1,20 \pm 0,27	1,33 \pm 0,38	0,013
Caractéristiques Radiologiques			
ASPECT TDM, Moyenne \pm SD	9,28 \pm 1,11	9,27 \pm 1,18	0,969
ASPECT CBV, Moyenne \pm SD	8,44 \pm 1,63	8,03 \pm 2,49	0,902
ASPECT DWI, Moyenne \pm SD	7,42 \pm 1,83	7,29 \pm 1,46	0,581
Site d'occlusion, n (%)			0,291
M1	69 (51,9)	34 (45,9)	
M2	21 (15,8)	11 (14,9)	
P1	3 (2,2)	1 (1,3)	
P2	0 (0)	1 (1,3)	
AV	1 (0,7)	1 (1,3)	
TB	5 (3,7)	2 (2,7)	
T carotidien	11 (8,2)	14 (18,9)	
Tandem ACI - ACM	22 (16,5)	9 (12,2)	
Tandem TB - ACP	1 (0,7)	0 (0)	
M2 et A2	0 (0)	1 (1,3)	
Fazekas > 2, n (%)	18 (14,9)	11 (18,6)	0,519
Fazekas PV, Moyenne \pm SD	1,2 \pm 0,97	1,34 \pm 1,09	0,383
Fazekas SB, Moyenne \pm SD	1,12 \pm 0,96	1,25 \pm 0,94	0,391
MB, Moyenne \pm SD	0,31 \pm 0,64	0,32 \pm 0,92	0,903

5.3.3 Prise en charge thérapeutique

Concernant les délais moyens entre le début des symptômes et l'heure de thrombolyse IV, l'heure de ponction au bloc de radiologie interventionnel et l'heure de recanalisation, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe AP et NAP.

Il existait une différence significative de répartition des valeurs du score mTICI entre les deux groupes ($p < 0,05$). Dans le groupe AP 60,8% (45/74) des patients avaient un score mTICI à 3 contre 52,6% (70/133) dans le groupe NAP ; mais dans le groupe AP 27,0% (20/74) des patients avaient un score mTICI à 2b contre 40,6% (54/133) dans le groupe NAP. Cependant, en comparant les taux de bonne recanalisation (mTICI 2b et 3) il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,19$).

5.3.4 Évolution

- Clinique post-AVC

Contrairement au NIHSS à l'arrivée, il existait entre nos 2 groupes une différence significative de NIHSS à 24 et 48h ($p < 0,01$), ainsi que du NIHSS à la sortie d'hospitalisation ($p < 0,001$), avec dans le groupe AP un score NIHSS moyen plus élevé.

Le mRS à la sortie était également significativement plus élevé dans le groupe AP ($p < 0,001$).

- Remaniement hémorragique

Sur l'imagerie de contrôle réalisée à 24h, une différence significative du nombre de remaniements hémorragiques entre les deux groupes a été observée ($p < 0,001$).

La proportion de chaque sous-type de RH est illustrée dans la *Figure 8*.

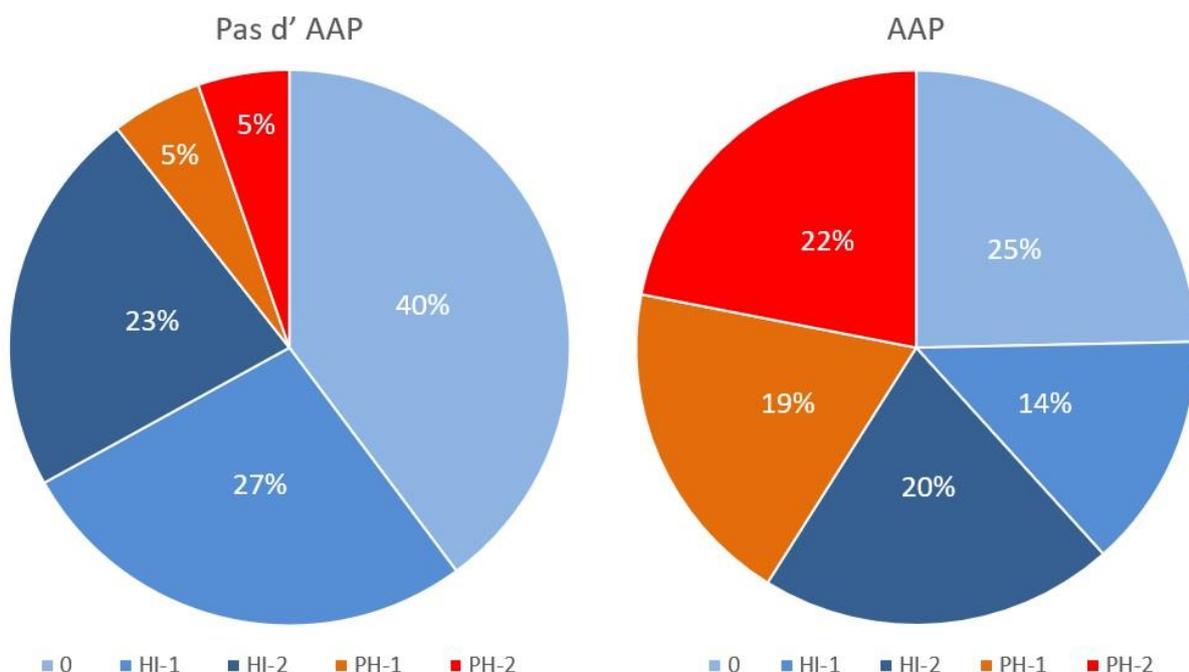


Figure 8 : Comparaison de la proportion de chaque sous-type de RH entre les patients sous AAP et ceux sans AAP.

Le seul patient ayant présenté un PHr dans notre étude avait également un PH-1 et une HSA associée. Il s'agissait d'un patient sous double antiagrégation plaquettaire.

- HICS

Il y avait significativement plus d'HICS dans le groupe AP (28%, 20/74 patients) par rapport au groupe NAP (4%, 5/133 patients) ($p < 0,001$).

5.3.5 Rankin à 3 mois

Pour le score de Rankin modifié à 3 mois, il existait une différence entre les deux groupes, avec un score moyen significativement plus bas dans le groupe NAP de 2,26 ($\pm 1,91$) avec une médiane de 2 [1 ; 3], par rapport au groupe AP dont le score moyen était de 3,46 ($\pm 1,87$) avec une médiane de 4 [2 ; 5] ($p < 0,001$).

La distribution des scores du mRS dans les deux groupes est schématisée dans la *Figure 9*.

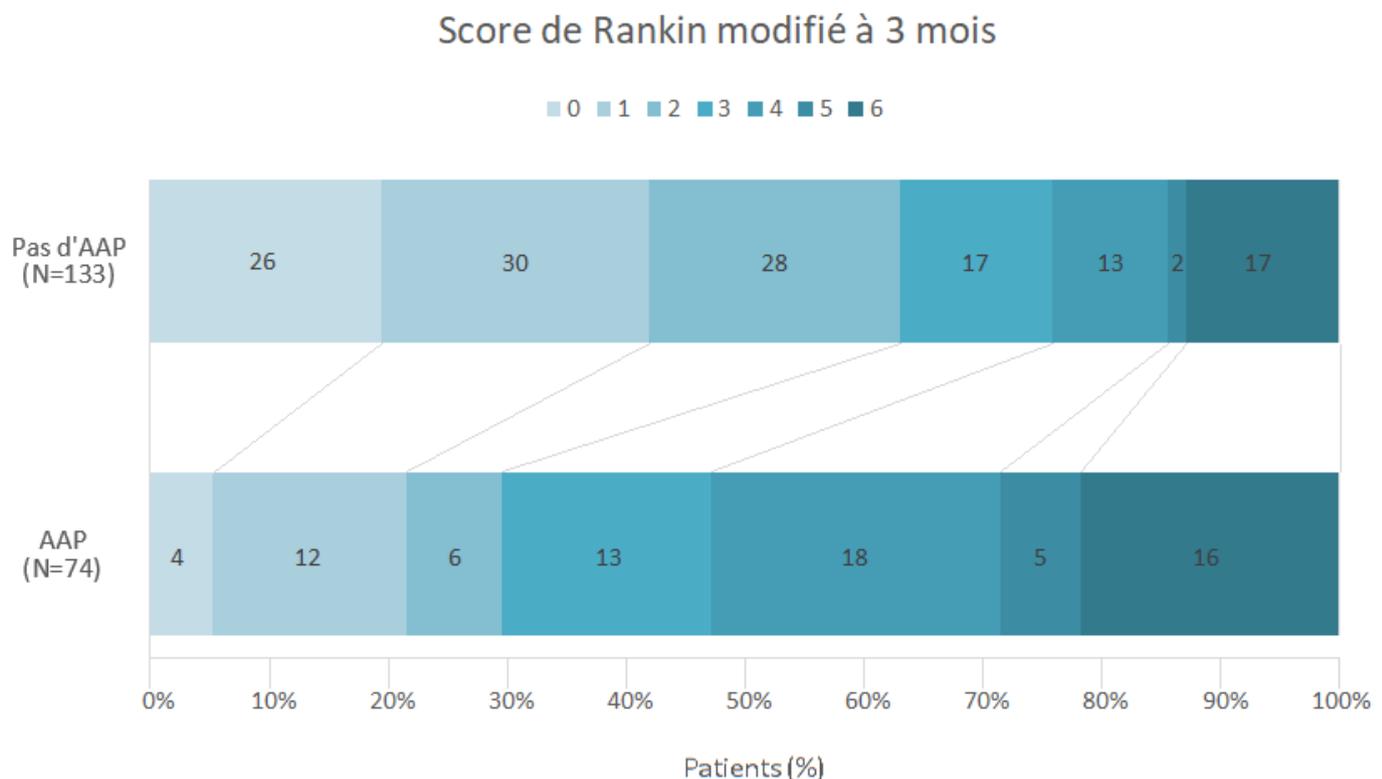


Figure 9 : Comparaison de la distribution des scores du mRS à 3 mois entre les patients préalablement sous AAP et ceux sans AAP

Dans le groupe AAP, 70% (52/74) des patients avaient un résultat fonctionnel défavorable (mRS >2) à 3 mois, contre 37% (49/133) des patients dans le groupe Pas d'AAP.

Tableau 10: Comparaison entre les patients sous AAP (AP) et ceux sans AAP (NAP)
Thérapeutique, Evolution et Résultats Fonctionnels

	NAP N=133	AP N=74	p-value
Thérapeutique			
Rt-PA			
Délai Début-rtPA, <i>Moyenne ± SD</i>	155,7 ± 45,2	154,3 ± 48,1	0,854
TM			
Délai Début-Ponction, <i>Moyenne ± SD</i>	256,3 ± 100,6	271,7 ± 78,6	0,261
Délai Début-Recanalisation, <i>Moyenne ± SD</i>	301,9 ± 106,7	319,5 ± 82,8	0,227
Nombre de passage, <i>Moyenne ± SD</i>	2,39 ± 1,77	2,26 ± 1,56	0,604
Modalité d'Anesthésie			0,669
Générale, <i>n (%)</i>	19 (14,3)	9 (12,2)	
Locale/Sédation, <i>n (%)</i>	114 (85,7)	65 (87,8)	
TICI, <i>n (%)</i>			0,034
1	3 (2,3)	0 (0)	
2a	6 (4,5)	9 (12,1)	
2b	54 (40,6)	20 (27,0)	
3	70 (52,6)	45 (60,8)	
Bonne Recanalisation (TICI ≥ 2b), <i>n (%)</i>	124 (93,2)	65 (87,8)	0,187
Imagerie de Contrôle			
HIC, <i>n (%)</i>	80 (60,15)	56 (75,7)	<0,001
HI-1	36 (27,1)	10 (13,5)	
HI-2	30 (22,6)	15 (20,3)	
PH-1	7 (5,3)	14 (18,9)	
PH-2	7 (5,3)	16 (21,6)	
HSA	2 (1,5)	4 (5,4)	
HIV	2 (1,5)	2 (2,7)	
PHr	0 (0)	1 (1,35)	
RH sévère, <i>n (%)</i>	14 (10,5)	30 (40,5)	<0,001
Evolution clinique et résultats fonctionnels			
HICS, <i>n (%)</i>	5 (3,75)	20 (27,0)	<0,001
Craniectomie, <i>n (%)</i>	4 (3,0)	5 (6,75)	0,362
NIHSS H24, <i>Moyenne ± SD</i>	9,13 ± 7,53	12,89 ± 8,32	0,0013
NIHSS H48, <i>Moyenne ± SD</i>	7,27 ± 7,12	10,41 ± 7,76	0,0067
NIHSS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	5,18 ± 5,99	8,68 ± 7,15	<0,001
mRS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	2,6 ± 1,9	3,64 ± 1,76	<0,001
mRS à 3 mois, <i>Moyenne ± SD</i>	2,26 ± 1,91	3,46 ± 1,87	<0,001
mRS ≤ 2 à 3 mois, <i>n (%)</i>	84 (63,15)	22 (29,7)	<0,001
Mortalité, <i>n (%)</i>	17 (13)	16 (22)	0,142
Etiologie : ASCOD			
Indéterminée	42 (31,6)	21 (28,4)	0,078
A1	25 (18,8)	14 (18,9)	
C1	56 (42,1)	39 (52,7)	
O1	5 (3,7)	0 (0)	
D1	5 (3,7)	0 (0)	

5.4 RÉGRESSION LOGISTIQUE ET ANALYSES MULTIVARIÉES

5.4.1 RH sévère (PH)

- Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée entre les patients ayant un RH sévère (PH-1 et PH-2) et ceux qui n'en avaient pas sont détaillés dans le *Tableau 11*.

En analyse univariée, la prise antérieure d'AAP était associée de manière significative au RH sévère (PH-1 et PH-2) (OR=5,79 ; IC95% [2,86 ; 12,24] ; $p < 0,001$).

Tableau 11: Prédicteurs de PH – Analyse univariée

	OR	[IC95% OR]	p-value
Caractéristiques démographiques et Cliniques			
Age	1,01	[0,99 ; 1,04]	0,241
Sexe Masculin	1,12	[0,57 ; 2,22]	0,738
mRS pré-AVC	0,81	[0,43 ; 1,34]	0,436
Transfert d'un autre hôpital	2,91	[1,47 ; 5,98]	0,002
Hypertension	0,96	[0,49 ; 1,91]	0,901
Diabète	3,18	[1,40 ; 7,09]	0,0062
Dyslipidémie	2,41	[1,22 ; 4,77]	0,011
Tabagisme actif	1,32	[0,60 ; 2,78]	0,475
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2,25	[0,97 ; 5,06]	0,06
Coronaropathie	3,99	[1,67 ; 9,47]	0,0022
Cardiopathie Emboligène	0,95	[0,38 ; 2,15]	0,899
Prise antérieure d'AAP	5,79	[2,86 ; 12,24]	<0,001
NIHSS à l'arrivée	1,10	[1,03 ; 1,17]	0,0026
PAS	1,01	[0,99 ; 1,02]	0,227
PAD	0,99	[0,98 ; 1,01]	0,618
Glycémie	6,17	[2,33 ; 17,22]	<0,001
Caractéristiques radiologiques			
ASPECT TDM	0,65	[0,45 ; 0,92]	0,015
ASPECT CBV	0,67	[0,50 ; 0,88]	0,0043
ASPECT DWI	0,71	[0,50 ; 0,99]	0,044
Fazekas > 2	1,68	[0,61 ; 4,23]	0,299
Fazekas périventriculaire	1,49	[1,01 ; 2,21]	0,042
Fazekas substance blanche	1,18	[0,78 ; 1,76]	0,429
MB	1,22	[0,74 ; 1,91]	0,4
Profond	1,15	[0,20 ; 3,76]	0,844
Lobaire	1,49	[0,82 ; 2,61]	0,182
Thérapeutique			
Délai Début-rtPA	1,002	[0,99 ; 1,01]	0,621
Délai Début-Ponction	1,003	[0,99 ; 1,01]	0,083
Délai Début-Recanalisation	1,003	[0,99 ; 1,01]	0,081
Nombre de passage	1,08	[0,89 ; 1,30]	0,418
Bonne Recanalisation	0,50	[0,18 ; 1,5]	0,212

Le transfert depuis un autre hôpital ; l'antécédent de diabète, de dyslipidémie et de coronaropathie ; une augmentation du NIHSS et de la glycémie à l'arrivée ; une diminution de l'ASPECT (TDM, CBV et DWI) et une augmentation du score de Fazekas périvericulaire étaient également associés à un surrisque significatif de PH ($p < 0,05$).

(Annexes 9-10: Comparaison entre les patients avec un PH et ceux sans PH; p.112 -113)

- Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée concernant le risque de RH sévère sont présentés dans le *Tableau 12*.

La prise antérieure d'AAP était associée de manière indépendante et significative à une augmentation du risque de PH ($p < 0,05$).

Une augmentation du score NIHSS ($p < 0,05$) et de la glycémie à l'arrivée ($p < 0,05$) étaient également associés à un surrisque significatif et indépendant de RH sévère.

Tableau 12: Prédicteurs de PH – Analyse Multivariée
(Effectif : 179 patients)

Characteristics	OR	[IC95% OR]	p-value
Age	1,02	[0,98 ; 1,08]	0,3246
mRS pré-AVC	0,40	[0,13 ; 0,96]	0,0684
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2,74	[0,78 ; 9,67]	0,1134
Prise antérieure d'AAP	2,79	[1,04 ; 7,53]	0,0403
NIHSS à l'arrivée	1,10	[1,02 ; 1,20]	0,0222
PAS	1,004	[0,99 ; 1,02]	0,6531
Glycémie	3,96	[1,02 ; 16,06]	0,0481
Fazekas > 2	1,67	[0,49 ; 5,45]	0,3964
Bonne Recanalisation	1,3	[0,30 ; 7,25]	0,74

5.4.2 HICS

- Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée entre les patients ayant une HICS et ceux qui n'en avaient pas sont détaillés dans le *Tableau 13* (p.62).

En analyse univariée, la prise antérieure d'AAP était associée de façon significative au risque de développer une HICS (OR=9,48 ; IC95% [3,62 ; 29,67] ; $p < 0,001$).

Le transfert depuis un autre hôpital, l'antécédent de diabète, de dyslipidémie et de coronaropathie, ainsi qu'une augmentation des valeurs de la glycémie à l'arrivée et une diminution du score ASPECT en CBV étaient également des facteurs de risque significatifs d'HICS.

(Annexes 11-12: Comparaison entre les patients avec une HICS et ceux sans HICS; p.114-115)

Tableau 13: Prédicteurs d'HICS – Analyse univariée

	OR	[IC95% OR]	p-value
<i>Caractéristiques démographiques et Cliniques</i>			
Age	1,01	[0,98 ; 1,05]	0,434
Sexe Masculin	0,89	[0,38 ; 2,08]	0,782
mRS pré-AVC	0,86	[0,38 ; 1,57]	0,653
Transfert d'un autre hôpital	3,59	[1,48 ; 9,61]	0,0041
Hypertension	1,84	[0,76 ; 4,94]	0,179
Diabète	3,89	[1,50 ; 9,72]	0,0062
Dyslipidémie	2,59	[1,11 ; 6,17]	0,028
Tabagisme actif	1,05	[0,36 ; 2,67]	0,919
Antécédent d'AVC ou d'AIT	1,05	[0,29 ; 3,01]	0,937
Coronaropathie	5,46	[2,05 ; 14,15]	<0,001
Cardiopathie Emboligène	0,8	[0,22 ; 2,27]	0,693
Prise d'AAP	9,48	[3,63 ; 29,67]	<0,001
NIHSS à l'arrivée	1,07	[0,99 ; 1,16]	0,071
PAS	1,01	[0,997 ; 1,03]	0,106
PAD	0,99	[0,97 ; 1,02]	0,811
Glycémie	10,38	[3,37 ; 34,23]	<0,001
<i>Caractéristiques radiologiques</i>			
ASPECT TDM	0,80	[0,55 ; 1,23]	0,292
ASPECT CBV	0,68	[0,50 ; 0,91]	0,0085
ASPECT DWI	0,78	[0,49 ; 1,23]	0,283
Fazekas > 2	0,94	[0,14 ; 3,77]	0,941
Fazekas périventriculaire	1,16	[0,66 ; 2,03]	0,605
Fazekas substance blanche	0,90	[0,47 ; 1,62]	0,723
MB	1,25	[0,59 ; 2,12]	0,491
Profond	2,34	[0,43 ; 8,11]	0,265
Lobaire	1,39	[0,55 ; 2,78]	0,431
<i>Thérapeutique</i>			
Délai Début-rtPA	0,99	[0,99 ; 1,01]	0,57
Délai Début-Ponction	1,003	[0,99 ; 1,008]	0,129
Délai Début-Recanalisation	1,003	[0,998 ; 1,007]	0,184
Nombre de passage	1,02	[0,78 ; 1,28]	0,867
Bonne Recanalisation	0,44	[0,14 ; 1,65]	0,204

- Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée concernant le risque d'HICS sont présentés dans le *Tableau 14* (p.63).

La prise antérieure d'AAP était associée de manière indépendante et significative à une augmentation du risque d'HICS ($p < 0,001$).

Toute augmentation du score NIHSS (OR=1,09 ; IC95%[1,03 ; 1,17] ; $p < 0,005$) et de la glycémie à l'arrivée (OR=6,17 ; IC95%[2,33 ; 17,21] ; $p < 0,001$) étaient également des facteurs de risque significatifs et indépendants d'HICS.

Tableau 14: Prédicteurs d'HICS – Analyse Multivariée
(Effectif : 179 patients)

Characteristics	OR	[IC95% OR]	p-value
Age	1,01	[0,99 ; 1,04]	0,241
mRS pré-AVC	0,81	[0,43 ; 1,34]	0,436
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2,25	[0,97 ; 5,06]	0,06
Prise antérieure d'AAP	5,80	[2,86 ; 12,24]	<0,001
NIHSS à l'arrivée	1,10	[1,03 ; 1,17]	0,0026
PAS	1,01	[0,995 ; 1,02]	0,227
Glycémie	6,17	[2,33 ; 17,22]	<0,001
Fazekas > 2	1,68	[0,61 ; 4,23]	0,299
Bonne Recanalisation	0,50	[0,18 ; 1,52]	0,212

5.4.3 Résultats fonctionnels : Score de Rankin modifié

- Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée entre les patients ayant un résultat fonctionnel défavorable (mRS>2) à 3 mois et ceux avec un résultat fonctionnel favorable (mRS≤2) sont détaillés dans le *Tableau 15* (p.64).

La prise antérieure d'AAP était associée de façon significative aux mauvais résultats fonctionnels (mRS>2) à 3 mois (OR=4,05 ; IC95%[2,22 ; 7,57] ; p<0,001).

Cliniquement, une augmentation des valeurs de NIHSS, de PAS et de glycémie à l'arrivée augmentait significativement le risque de mauvais résultats fonctionnels à 3 mois.

Sur l'imagerie initiale, une diminution de l'ASPECT en TDM ou sur le CBV était significativement associée à une augmentation du risque de mauvais résultats fonctionnels à 3 mois (l'ASPECT sur séquence de diffusion n'était pas associé de façon significative mais probablement par manque de puissance), de même qu'une élévation du score de Fazekas en périventriculaire et surtout au niveau de la substance blanche profonde.

Sur l'imagerie de contrôle, la présence d'un remaniement hémorragique sévère (PH-1 ou PH-2) était significativement associée à une augmentation du risque de mauvais résultats fonctionnels à 3 mois (OR=10,05 ; IC95%[4,29 ; 27,69] ; p<0,001).

Les patients avec un résultat fonctionnel défavorable à 3 mois, avaient présenté de manière statistiquement significative (p<0,001) plus d'HICS (24,8% soit 25/101 patients) que les patients avec un résultat fonctionnel favorable à 3 mois (0%, 0/106 patients) (OR vraisemblablement élevé (>30) mais non estimable car l'un des effectifs est à 0).

(Annexes 13-14: Comparaison entre les patients avec un mRS≤2 et ceux avec un mRS>2, à mois; p.116 et 117)

Tableau 15: Prédicteurs de résultats fonctionnels défavorables (mRS >2) à 3 mois
Analyse Univariée

	OR	[IC95% OR]	p-value
<i>Caractéristiques démographiques et Cliniques</i>			
Age	1,04	[1,02 ; 1,06]	<0,001
Sexe Masculin	0,67	[0,38 ; 1,16]	0,151
mRS pré-AVC	2,14	[1,34 ; 3,72]	0,001
Transfert d'un autre hôpital	2,05	[1,18 ; 3,60]	0,011
Hypertension	1,9994	[1,14 ; 3,55]	0,016
Diabète	3,18	[1,43 ; 7,61]	0,004
Dyslipidémie	1,51	[0,85 ; 2,69]	0,155
Tabagisme actif	0,77	[0,40 ; 1,47]	0,425
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2,67	[1,22 ; 6,21]	0,013
Coronaropathie	1,51	[0,66 ; 3,54]	0,331
Cardiopathie Emboligène	1,66	[0,82 ; 3,41]	0,157
Prise antérieure d'AAP	4,05	[2,23 ; 7,57]	<0,001
NIHSS à l'arrivée	1,11	[1,06 ; 1,18]	<0,001
PAS	1,02	[1,01 ; 1,03]	<0,001
PAD	1,01	[0,99 ; 1,02]	0,468
Glycémie	6,84	[2,59 ; 20,02]	<0,001
<i>Caractéristiques radiologiques</i>			
ASPECT TDM	0,67	[0,46 ; 0,93]	0,017
ASPECT CBV	0,77	[0,60 ; 0,97]	0,028
ASPECT DWI	0,76	[0,56 ; 1,02]	0,065
Fazekas > 2	1,87	[0,84 ; 4,22]	0,125
Fazekas périventriculaire	1,39	[1,03 ; 1,88]	0,031
Fazekas substance blanche	1,65	[1,20 ; 2,30]	0,0021
MB	1,15	[0,77 ; 1,76]	0,496
Profond	1,26	[0,41 ; 3,96]	0,669
Lobaire	1,14	[0,68 ; 1,91]	0,608
<i>Thérapeutique</i>			
Délai Début-rtPA	1,01	[0,99 ; 1,01]	0,121
Délai Début-Ponction	1,004	[1,001 ; 1,01]	0,02
Délai Début-Recanalisation	1,004	[1,001 ; 1,01]	0,0096
Nombre de passage	1,05	[0,90 ; 1,24]	0,553
Bonne Recanalisation	0,45	[0,15 ; 1,19]	0,11
<i>Imagerie de Contrôle</i>			
RH sévère - PH	10,05	[4,30 ; 27,69]	<0,001
<i>Evolution clinique et résultats fonctionnels</i>			
NIHSS H24	1,27	[1,20 ; 1,36]	<0,001
NIHSS H48	1,33	[1,2368 ; 1,46]	<0,001
NIHSS sortie de l'hôpital	1,42	[1,29 ; 1,59]	<0,001
mRS sortie de l'hôpital	4,45	[3,15 ; 6,78]	<0,001

- Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée concernant les facteurs prédictifs de résultats fonctionnels défavorable à 3 mois (mRS>2) sont présentés dans le *Tableau 16*.

La prise antérieure d'AAP était associée de façon indépendante à une augmentation significative du risque de mauvais résultat fonctionnel (mRS >2) à 3 mois (OR=4,06 ; IC95% [1,63 ; 10,64] ; p<0,005).

Une élévation du mRS avant l'AVC (p<0,05), du score NIHSS à l'arrivée (p<0,001), de la glycémie à l'arrivée (p<0,05) et du délai entre le début des symptômes et le point de ponction (p=0,0151) était également associée à une augmentation indépendante du risque de résultats fonctionnels défavorables à 3 mois.

L'âge n'était pas un facteur de risque indépendant de mauvais résultats fonctionnels à 3 mois (p=0,80).

Tableau 16: Prédicteurs de résultats fonctionnels défavorables (mRS >2) à 3 mois
Multivariate analysis (Effective: 148 patients)

Characteristics	OR	[IC95% OR]	p-value
Age	1,01	[0,97 ; 1,05]	0,8088
mRS pré-AVC	2,76	[1,30 ; 6,53]	0,0132
Antécédent d'AVC ou d'AIT	1,18	[0,3176 ; 4,39]	0,8072
Prise antérieure d'AAP	4,06	[1,63 ; 10,65]	0,0032
NIHSS à l'arrivée	1,19	[1,09 ; 1,31]	0,0002
PAS	1,01	[0,99 ; 1,03]	0,3772
Glycémie	6,29	[1,51 ; 30,08]	0,0151
Fazekas > 2	1,23	[0,37 ; 4,12]	0,7328
Délai Début-Ponction	1,01	[1,001 ; 1,01]	0,0151
Bonne Recanalisation	0,35	[0,06 ; 2,04]	0,2427

6 DISCUSSION

On estime que la prévalence de patients sous AAP au long terme lors de la survenue d'un AVC est d'environ 30%.

Par ailleurs le nombre de patients susceptibles d'être thrombolysés et thrombectomisés à la phase aiguë d'un infarctus cérébral a nettement augmenté ces dernières années.

Il est donc de plus en plus fréquent, en pratique clinique, d'être confronté à des patients sous AAP, éligibles à un traitement combiné par thrombolyse IV et thrombectomie mécanique.

Ce travail a été réalisé dans l'objectif d'évaluer l'influence de l'utilisation antérieure d'antiagrégant plaquettaire sur le risque de remaniement hémorragique et sur les résultats fonctionnels à 3 mois, chez les patients recevant un traitement combiné par thrombolyse IV puis thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Les résultats cette étude suggèrent que la prise d'AAP avant l'AVC est associée à une augmentation significative et indépendante en analyse multivariée du risque de développer une HICS (OR=9,48 ; IC95%[3,62 ; 29,67] ; $p<0,001$) ainsi que du risque d'avoir des résultats fonctionnels défavorables (mRS >2) à 3 mois (OR=4,06 ; IC95%[1,63 ; 10,64] ; $p<0,005$).

La prise d'AAP est également indépendamment associée au risque de RH sévère (PH).

En revanche la prise d'AAP n'est pas associée à une augmentation significative de la mortalité.

Par ailleurs, dans cette population de patients thrombolysés et thrombectomisés, un taux élevé d'HIC et d'HICS a été rapporté par rapport à d'autres d'études.

6.1 COMPARAISON DE LA POPULATION INCLUSE AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les caractéristiques démographiques (âge, facteurs de risques, antécédents), cliniques (NIHSS, PAS/PAD, Glycémie), et radiographiques (ASPECT, topographie de l'occlusion) des patients de cette population à l'arrivée étaient similaires à celles retrouvées dans les études chez les patients thrombolysés et thrombectomisés à la phase aiguë d'un AVC ischémique (123,189,190).

Dans cette population, 35,7% des patients étaient sous AAP au long cours avant l'AVC, ces résultats sont concordants avec la littérature qui rapporte que, en moyenne, un tiers des patients (29–41%) sont sous AAP au moment de la survenue d'un AVC ischémique (147,148,183).

En revanche plusieurs paramètres différaient au niveau des résultats et de l'évolution, tels que le taux de reperméabilisation ou l'incidence de remaniements hémorragiques symptomatiques et asymptomatiques.

- Recanalisation

Le taux de succès de la recanalisation était élevé avec 91,3% des patients présentant un mTICI à 2b ou 3 en fin d'intervention par rapport à la littérature ou les taux succès de la recanalisation dans le groupe thrombectomie mécanique + thrombolyse IV étaient plutôt autour de 80% (128). Cependant dans les études les plus récentes, les taux de bonne recanalisation avoisinaient plutôt les 85% avec la même proportion de TICI 3 ($\pm 56\%$) que dans notre étude (190). Notre délai moyen entre le début des symptômes et la recanalisation était superposable (308 min).

Néanmoins, le nombre moyen de passage était plus élevé par rapport à certaines études ($2,35 \pm 1,69$ contre $1,7 \pm 0,9$ (190)), mais paradoxalement la proportion de patients ayant eu ≤ 2 passages était plus importante dans cette étude que dans certaines méta-analyses (66,8% contre 50,3%) (128).

- Remaniement hémorragique et HIC

L'incidence totale d'HIC dans cette population était de 65,7%, avec 43,9% d'HI et 21,2% de PH. Une incidence d'HIC aussi élevée a rarement été rapportée dans la littérature ; dans l'étude THRACE (127) le taux d'HIC était estimé à 46%, avec 25% d'HI et 14% de PH.

Cette incidence élevée est vraisemblablement le reflet de choix méthodologiques qui diffèrent par rapport à d'autres études.

Dans cette étude, l'imagerie de contrôle a été réalisée par IRM cérébrale (avec une séquence T2*) dans 85% des cas. Il est probable que l'utilisation prédominante de l'IRM ait permis de détecter un nombre plus important de RH, par rapport aux autres études qui utilisent majoritairement le scanner.

La recherche de RH par scanner cérébral a longtemps été la référence, cependant la mesure dans laquelle le scanner reflète réellement le taux de RH varie selon les études (± 6 à 43%) et l'utilisation du scanner dans cette indication sous-estime probablement la véritable incidence des RH post-infarctus cérébral tel qu'elle a été établie dans les études autopsiques (± 50 à 70%) (69–71).

Des études comparant la sensibilité de l'IRM (et plus précisément la séquence T2*) par rapport au scanner, ont montré une meilleure sensibilité de l'IRM pour la détection des RH et notamment des HI (53,191,192). Arnould et Al ont montré, dans leur population (qui recevait une prise en charge médicale (\pm rtPA ou AAP)), un taux de 48% de RH ; avec une meilleure sensibilité de l'IRM pour la détection des RH (100% en IRM et seulement 58% détecté au scanner), moins de variabilité inter et intra-observateur et une tendance à reclasser à la hausse l'importance du RH (52).

On pourrait également se questionner sur un lien entre cette incidence élevée et l'utilisation de la récente « Heidelberg Bleeding Classification » (46) qui prend en compte également les HIC apparaissant en dehors de la zone d'ischémie cérébrale et les HIC extra-parenchymateuses (HSA, HIV) ce qui pourrait également participer à la majoration du taux HIC (51), par rapport aux données de la littérature se basant principalement sur la classification ECASS.

Toutefois, au vu de la faible incidence HIC en dehors du tissu cérébral infarci non associé à un remaniement hémorragique dans la zone infarctée dans notre population, le nombre HIC selon la classification ECASS aurait été globalement superposable ($\pm 65\%$).

Par ailleurs, cette étude était une étude de vraie vie, dans laquelle il n'y avait pas de critère de non-inclusion relatif aux caractéristiques démographiques, cliniques ou radiologiques des patients et par conséquent aucun sous-groupe de patients pouvant être considéré comme plus à risque de saignements n'a été exclu de notre analyse.

De ce fait, il n'y avait pas de limite d'âge et 59 patients avaient un âge ≥ 80 ans soit 28,5% de nos patients (193).

Les patients transférés d'autres hôpitaux de périphérie (qui représentaient 45% de notre population totale) ont été inclus, bien que les délais de prise en charge au bloc de radiologie interventionnelle étaient significativement augmentés par le transport et que ces patients soient généralement exclus des études, entre autre pour cette raison ; par exemple, le délai moyen entre début de la symptomatologie et le point de ponction était de 318 min pour les patients transférés, contre 210 min pour les patients non transférés (différence absolue de 108 min), avec une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,001$). En effet, le transfert était significativement associé à une augmentation du risque de RH et d'HICS dans cette étude.

Les patients avec une occlusion au niveau de la circulation postérieure, ainsi que les occlusions distales de l'ACM (M2), les dissections et les occlusions en tandem ont également été inclus, alors que chez ces patients le nombre passage de matériel, la durée d'intervention et les risques de complications sont augmentés.

D'un autre point de vue, certains auteurs ont suggéré que la présence d'HI était un marqueur de recanalisation précoce (75,91,92). Il est donc également possible que les taux élevés d'HI dans cette étude soient corrélés, dans une moindre mesure, aux taux importants de succès de la recanalisation.

- HICS

L'incidence d'HICS dans notre population était de 12% (25/207 patients), contre des valeurs plutôt estimées autour de 5% dans d'autres études (123,128).

De même, que pour la classification des HIC nous avons décidé d'utiliser la définition de l'HICS proposée par l'HBC, même s'il s'agit d'une classification plus récente et de ce fait moins représentée dans la littérature.

Il est important de prendre en compte les différences entre la définition de l'HBC et celle d'études plus anciennes (telle que la définition de ECASS III, NINDS ou SITS-MOST) lors de la comparaison de l'incidence d'HICS avec celles d'autres études.

Même si une étude comparant l'incidence d'HICS retenue dans une même population avec la définition d'ECASS III et avec celle de l'HBC, n'avait pas mis en évidence de différence significative d'incidence (51) ; du fait de l'ajout de critères supplémentaires permettant à une HIC d'être considéré comme symptomatique, l'utilisation de l'HBC pourrait augmenter le nombre total d'HICS rapportés dans cette étude.

Dans ce sens, une étude récente s'intéressant aux facteurs de risque d'HICS après traitement endovasculaire (131), utilisant la définition de l'HICS proposée par l'HBC, a également rapporté un nombre élevé d'HICS par rapport à la littérature avec une incidence estimée à 16%. Cependant cette étude étant réalisée dans une population asiatique chez qui la prévalence des sténoses intracrâniennes est plus importante, il est possible que ce paramètre entre également en compte dans la majoration de risque d'HIC après traitement endovasculaire.

De plus, le taux d'HIC, notamment de type PH-1 et PH-2, étant plus élevé dans cette population, il est normal qu'une augmentation du nombre d'HICS soit observée. Parmi les patients présentant une HIC la proportion de patients ayant présenté une HICS est de 18,4%, cette proportion n'est pas supérieure à celle retrouvée dans d'autres études (19-27%) (51).

- Résultats fonctionnels (mRS)

Dans cette étude 51,2% des patients avait un mRS ≤ 2 à 3 mois.

Cette proportion était globalement similaire à la littérature, dans THRACE (127) 53% des patients ayant reçu un traitement endovasculaire avait de mRS ≤ 2 à 90 jours, dans la méta-analyse de Mistry et al (128) l'incidence dans le bras TM+TIV était de 49,0% en reprenant uniquement les résultats des études randomisées (123,190) et de 48,7% en prenant en compte la totalité des études (randomisées ou non).

- Mortalité

La mortalité à 3 mois dans notre population était de 15,9%.

Ce résultat est proche de celui d'autres études, elle était en moyenne respectivement de 15,3% dans le bras interventionnel de l'étude HERMES (123) et de 14,8% dans le bras TM+TIV de la méta-analyse de Mistry et al (128).

Bien que dans cette population il ait été rapporté un taux d'HIC et d'HICS plus élevé que dans certaines études, cette incidence plus élevée ne s'est pas traduite cliniquement par de moins bons résultats fonctionnels à trois mois, ni par une augmentation de la mortalité.

Donc même si des patients potentiellement plus à risque de saignement (large sélection de patients) que dans d'autres études ont été inclus, il est probable que l'incidence plus élevée d'HIC constatée, soit également le témoin d'une meilleure détection et catégorisation des HIC (meilleure sensibilité de l'IRM, utilisation de l'HBC qui prend en compte également les HIC en dehors de la zone infarctée et ajout de critères à la définition de l'HICS).

6.2 ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

- Influence de la prise antérieure d'AAP

Dans cette étude, les patients sous AAP, ont présenté significativement plus d'HICS (27% vs 3,75 ; $p < 0,001$), plus de PH (40,5% vs 10,5%; $p < 0,001$) et plus d'HIC (75,7% vs 60,15%; $p < 0,001$).

La proportion de patients avec un bon résultat fonctionnel ($mRS \leq 2$) à 3 mois était significativement moins élevée dans le groupe AAP que dans le groupe sans AAP (29,7% vs 63,15% ; $p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité entre les deux groupes (22% vs 13% ; $p = 0,142$).

De façon superposable aux résultats d'autres études (153,156,168,183–186), les patients sous antiagrégant étaient significativement plus âgés (différence d'âge d'environ 5 ans), avec plus de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète, dyslipidémie) et avaient plus souvent des antécédents vasculaires (AVC/AIT et coronaropathie). La glycémie à l'arrivée était également significativement plus élevée chez les patients sous AAP (AP 1,3 g/L vs NAP 1,2 g/L ; $p < 0,05$)

En revanche, le mRS pré-AVC, le NIHSS et la tension artérielle à l'arrivée ne différaient pas entre les deux groupes, de même que le score ASPECT, la topographie des occlusions, le score de Fazekas et le nombre de microbleeds.

Contrairement aux résultats de l'étude de Pandhi et al (186) qui montrait une augmentation significative du taux de succès de la recanalisation ($mTICI \geq 2b$) chez les patients sous AAP après thrombectomie, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant la proportion de recanalisation satisfaisante ($mTICI \geq 2b$) (AP 87,8% vs NAP 93,2% ; $p = 0,18$). Bien qu'il y ait plus de score mTICI à 3 chez les patients sous AAP (60,8% vs 52,6%).

En analyse multivariée, la prise antérieure d'AAP était associée de façon indépendante à une augmentation du risque de faire un RH sévère (PH) ($OR = 2,79$; $p < 0,05$), de développer une HICS ($OR = 5,79$; $p < 0,001$) et de résultats fonctionnels défavorables ($mRS > 2$) à 3 mois ($OR = 4,06$; $p < 0,005$).

En revanche la prise d'AAP n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité.

Il n'y a pour le moment pas d'autre étude portant sur les effets des AAP réalisée dans une population de patients thrombolysés et thrombectomisés à laquelle nous pourrions comparer ces résultats.

Plusieurs éléments plus ou moins intriqués peuvent expliquer que la prise antérieure d'AAP soit indépendamment associée aux résultats fonctionnels à 3 mois, après ajustement sur les facteurs confondants.

La prise d'AAP est associée à une augmentation significative du risque de développement d'une HICS, mais l'apparition d'une HICS est associée à une majoration du risque de mauvais résultats fonctionnels et de mortalité (131). Dans notre étude il n'y avait aucun patient ayant développé une HICS qui avait un mRS ≤ 2 à 3 mois et la mortalité était significativement plus élevée chez ces patients ($<0,001$).

Par ailleurs, l'apparition d'un remaniement hémorragique, même modéré, peut repousser l'introduction des AAP ou des anticoagulants avec un risque de réocclusion et/ou de récurrence précoce (d'autant plus qu'une étiologie cardioembolique est fréquemment retrouvée dans cette population) pouvant altérer les résultats fonctionnels. En effet plusieurs études ont montré que l'instauration rapide d'un traitement anti-thrombotique après un infarctus cérébral permet en partie de réduire le risque d'AVC récurrent et d'améliorer les résultats fonctionnels (139–141).

- Analyse des autres facteurs associés aux HIC et au mRS à 3 mois.

L'âge n'était pas un facteur de risque indépendant de mauvais résultats fonctionnel à 3 mois ($p=0,80$), ni d'HICS ($p=0,24$), ni de RH sévère (PH) ($p=0,32$).

En revanche le mRS pré-stroke était indépendamment associé à mRS à 3 mois (OR=2,75; IC95% [1,29 ; 6,53] ; $p<0,05$).

Ces résultats viennent renforcer l'idée que l'âge en lui-même ne doit pas être un critère d'inéligibilité aux thérapies de reperfusion (193), le mRS pré-stroke qui reflète l'autonomie antérieure semble en effet être un meilleur critère de sélection.

La glycémie à l'arrivée était un facteur indépendant de mauvais résultats fonctionnels (mRS > 2) (OR=6,28 ; IC95% [1,50 ; 30,08] ; $p<0,05$), d'HICS (OR=6,17 ; IC95% [2,33 ; 17,21] ; $p<0,001$) et de PH (OR=3,96 ; IC95% [1,01 ; 16,05] ; $p<0,05$).

Une association indépendante entre glycémie à l'arrivée et transformation hémorragique après traitement endovasculaire (135) ainsi qu'avec les HIC après thrombolyse a été déjà décrite dans la littérature (95). Il a également déjà été démontré que la glycémie était un facteur indépendant d'HICS (glucose level ≥ 160 mg/dL (OR 11,89 ; IC95% [2,79 ; 65,1]) (184) et ≥ 180 mg/dL (OR 2,1 ; IC95% [1,7 ; 2,6] ; $p<0,01$) (93).

Dans cette étude, la leucopathie et le nombre de microbleeds ont été recueillis.

En analyse univariée, la leucopathie périventriculaire et de la substance blanche profonde était significativement associée à un mauvais résultat fonctionnel à trois mois, sans que notre score de leucopathie sévère (score > 2 pour une des 2 sous-catégories) n'ait pu montrer d'association. La leucopathie au niveau de la substance blanche profonde était également associée au remaniement hémorragique sévère (PH-1 et PH-2) mais n'était pas associée au risque d'HICS.

Cependant, en analyse multivariée, la présence de leucopathie n'était pas indépendamment associée à un mauvais résultat fonctionnel à 3 mois.

Yang et al (103) n'avaient pas non plus observé d'association entre la sévérité de la leucoaraïose et l'HICS mais, à la différence de nos résultats, ils constataient qu'une leucoaraïose sévère était indépendamment associée à un mauvais résultat fonctionnel à 3 mois (OR=1,96 ; IC95%[1,24-3,11] ; $p < 0,005$) après ajustement pour les facteurs de confusion. Cependant, ils utilisaient un score de leucoaraïose différent du nôtre (le « modified Van Swieten scale ») ainsi qu'une définition différente de la leucopathie sévère (mVSS > 4).

Toutefois, la leucopathie est principalement associée à une détérioration des fonctions cognitives (194,195). Le mRS permet une évaluation fonctionnelle reposant principalement sur les critères physiques mais n'est pas une échelle adaptée pour le suivi neuropsychologique.

La présence de microbleeds, quelles que soient leurs localisations, n'était pas associée aux HICS, ni aux RH sévères. Il convient de signaler que la recherche de microbleeds en IRM n'a été réalisée sur l'imagerie initiale que chez 36% des patients (les autres ayant eu une TDM initialement). Il est donc possible que chez les patients ayant eu une IRM seulement pour l'imagerie de contrôle, la survenue d'HIC ait pu masquer la présence antérieure de microbleeds et entraîner une sous-estimation du nombre de microbleeds chez les patients ayant présenté une HIC.

Chez les patients avec un mRS ≤ 2 à 3 mois on retrouvait plus fréquemment une réussite de la recanalisation (mTICI à 2b ou 3 en fin d'intervention) (94,34%) en comparaison avec les patients ayant un mRS >2 (89%) mais cette association n'était pas significative. Il est probable que cette absence de significativité soit en lien avec les faibles effectifs de patients avec un mTICI < 2b (8,7%) dans notre étude.

6.3 FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

- **Principaux intérêts et apports cette étude**

Après une revue exhaustive de la littérature, cette étude apparaît comme étant la première à analyser les effets de la prise préalable d'AAP, dans une population de patients ayant reçu de manière systématique un traitement par thrombolyse IV puis thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, en prenant en compte également les facteurs confondants dans des modèles multivariés.

En effet, différentes études ont démontré qu'il existait un risque d'HIC et d'HICS plus important en cas de traitement par thrombolyse IV et/ou thrombectomie, sans que ce risque de transformation hémorragique ne vienne interférer significativement avec le score de Rankin à 3 mois (7,27,73,84,85,127). Il a également été montré que la prise d'un antiagrégant plaquettaire avant l'AVC augmentait significativement le risque de saignement intracrânien chez les patients thrombolysés (95,156), notamment en cas de double

antiagrégation plaquettaire (168,169). Puis plus récemment, les effets potentiels de la prise d'AAP chez les patients thrombectomisés ont été étudiés (183–186), mais dans ces études les populations étaient très hétérogènes (traitement par rtPA non systématique), elles n'incluaient pas systématiquement d'analyses multivariées et on observait une importante variabilité des résultats. Cependant, aucune étude ou méta-analyse ne permettait jusqu'à maintenant de proposer une réponse objective à notre questionnement sur les effets de la prise préalable d'AAP chez les patients thrombolysés et thrombectomisés.

Le seul critère d'exclusion à la phase aiguë était l'absence d'information sur la prise antérieure d'AAP et il a concerné moins de 1% des patients (2/236 patients). La population incluse dans cette étude est par conséquent très proche de celle rencontrée dans la pratique clinique car elle prenait en compte des patients de tous âges, de sévérité différente, avec différentes localisations d'occlusion et pour lesquels différentes techniques de recanalisation ont pu être utilisées. Nos constatations sont donc également plus facilement superposables aux résultats observés au quotidien, par rapport aux résultats d'études randomisées où les patients sont sélectionnés par la présence de nombreux critères d'inclusion. Par exemple, les patients transférés d'autres hôpitaux ont été inclus, alors qu'ils sont souvent exclus des études du fait de l'allongement des délais, mais dont la proportion peut être très importante dans certains centres tels que le nôtre (45% dans notre population).

Contrairement à la plupart des études, la majorité de nos patients (85%) avait un contrôle d'imagerie réalisée en IRM. Ce qui permet une meilleure détection des HIC, notamment des HIC peu sévères (HI-1 et HI-2) qui sont mieux objectivés en séquence T2* en IRM que sur un scanner cérébral, avec une estimation du taux de remaniement hémorragique probablement plus proche de la réalité.

- **Limites et axes d'améliorations**

Tout d'abord, cette étude observationnelle est rétrospective, même si le recueil a été réalisé de manière prospective, une analyse prospective randomisée serait souhaitable afin de confirmer nos résultats.

En effet, des facteurs de confusion non mesurés peuvent fausser la comparaison de résultats.

Dans cette étude plusieurs facteurs de risque potentiel retrouvés dans la littérature n'ont pas pu être évalués à postériori. C'est le cas, entre autres, des fluctuations de la pression artérielle à la phase aiguë (196) ou de la collatéralité. Il a été montré que les patients présentant une circulation collatérale de qualité présentaient un risque plus faible de transformation hémorragique après un traitement de reperfusion (135) et que l'analyse de l'efficacité de la collatéralité pouvait permettre de prédire le volume final de l'infarctus et les résultats cliniques après les traitements de revascularisation (197)

Il aurait également pu être intéressant de prendre en compte certaines variables biologiques comme la fonction rénale (198), le taux de PNN (131) ; ou la prise préalable d'autres traitements tels que les Statines (199,200) ou les ISRS (201).

Par ailleurs, même si nous avons réalisé des analyses multivariées, compte tenu de l'effectif de notre population, nous n'aurions pas pu prendre en compte l'intégralité des variables pouvant être associées au risque d'HICS ou aux résultats fonctionnels, sans perdre de façon significative en puissance statistique.

Deuxièmement, 12% des patients éligibles ont dû être exclus, principalement du fait de l'absence de mRS à 3 mois. Les patients dont les mRS à 3 mois manquaient, avaient des caractéristiques cliniques comparables à celles de notre population et l'absence de suivi était principalement due à des contraintes géographiques. Toutefois, notre taux de perdu de vue était moindre que ceux d'autres études similaires avec en moyenne 16,7% de mRS manquant à 90 jours dans la méta-analyse de Mistry et al (128).

Troisièmement, la recherche et la stadification de la sévérité des remaniements hémorragiques n'ont pas été réalisées avec une seule et même technique d'imagerie (85% d'IRM et 15% de TDM).

Néanmoins, les patients ayant passé une TDM étaient principalement des patients s'étant aggravés cliniquement et ayant par conséquent nécessité la réalisation d'une imagerie de contrôle en urgence. Chez ces patients il y avait significativement plus de RH sévère (PH-1 et PH-2) et d'après les données de plusieurs études les taux de concordance entre IRM et TDM sont très élevés pour les saignements classés PH (52,53,191,192).

Certains patients n'ont pas eu d'IRM cérébrale durant leur prise en charge, nous n'avons pas pu évaluer le nombre de microbleeds et le score Fazekas chez 13% (27/207) des patients. De même la recherche de microbleeds a souvent été effectuée sur l'IRM de contrôle, ce qui peut avoir entraîné une sous-estimation du nombre de microbleeds réellement présents à l'arrivée en cas d'HIC.

Quatrièmement, du fait de la faible prévalence de patients prenant un AAP autre que l'aspirine, nous n'avons pas pu étudier s'il existait des différences d'effets entre les différentes molécules.

Pour finir, il n'a pas été réalisé de dosage de l'efficacité de l'antiagrégation chez les patients à leur arrivée aux urgences.

Bien que ces résultats soient statistiquement significatifs, les problèmes d'observance et la résistance aux AAP (161) peuvent minorer les différences entre notre groupe de patients préalablement sous AAP et ceux naïfs de traitement.

Un certain nombre d'études et de méta-analyses montrent qu'en moyenne 15% à 30% des individus seront résistants à l'aspirine (c'est-à-dire l'absence de réponse antiplaquettaire

anticipée lors de la prise d'aspirine) (162,163,165). La plus grande méta-analyse comprenait 42 études et un taux de résistance à l'aspirine de 26% été rapporté (164).

De même, l'observance de la prise d'AAP, même en prévention secondaire après un premier épisode ischémique, est loin d'être totale avec des chiffres de non observance qui varient entre 20 et 50% selon les études (166,167).

Cependant, les résultats de ce dosage n'ayant pour le moment pas d'impact sur la prise en charge à la phase aiguë, il ne fait pas parti de notre bilan biologique d'urgence dans le cadre de l'alerte thrombolyse. Si l'on venait à envisager une prise en charge thérapeutique différente chez les patients sous AAP, il semblerait pertinent et licite de s'assurer de l'efficacité de l'antiagrégation avant de prendre une décision thérapeutique.

6.4 PERSPECTIVES

Les résultats de cette étude montrent un risque accru d'HIC et de mauvais résultat fonctionnel chez les patients sous AAP lors de la survenue d'un infarctus cérébral traité par thrombolyse IV puis thrombectomie. Nous nous sommes donc interrogés sur les alternatives thérapeutiques envisageables chez ces patients afin de tenter de diminuer le risque d'HIC.

- Diminution de la dose d'altéplase dans cette population ? Études Low-Dose

Les préoccupations concernant le risque d'HICS associé à l'altéplase IV ont conduit à l'utilisation de doses plus faibles dans les populations asiatiques chez qui la prévalence d'HIC est connue comme étant plus élevée. Depuis que l'utilisation d'une dose de 0,6 mg/kg a été approuvée au Japon (202,203), cette stratégie à faible dose s'est rapidement répandue dans les pays asiatiques où l'on estime qu'elle est utilisée dans > 40% des cas d'AVC ischémique aigu (204,205).

Une analyse en sous-groupe pré-spécifiée a été réalisée chez les participants de l'étude multicentrique internationale ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (206)) visant à comparer l'effet de différentes doses d'altéplase intraveineuse selon l'utilisation antérieure d'un antiagrégant plaquettaire (207).

Cette analyse en sous-groupe suggère, bien que cela ne soit pas significatif ($p=0,053$), que l'utilisation d'altéplase intraveineuse à faible dose (0,6 mg/kg), par rapport à la dose standard (0,9 mg/kg), pourrait être associée à des résultats cliniques plus favorables à 3 mois chez les patients qui étaient sous AAP. De même, la mortalité était diminuée de 5,0% chez les patients sous AAP traités à faible dose, par rapport à la dose standard, malgré l'absence de réduction significative du risque d'HICS.

Par ailleurs dans l'étude ENCHANTED (206), l'altéplase à faible dose était significativement associée à un risque moindre d'HICS ($p=0,01$), même si il n'a pas été mis en évidence de réduction significative du risque d'HICS chez les patients sous AAP dans l'analyse en sous-groupe (207).

Récemment, une étude réalisée dans une population asiatique a comparé rétrospectivement les résultats cliniques de patients thrombectomisés pour AVC ischémique aiguë ayant reçu soit une dose faible soit une dose standard de rtPA. Cette étude a montré des résultats similaires entre les deux groupes en terme d'efficacité clinique (indépendance fonctionnelle à 3 mois) et de sécurité (0% d'HICS dans le groupe Low dose contre 6,9% dans le groupe standard dose, $p=1,0$) (208). Cependant, cette étude était de faible effectif et n'était pas randomisée (pas d'information sur les critères ayant motivé l'administration d'une dose faible ou standard).

Les résultats de ces différentes études et méta-analyses (209) suggèrent que l'utilisation d'Altéplase IV à faible dose (0,6mg/kg) aurait une efficacité ne différant pas significativement de la dose standard et pourrait être associée à un risque moins élevé d'HICS ; l'utilisation de dose faible d'Altéplase en association à la thrombectomie mécanique pourrait être une stratégie thérapeutique alternative à explorer par une étude randomisée chez les patients préalablement sous AAP éligible à une thérapie combinée.

- Thrombectomie seule ? Études TM+TIV contre TM seule

Bien qu'actuellement il n'y ait pas encore d'étude randomisée comparant directement les résultats de la thrombectomie seule par rapport à la stratégie combinée par thrombolyse IV et thrombectomie mécanique ; de nombreuses analyses rétrospectives de registres (129,189,190) ou post-hoc de quelques études randomisées (123,190,210) et plusieurs méta-analyses (128,130) se sont intéressées au sujet.

Plusieurs facteurs entrent en compte dans la réflexion. D'un côté, la supposition que la thrombolyse pourrait favoriser la probabilité et la rapidité de la reperfusion avec une réduction du nombre de passages du cathéter et une diminution la fréquence des thromboses distales résiduelles. D'un autre point de vu, la thrombolyse comporte un risque hémorragique non négligeable, elle peut également entraîner une fragmentation du thrombus ce qui peut potentiellement restreindre l'efficacité de la thrombectomie et son administration peut engendrer une augmentation des délais avant la thrombectomie (211).

L'analyse post hoc des données des patients ayant participé aux essais cliniques SWIFT et STAR (291 patients ; 55% rtPA+TM et 45% TM seule) (190), les résultats de l'analyse du registre prospectif SONIA (189) ainsi que la méta-analyse de Phan et al (130) ne montrent pas de différence significative sur le pronostic, la mortalité ou le risque de transformation hémorragique de la réalisation d'une thrombolyse avant la thrombectomie par rapport à une thrombectomie seule chez des patients avec un AVC ischémique et une occlusion proximale.

En revanche la méta-analyse de Mistry et al (128), qui incluait les données de 13 études, suggère que les patients traités par TM et rtPA IV avaient significativement de meilleurs résultats fonctionnels, une mortalité plus basse, un taux plus élevé de recanalisation, qu'ils nécessitaient un nombre de passage endovasculaire moins important et qu'ils présentaient un nombre équivalent d'HICS (OR 1,11 ; IC95% [0,69–1,77] ; $p=0,67$) par rapport aux patients traités par TM sans thrombolyse.

Cependant, dans la majorité de ces études, les patients n'ont pas été thrombolysés car ils étaient inéligibles à la thrombolyse IV (anti-coagulant, hors délai pour la thrombolyse, saignement récent, AVC récent, tension artérielle élevée, risque de saignement augmenté (129,130)) ; une étude randomisée serait donc nécessaire pour juger de l'apport ajouté de la thrombolyse IV à la thrombectomie mécanique.

La prise d'AAP étant associée à une augmentation significative du risque d'HIC après thrombolyse IV, la réalisation d'une thrombectomie mécanique seule chez les patients sous AAP avec une occlusion proximale arrivant directement dans un hôpital avec un plateau de radiologie interventionnelle (« mothership ») pourrait être une stratégie thérapeutique alternative intéressante à explorer dans une étude randomisée.

- Utilisation d'un thrombolytique différent ? Études sur le Ténecteplase

Le ténecteplase est un dérivé du t-PA dont la demi-vie est plus longue que l'altéplase, ce qui permet de l'administrer en bolus plutôt qu'en perfusion continue et avec une meilleure spécificité pour la fibrine ainsi qu'un risque de saignement moindre sur les modèles animaux (213). L'utilisation du ténecteplase comme thrombolytique à la phase aiguë de l'AVC est actuellement en cours d'étude (214) et apparaît comme une potentielle alternative à l'utilisation de l'altéplase (215,216).

L'étude randomisée de phase 2 ATTEST (Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis) (212) qui comparait l'efficacité et la sécurité du ténecteplase à 0,25 mg/kg par rapport à l'altéplase (0,9mg/kg) dans un délai de 4h30 après le début des symptômes, n'a pas mis en évidence de différence significative entre ces deux traitements en terme d'efficacité, ni de sécurité. Cependant les patients ayant reçu du ténecteplase avaient tendance à développer moins d'HIC (TNK 15% contre rtPA 29% ; p=0,091).

Dans un second temps, ils se sont intéressés à l'activité fibrinolytique dans ces deux groupes de patients (217) et ont constaté que la perfusion d'altéplase 0,9mg/kg avait provoqué, par rapport aux dosages initiaux, des perturbations significatives du système hémostatique (diminution du fibrinogène, allongement du TP, diminution du plasminogène, diminution du facteur V ; p<0,05) de 3 à 12h après l'injection et de façon prolongée jusqu'à 24h pour l'hypofibrinogénémie, contrairement au ténecteplase à 0,25 mg/kg, ce qui semble concordant avec la tendance à une incidence d'HIC plus faible avec le ténecteplase.

De plus, l'analyse regroupant les données cliniques et radiologiques de ATTEST (212) et de l'« Australian-TNK trial » (218) a montré chez les patients traités par ténecteplase (0,25mg/kg) une diminution significative du taux de PH (TNK 3% contre rtPA 7% ; p=0,002) et d'HICS (TNK 0% contre rtPA 3% ; p=0,04), par rapport aux patients ayant reçu de l'altéplase (219).

Par ailleurs, l'étude EXTEND IA TNK (220), une étude randomisée réalisée chez des patients éligibles à la thrombectomie comparant la thrombolyse par altéplase au ténecteplase à 0,25 mg/kg a montré un meilleur pronostic fonctionnel dans le bras ténecteplase (p=0,04) mais le taux d'HICS n'était pas significativement différent. L'utilisation du ténecteplase à la dose de

0,4mg/kg (associée à de meilleurs résultats en terme de recanalisation dans certaines études mais parfois également associée à un risque d'HIC plus élevé qu'à 0,25mg/kg (111,221)) avant la thrombectomie fait l'objet d'une étude récemment débutée (EXTEND-IA TNK Part 2) (222).

Si les résultats des différentes études en cours tendent à confirmer un risque moindre d'HIC après traitement par ténecteplase, il sera intéressant de comparer l'effet de l'utilisation antérieure d'antiagrégant plaquettaire sur les résultats fonctionnels et les HIC chez les patients recevant du ténecteplase par rapport à ceux recevant de l'altéplase.

7 CONCLUSION

Cette étude montre que la prise antérieure d'AAP, chez les patients traités par thrombolyse IV et thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, est associée à une augmentation significative et indépendante en analyse multivariée du risque de développer une HICS ; ainsi qu'à une diminution de la probabilité d'avoir des résultats fonctionnels favorables (mRS ≤ 2) à 3 mois.

D'autres études, prospectives et de plus grande taille, seraient nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'analyser plus précisément l'influence de la prise antérieure d'AAP chez les patients recevant un traitement combiné.

BIBLIOGRAPHIE

1. CEN. Accidents vasculaires cérébraux [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cited 2018 Jul 5]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20accidents-vasculaires-cerebraux>
2. HAS. Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral - Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins - Campagne 2017 – Données 2016. 2017.
3. Inserm. Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. Inserm. [cited 2018 Jul 5]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
4. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, Tulevski V, Davies A, Brooks JE, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke*. 1976 Mar 1;7(2):135–42.
5. 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.
6. 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.
7. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2109–18.
8. 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.
9. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1303–9.
10. Lees KR, Bluhmki E, Kummer R von, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695–703.
11. 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.

12. Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) - RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2009.
13. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - AMM - « Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes ». 2012.
14. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11–20.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Mazighi M, Cognard C. Place de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge à la phase aiguë de l'infarctus cérébral par occlusion des artères de la circulation antérieure. *Prat Neurol - FMC*. 2015 Dec;6(4):262–4.
20. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2016 Jun;279(3):888–97.
21. Haute Autorité de Santé L-N. Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. 2016 Nov;
22. Haute Autorité de Santé L-N. Organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique. 2018 Jul 22;
23. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 04;378(1):11–21.

24. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 22;378(8):708–18.
25. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and Neurological Complications of Ischemic Stroke: Experience From the RANTTAS Trial. *Stroke*. 1998 Feb 1;29(2):447–53.
26. Hong K-S, Kang D-W, Koo J-S, Yu K-H, Han M-K, Cho Y-J, et al. Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 15(12):1324–31.
27. Balami JS, Chen R-L, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011 Apr 1;10(4):357–71.
28. Bustamante A, García-Berrocó T, Rodríguez N, Llombart V, Ribó M, Molina C, et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med*. 2016 Apr 1;29:9–21.
29. 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.
30. Heinemann AW, Harvey RL, McGuire JR, Ingberman D, Lovell L, Semik P, et al. Measurement properties of the NIH Stroke Scale during acute rehabilitation. *Stroke*. 1997 Jun;28(6):1174–80.
31. Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J*. 2008 Aug 1;84(994):412–7.
32. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Giossi A, Volonghi I, Costa P, et al. Complications of Acute Stroke and the Occurrence of Early Seizures. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(5):444–50.
33. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):980–4.
34. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010 Jan 1;9(1):105–18.
35. Roio CD, Faye-Guillot T, Dailler F. Troubles de la déglutition à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux. *Réanimation*. 2015 Nov 1;24(6):721–30.
36. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. *Stroke*. 1999 Dec 1;30(12):2513–6.

37. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. *Stroke*. 2000 May 1;31(5):1062–8.
38. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735–40.
39. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 11;(9):CD000197.
40. Swieten JC van, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Gijn J van. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May 1;19(5):604–7.
41. Howard G, Waller JL, Voeks JH, Howard VJ, Jauch EC, Lees KR, et al. A Simple, Assumption-Free, and Clinically Interpretable Approach for Analysis of Modified Rankin Outcomes. *Stroke*. 2012 Mar 1;43(3):664–9.
42. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. The Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):2007–12.
43. Pessin MS, Del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990 Aug;13(4):271–89.
44. Pessin MS, Teal PA, Caplan LR. Hemorrhagic infarction: guilt by association? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Dec;12(6):1123–6.
45. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 1998 Oct 17;352(9136):1245–51.
46. Kummer R von, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015 Oct 1;46(10):2981–6.
47. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jan 27;369(9558):275–82.
48. Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, Hobohm C, Mikulik R, Nunes AP, et al. Remote or Extradisemic Intracerebral Hemorrhage—An Uncommon Complication of Stroke Thrombolysis: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2014 Jun 1;45(6):1657–63.

49. Trouillas P, Kummer R von. Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages After Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006 Feb 1;37(2):556–61.
50. Shi Z-S, Liebeskind DS, Loh Y, Saver JL, Starkman S, Vespa PM, et al. Predictors of Subarachnoid Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke With Endovascular Therapy. *Stroke*. 2010 Dec 1;41(12):2775–81.
51. Neuberger U, Möhlenbruch MA, Herweh C, Ulfert C, Bendszus M, Pfaff J. Classification of Bleeding Events: Comparison of ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) and the New Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke*. 2017 Jul 1;48(7):1983–5.
52. Arnould M-C, Grandin CB, Peeters A, Cosnard G, Duprez TP. Comparison of CT and three MR sequences for detecting and categorizing early (48 hours) hemorrhagic transformation in hyperacute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Jul;25(6):939–44.
53. Renou P, Sibon I, Tourdias T, Rouanet F, Rosso C, Galanaud D, et al. Reliability of the ECASS Radiological Classification of Postthrombolysis Brain Haemorrhage: A Comparison of CT and Three MRI Sequences. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):597–604.
54. Larrue V. Accidents ischémiques cérébraux. EMC - Angéiologie. 2007 Jan;2(1):1–10.
55. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies. *Stroke*. 2007 Feb 1;38(2):431–40.
56. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S52-57.
57. Zoppo GJD, Kummer RV, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul 1;65(1):1–9.
58. del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the Vascular Pathophysiology of Ischemic Stroke. *Thromb Res*. 2000 May 1;98(3):73–81.
59. Rossi DJ, Brady JD, Mohr C. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. *Nat Neurosci*. 2007 Nov;10(11):1377–86.
60. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke*. 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2659–61.
61. Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep*. 2004 Mar;6(2):117–23.
62. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn HR. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology*. 2008 Sep;55(3):281–8.

63. Zoppo GJ del. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Oct 1;1207(1):46–9.
64. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke.* 1997 May;28(5):957–60.
65. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C, et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology.* 1996 Feb;46(2):341–5.
66. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke.* 1989 May;20(5):598–603.
67. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction--a prospective study. *Stroke.* 1986 Apr;17(2):179–85.
68. Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, Patel M, Alvir J. Clinical-radiographic correlations within the first five hours of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand.* 1992 Aug;86(2):207–14.
69. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke.* 1986 Aug;17(4):626–9.
70. Fisher M, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1951 Jan;10(1):92–4.
71. Jørgensen L, Torvik A. Ischaemic cerebrovascular diseases in an autopsy series Part 2. Prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *J Neurol Sci.* 1969 Sep 1;9(2):285–320.
72. Larrue V, Kummer R von, Müller A, Bluhmki E. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001 Feb 1;32(2):438–41.
73. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PAG, Rimdusid P, Lewis SC, Signorini DF, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004 Nov 1;13(6):235–46.
74. Tan S, Wang D, Liu M, Zhang S, Wu B, Liu B. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol.* 2014 May;261(5):905–12.
75. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke.* 2001 Jun;32(6):1330–5.

76. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2249–56.
77. Wan C, Huang J, Hong D, Wan H, Wu Y, Xu W. Hemorrhagic transformation and outcomes in acute ischemic stroke: a retrospective case series study. *Int J Cerebrovasc Dis*. 2013 Jan 1;(3):161–5.
78. D’Amelio M, Terruso V, Famoso G, Di Benedetto N, Realmuto S, Valentino F, et al. Early and Late Mortality of Spontaneous Hemorrhagic Transformation of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Apr 1;23(4):649–54.
79. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013 Jul 1;12(7):689–705.
80. Arboix A, Alió J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):150–61.
81. Hakim AM, Ryder-Cooke A, Melanson D. Sequential computerized tomographic appearance of strokes. *Stroke*. 1983 Dec;14(6):893–7.
82. D’Amelio M, Terruso V, Famoso G, Ragonese P, Aridon P, Savettieri G. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2011;32(3):234–8.
83. Tong DC, Adami A, Moseley ME, Marks MP. Prediction of hemorrhagic transformation following acute stroke: role of diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2001 Apr;58(4):587–93.
84. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002 Apr 9;105(14):1679–85.
85. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1145–50.
86. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):106–14.
87. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2280–4.

88. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011 Jul 26;77(4):341–8.
89. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2005 May 10;172(10):1307–12.
90. Dzialowski I, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD, et al. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke*. 2007 Jan;38(1):75–9.
91. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-Related Hemorrhagic Infarction: A Marker of Early Reperfusion, Reduced Infarct Size, and Improved Outcome in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2002 Jun 1;33(6):1551–6.
92. von Kummer R. Brain Hemorrhage After Thrombolysis: Good or Bad? *Stroke*. 2002 Jun 1;33(6):1446–7.
93. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk Score. *Stroke*. 2012 Jun 1;43(6):1524–31.
94. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The t-PA Stroke Survey Group. *Neurology*. 1999 Jul 22;53(2):424–7.
95. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis of 55 Studies. *Stroke*. 2012 Nov 1;43(11):2904–9.
96. IMS Study Investigators. Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):847–51.
97. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):737–42.
98. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):2047–52.

99. 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 1;39(12):3316–22.
100. Yang N, Lin M, Wang B-G, Zeng W-Y, He Y-F, Peng H-Y, et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol is related with increased hemorrhagic transformation after acute ischemic cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):673–8.
101. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet Lond Engl*. 2000 May 13;355(9216):1670–4.
102. Moriya Y, Takahashi W, Kijima C, Yutani S, Iijima E, Mizuma A, et al. Predictors for hemorrhagic transformation with intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Tokai J Exp Clin Med*. 2013 Apr 20;38(1):24–7.
103. Yang C-M, Hung C-L, Su H-C, Lin H-J, Chen C-H, Lin C-C, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196505.
104. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM, CASES Investigators. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):1020–4.
105. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2463–6.
106. Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, Tiamkao S, Jichi F, Palumbo V, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis. *Neurology*. 2017 Feb 14;88(7):638–45.
107. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):675–83.
108. Kimura K, Sakai K, Iguchi Y, Shibasaki K, Sakamoto Y. Does ICA occlusion frequently have intracerebral hemorrhage after IV tissue plasminogen activator therapy for ischemic stroke? *Eur Neurol*. 2011;65(5):245–9.
109. 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.

110. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I). Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *The Lancet*. 1995 Dec 9;346(8989):1509–14.
111. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):707–11.
112. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002 Mar;33(3):717–24.
113. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008 Oct 28;71(18):1417–23.
114. Saver JL. Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: The Clinically Relevant Number Needed to Harm. *Stroke*. 2007 Aug 1;38(8):2279–83.
115. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2008 Dec;17(6):331–3.
116. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P, et al. The iScore Predicts Effectiveness of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012 May 1;43(5):1315–22.
117. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk Score for Intracranial Hemorrhage in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator. *Stroke*. 2012 Sep 1;43(9):2293–9.
118. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012 May;71(5):634–41.
119. Erdur H, Polymeris A, Grittner U, Scheitz JF, Tütüncü S, Seiffge DJ, et al. A Score for Risk of Thrombolysis-Associated Hemorrhage Including Pretreatment with Statins. *Front Neurol*. 2018;9:74.
120. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):1–10.
121. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, Saver JL, Numminen H, Meretoja A, et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Stroke Thrombolysis: Comparison of Prediction Scores. *Stroke*. 2014 Mar 1;45(3):752–8.

122. Whiteley WN, Thompson D, Murray G, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw J, et al. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1000–6.
123. 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 23;387(10029):1723–31.
124. European Network for Health Technology Assessment. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment. 2015;
125. Emprechtlinger R, Piso B, Ringleb PA. Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. *J Neurol*. 2017 Mar;264(3):432–6.
126. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Nov 3;314(17):1832–43.
127. 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.
128. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2450–6.
129. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Bühlmann M, Pult F, Arnold M, et al. Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke: A Matched-Pairs Analysis. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1037–44.
130. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, et al. Endovascular Thrombectomy Alone versus Combined with Intravenous Thrombolysis. *World Neurosurg*. 2017 Dec;108:850-858.e2.
131. Hao Y, Yang D, Wang H, Zi W, Zhang M, Geng Y, et al. Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 May 1;48(5):1203–9.
132. Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun C-HJ, Martin C, Holloway WE, et al. North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry: post-marketing revascularization and clinical outcome results. *J NeuroInterventional Surg*. 2014 Oct 1;6(8):584–8.

133. Desilles J-P, Rouchaud A, Labreuche J, Meseguer E, Laissy J-P, Serfaty J-M, et al. Blood-brain barrier disruption is associated with increased mortality after endovascular therapy. *Neurology*. 2013 Feb 26;80(9):844–51.
134. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat OO, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J NeuroInterventional Surg*. 2015 Jan 1;7(1):16–21.
135. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim G-M, Chung C-S, Ovbiagele B, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2235–9.
136. Shi Z-S, Loh Y, Liebeskind DS, Saver JL, Gonzalez NR, Tateshima S, et al. Leukoaraiosis predicts parenchymal hematoma after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1806–11.
137. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2009 May 30;373(9678):1849–60.
138. Foerch C, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Pretreatment with antiplatelet agents is not independently associated with unfavorable outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2165–7.
139. Chen Z-M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*. 1997 Jun 7;349(9066):1641–9.
140. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet Lond Engl*. 1997 May 31;349(9065):1569–81.
141. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1432–42.
142. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007 Nov 1;6(11):961–9.
143. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation*. 2015 Jul 7;132(1):40–6.

144. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 19;379(3):215–25.
145. Geeganage CM, Diener H-C, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1058–66.
146. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2007 Mar 1;38(3):967–73.
147. Qureshi AI, Kirmani JF, Safdar A, Ahmed S, Sayed MA, Pande RU, et al. High prevalence of previous antiplatelet drug use in patients with new or recurrent ischemic stroke: Buffalo metropolitan area and Erie County stroke study. *Pharmacotherapy*. 2006 Apr;26(4):493–8.
148. Meseguer E, Labreuche J, Guidoux C, Lavallée PC, Cabrejo L, Sirimarco G, et al. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2015 Feb;10(2):163–9.
149. Hallevi H, Grotta JC. Antiplatelet Therapy and the Risk of Intracranial Hemorrhage After Intravenous Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Arch Neurol*. 2008 May;65(5):575–6.
150. Šaňák D, Kuliha M, Herzig R, Roubec M, Školoudík D, Zapletalová J, et al. Prior Use of Antiplatelet Therapy Can Be Associated with a Higher Chance for Early Recanalization of the Occluded Middle Cerebral Artery in Acute Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Eur Neurol*. 2012;67(1):52–6.
151. Ibrahim MM, Sebastian J, Hussain M, Al-Hussain F, Uchino K, Molina C, et al. Does Current Oral Antiplatelet Agent or Subtherapeutic Anticoagulation Use Have an Effect on Tissue-Plasminogen-Activator-Mediated Recanalization Rate in Patients with Acute Ischemic Stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):508–13.
152. Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2015 Apr;10(3):317–23.
153. Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, Hernandez AF, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Risks and Benefits Associated With Prestroke Antiplatelet Therapy Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA Neurol*. 2016 Jan 1;73(1):50–9.
154. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PCAJ, De Keyser J, Luijckx G-J. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2008 May;65(5):607–11.

155. Dorado L, Millán M, de la Ossa NP, Guerrero C, Gomis M, López-Cancio E, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of intracranial haemorrhage in acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2010 Feb;17(2):301–6.
156. Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 19 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 1;5(5):e003242.
157. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Zand R, Sharma VK, Köhrmann M, Giannopoulos S, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017 Jun;264(6):1227–35.
158. Bravo Y, Martí-Fàbregas J, Cocho D, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, de la Ossa NP, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of symptomatic intracranial haemorrhage after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2008;26(2):126–33.
159. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, et al. Thrombolysis in Stroke Despite Contraindications or Warnings? *Stroke*. 2013 Mar 1;44(3):727–33.
160. Grotta JC, Welch KMA, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, et al. Clinical Deterioration Following Improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 2001 Mar 1;32(3):661–8.
161. J.Alberts M. Platelet Function Testing for Aspirin Resistance Is Reasonable to Do. *Stroke* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2018 Jul 26]; Available from: <https://www.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.110.595637>
162. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, Alam S. Aspirin Resistance. *Adv Hematol* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jul 26];2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778169/>
163. Shen H, Herzog W, Drolet M, Pakyz R, Newcomer S, Sack P, et al. Aspirin Resistance in healthy drug-naive men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009 Aug 15;104(4):606–12.
164. Hovens MMC, Snoep JD, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J*. 2007 Feb;153(2):175–81.
165. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):175–8.
166. Zhao J, Zhou M, Guo J, Zhang J, Yang Y, Yu F, et al. Differences in the knowledge and compliance with secondary prevention of stroke between transient ischaemic attack patients with and without subsequent stroke. *J Clin Nurs*. 2014 Oct;23(19–20):2939–48.

167. Su Q, Yuan K, Long F, Wan Z, Li C, Cai Y, et al. Evaluation on the compliance with secondary prevention and influence factors of ischemic stroke in Hainan province, China. *Vascular*. 2014 Jun;22(3):181–7.
168. Diener H-C, Foerch C, Riess H, Röther J, Schroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol*. 2013 Jul 1;12(7):677–88.
169. Pan Y, Chen Q, Liao X, Zhao X, Wang C, Liu G, et al. Preexisting dual antiplatelet treatment increases the risk of post-thrombolysis intracranial hemorrhage in Chinese stroke patients. *Neurol Res*. 2015 Jan 1;37(1):64–8.
170. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx G-J, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):288–94.
171. Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Aug 25;380(9843):731–7.
172. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar 1;49(3):e46–99.
173. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):862–7.
174. Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, Marquering HA, Haan RJ de, Roos YB. Early Deterioration After Thrombolysis Plus Aspirin in Acute Stroke: A Post Hoc Analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination With Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke Trial. *Stroke*. 2014 Oct 1;45(10):3080–2.
175. Adams HP, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*. 2008 Jan;39(1):87–99.
176. Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1932–5.
177. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, et al. The combined approach to lysis utilizing eptifibatid and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3268–76.
178. Sugg RM, Pary JK, Uchino K, Baraniuk S, Shaltoni HM, Gonzales NR, et al. Argatroban tPA stroke study: study design and results in the first treated cohort. *Arch Neurol*. 2006 Aug;63(8):1057–62.

179. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, Vagal A, Schmit PA, Ewing I, et al. Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatid and Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke-Full Dose Regimen Stroke Trial. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2529–33.
180. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):705–9.
181. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):770–5.
182. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke*. 2017;48(6):1608–16.
183. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, van den Berg LA, Lingsma HF, den Hertog HM, et al. Does prior antiplatelet treatment improve functional outcome after intra-arterial treatment for acute ischemic stroke? *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2017;12(4):368–76.
184. Sugiura Y, Yamagami H, Sakai N, Yoshimura S, Committee of Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)-Japan Study Group. Predictors of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2017 Apr;26(4):766–71.
185. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Slezak A, Liesirova K, Meisterernst J, Schroth G, et al. Does Antiplatelet Therapy during Bridging Thrombolysis Increase Rates of Intracerebral Hemorrhage in Stroke Patients? *PLOS ONE*. 2017 Jan 17;12(1):e0170045.
186. Pandhi A, Tsivgoulis G, Krishnan R, Ishfaq MF, Singh S, Hoit D, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes following mechanical thrombectomy for emergent large vessel occlusion strokes. *J Neurointerventional Surg*. 2017 Dec 19;
187. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2001 Sep 1;22(8):1534–42.
188. Nunn A, Bath PM, Gray LJ. Analysis of the Modified Rankin Scale in Randomised Controlled Trials of Acute Ischaemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke Res Treat [Internet]*. 2016 [cited 2018 Sep 2];2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818820/>
189. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):375–8.

190. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L-A, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):268–74.
191. Fiebach JB. Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging. *Stroke*. 2004 Feb 1;35(2):502–6.
192. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004 Oct 20;292(15):1823–30.
193. Barral M, Lassalle L, Dargazanli C, Mazighi M, Redjem H, Blanc R, et al. Predictors of favorable outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke in octogenarians. *J Neuroradiol*. 2018 Jul 1;45(4):211–6.
194. ZHANG Z, REN W, SHAO B, XU H, CHENG J, WANG Q, et al. Leukoaraiosis is Associated with Worse Short-Term Functional and Cognitive Recovery after Minor Stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Mar;57(3):136–43.
195. Sun J-H, Tan L, Yu J-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014 Aug;2(8):80.
196. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Khattar NK, Fortuny EM, Cruz AS, et al. Systolic Blood Pressure Within 24 Hours After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Correlates With Outcome. *J Am Heart Assoc*. 2017 May;6(5):e006167.
197. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol*. 2011 Oct 1;10(10):909–21.
198. Tütüncü S, Ziegler AM, Scheitz JF, Slowinski T, Rocco A, Endres M, et al. Severe renal impairment is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3217–9.
199. Scheitz JF, Seiffge DJ, Tütüncü S, Gensicke H, Audebert HJ, Bonati LH, et al. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):509–14.
200. Shah H, Lail N, Vaughn C, Crumlish A, Sawyer R, Mowla A. Effect of Statins and Dose Relation on Intracerebral Hemorrhage and Outcome after IV Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke (P4.243). *Neurology*. 2018 Apr 10;90(15 Supplement):P4.243.
201. Scheitz JF, Turc G, Kujala L, Polymeris AA, Heldner MR, Zonneveld TP, et al. Intracerebral Hemorrhage and Outcome After Thrombolysis in Stroke Patients Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors. *Stroke*. 2017;48(12):3239–44.

202. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1810–5.
203. Deguchi I, Tanahashi N, Takao M. Clinical Study of Intravenous, Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Cerebral Infarction: Comparison of Treatment within 3 Hours versus 3-4.5 Hours. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2018 Apr;27(4):1033–40.
204. Sharma VK, Ng KWP, Venketasubramanian N, Saqqur M, Teoh HL, Kaul S, et al. Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2011 Dec;6(6):523–30.
205. Kim BJ, Han M-K, Park TH, Park S-S, Lee KB, Lee B-C, et al. Low-Versus Standard-Dose Alteplase for Ischemic Strokes Within 4.5 Hours: A Comparative Effectiveness and Safety Study. *Stroke*. 2015 Sep 1;46(9):2541–8.
206. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24):2313–23.
207. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, et al. Low- Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). *Stroke*. 2017 Jul 1;48(7):1877–83.
208. Lin C-H, Liu C-H, Wang AY-C, Wu Y-M, Chen C-C, Tsai Y-H, et al. Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients receiving Thrombectomy: Standard or Low Dose Therapy? *Curr Neurovasc Res*. 2018 Jul 16;
209. Liu M-D, Ning W-D, Wang R-C, Chen W, Yang Y, Lin Y, et al. Low-Dose Versus Standard-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Asian Populations. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2018 Jul 18];94(52). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291641/>
210. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, et al. Treatment in patients who are not eligible for intravenous alteplase: MR CLEAN subgroup analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2016;11(6):637–45.
211. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, Derdeyn CP, Demchuk AM, Menon BK, et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value? *J NeuroInterventional Surg*. 2016 May 1;8(5):443–6.
212. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015 Apr 1;14(4):368–76.

213. Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA, Pakala R, Paoni NF, Thomas GR, et al. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):3032–40.
214. Logallo N, Kvistad CE, Thomassen L. Therapeutic Potential of Tenecteplase in the Management of Acute Ischemic Stroke. *CNS Drugs*. 2015 Oct 1;29(10):811–8.
215. Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, Kumar A, Prasad K. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2018 May 4;
216. Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials: *Int J Stroke* [Internet]. 2018 Jul 23 [cited 2018 Aug 10]; Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/figure/10.1177/1747493018790024?>
217. Huang X, Moreton FC, Kalladka D, Cheripelli BK, MacIsaac R, Tait RC, et al. Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3543–6.
218. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1099–107.
219. Bivard A, Huang X, Levi CR, Spratt N, Campbell BCV, Cheripelli BK, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):62–7.
220. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 26;378(17):1573–82.
221. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):781–8.
222. Campbell B. Determining the Optimal Dose of Tenecteplase Before Endovascular Therapy for Ischaemic Stroke (EXTEND-IA TNK Part 2) - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340493>
223. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):e109-137.
224. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by “TICI”? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Sep;34(9):1792–7.

225. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, et al. Revascularization Results in the Interventional Management of Stroke II Trial. *Am J Neuroradiol*. 2008 Mar 1;29(3):582–7.
 226. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, Alexandrov AV, Garami Z, Cacayorin ED, et al. Aggressive Mechanical Clot Disruption: A Safe Adjunct to Thrombolytic Therapy in Acute Stroke? *Stroke*. 2005 Feb 1;36(2):292–6.
 227. Arnold M, Nedeltchev K, Remonda L, Fischer U, Brekenfeld C, Kesperue B, et al. Recanalisation of middle cerebral artery occlusion after intra-arterial thrombolysis: different recanalisation grading systems and clinical functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct 1;76(10):1373–6.
 228. Sugg R, Holloway W, Martin C, Akhtar N, Rymer M. Recanalization vs reperfusion as vascular end points in acute ischemic stroke endovascular intervention. *J NeuroInterventional Surg*. 2011 Jul 1;3(Suppl 1):A1–2.
 229. Gerber JC, Miaux YJ, Kummer R von. Scoring flow restoration in cerebral angiograms after endovascular revascularization in acute ischemic stroke patients. *Neuroradiology*. 2015 Mar 1;57(3):227–40.
 230. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2127–35.
 231. Marks MP, Heit JJ, Lansberg MG, Kemp S, Christensen S, Derdeyn CP, et al. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2018 Jul 9;
 232. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Kummer R von, Saver JL, et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke*. 2013 Sep 1;44(9):2650–63.
 233. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009;27(5):502–8.
 234. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5.
-

TABLE DES ANNEXES

1. Contre-indication de l'ACTILYSE - HAS	101
2. NIHSS	102
3. The Heidelberg Bleeding Classification – SICH diagnosis	104
4. Score ASPECT	105
5. Classification Fazekas	106
6. Protocole rtPA	107
7. Score mTICI	108
8. ASCOD	109
9. Table 11a	112
10. Table 11b	113
11. Table 13a	114
12. Table 13b	115
13. Table 15a	116
14. Table 15b	117

Annexe 1 : Contre-indication de l'ACTILYSE - HAS



Contre-indications de l'altéplase retenues dans l'AMM de l'ACTILYSE®

« Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Comme tous les agents thrombolytiques, ACTILYSE® est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé :

- trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des 6 derniers mois
- diathèse hémorragique connue
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple warfarine)
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente
- antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne
- suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne)
- massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire)
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- endocardite bactérienne, péricardite
- pancréatite aiguë
- ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses
- néoplasie majorant le risque hémorragique
- hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
- intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

Dans l'indication d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë les contre-indications complémentaires sont :

- symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 3 heures avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue
- déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement
- accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple NIHSS > 25) et/ou par imagerie
- crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral
- signes d'hémorragie intracrânienne (HIC) au scanner
- symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner
- administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec un temps de thromboplastine dépassant la limite supérieure de la normale
- patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois
- plaquettes inférieures à 100 000/mm³
- pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils
- glycémie inférieure à 50 ou supérieure à 400 mg/dl.

Utilisation chez l'enfant, l'adolescent et le patient âgé

ACTILYSE® n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans. »¹

¹ La plupart des patients inclus dans les essais contrôlés randomisés étaient âgés de 18 à 80 ans.

Annexe 2 : NIHSS

NIHSS Grille de cotation

Item	Intitulé	Cotation	Score	
1a	vigilance	<p>0 vigilance normale, réactions vives</p> <p>1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes</p> <p>2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives</p> <p>3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice</p>		
1b	orientation (mois, âge)	<p>0 deux réponses exactes</p> <p>1 une seule bonne réponse</p> <p>2 pas de bonne réponse</p>		
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	<p>0 deux ordres effectués</p> <p>1 un seul ordre effectué</p> <p>2 aucun ordre effectué</p>		
2	oculo-motricité	<p>0 oculomotricité normale</p> <p>1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard</p> <p>2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard</p>		
3	champ visuel	<p>0 champ visuel normal</p> <p>1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale</p> <p>2 hémianopsie latérale homonyme franche</p> <p>3 cécité bilatérale ou coma (1a = 3)</p>		
4	paralysie faciale	<p>0 motricité faciale normale</p> <p>1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète)</p> <p>2 paralysie faciale unilatérale centrale franche</p> <p>3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale</p>		
5	motricité membre supérieur	<p>0 pas de déficit moteur proximal</p> <p>1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit</p> <p>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit</p> <p>3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction)</p> <p>4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire)</p> <p>X cotation impossible (amputation, arthrodèse)</p>	Dt	G

Item	Intitulé	Cotation	Score	
6	motricité membre inférieur	<p>0 pas de déficit moteur proximal</p> <p>1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit</p> <p>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit</p> <p>3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction)</p> <p>4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire)</p> <p>X cotation impossible (amputation, arthrodèse)</p>	Dt	G
7	ataxie	<p>0 ataxie absente</p> <p>1 ataxie présente pour 1 membre</p> <p>2 ataxie présente pour 2 membres ou plus</p>		
8	sensibilité	<p>0 sensibilité normale</p> <p>1 hypoesthésie minime à modérée</p> <p>2 hypoesthésie sévère ou anesthésie</p>		
9	langage	<p>0 pas d'aphasie</p> <p>1 aphasie discrète à modérée : communication informative</p> <p>2 aphasie sévère</p> <p>3 mutisme ; aphasie totale</p>		
10	dysarthrie	<p>0 normal</p> <p>1 dysarthrie discrète à modérée</p> <p>2 dysarthrie sévère</p> <p>X cotation impossible</p>		
11	extinction, négligence	<p>0 absence d'extinction et de négligence</p> <p>1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle</p> <p>2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle</p>		
		TOTAL		

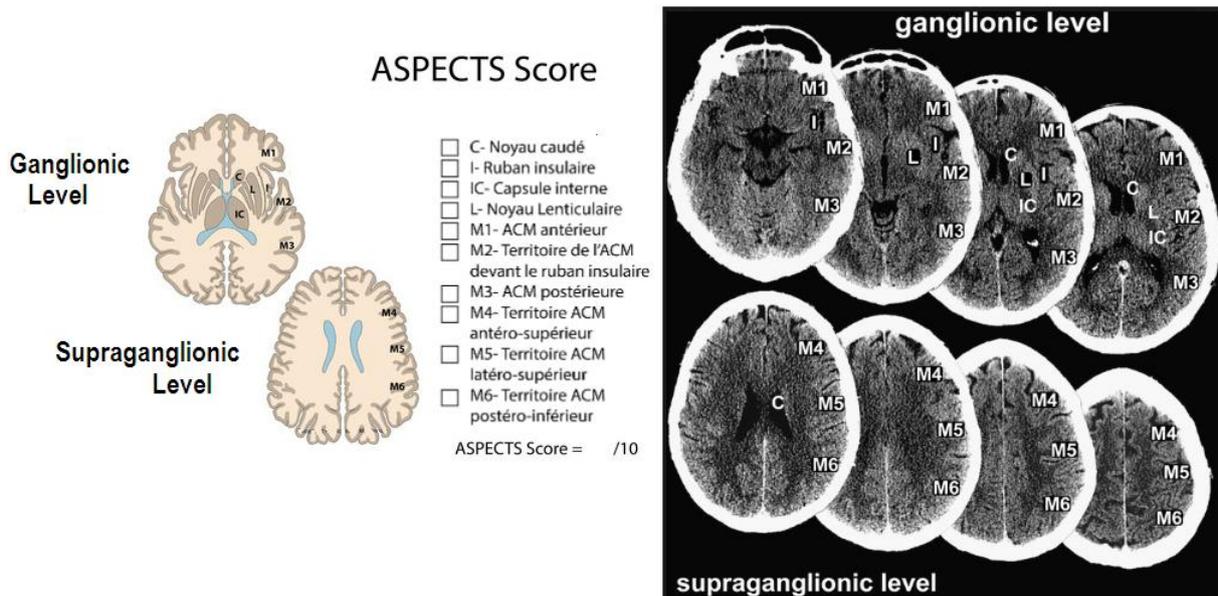
Annexe 3 : The Heidelberg Bleeding Classification - SICH diagnosis

Recommended Procedural Reporting and Classification of Intracranial Hemorrhages and Their Relationship to Clinical Events in Trials and Registries

Step	
1	Brain imaging Scheduled according protocol within 48 h after treatment Unscheduled triggered by symptoms suggestive of intracerebral hemorrhage
2	Independent and blinded review of imaging
3	Anatomic description of intracranial hemorrhages (Table 1)
4	Adjudication of the cause of neurological deterioration in the presence of intracranial hemorrhage
4a	SICH: new intracranial hemorrhage detected by brain imaging associated with any of the item below: ≥4 points total NIHSS at the time of diagnosis compared to immediately before worsening. Note that a 4 points change is not compared with the baseline admission NIHSS score but instead to the immediate predeterioration neurological status ≥2 point in one NIHSS category. The rationale for this is to capture new hemorrhages that produce new neurological symptoms, making them clearly symptomatic but not causing worsening in the original stroke territory. For example, a new remote hemorrhage in the contralateral occipital lobe may cause new hemianopia that is clearly symptomatic but the patient will not have worsening of ≥4 points on the NIHSS score Leading to intubation/hemicraniectomy/EVD placement or other major medical/surgical intervention. Absence of alternative explanation for deterioration
4b	aSICH: new hemorrhage that has no implications for prognosis or change in management, and there is no substantive change in the patient's neurological status
5	Establishing the relatedness of deterioration and imaging findings In patients with neurological deterioration the relationship between clinical deterioration as defined in 4a and the hemorrhagic event is Definite: if any intracranial hemorrhage is the dominant brain pathology on imaging causal for deterioration Probable: in the presence of PH2, even if the ischemic infarct may have contributed to deterioration. Possible: in the presence of HI2, PH1, rPH, IVH, SAH, SDH, even if ischemic infarct may have contributed predominantly to the deterioration Unlikely: in the presence of HI1
6	Categories for trial or registry reporting Definite and probable: hemorrhage shall be classified as symptomatic Possible and unlikely: hemorrhage shall be classified as asymptomatic
7	Adjudication of relatedness of intracranial hemorrhage (symptomatic and asymptomatic) to therapeutic intervention Relatedness is defined by Treatment with thrombolytic agents (IV or IA) within the last 24 h Area of hemorrhage compatible with endovascular complication (regional and temporal relationship) Documented complication of angiographic procedure Levels of certainty of relatedness Definite: observed procedural complication eg, perforation of intracranial artery Probable: treatment within last 24 h. PH, symptomatic or asymptomatic Possible: treatment within last 24 h. HI, symptomatic, or asymptomatic Unrelated: no therapeutic intervention during the last 24 h before detection of hemorrhage Hemorrhage is spontaneous. Any anatomic type, symptomatic or asymptomatic

aSICH indicates asymptomatic intracranial hemorrhage; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; EVD, external ventricular drain; HI, hemorrhagic infarction; IA, intraarterial; IV, intraventricular; IVH, intraventricular hemorrhage; PH, parenchymal; rPH, remote from infarcted brain tissue; SAH, subarachnoid hemorrhage; and SDH, subdural hemorrhage.

Annexe 4 : Score ASPECT



Score de 10 points permettant d'évaluer les AVC ischémiques dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne sur un scanner cérébral sans injection

Divise le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) en 10 secteurs :

Régions profondes ou sous-corticales (n=3) et régions superficielles ou corticales (n=7).

C- Noyau caudé

IC- Capsule interne

L- Noyau Lenticulaire

I- Ruban insulaire

M1- ACM antérieur

M2- Territoire de l'ACM devant le ruban insulaire

M3- ACM postérieure

M4- Territoire ACM antéro-supérieur

M5- Territoire ACM latéro-supérieur

M6- Territoire ACM postéro-inférieur

Se calcule sur une TDM sans injection en coupe axiale :

Absence d'hypodensité = 1 point

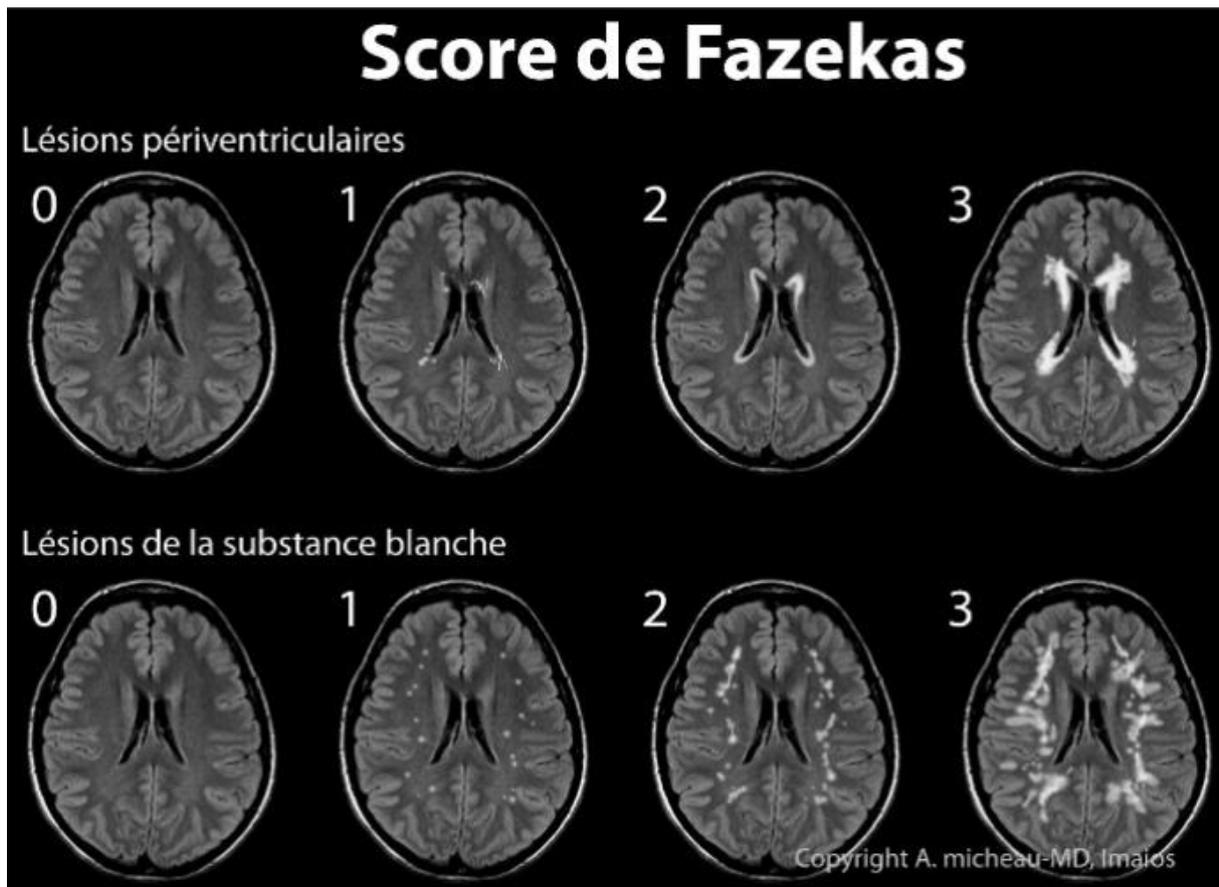
Score=10 : absence totale d'hypodensité

Score=0 : hypodensité de tout le territoire de l'ACM

Les hypodensités doivent être visibles sur au moins deux coupes différentes adjacentes

Un score ≤ 7 est associé à un pronostic péjoratif tant en termes de handicap résiduel que de risque de transformation hémorragique.

Annexe 5: Classification Fazekas



Lésions périventriculaires		Lésions de la substance blanche profonde	
0	Pas de lésion	0	Pas de lésion
1	Punctiformes ou fines lignes	1	Punctiformes
2	Halo	2	Confluence débutante
3	Extensives à la substance blanche	3	Multiples zones confluentes

Protocole Actilyse AVC : tableau de dilution

Protocole 0,9 mg / kg

-Le médecin prescrit la posologie et le type de protocole (0,6 mg/kg versus 0,9 mg/kg).

-Posologie = 0,9 mg/kg

-10% en bolus, le reste en IV sur 1h

-Concentration actilyse = 1mg/ml

Poids	Posologie Totale	Bolus IV	Perfusion 1h IV
50 kg	45 mg (=ml)	4.5 mg (=ml)	40.5 mg (=ml)
55 kg	50 mg (=ml)	5.0 mg (=ml)	45 mg (=ml)
60 kg	54 mg (=ml)	5.4 mg (=ml)	48.6 mg (=ml)
65 kg	59 mg (=ml)	5.9 mg (=ml)	53.1 mg (=ml)
70 kg	63 mg (=ml)	6.3 mg (=ml)	56.7 mg (=ml)
75 kg	68 mg (=ml)	6.8 mg (=ml)	61.2 mg (=ml)
80 kg	72 mg (=ml)	7.2 mg (=ml)	64.8 mg (=ml)
85 kg	77 mg (=ml)	7.7 mg (=ml)	69.3 mg (=ml)
90 kg	81 mg (=ml)	8.1 mg (=ml)	72.9 mg (=ml)
95 kg	86 mg (=ml)	8.6 mg (=ml)	77.4 mg (=ml)
>100 kg	90 mg (=ml)	9 mg (=ml)	81 mg (=ml)

Annexe 7 : Score mTICI

Score mTICI	Description
0	Pas de perfusion
1	Reperfusion dépassant l'occlusion initiale, mais remplissage limité des branches distales avec reperfusion distale faible ou lente
2a	Reperfusion de moins de la moitié du territoire vasculaire de l'artère occluse cible
2b	Reperfusion de plus de la moitié du territoire vasculaire de l'artère occluse cible
3	Reperfusion complète du territoire vasculaire de l'artère occluse cible, absence d'occlusion visualisée dans toutes les branches distales

En 2003, Higashida et al (223) ont proposé le score TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction) pour évaluer le flux intracrânien angiographique. Ce score, le TICI, visait à normaliser le classement des résultats angiographiques, en particulier pour les essais de traitement endovasculaire des ICA.

Comme cela a été décrit à l'origine, les catégories de TICI vont de l'absence de perfusion (grade 0) à la perfusion complète (grade 3) (224). La catégorie «perfusion partielle» (grade 2) est définie comme les cas où le contraste franchit l'obstruction mais avec des taux d'entrée et de lavage plus lents que la normale et est subdivisé en 2 sous-catégories, 2a et 2b.

Des modifications du score TICI ont été proposées ultérieurement, comme un changement dans la définition de la sous-catégorie 2a (pour indiquer <50 % de remplissage du territoire vasculaire) et 2b (225) ou par l'ajout d'une sous-catégorie 2c (226).

L'avantage du TICI modifié (mTICI) est sa simplicité d'utilisation (facilité d'estimation visuelle de 1/2 contre 2/3 de reperfusion). Il présente un excellent accord inter-évaluateur pour distinguer <50% contre ≥50% de reperfusion du territoire en aval (227).

De plus, mTICI a prouvé sa valeur pour la prédiction des résultats cliniques (225,228,229) et est largement utilisée dans la littérature (230–232).

Annexe 8 : ASCOD

A : Athérosclérose

- A1** 1) Sténose athéromateuse entre 50 et 99% intra ou extra-crânienne en amont du territoire infarci
2) Sténose athéromateuse < 50% avec thrombus endoluminal intra ou extra-crânienne en amont du territoire infarci
3) Thrombus mobile dans la crosse aortique
4) Occlusion artérielle intra ou extra-crânienne en amont du territoire infarci avec mise en évidence d'une plaque athéromateuse sous-jacente
- A2** 1) Sténose athéromateuse entre 30 et 50% intra ou extra-crânienne en aval du territoire infarci
2) Plaque de la crosse aortique > 4 mm sans thrombus mobile
- A3** 1) Plaque (<30%) d'une artère intra ou extra-crânienne alimentant le territoire infarci
2) Plaque de la crosse aortique < 4 mm sans thrombus mobile
3) Sténose (quelque soit le degré) ou occlusion d'une artère cérébrale n'alimentant pas le territoire infarci
4) Antécédents d'infarctus du myocarde, angioplastie ou maladie artérielle périphérique
5) Sténose 50-99% homo ou bilatérales avec lésions bi-hémisphériques sur IRM
- A0** Absence de sténoses intra ou extra-crâniennes, ni athérome de la crosse aortique
- A9** bilan incomplet : exploration des TSA et de la crosse aortique non réalisée

S : Maladie des petits vaisseaux

- S1 Association de :**
1) Infarctus lacunaire (<20mm dans un territoire de perforante) sur IRM de diffusion ou à défaut sur TDM dans la région correspondant aux symptômes
ET au moins 1 des 3 des critères suivant :
2) Un ou plusieurs infarctus lacunaires séquellaires
3) Leucoencéphalopathie sévère ou microbleeds ou nombreux espaces de Virchow-Robin
4) AIT répétés et récents (<1 mois) dans le même territoire que l'infarctus actuel
- S2** 1) Seulement 1 infarctus lacunaire récent sans autre anomalie IRM ou TDM
2) Syndrome clinique évoquant un infarctus lacunaire sans lésion ischémique visible en IRM ou TDM
- S3** Leucoencéphalopathie sévère et/ou microbleeds, et/ou nombreux espaces de Virchow-Robin, et/ou un ou plusieurs infarctus lacunaires séquellaires
- S0** absence de maladie des petits vaisseaux **S9** bilan incomplet

D : Dissection

- D1** 1) Démonstration directe : hématome de paroi visualisé en TDM, IRM ou échographie.
2) Démonstration indirecte : sténose au-dessus de la bifurcation carotidienne ou en V2, V3 ou V4, sans démonstration de l'hématome de paroi.
- D2** 1) Dissection sans preuve formelle : histoire clinique compatible, signe de CBH ou ATCD de dissection
2) Image de dysplasie sur l'artère irrigant le territoire infarci
- D3** 1) Kinking ou dolichoectasie sans anévrisme ni plicature
2) Image de dysplasie sur une artère n'irrigant pas le territoire infarci
- D0** absence de dissection **D9** bilan incomplet pour la recherche de dissection

La classification ASCO (233) (« A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes ») puis sa version actualisée, la classification ASCOD (234), ont permis d'introduire la notion de chevauchement de plusieurs maladies sous-jacentes chez un patient présentant une ischémie cérébrale.

Cette classification assigne un degré de probabilité de causalité à chaque maladie potentielle (1 pour potentiellement causal, 2 pour une causalité incertaine, 3 pour causalité peu probable mais la maladie est présente, 0 pour l'absence de maladie, et 9 pour un bilan insuffisant pour exclure la maladie).

Grades of diseases	
1	If the disease is present and can potentially be a cause
2	If the disease is present, but the causal link is uncertain
3	If the disease is present, but the causal link is unlikely
0	If the disease is absent
9	If the workup is insufficient to grade the disease

Tableau: Degré de probabilité de causalité d'une maladie (234)

De plus, un «D» a été ajouté pour la dissection, car la dissection est une cause très fréquente d'AVC chez les patients jeunes.

Annexe 9

Table 11a: Comparaison entre les patients avec un PH et ceux sans PH
Caractéristiques à l'arrivée

	No PH N=163	PH N=44	p-value
Caractéristiques démographiques et Cliniques			
Age, Moyenne \pm SD	68,77 \pm 14,52	71,5 \pm 11,52	0,25
Sexe masculin, n (%)	88 (53,9)	25 (56,8)	0,738
mRS pré-AVC, Moyenne \pm SD	0,31 \pm 0,66	0,23 \pm 0,71	0,455
Transfert d'un autre hôpital, n (%)	65 (39,9)	29 (65,9)	0,0021
Hypertension, n (%)	98 (60,1)	26 (59,1)	0,901
Diabète, n (%)	19 (11,7)	13 (29,5)	0,0036
Dyslipidémie, n (%)	51 (31,3)	23 (52,3)	0,01
Tabagisme actif, n (%)	36 (22,1)	12 (27,3)	0,469
Antécédent d'AVC ou d'AIT, n (%)	21 (12,9)	11 (25)	0,049
Coronaropathie, n (%)	14 (8,6)	12 (27,3)	<0,001
Cardiopathie Emboligène, n (%)	31 (19,0)	8 (18,2)	0,9
Prise antérieure d'AAP, n (%)	44 (26,9)	30 (68,2)	<0,001
NIHSS à l'arrivée, Moyenne \pm SD	15,22 \pm 5,83	18,11 \pm 5,09	0,003
PAS, Moyenne \pm SD	143,9 \pm 27,2	149,5 \pm 25,6	0,222
PAD, Moyenne \pm SD	78,81 \pm 20,07	77,18 \pm 16,98	0,623
Glycémie, g/L, Moyenne \pm SD	1,2 \pm 0,29	1,41 \pm 0,39	0,0013
Caractéristiques radiologiques			
ASPECT TDM, Moyenne \pm SD	9,41 \pm 0,92	8,78 \pm 1,63	0,066
ASPECT CBV, Moyenne \pm SD	8,58 \pm 1,69	6,77 \pm 2,62	0,031
ASPECT DWI, Moyenne \pm SD	7,6 \pm 1,74	6,62 \pm 1,36	0,042
Site d'occlusion, n (%)			0,482
M1	85 (52,1)	18 (40,9)	
M2	25 (15,3)	7 (15,9)	
P1	4 (2,4)	0 (0)	
P2	1 (0,6)	0 (0)	
AV	2 (1,2)	0 (0)	
TB	6 (3,7)	1 (2,3)	
T carotidien	15 (9,2)	10 (22,7)	
Tandem ACI - ACM	23 (14,1)	8 (18,2)	
Tandem TB - ACP	1 (0,6)	0 (0)	
M2 et A2	1 (0,6)	0 (0)	
Fazekas > 2, n (%)	22 (14,765)	7 (22,6)	0,419
Fazekas PV, Moyenne \pm SD	1,17 \pm 1	1,58 \pm 0,99	0,042
Fazekas SB, Moyenne \pm SD	1,14 \pm 0,96	1,29 \pm 0,94	0,429
MB, Moyenne \pm SD	0,29 \pm 0,62	0,42 \pm 1,18	0,551
Profond	0,05 \pm 0,25	0,06 \pm 0,36	0,874
Lobaire	0,22 \pm 0,5	0,39 \pm 0,88	0,319

Annexe 10Table 11b: Comparaison entre les patients avec un PH et ceux sans PH
Thérapeutique, Evolution et Résultats Fonctionnels

	No PH N=163	PH N=44	p-value
Traitement			
Rt-PA			
Délai Début-rtPA, <i>Moyenne ± SD</i>	154,2 ± 44,3	158,4 ± 52,8	0,622
TM			
Délai Début-Ponction, <i>Moyenne ± SD</i>	255,4 ± 98,3	286,1 ± 65,5	0,027
Délai Début-Recanalisation, <i>Moyenne ± SD</i>	301,4 ± 104,3	333,9 ± 68,9	0,026
Nombre de passage, <i>Moyenne ± SD</i>	2,29 ± 1,75	2,53 ± 1,47	0,412
TICI, n (%)			0,095
1	3 (1,8)	0 (0)	
2a	9 (5,5)	6 (13,6)	
2b	55 (33,7)	19 (43,2)	
3	96 (58,9)	19 (43,2)	
Bonne Recanalisation (TICI ≥ 2b), n (%)	151 (92,6)	38 (86,4)	0,313
Evolution clinique et résultats fonctionnels			
HICS, n (%)	0 (0)	25 (56,8)	<0,001
Craniectomie, n (%)	3 (1,8)	6 (13,6)	0,0034
NIHSS H24, <i>Moyenne ± SD</i>	8,37 ± 6,87	18,38 ± 7,01	<0,001
NIHSS H48, <i>Moyenne ± SD</i>	6,54 ± 6,36	16,29 ± 6,83	<0,001
NIHSS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	4,97 ± 5,62	13,57 ± 6,65	<0,001
mRS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	2,53 ± 1,83	4,65 ± 1,19	<0,001
mRS à 3 mois, <i>Moyenne ± SD</i>	2,2 ± 1,8	4,5 ± 1,52	<0,001
mRS ≤ 2 à 3 mois, n (%)	100 (61,3)	6 (13,6)	<0,001
Mortalité, n (%)	15 (9,2)	18 (40,9)	<0,001
Etiologie : ASCOD			
Indéterminée	49 (30,1)	14 (31,8)	0,509
A1	29 (17,8)	11 (25)	
C1	76 (46,6)	20 (45,5)	
O1	5 (3,1)	0 (0)	
D1	5 (3,01)	0 (0)	

Annexe 11

Table 13a: Comparaison entre les patients avec une HICS et ceux sans HICS
Caractéristiques à l'arrivée

	No HICS N=182	HICS N=25	p-value
Caractéristiques démographiques et Cliniques			
Age, <i>Moyenne ± SD</i>	69,07 ± 14,19	71,36 ± 12,24	0,443
Sexe masculin, <i>n (%)</i>	100 (54,9)	13 (52)	0,782
mRS pré-AVC, <i>Moyenne ± SD</i>	0,3 ± 0,67	0,24 ± 0,72	0,356
Transfert d'un autre hôpital, <i>n (%)</i>	76 (41,8)	18 (72)	0,0044
Hypertension, <i>n (%)</i>	106 (58,2)	18 (72)	0,188
Diabète, <i>n (%)</i>	23 (12,6)	9 (36)	0,0062
Dyslipidémie, <i>n (%)</i>	60 (32,9)	14 (56)	0,024
Tabagisme actif, <i>n (%)</i>	42 (23,1)	6 (24)	0,918
Antécédent d'AVC ou d'AIT, <i>n (%)</i>	28 (15,4)	4 (16)	1
Coronaropathie, <i>n (%)</i>	17 (9,3)	9 (36)	<0,001
Cardiopathie Emboligène, <i>n (%)</i>	35 (19,2)	4 (16)	0,909
Prise antérieure d'AAP, <i>n (%)</i>	54 (29,7)	20 (80)	<0,001
NIHSS à l'arrivée, <i>Moyenne ± SD</i>	15,57 ± 5,87	17,76 ± 4,84	0,076
PAS, <i>Moyenne ± SD</i>	143,9 ± 26,8	153,5 ± 26,5	0,095
PAD, <i>Moyenne ± SD</i>	78,58 ± 19,63	77,6 ± 18,22	0,813
Glycémie, g/L, <i>Moyenne ± SD</i>	1,21 ± 0,29	1,51 ± 0,41	<0,001
Caractéristiques radiologiques			
ASPECT TDM, <i>Moyenne ± SD</i>	9,32 ± 1,1	9 ± 1,28	0,264
ASPECT CBV, <i>Moyenne ± SD</i>	8,53 ± 1,7	6,73 ± 2,83	0,063
ASPECT DWI, <i>Moyenne ± SD</i>	7,45 ± 1,71	6,71 ± 1,5	0,28
Site d'occlusion, <i>n (%)</i>			0,451
M1	93 (51,1)	10 (40)	
M2	27 (14,8)	5 (20)	
T carotidien	18 (9,9)	7 (28)	
Tandem ACI - ACM	28 (15,4)	3 (12)	
M2 et A2	1 (0,5)	0 (0)	
Circulation postérieure(P1,P2,AV,TB)	15 (8,2)	0 (0)	
Fazekas > 2, <i>n (%)</i>	27 (16,2)	2 (15,4)	1
Fazekas PV, <i>Moyenne ± SD</i>	1,23 ± 1,02	1,38 ± 0,96	0,605
Fazekas SB, <i>Moyenne ± SD</i>	1,17 ± 0,97	1,08 ± 0,76	0,858
MB, <i>Moyenne ± SD</i>	0,3 ± 0,63	0,46 ± 1,66	0,252
Profond	0,05 ± 0,24	0,15 ± 0,55	0,531
Lobaire	0,24 ± 0,53	0,38 ± 1,12	0,788

Annexe 12Table 13b: Comparaison entre les patients avec une HICS et ceux sans HICS
Thérapeutique, Evolution et Résultats Fonctionnels

	No HICS N=182	HICS N=25	p-value
Traitement			
Rt-PA			
Délai Début-rtPA, <i>Moyenne ± SD</i>	155,9 ± 45,1	150,2 ± 53,2	0,574
TM			
Délai Début-Ponction, <i>Moyenne ± SD</i>	257,6 ± 95,8	290,7 ± 66,2	0,04
Délai Début-Recanalisation, <i>Moyenne ± SD</i>	304,4 ± 101,9	334,58 ± 68	0,069
Nombre de passage, <i>Moyenne ± SD</i>	2,34 ± 1,71	2,4 ± 1,63	0,622
Bonne Recanalisation (TICI ≥ 2b), <i>n (%)</i>	168 (92,3)	21 (84)	0,244
Imagerie de Contrôle			
Severe RH, <i>n (%)</i>	19 (10,44)	25 (100)	<0,001
Evolution clinique et résultats fonctionnels			
Craniectomie, <i>n (%)</i>	5 (2,7)	4 (16)	0,014
NIHSS H24, <i>Moyenne ± SD</i>	9,16 ± 7,27	20,65 ± 5,91	<0,001
NIHSS H48, <i>Moyenne ± SD</i>	7,35 ± 6,85	19 ± 5,13	<0,001
NIHSS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	5,55 ± 5,97	17,31 ± 4,5	<0,001
mRS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	2,68 ± 1,83	5,21 ± 0,72	<0,001
mRS à 3 mois, <i>Moyenne ± SD</i>	2,35 ± 1,83	5,2 ± 1	<0,001
mRS ≤ 2 à 3 mois, <i>n (%)</i>	106 (58,2)	0 (0)	<0,001
Mortalité, <i>n (%)</i>	19 (10,4)	14 (56)	<0,001
Etiologie : ASCOD			
Indéterminée	51 (28,0)	12 (48)	0,532
A1	37 (20,3)	3 (12)	
C1	86 (47,3)	10 (40)	
O1	5 (2,7)	0 (0)	
D1	5 (2,7)	0 (0)	

Annexe 13

Table 15a: Comparaison entre les patients avec un mRS ≤2 et ceux avec un mRS>2, à 3 mois
Caractéristiques à l'arrivée

	mRS ≤2 N=106	mRS>2 N=101	p-value
Caractéristiques démographiques et Cliniques			
Age, Moyenne ± SD	66,04 ± 14,24	72,82 ± 12,84	<0,001
Sexe masculin, n (%)	63 (59,4)	50 (49,5)	0,152
mRS pré-AVC, Moyenne ± SD	0,15 ± 0,41	0,45 ± 0,84	0,0018
Transfert d'un autre hôpital, n (%)	39 (36,8)	55 (54,5)	0,011
Hypertension, n (%)	55 (51,9)	69 (68,3)	0,016
Diabète, n (%)	9 (8,5)	23 (22,8)	0,0045
Dyslipidémie, n (%)	33 (31,13)	41 (40,6)	0,156
Tabagisme actif, n (%)	27 (25,5)	21 (20,8)	0,425
Antécédent d'AVC ou d'AIT, n (%)	10 (9,4)	22 (21,8)	0,014
Coronaropathie, n (%)	11 (10,4)	15 (14,9)	0,332
Cardiopathie Emboligène, n (%)	16 (15,1)	23 (22,8)	0,158
Prise antérieure d'AAP, n (%)	22 (20,8)	52 (51,5)	<0,001
NIHSS à l'arrivée, Moyenne ± SD	14,22 ± 5,54	17,55 ± 5,59	<0,001
PAS, Moyenne ± SD	138,76 ± 23,78	151,83 ± 28,45	<0,001
PAD, Moyenne ± SD	77,51 ± 18,55	79,47 ± 20,35	0,47
Glycémie, g/L, Moyenne ± SD	1,16 ± 0,24	1,33 ± 0,37	<0,001
Caractéristiques radiologiques			
ASPECT TDM, Moyenne ± SD	9,49 ± 0,98	9,02 ± 1,25	0,019
ASPECT CBV, Moyenne ± SD	8,71 ± 1,41	7,79 ± 2,4	0,041
ASPECT DWI, Moyenne ± SD	7,74 ± 1,36	7 ± 1,94	0,071
Site d'occlusion, n (%)			0,002
M1	57 (53,8)	46 (45,5)	
M2	21 (19,8)	11 (10,9)	
P1	4 (3,8)	0 (0)	
P2	0 (0)	1 (1,0)	
AV	0 (0)	2 (1,9)	
TB	2 (1,9)	5 (4,95)	
T carotidien	5 (4,7)	20 (19,8)	
Tandem ACI - ACM	17 (16,0)	14 (13,9)	
Tandem TB - ACP	0 (0)	1 (1,0)	
M2 et A2	0 (0)	1 (1,0)	
Fazekas > 2, n (%)	13 (12,5)	16 (21,1)	0,123
Fazekas PV, Moyenne ± SD	1,11 ± 0,96	1,43 ± 1,05	0,031
Fazekas SB, Moyenne ± SD	0,98 ± 0,9	1,42 ± 0,97	0,002
MB, Moyenne ± SD	0,28 ± 0,57	0,36 ± 0,93	0,528

Annexe 14

Table 15b: Comparison between patients with mRS ≤2 and patients with mRS>2, at 90 days
Thérapeutique, Evolution et Résultats Fonctionnels

	mRS ≤2 N=106	mRS>2 N=101	p-value
Traitement			
Rt-PA			
Délai Début-rtPA, <i>Moyenne ± SD</i>	149,9 ± 45,58	160,7 ± 46,49	0,124
TM			
Délai Début-Ponction, <i>Moyenne ± SD</i>	246,7 ± 105,9	278,6 ± 73,8	0,022
Délai Début-Recanalisation, <i>Moyenne ± SD</i>	290,4 ± 110,7	327,9 ± 79,5	0,011
Nombre de passage, <i>Moyenne ± SD</i>	2,28 ± 1,61	2,42 ± 1,78	0,555
TICI, <i>n (%)</i>			0,301
1	0 (0)	3 (2,97)	
2a	6 (5,66)	9 (8,911)	
2b	38 (35,849)	36 (35,644)	
3	62 (58,491)	53 (52,475)	
Bonne Recanalisation (TICI ≥ 2b), <i>n (%)</i>	100 (94,34)	89 (88,119)	0,112
Imagerie de Contrôle			
ICH, <i>n (%)</i>	58 (54,7)	78 (77,2)	0,0010
RH sévère, <i>n (%)</i>	6 (5,7)	38 (37,6)	<0,001
Evolution clinique et résultats fonctionnels			
HICS, <i>n (%)</i>	0 (0)	25 (24,752)	<0,001
Craniectomie, <i>n (%)</i>	0 (0)	9 (8,911)	0,0051
NIHSS H24, <i>Moyenne ± SD</i>	5,65 ± 4,94	16,08 ± 7,21	<0,001
NIHSS H48, <i>Moyenne ± SD</i>	3,98 ± 3,88	14,01 ± 7,22	<0,001
NIHSS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	2,73 ± 3,04	11,5 ± 6,86	<0,001
mRS sortie de l'hôpital, <i>Moyenne ± SD</i>	1,58 ± 1,34	4,47 ± 1,15	<0,001
Etiologie : ASCOD			
Indéterminée	36 (33,962)	27 (26,733)	0,624
A1	18 (16,981)	22 (21,782)	
C1	47 (44,339)	49 (48,514)	
O1	4 (3,774)	1 (0,99)	
D1	2 (1,887)	3 (2,97)	

TITLE:

Intracranial hemorrhage and Functional Outcome after Endovascular treatment combined with Intravenous Thrombolysis in acute ischemic stroke patients according to Prior Antiplatelet use.

ABSTRACT:

- **Background and Purpose**—Several randomized trials showed better functional outcomes after intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT) in patients with acute ischemic stroke (AIS) but there is some uncertainty about the influence of prior antiplatelet (AP) agent use on outcomes in this population. We aimed to determinate whether prior AP use may be associated with an increased risk of symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) and influenced functional outcome in patient with AIS treated with a combined reperfusion therapy.

- **Methods**—We analyzed our prospectively compiled database of AIS patients who underwent MT with IVT pre-treatment between January 2015 and May 2017. Main outcomes were patients' functional status at 90 days and the incidence of SICH. Outcomes were compared according to the presence of prior AP use and associations were investigated using a multivariable logistic regression analysis.

- **Results**—We included 207 patients. Prior AP was documented in 74 patients (35,7%). Patients with prior AP had significantly higher rates of SICH (27% vs 4%; $p < 0,001$) and of functional dependence (modified Rankin Scale > 2) at 90 days (70% vs 37%; $p < 0,001$). Prior AP was independently associated with increased likelihood of SICH (OR 5,79; 95%CI [2,86; 12,24]; $p < 0,001$) and of functional dependence at 90 days (OR 4,06; 95%CI [1,63; 10,64]; $p < 0,005$), on multivariable analysis.

- **Conclusions**—Prior AP use in AIS patients treated with IVT and MT significantly and independently increased the risk of SICH and of functional dependence at 90 days. Further studies are warranted to confirm these results.

*L'intuition ne survient que lorsque
nous avons accumulé des connaissances
et utilisé notre raison pour les analyser.*

Antonio R. Damasio, 2003

RESUME:

- **Contexte et Objectif** - Plusieurs essais randomisés ont montré de meilleurs résultats fonctionnels après thrombolyse intraveineuse (TIV) et thrombectomie mécanique (TM) chez les patients présentant un infarctus cérébral aigu (ICA), cependant il persiste des incertitudes quant à l'influence de l'utilisation antérieure d'antiagrégants plaquettaires (AAP) dans cette population. Nous avons cherché à déterminer si l'utilisation antérieure d'AAP est associée à un risque accru d'hémorragie intracrânienne symptomatique (HICS) et si elle peut influencer sur les résultats fonctionnels des patients avec un ICA recevant un traitement par TIV et TM.
- **Matériels et Méthodes** - Nous avons analysé les données recueillies prospectivement des patients ayant présenté un ICA traité par TIV et TM entre janvier 2015 et mai 2017. Les critères de jugements principaux étaient le score de Rankin modifié (mRS) à 3 mois et l'incidence de HICS. Les résultats ont été comparés en fonction de la prise antérieure d'AAP et les associations ont été étudiées en analyse multivariée.
- **Résultats** - Nous avons inclus 207 patients et une prise antérieure d'AAP a été documentée chez 74 patients (35,7%). Les patients sous AAP avaient des taux significativement plus élevés de HICS (27% vs 4%; $p < 0,001$) et de dépendance fonctionnelle (mRS > 2) à 3 mois (70% vs 37%; $p < 0,001$). En analyse multivariée, l'utilisation antérieure d'AAP était indépendamment associée à une probabilité accrue de HICS (OR 5,79; IC95% [2,86; 12,24]; $p < 0,001$) et de dépendance fonctionnelle à 3 mois (OR 4,06; IC95% [1,63; 10,64]; $p < 0,005$).
- **Conclusions** - L'utilisation antérieure d'AAP chez les patients ayant un ICA traités par TIV et TM augmente significativement et indépendamment le risque de HICS et de dépendance fonctionnelle à 3 mois. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

DISCIPLINE :

Neurologie

MOTS-CLES :

- | | |
|---|-----------------------------|
| - Infarctus cérébral aigu | - Pronostic fonctionnel |
| - Hémorragie intracrânienne | - Thrombolyse IV |
| - Hémorragie intracrânienne symptomatique | - Thrombectomie mécanique |
| - Score de Rankin à 3 mois | - Antiagrégant plaquettaire |