



**HAL**  
open science

# Accident ischémique cérébral aigu avec déficit neurologique mineur et occlusion carotide isolée : évolution clinique selon le traitement à l'admission

Naouel Boulenoir

## ► To cite this version:

Naouel Boulenoir. Accident ischémique cérébral aigu avec déficit neurologique mineur et occlusion carotide isolée : évolution clinique selon le traitement à l'admission. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03885226

**HAL Id: dumas-03885226**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03885226v1>**

Submitted on 5 Dec 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2021**

**N°**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 20/10/2021

Par

**Naouel BOULENOIR**

**Accident ischémique cérébral aigu avec déficit neurologique mineur  
et occlusion carotide isolée : évolution clinique selon le traitement à  
l'admission**

M. le Docteur Pierre Seners

JURY

M. le Professeur David Calvet, PU-PH

Président

M. le Docteur Pierre Seners, PH

Directeur

M. le Professeur Guillaume Turc, PU-PH

Membre du jury

M. le Docteur Michael Obadia, PH

Membre du jury

## Remerciements

**À Monsieur le Professeur David CALVET,**

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

Je te remercie pour tes enseignements, ta disponibilité et ton enthousiasme.

Mon passage à Sainte Anne, malgré les débuts de la pandémie, fait partie des plus doux souvenirs de mon internat.

Ces quelques mots pour te témoigner mon profond respect.

**À Monsieur le Professeur Guillaume TURC,**

Qui m'a fait l'honneur de juger ce travail.

Tu suis l'évolution de ces travaux depuis le début, tes conseils avisés m'ont été précieux, notamment en matière de statistiques et de méthodologie, et j'espère que le résultat final sera à la hauteur de tes attentes.

Une grande partie des merveilleux souvenirs de Sainte Anne l'ont été en ta présence.

Je te prie de croire en ma plus sincère reconnaissance.

**À Monsieur le Docteur Michael OBADIA,**

Qui m'a fait le plaisir d'être juge de cette thèse, et dont l'expertise en neurovasculaire m'est primordiale dans l'appréciation de ce travail.

Merci de m'avoir permis de m'exercer à la présentation orale de cette thèse, et pour les discussions passionnantes autour de ce sujet.

**À Monsieur le Docteur Pierre SENERS,**

Qui est à l'origine de ce sujet de thèse, et m'a dirigé avec rigueur et bienveillance.

J'admire ton travail et tes compétences qui ont été une référence et un modèle pour moi.

Merci pour ton encadrement dès mes premiers pas de jeune interne et pour ta disponibilité et ta réactivité sur ces dernières semaines.

Crois en l'expression de mon entière gratitude.

### **À mon père :**

Tu m'as transmis l'amour de la médecine, le goût de la curiosité et de la rigueur.

Tu es un exemple et te rendre fier était une motivation supplémentaire à chaque étape importante de mes études.

Ma thèse t'est tout particulièrement dédiée.

### **À ma mère :**

Ton amour et ton soutien infini dans tous les domaines sont le socle de ma réussite.

Des verbes irréguliers aux fiches d'histoire, mes diplômes sont aussi les tiens.

Merci maman.

A vous deux, et au balcon vu sur mer, d'où a en partie été rédigé ce travail.

### **À mes frères :**

A Amin pour ta constance sereine et nos partages musicaux, à d'autres voyages ensemble.

A Samy pour l'évolution de nos relations, des jeux d'enfants aux conseils avisés.

A Mehdi pour ta bonhomie et ton élan, et pour l'homme que tu deviens.

### **À ma mamie :**

Pour le goût de la lecture, et tous les souvenirs d'enfance que toi et **papy** avez créé pour **Johanna** et moi, de voyages en camping-car en repas festifs.

Au reste de la famille en France et en Algérie, merci pour tout.

**A Johanna** et aux orCHIdées.

**À Louise**, pour l'évidence de notre amitié, ton soutien sans failles, ta compréhension, ton entêtement. Aux staycations, aux voyages mal préparés ou qui n'ont jamais eu lieu, à nos maisons secondaires et au bleu Majorelle.

À **Caroline** les bons plans, toujours partante. J'ai adoré suivre ton pas décidé toutes ces années.

À **Ophélie** parce que 1) je t'admire et 2) les ECN 2018 ont été trustées par deux impostures fans de Koh-Lanta.

À **Gaby, Christophe, Paul et Floryan**, le reste des fiftys, pour toutes ces expériences extraordinaires et anodines qui ont jalonnées ces années à vos côtés et le plaisir de vous retrouver à chaque fois. Mais aussi à **Béa**, à **Nina**, à **Hugo**, à **Marc**, à **Adrien** et à **Célia** qui ne sont jamais très loin.

À **Sarah** pour cette première année de médecine et puis les autres. Nari !

À tous mes co-internes, et particulièrement :

À **Éloïse** parce que tu es simplement devenue bien plus que ça.

À **Margaux, Julie et Cédric**, pour votre bonne humeur et vos conseils, et parce que cette thèse a été (ré)écrite aux dépens de notre week-end prévu de longue date.

À **Fanny, Coralie, Alexis et Lina** et aux longs trajets en voiture.

À ceux que je n'ai pas cités,

# Table des matières

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>PUBLICATIONS LIEES AU TRAVAIL DE THESE :.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>I- ACCIDENTS ISCHEMIQUES CEREBRAUX : DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>12</b>
1- DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE :.....	12
2- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFARCTUS CEREBRAL : LE CONCEPT DE PENOMBRE ISCHEMIQUE .....	12
3- PROGRESSION VARIABLE DE LA PENOMBRE VERS L'INFARCTUS : LE CONCEPT DE COLLATERALITE .....	13
4- ESTIMATION DE LA VIABILITE PARENCHYMATEUSE EN PRATIQUE : L'APPORT DE L'IMAGERIE CEREBRALE .....	15
a- Faire le diagnostic positif d'AIC et identifier la taille du volume infarci .....	15
b- Évaluer la persistance du volume hypoperfusé pénombrial récupérable .....	16
c- Identifier le site de l'occlusion .....	18
d- Évaluer la qualité du réseau artériel collatéral.....	19
<b>II- PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES AIC EN PHASE AIGUE .....</b>	<b>21</b>
1- PRISE EN CHARGE EN UNITE NEUROVASCULAIRE (UNV) : .....	21
2- RECANALISATION ARTERIELLE ET PRESERVATION DE LA ZONE DE PENOMBRE : MOYENS DISPONIBLES .....	22
a- La thrombolyse intraveineuse (TIV) :.....	22
b- La thrombectomie mécanique (TM):.....	23
c- Recommandations actuelles de prise en charge des AIC en phase aiguë.....	24
3- THERAPIE MEDICAMENTEUSE CHEZ LES PATIENTS NON ELIGIBLES A UN TRAITEMENT DE REVASCULARISATION : .....	24
<b>III- COMMENT PRENDRE EN CHARGE LES AIC MINEURS ? .....</b>	<b>26</b>
1- AIC MINEUR : QUELS SONT LES ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE ? .....	26
a- Améliorer l'état clinique .....	26
b- Prévenir la dégradation neurologique précoce (DNP), associée à la présence d'une occlusion proximale .....	27
c- Indications actuelles de prise en charge des AIC mineurs en phase aiguë : .....	28
2- LE CAS PARTICULIER DES AIC MINEURS LIES A UNE OCCLUSION CAROTIDIENNE ISOLEE.....	29
a- Un évènement peu fréquent, d'étiologie multiple.....	29
b- Une évolution péjorative en phase aiguë malgré traitement :.....	30
c- Comment expliquer et prévenir la DNP dans cette population : objectif et hypothèses de travail	
31	
<b>PREMIERE PARTIE : DETERIORATION NEUROLOGIQUE PRECOCE APRES THROMBOLYSE-IV POUR UN ACCIDENT ISCHEMIQUE MINEUR AVEC OCCLUSION CAROTIDIENNE ISOLEE.....</b>	<b>32</b>
<b>OBJECTIF :.....</b>	<b>33</b>
<b>DETERMINER L'INCIDENCE, LES FACTEURS PREDICTIFS ET LES MECANISMES DE LA DEGRADATION NEUROLOGIQUE PRECOCE (DNP) POST-THROMBOLYSE DANS UN ECHANTILLON DE PATIENTS AYANT PRESENTE UN ACCIDENT ISCHEMIQUE CEREBRAL MINEUR AVEC UNE OCCLUSION ISOLEE DE L'ARTERE CAROTIDE INTERNE (OIACI). .....</b>	<b>33</b>
<b>METHODES :.....</b>	<b>33</b>
1- DONNEES CLINIQUES :.....	34
2- DONNEES RADIOLOGIQUES :.....	34
3- DEFINITION ET CLASSIFICATION DE LA DNP : .....	35
4- ANALYSES STATISTIQUES : .....	36
<b>RESULTATS :.....</b>	<b>36</b>

1-	ÉTUDE DE LA POPULATION :	36
2-	INCIDENCE ET CARACTERISTIQUES DE LA DNP :	37
3-	VARIABLES PRE-TIV ASSOCIEES A LA DNP :	37
4-	VARIABLES POST-TIV ASSOCIEES A LA DNP :	38
5-	MECANISMES PRESUMES DE DNP :	40
6-	ÉVOLUTION SELON REALISATION D'UNE THROMBECTOMIE DE SAUVETAGE :	45
	<b>CONCLUSION :</b>	<b>45</b>

**DEUXIEME PARTIE : AIC MINEUR ET OCCLUSION CAROTIDIENNE ISOLEE, EVOLUTION SELON TRAITEMENT REÇU A L'ADMISSION ..... 46**

	<b>OBJECTIF :</b>	<b>47</b>
	<b>METHODES :</b>	<b>47</b>
1-	DONNEES CLINIQUES :	47
2-	DONNEES RADIOLOGIQUES :	48
3-	DEFINITION DES DNP <sub>24</sub> ET DNP <sub>7j</sub> :	48
4-	ANALYSES STATISTIQUES :	49
	<b>RESULTATS :</b>	<b>49</b>
1-	ÉTUDE DE LA POPULATION :	49
2-	INCIDENCE ET CARACTERISTIQUES D'UNE DNP <sub>24</sub> :	52
3-	INCIDENCE ET CARACTERISTIQUES D'UNE DNP <sub>7j</sub> :	55
4-	INTENSITE ET PRONOSTIC DE LA DNP :	57
5-	PRONOSTIC FONCTIONNEL A 3 MOIS :	57
	<b>CONCLUSION :</b>	<b>57</b>

**TROISIEME PARTIE : SYNTHESE ET PERSPECTIVES ..... 58**

<b>I-</b>	<b>INCIDENCE ET MECANISMES DE LA DNP APRES TIV : UN ROLE DELETERE DE LA TIV EN PHASE AIGUË ?</b>	<b>58</b>
1-	INCIDENCE DE LA DNP ET IMPACT PRONOSTIC :	58
2-	FACTEURS PREDICTIFS DE LA DNP :	59
3-	MECANISMES DE LA DNP :	59
4-	HYPOTHESE AVANCEE : UN ROLE DELETERE DE LA TIV ?	60
<b>II-</b>	<b>LA DNP PEUT-ELLE ETRE PREVENUE EN EVITANT LA TIV EN PHASE AIGUË ?</b>	<b>61</b>
	INCIDENCE ET MECANISMES DE LA DNP SELON LE TRAITEMENT A L'ADMISSION :	61
<b>III-</b>	<b>LIMITES</b>	<b>62</b>
<b>IV-</b>	<b>IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES A L'AVENIR : QUELLE PRISE EN CHARGE DES OIACI ?</b>	<b>65</b>
1-	LIEU DE PRISE EN CHARGE ET DISCUSSION AUTOUR DES INDICATIONS DE TIV :	65
2-	TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE SEUL : PRIVILEGIER LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT ?	67
3-	TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE EN ASSOCIATION AVEC LA TIV :	68
4-	ORIENTATION DIRECTE VERS UNE PROCEDURE DE TM :	68
5-	VERS DES ESSAIS RANDOMISES ?	68

**CONCLUSION..... 70**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 71**



## Abréviations

**AVC** : accidents vasculaires cérébraux

**AIC** : accident ischémique cérébral

**DSC** : débit sanguin cérébral

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**TDM** : tomodensitométrie

**DWI** : « Diffusion-weighted magnetic resonance imaging » : séquence de diffusion

**PWI** : « Perfusion-weighted magnetic resonance imaging » : séquence de diffusion

**UNV** : unité neurovasculaire

**TIV** : thrombolyse intra-veineuse

**mRS** : modified Rankin scale

**NST** : nombre de sujets à traiter

**sICH** : symptomatic intracranial hemorrhage

**DNP** : dégradation neurologique précoce

**ACI** : artère carotide interne

**oiACI** : occlusion isolée de l'artère carotide interne oiACI

**M1** : première portion de l'artère sylvienne moyenne

**M2** : deuxième portion de l'artère sylvienne moyenne

**ACA** : artère communicante antérieure

## Publications liées au travail de thèse :

### Travail publié :

1. *Early neurological deterioration following thrombolysis for minor stroke with isolated internal carotid artery occlusion*  
N. Boulenoir , G. Turc , H. Henon , N. Laksiri , F. Mounier-Vehier , I. Girard Buttaz , D.-L. Duong , J. Papassin , M. Yger , A. Triquenot , A. Lyoubi , A. Ter Schiphorst , C. Denier , J.-C. Baron , and P. Seners the MINOR-STROKE Collaborators, European Journal of Neurology, 21 September 2020, <https://doi.org/10.1111/ene.14541>

### Travail en cours de rédaction :

2. *Minor stroke with isolated internal carotid artery occlusion*  
Naouel Boulenoir,MD; Guillaume Turc,MD-PhD; Adrien Ter Schiphorst, MD-MSc; Davide Strambo, MD; Mirjam Heldner, MD; Nadia Laksiri,MD; Isabelle Girard-Buttaz, MD; Jérémie Papassin,MD; Igor Sibon, MD-PhD; Nicolas Chausson, MD; Patrick Michel, MD-PhD; Charlotte Rosso, MD-PhD; Frédéric Bourdain, MD; Chantal Lamy, MD; David Weisenburger, MD; Pierre Agius, MD; Marion Yger,MD; Michael Obadia, MD; Denis Sablot, MD; Nicolas Legris, MD; Caroline Arquizan, MD; Jean-Claude Baron, MD-ScD; Pierre Seners, MD-PhD; on behalf of the ISOCAR and MINOR-STROKE collaborators.



# Introduction

## I- Accidents ischémiques cérébraux : définition et physiopathologie

### 1- Définition et épidémiologie :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal, à la suite d'une atteinte vasculaire cérébrale artérielle ou veineuse, ischémique ou hémorragique, confirmée à l'imagerie cérébrale.

Les accidents ischémiques cérébraux (AIC), sur lesquels nous allons porter notre attention, représentent 80 à 85% des AVC <sup>(1)</sup>, et constituent un enjeu majeur de santé publique.

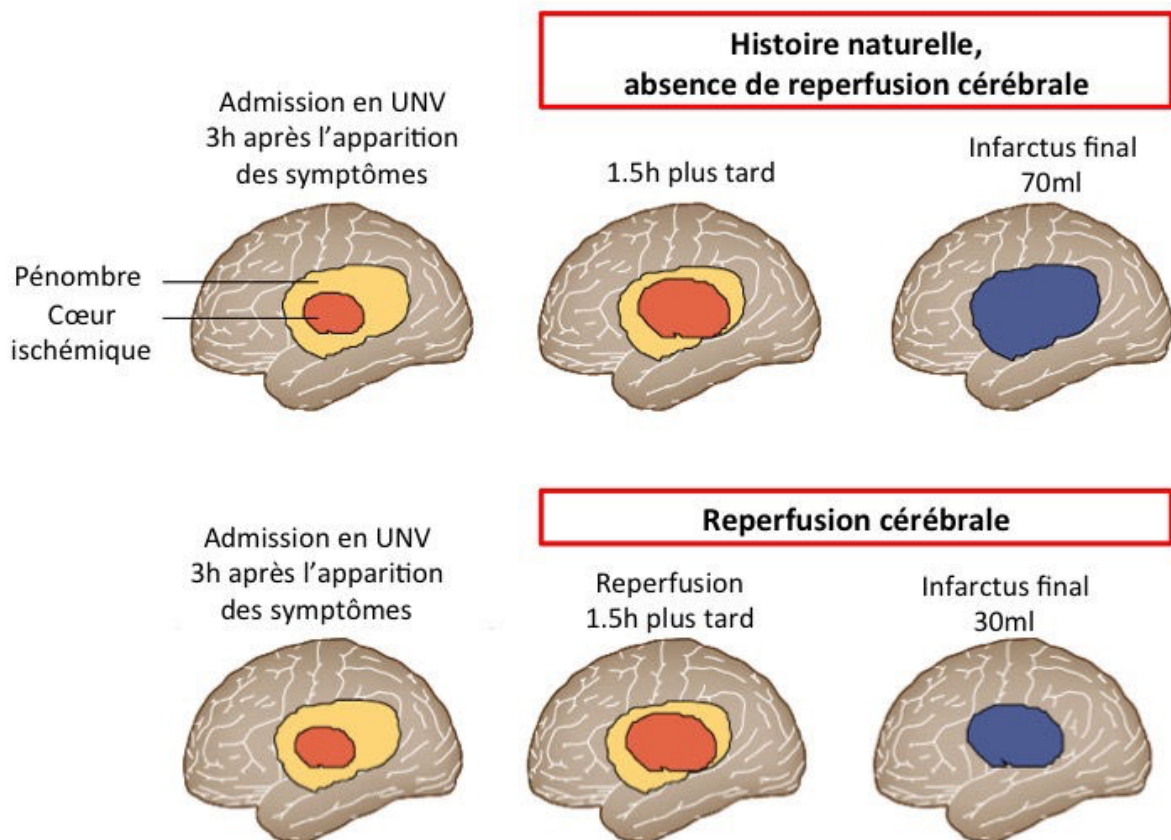
Il s'agit en effet d'une pathologie fréquente, touchant chaque année en France plus de 120 000 nouvelles personnes <sup>(2)</sup> et grave, à la fois en termes de morbi-mortalité, représentant la première cause de mortalité chez la femme en Europe, la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer ; et en termes d'impact socio-économique, fortement lié à l'importance des séquelles neurologiques <sup>(3)</sup>.

### 2- Physiopathologie de l'infarctus cérébral : le concept de pénombre ischémique

Les AIC résultent de l'hypoperfusion profonde et prolongée d'un territoire artériel cérébral, due le plus souvent à l'occlusion soudaine d'une artère à destinée encéphalique par un thrombus.

Au cours des premières heures suivant l'occlusion artérielle, le tissu ischémique peut être séparé en deux compartiments : 1) une zone centrale d'*infarctus cérébral* proprement dit (cœur nécrotique), irréversiblement lésée, et cliniquement symptomatique, et 2) une zone dite de *pénombre ischémique*, sévèrement hypoperfusée et cliniquement symptomatique, siège d'une dysfonction cellulaire, de dépolarisations anormales, d'une acidose, d'une inflammation, et pouvant évoluer en quelques heures, soit vers la survie tissulaire et la récupération des fonctions cellulaires, entraînant une amélioration neurologique, soit vers la nécrose irréversible, entraînant un déficit neurologique persistant, selon l'existence ou non d'une reperfusion précoce (**Figure 1**). <sup>(4) (5)</sup>

**Figure 1** : Schéma illustrant l'évolution du cœur ischemique et de la pénombre ischemique selon la survenue ou non d'une reperfusion cérébrale, d'après Baron *et al.*<sup>(6)</sup>



Le rationnel de la prise en charge thérapeutique à la phase aiguë d'un AIC repose sur ces données physiopathologiques et consiste à limiter la progression de la pénombre ischemique vers la nécrose en restaurant le débit sanguin cérébral le plus rapidement possible.

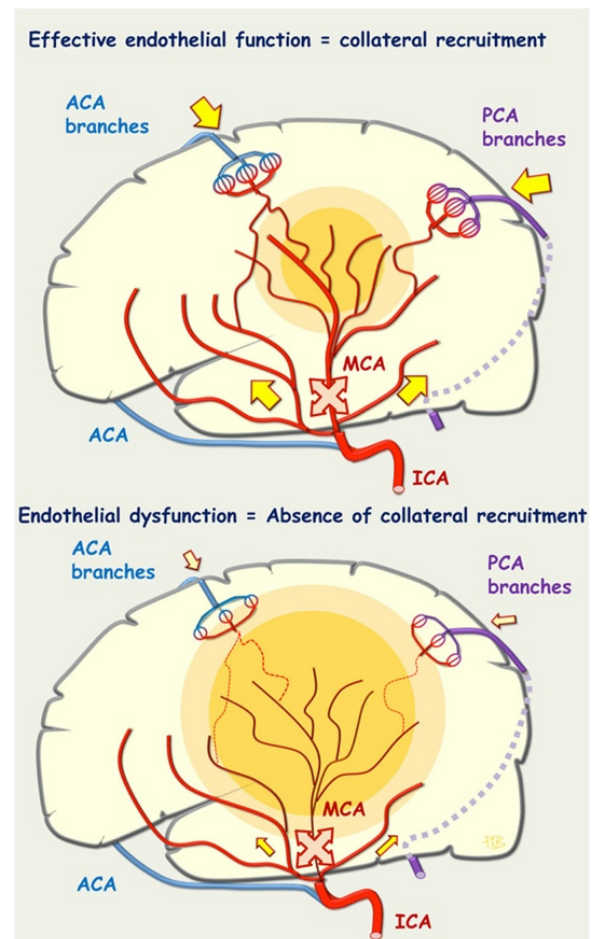
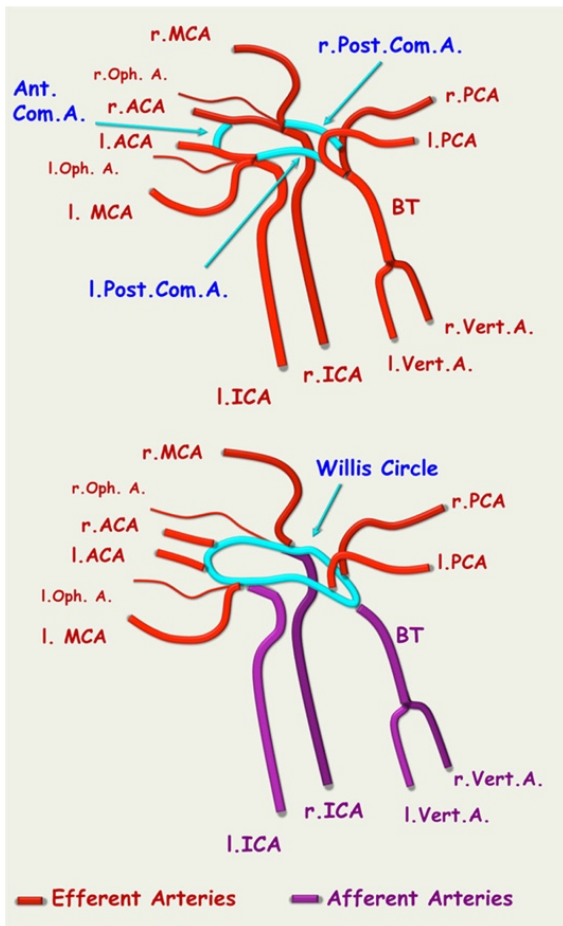
### 3- Progression variable de la pénombre vers l'infarctus : le concept de collatéralité

Bien que la majorité de la conversion du tissu pénombrial vers l'infarctissement définitif se produise au cours des premières heures suivant l'occlusion artérielle, la vitesse de conversion est très variable d'un individu à l'autre et peut-être ralentie chez certains patients, dits « progressseurs lents », en fonction notamment de la qualité de leur réseau artériel collatéral.<sup>(7)</sup> Celui-ci consiste, après une diminution du débit sanguin cérébral, en la mise en place d'une adaptation vasculaire spontanée avec une redistribution du flux sanguin à travers le polygone de Willis, lors d'une occlusion proximale cervicale (voir **figure 2**), et/ou anastomotique leptoméningé, lors d'une occlusion plus distale intracrânienne (voir **figure 3**).

**Figure 2.** Polygone de Willis. **Haut** : représentation anatomique, **Bas** : représentation fonctionnelle, d'après Bonnin et al.

*Violet* : artères afférentes au polygone de Willis, *rouge* : artères efférentes

*ACA* : artère cérébrale antérieure, *BT* : tronc basilaire, *ICA* : artère carotide interne *l.* : gauche, *r.* : droite, *MCA* : artère cérébrale moyenne, *Oph.A.* : artère ophtalmique *PCA* : artère cérébrale postérieure, *Post.Com.A* : artère communicante postérieure, *Vert.A* : artère vertébrale



**Figure 3.** Le recrutement du réseau collatéral après occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCA) empêche l'extension de l'infarctus cérébral. **Haut** : réseau collatéral efficace, « progressif lent » ; **Bas** : réseau collatéral inefficace, « progressif rapide » d'après Bonnin et al.

De cette façon, et nous y reviendront, une occlusion unilatérale de la carotide interne peut rester pauci-symptomatique par adaptation hémodynamique et suppléance à travers le polygone de Willis<sup>(8)</sup>. A contrario, une occlusion d'une branche en aval du polygone de Willis, prenant pourtant théoriquement en charge un territoire moins important, peut entraîner un déficit plus sévère si le réseau collatéral leptoméningé n'est pas de bonne qualité.

Les patients présentant une bonne collatéralité artérielle, et notamment leptoméningée, dont la zone de pénombre progresse plus lentement vers l'infarctissement, pourraient également bénéficier plus tardivement d'une prise en charge de revascularisation.

Dans cette volonté d'adapter la décision thérapeutique en fonction de « l'horloge tissulaire » plutôt qu'en fonction du site d'occlusion ou du délai de survenue des symptômes, l'imagerie cérébrale, notamment par imagerie par résonance magnétique (IRM), a été d'un apport considérable.

#### **4- Estimation de la viabilité parenchymateuse en pratique : l'apport de l'imagerie cérébrale**

##### **a- Faire le diagnostic positif d'AIC et identifier la taille du volume infarcté**

La phase aiguë d'un AIC s'accompagne d'une augmentation précoce de la teneur en eau des tissus infarctés résultant d'une atteinte œdémateuse ionique et vasogénique<sup>(9)</sup>.

En utilisant la tomodensitométrie (TDM), méthode d'imagerie la plus répandue dans le monde, cet œdème peut être identifié précocement par la perte de la différenciation de densité naturelle entre la substance grise et la substance blanche cérébrale sur un scanner cérébral non injecté. Visualiser cette dédifférenciation nécessite un œil expert, qui peut être mis en défaut lorsque l'infarctus est de petite taille. L'identification du cœur ischémique peut alors être sensibilisée par un scanner injecté, la TDM de perfusion, recherchant une réduction du débit (CBF : « cerebral blood flow ») ou du volume de perfusion cérébrale (CBV : « cerebral blood volume »). On considère qu'une réduction de CBF < 30% correspond au territoire infarcté (**figure 5**)<sup>(10)</sup>.

Ces modifications ischémiques sont également responsables d'une modification de la liberté de diffusion naturelle des molécules d'eau, dont la réduction au sein de cette réaction œdémateuse peut être visualisée en IRM par un hypersignal sur la séquence dite de diffusion (DWI), plus sensible que la TDM (**figure 4**) <sup>(11)</sup>.

En phase aiguë, l'imagerie cérébrale permet donc d'identifier précocement le cœur nécrotique, par un hypersignal DWI en IRM ou une dédifférenciation substance blanche-grise en TDM, associée à une réduction du débit de la perfusion cérébrale (CBF < 30%).

Pour estimer ce volume définitivement nécrotique, qui ne bénéficiera pas d'une procédure de recanalisation, le radiologue applique ensuite le score ASPECTS (voir **annexe 1**) qui consiste à diviser le territoire de l'artère cérébrale moyenne en 10 régions réparties sur 2 coupes passant par les noyaux gris centraux et les centres ovales. Un score de 10 signifie qu'aucun territoire n'est touché alors qu'un score de 0 indique une atteinte ischémique de toutes les régions. Un score < 5 est habituellement une contre-indication à une prise en charge de désobstruction. Le score Aspects étant imprécis, la tendance aujourd'hui est de mesurer précisément et rapidement le volume de l'infarctus grâce à des logiciels de quantification semi-automatique. Un volume d'infarctus > 70 ml <sup>(12)</sup> ou 50 mL <sup>(13)</sup> selon les études est classiquement une contre-indication à une procédure de recanalisation.

#### **b- Évaluer la persistance du volume hypoperfusé pénombrial récupérable**

L'approche de la pénombre est multiparamétrique et est estimée par la différence ou le *mismatch* entre le volume cérébral infarci défini précédemment et le volume cérébral simplement hypoperfusé : un volume d'hypoperfusion important avec un faible volume nécrotique témoigne de la persistance d'un territoire cérébral viable pouvant être sauvé par une stratégie de revascularisation.

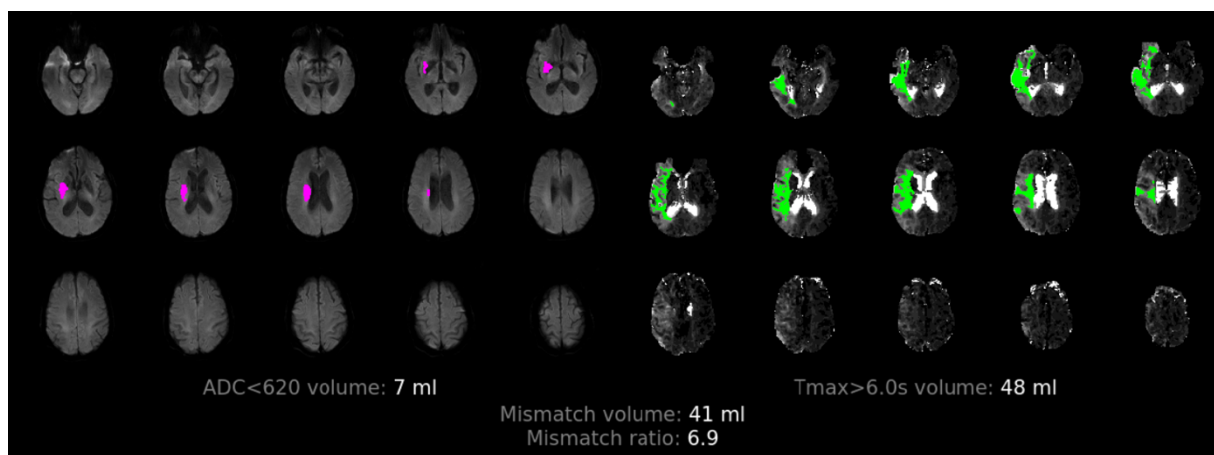
L'identification et le calcul du volume du territoire hypoperfusé est assurée par l'imagerie de perfusion, qui consiste schématiquement à estimer le temps de passage d'un bolus de produit de contraste au sein du parenchyme cérébral, par un paramètre appelé Tmax. On considère que le territoire pénombrial correspond au volume parenchymateux présentant un Tmax > 6 secondes <sup>(14)</sup>.



En IRM, on considère généralement que l'ischémie irréversible correspond aux anomalies visibles en diffusion (DWI) et que la zone d'ischémie réversible, ou pénombraie, correspond au volume cérébral normal en diffusion mais anormal en séquence de perfusion (PWI) : c'est le « *mismatch diffusion-perfusion* » (voir **figure 4**).

Les patients présentant un mismatch tel que volume PWI ( $T_{max} > 6s$ ) / volume DWI  $> 1,2$  <sup>(12)</sup> ou  $1,8$  <sup>(15)</sup> selon les études, correspondent aux patients cibles, qui seraient les plus à même de bénéficier d'une stratégie de recanalisation.

**Figure 4.** Séquences de diffusion (à gauche) et de perfusion (à droite) réalisées chez un patient présentant une occlusion sylvienne droite.

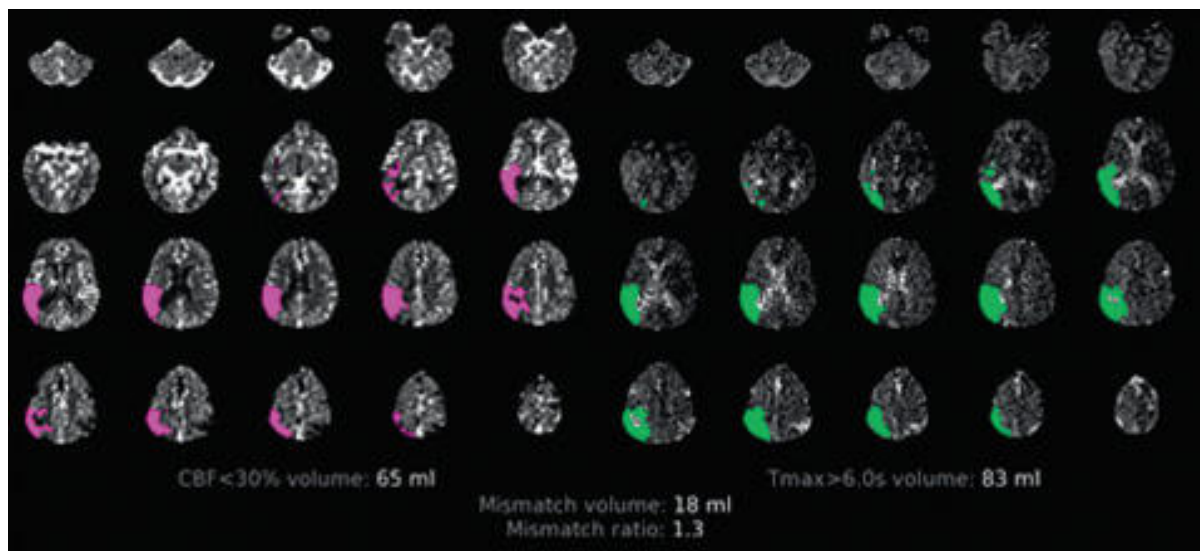


*On observe une discordance significative entre le volume de tissu à risque et symptomatique pouvant encore potentiellement être sauvé (pénombre) estimé par le  $T_{max} > 6s$  à droite, et le volume de tissu cérébral considéré comme déjà infarcté à gauche. Ce patient bénéficierait probablement d'une stratégie de revascularisation.*

L'estimation du mismatch est également validée en TDM de perfusion, sur le même principe, par l'existence d'un mismatch  $CBF < 30\%$  /  $T_{max} > 6s$  (voir **figure 5**).

Toutefois, les logiciels de traitement des données de perfusion, permettant de calculer automatiquement les différents taux de mismatch en IRM ou TDM sont onéreux, peu disponibles et de réalisation longue dans un contexte d'urgence. Une autre approche en pratique consiste à estimer le « *mismatch radio-clinique* », c'est-à-dire à comparer les symptômes présentés par le patient (correspondant à l'ensemble du territoire hypoperfusé) et le volume effectivement infarcté en diffusion.

**Figure 5.** Évaluation tomodensitométrique du mismatch chez un patient présentant une occlusion sylvienne droite.



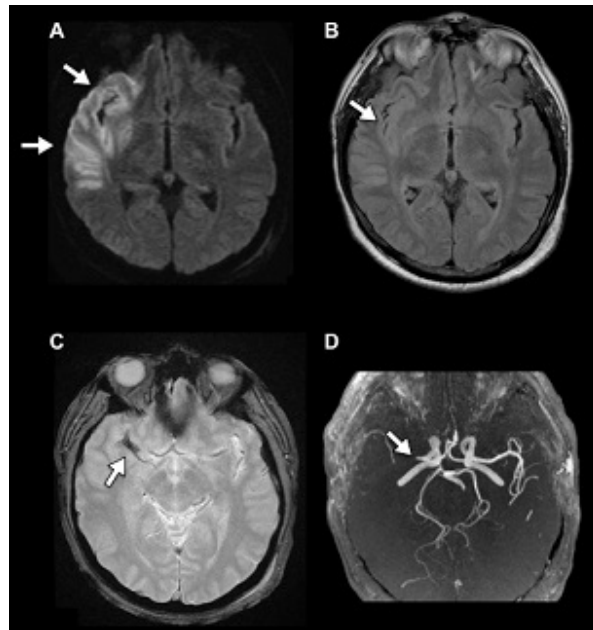
*On n'observe pas de discordance significative entre le volume de tissu cérébral considéré comme déjà infarcté (CBF < 30% à gauche) et le volume de tissu à risque potentiellement réversible (pénombre, à droite). Le rapport entre les deux volumes est < 1,8. Il n'y a donc pas de mismatch et le volume du cœur ischémique mesuré par le CT de perfusion est important, ce patient correspond donc à un profil « malin » peut susceptible d'être amélioré cliniquement par une stratégie de revascularisation.*

### **c- Identifier le site de l'occlusion**

Le thrombus peut parfois être visualisé sur la TDM sans injection par une hyperdensité spontanée au sein d'une artère. L'angioscanner, injecté, permet de confirmer la localisation exacte du thrombus, par une image d'arrêt brutale du flux dans une artère intracrânienne. Il permet également de rechercher la présence d'une sténose cervicale.

La visualisation du thrombus en IRM repose sur les séquences de susceptibilité magnétique (comme la séquence T2\* ou la séquence SWI), qui sont sensibles aux produits de dégradation de l'hémoglobine et peuvent montrer un hyposignal linéaire intra-artériel en regard du thrombus. L'exploration des vaisseaux repose sur l'angio-IRM en temps de vol (TOF, « time-of-flight »), non injectée, qui évalue la qualité du flux intracrânien au niveau du polygone de Willis, et l'angio-IRM, injectée, qui permet de également de disposer d'une imagerie artérielle cervicale (voir **figure 6**).

**Figure 6.** Protocole IRM comprenant les séquences diffusion (A), Flair (B), T2\* (C) et ARM TOF (D).



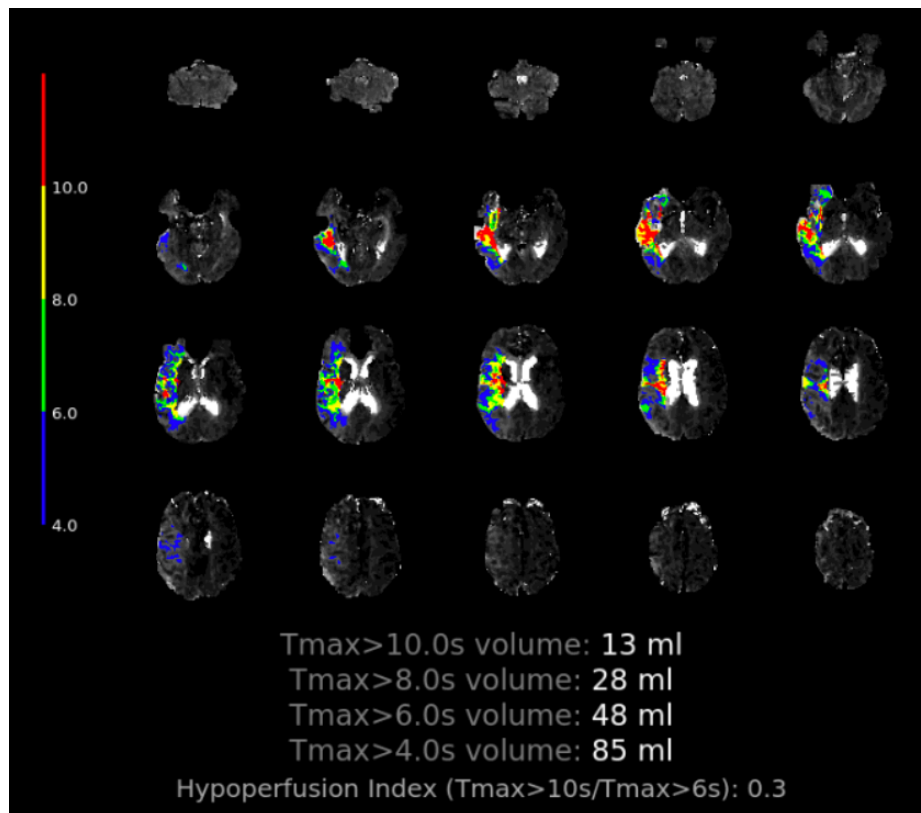
*La séquence de diffusion montre une ischémie étendue dans le territoire sylvien droit (A, flèches). Cette lésion n'apparaît pas encore visible sur la séquence FLAIR qui montre par ailleurs des hypersignaux vasculaires dans la vallée sylvienne droite (B, flèche), témoignant de la mise en jeu d'une collatéralité. La séquence T2\* permet d'identifier l'étendue du thrombus artériel qui intéresse ici le segment M1 et la bifurcation sylvienne à droite (C, flèche). L'ARM TOF confirme l'occlusion artérielle complète du segment M1 droit.*

#### **d- Évaluer la qualité du réseau artériel collatéral**

La vitesse d'infarcissement dépend principalement de la qualité du réseau artériel collatéral (cf paragraphe 3-).

Celui-ci peut être évalué de manière directe sur un angioscanner dynamique, ou de manière indirecte à l'aide d'une séquence de perfusion (IRM ou TDM) en évaluant la sévérité de l'hypoperfusion cérébrale. Le HIR, « hypoperfusion intensity ratio »<sup>(16)</sup>, qui rapporte la proportion de tissu cérébral très sévèrement hypoperfusé ( $T_{max} > 10$  s) parmi le tissu cérébral sévèrement hypoperfusé, a été montré comme fortement corrélé à la collatéralité leptoméningée évaluée en artériographie, un ratio faible ( $< 0,4$ ) correspondant à de bonnes collatérales<sup>(17)</sup> (voir **figure 7**).

**Figure 7.** Calcul du HIR chez le patient de la **figure 4**, présentant une occlusion sylvienne droite.



*La proportion de tissu cérébral très sévèrement hypoperfusé (volume Tmax > 10s, en rouge) parmi le tissu sévèrement hypoperfusé (Tmax > 6s, en vert) est faible (ratio Tmax > 10s/ Tmax > 6s = 0,3=HIR) marqueur indirect d'une bonne collatéralité méningée.*

## II- Principes de prise en charge actuelle des AIC en phase aiguë

### 1- Prise en charge en unité neurovasculaire (UNV) :

La prise en charge curative des AIC, dans l'optique d'obtenir une récupération ou du moins une absence de poursuite de la dégradation neurologique clinique, implique la mise en place d'une filière de prise en charge aiguë.

En France, la filière coordonnée de prise en charge des AVC repose sur les Unités Neuro-Vasculaires (UNV), des unités spécialisées dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce des AVC. Elles sont constituées d'un secteur de soins intensifs pour la phase aiguë (administration des traitements de revascularisation, surveillance rapprochée, maintien des constantes vitales et début de la rééducation) et d'un secteur consacré aux AVC dits subaigus (prise en charge instantanée des patients hors soins intensifs, suites thérapeutiques après passage en secteur intensif et mise en route du projet médico-social adapté au patient). Le personnel médical et paramédical réunissant infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues et assistantes sociales est formé à la prise en charge spécifique des AVC et travaille ensemble de façon coordonnée.

Ces structures offrent une permanence des soins, et assurent une coopération avec les services d'urgence et de régulation en amont, avec les spécialités impliquées dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique (neuroradiologie, neurochirurgie, cardiologie...) et avec les structures de soins de suite en aval.

Au cours du diagnostic et de la surveillance en UNV, le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score), détaillé en **Annexe 2**, constitue le gold standard de l'évaluation clinique de l'état neurologique des patients victimes d'un AIC. Il existe en effet une corrélation entre le score NIHSS obtenu et le volume de tissu cérébral infarci, et il permet également d'établir un pronostic vital et fonctionnel<sup>(18)</sup>.

Les bénéfices thérapeutiques attachés aux UNV sont désormais clairement établis<sup>(19)</sup> <sup>(20)</sup> : l'hospitalisation d'un patient dans une UNV, par rapport à une structure médicale classique, s'accompagne d'une diminution relative du risque de décès ou d'invalidité de 20%. La réduction absolue du risque est de 5,6 % ce qui correspond à un décès ou un handicap grave évité pour chaque groupe de 18 patients pris en charge dans une UNV ou 120 décès ou

handicaps graves évités pour 1 million d'habitants, indépendamment de l'âge, du sexe, de la gravité initiale, du type d'AVC, de sa cause avec un gain médico- économique réel.

## **2- Recanalisation artérielle et préservation de la zone de pénombre : moyens disponibles**

Il existe actuellement deux thérapeutiques efficaces à la phase aiguë de l'AIC visant à obtenir la recanalisation artérielle et par extension la restauration du débit sanguin cérébral.

### **a- La thrombolyse intraveineuse (TIV) :**

La TIV par l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rtPA ou alteplase, à la dose 0.9mg/kg), est un traitement pharmacologique visant à dissoudre le thrombus, en permettant l'activation du plasminogène en plasmine, une enzyme protéolytique très puissante capable de dégrader la fibrine contenue dans le thrombus. La thrombolyse par rtPA a pour avantage d'être largement et rapidement disponible, pouvant être administrée dans toutes les UNV, mais également dans certains services d'urgences dotés de télémédecine ou de personnels formés à la thrombolyse.

Utilisée depuis 1996, la TIV a fait preuve de son efficacité en termes de pronostic fonctionnel, évalué par l'échelle de Rankin à 3 mois (modified Rankin Scale [mRS], **annexe 3**), dans un délai de 4,5 heures après l'AIC. Deux essais thérapeutiques contre placebo ont en effet démontré que la TIV permet une augmentation significative de la proportion de patients présentant un excellent pronostic fonctionnel à 3 mois ( $mRS \leq 1$ ): l'étude NINDS, au sein de la fenêtre thérapeutique 0-3h <sup>(21)</sup> ; et l'étude ECASS-3, au sein de la fenêtre 3h-4h30 <sup>(22)</sup>. En 2014, une méta-analyse a par ailleurs confirmé que le bénéfice de la TIV diminue considérablement au fil des premières heures <sup>(23)</sup>, ce qui est concordant avec l'hypothèse d'une diminution rapide du volume de tissu pénombrial.

Malheureusement, bien que la TIV ait révolutionné la prise en charge des AIC aigus, ce traitement reste imparfait, car la proportion de patients thrombolysés présentant un bon pronostic fonctionnel à 3 mois (score  $mRS \leq 2$ , correspondant à une autonomie pour la vie quotidienne) n'est que de 50 à 55% <sup>(24)</sup>.

Deux principaux facteurs sont à même d'expliquer cette tendance.

Premièrement, la TIV augmente significativement le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique (« symptomatic intracranial hemorrhage », sICH) par rapport à l'aspirine ou au placebo <sup>(25)</sup>, avec une incidence variant de 2 à 7% selon les définitions utilisées, et dont la survenue est un prédicteur indépendant de mRS>2 à 3 mois <sup>(26)</sup>. La survenue d'une transformation hémorragique après traitement par TIV est par ailleurs favorisée par la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'œdème cérébral, et corrélée au volume de nécrose <sup>(27)</sup>.

Deuxièmement, une recanalisation absente ou trop tardive ne permettrait pas la reperfusion du tissu pénombrial. Il a en effet été montré que l'incidence de la recanalisation artérielle précoce suivant la TIV, soit dans les 3 premières heures, n'est que de 20% et dépend du site de l'occlusion et de la taille du thrombus, l'incidence de la recanalisation étant d'autant plus faible que le thrombus est proximal - respectivement 1%, 14%, 30% et 34% en cas d'occlusion termino-carotide, M1 proximal, M1 distal et M2 <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>- ; et de grande taille. <sup>(30)</sup>

#### **b- La thrombectomie mécanique (TM):**

Cette recanalisation d'artères proximales a grandement été facilitée, depuis 2015, par l'avènement de la thrombectomie mécanique, consistant au retrait mécanique du thrombus par voie endovasculaire lorsque celui-ci est accessible. Réalisée dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes (associée à une thrombolyse intraveineuse préalable si indiquée : « bridging thérapie »), la TM a fait la preuve de sa nette supériorité dans cette indication en termes de recanalisation (environ 80%)<sup>(31)</sup> et de pronostic fonctionnel en comparaison au traitement médical seul <sup>(32)</sup>(incluant la thrombolyse intraveineuse si indiquée).

Les complications per-procédurales de la TM sont elles aussi nombreuses pouvant comporter une rupture vasculaire associée à une hémorragie sous-arachnoïdienne, une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne au passage du matériel, un vasospasme, une embolie à distance du thrombus initial, et des complications au point de ponction (hématome au point de ponction, faux anévrisme, occlusion artérielle)<sup>(33)</sup>.

La fréquence des complications liées aux procédures de TM toute sorte confondue est bien estimée dans la population de patients présentant des AIC modérés à sévères, la population bénéficiant du plus haut niveau de preuves en faveur d'une indication à la TM, et s'élèverait à 13,1% (32,5% de nouvelle embolie à distance, 25,7% de vasospasme, 19,9% de dissection cervicale, 8,4% de perforation vasculaire, et 13,6 % de complication non classées) <sup>(34)</sup>.

### **c- Recommandations actuelles de prise en charge des AIC en phase aigue**

En l'absence d'occlusion proximale, seule la thrombolyse intraveineuse par rtPA 0.9mg/kg est recommandée en l'absence de contre-indication, si l'apparition des symptômes est inférieure à 4h30 ou en fonction des données de l'imagerie cérébrale si horaire inconnu ou AVC du réveil (mismatch diffusion-Flair), ou jusqu'à 9h<sup>9</sup> après la constatation des symptômes (si mismatch diffusion-perfusion)<sup>(35)</sup>. Elle doit dans tous les cas être réalisée le plus rapidement possible après l'instauration des symptômes.

En cas d'AIC avec occlusion proximale accessible (terminaison de l'artère carotide interne et/ou premier segment de l'artère cérébrale moyenne [M1]), de déficit neurologique sévère (NIHSS  $\geq 6$ ), de cœur ischémique de taille limitée (ASPECTS  $\geq 6$ ) et d'absence de handicap antérieur à l'AIC (mRS 0-1), les organismes français et internationaux recommandent alors de réaliser une thrombectomie mécanique aussi vite que possible si le déficit neurologique est apparu il y a moins de 6h<sup>(36)</sup>. En 2018, les études DAWN et DEFFUSE III confirment un bénéfice à l'extension de indications de revascularisation par TM au-delà de 6h basée sur l'évaluation radiologique stricte de la persistance d'une zone pénombrale<sup>(37)(38)</sup>.

La TM doit être précédée d'une TIV par rtPA 0.9mg/kg si elle est indiquée, ou réalisée d'emblée en l'absence d'indication à la thrombolyse.

La TIV ne doit pas retarder la réalisation de la TM, et il est recommandé de ne pas attendre une éventuelle amélioration clinique post-TIV pour envisager la TM si elle est indiquée.

L'objectif « technique » du traitement de recanalisation est d'obtenir une recanalisation 2b ou 3 sur l'échelle mTICI (modified thrombolysis in cerebral infarction scale, **annexe 4**).

### **3- Thérapie médicamenteuse chez les patients non éligibles à un traitement de revascularisation :**

Malgré les progrès apportés par ces deux stratégies de recanalisation, en Europe, seulement 7% des patients se présentant pour un AVC sont traités par TIV<sup>(39)</sup>, et 4 à 13 patients ont besoin d'être traités pour que l'un d'entre eux bénéficie du traitement<sup>(40)</sup>. Ce pourcentage est encore plus faible avec la TM, avec seulement 2% de patients éligibles, avec un bénéfice thérapeutique retrouvé pour 2,6 patients traités<sup>(32)</sup>.



Ainsi, une majorité des patients victimes d'un AIC bénéficie uniquement d'une prise en charge médicamenteuse de prévention secondaire, visant à prévenir le risque de récurrence d'un événement ischémique, élevé en phase aiguë.

Cette prévention repose sur des thérapies médicamenteuses fluidifiantes que sont les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) ou les anticoagulants (nouveaux anticoagulants oraux, anti-vitamine K ou héparines), que l'on choisit en fonction de l'étiologie de l'AIC (athéromateuse, cardioembolique ou autre).

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, dyslipidémie, diabète) est également primordiale et débute dès la phase aiguë.

### **III- Comment prendre en charge les AIC mineurs ?**

#### **1- AIC mineur : quels sont les enjeux de la prise en charge ?**

L'*AIC mineur* correspond à des patients ne présentant peu, voire pas, de symptômes à la phase initiale de leur AIC et est défini arbitrairement par un score NIHSS  $< 6$  <sup>(41)</sup>. Il est fréquent, pouvant représenter près de 60% de tous les AVC ischémiques confondus <sup>(42)</sup>.

Comme nous l'avons vu (cf **I-3-**), l'intensité des symptômes et du score NIHSS à l'admission est mal corrélée au site d'occlusion artérielle, et les patients présentant une occlusion proximale peuvent se présenter comme un AIC mineur, en fonction de la qualité de leur réseau artériel collatéral. Sont ainsi rapportés 18% d'occlusion vasculaire proximale parmi les patients admis avec un NIHSS entre 0 et 4, et 39% parmi les patients ayant un NIHSS entre 5 et 8 <sup>(43)</sup>.

Pourtant l'éligibilité de ces patients aux thérapies de revascularisation est encore débattue, car pouvant comporter des risques difficilement acceptables dans une population considérée comme pauci-symptomatique.

Dans cette population d'AIC mineur, l'objectif des traitements de revascularisation sont 1) d'améliorer l'état clinique du patient et 2) de prévenir la survenue d'une aggravation neurologique.

##### **a- Améliorer l'état clinique**

Il est intéressant de noter qu'il existe, au sein de cette population d'AIC au score NIHSS  $< 6$ , une grande hétérogénéité de présentation clinique et que certains de ces patients aux symptômes considérés comme mineurs peuvent en fait présenter un déficit invalidant, défini par un déficit qui, si persistant, empêcherait le patient de réaliser les activités de la vie quotidienne et de retourner travailler <sup>(44)</sup>.

En comparaison, l'étude PRISMS <sup>(45)</sup> présentait en 2018 une liste de symptômes considérés comme peu invalidants :

- Aphasie modérée isolée (patient encore capable de communiquer de manière significative)
- Paralyse faciale isolée
- Déficit héli-corporel modéré, en particulier du côté non dominant
- Déficit sensitif héli-corporel
- Hémiataxie modérée (patient toujours capable de marcher).

**b- Prévenir la dégradation neurologique précoce (DNP), associée à la présence d'une occlusion proximale**

Même parmi les patients présentant à l'admission des symptômes considérés comme non invalidants, le pronostic n'est pas toujours favorable car 10 à 20% des patients avec AIC mineurs expérimenteront une dégradation neurologique précoce (DNP), grevant leur pronostic fonctionnel à 3 mois, et définie par une augmentation du score de NIHSS supérieure ou égale à 4 dans les 24h suivant l'admission <sup>(46)</sup>.

La DNP dans la population des AIC mineurs a rapidement été rapprochée de la présence d'une occlusion artérielle proximale. On retrouve ainsi, dans l'étude de Mazya et al <sup>(46)</sup>, présentant une population d'AIC mineur traitée par TIV, une incidence de DNP à 9% dans le groupe présentant une occlusion vasculaire à l'admission -quel que soit le site- contre 3% chez ceux sans occlusion.

Était par ailleurs retrouvé une association entre DNP et site de l'occlusion artérielle, avec : 30% de détérioration neurologique en cas d'occlusion de l'artère carotide interne (incluant également les occlusions en tandem), 9,3% en cas d'occlusion de M1 seule, 5,8% en cas d'occlusion M2, et 10,3% en cas d'occlusion du tronc basilaire <sup>(46)</sup>.

Très récemment et dans ce contexte, l'étude MINOR-STROKE <sup>(47)</sup>, une étude rétrospective observationnelle incluant les patients avec NIHSS < 6, présentant une occlusion proximale intracrânienne (ACI, M1, M2, basilaire) et traités par thrombolyse intraveineuse seule dans 45 UNV françaises, confirmait, parmi les 729 patients inclus, la survenue d'une DNP chez 13% d'entre eux. Cette DNP était d'autant plus fréquente que le site d'occlusion artérielle était proximal.

**c- Indications actuelles de prise en charge des AIC mineurs en phase aiguë :**

La prise en charge de ces patients a ainsi pour objectif d'améliorer l'état clinique des AIC mineurs invalidants et d'éviter la dégradation neurologique précoce.

Récemment, l'ESO ("European Stroke Organisation") a publié des indications de TIV dans le cadre des AIC mineurs <sup>(35)</sup>. Ces indications sont détaillées dans le **tableau 1**.

**Tableau 1.** Indications de TIV dans la population d'AIC mineur pris en charge à 4,5h de la survenue des symptômes, d'après Berge et al <sup>(35)</sup>.

Situation clinique	Étude principale	Proposition	Niveau de recommandation
<b>AIC mineurs invalidants</b>	Méta-analyse comparant IVT vs placebo chez 666 patients <sup>(23)</sup> . - Bénéfice proportionnel de l'IVT n'est pas différent selon le caractère léger, modéré ou sévère des symptômes (p = 0,06) - OR pour un mRS 0-1 à 3 mois de 1,48 (IC à 95 % : 1,07-2,06) chez patients avec NIHSS < 4	TIV	Forte
<b>AIC mineurs non invalidants</b>	Essai comparant IVT vs Aspirine chez 313 patients <sup>(45)</sup> - Différence de risque ajustée pour un mRS 0-1 à 3 mois) avec TIV de -1,1 % (IC à 95 % : -9,4 à 7,3 %) - Effets secondaires supérieurs dans le groupe TIV : 12,9% (IC à 95% : 4,1 à 21,7%).	Pas de TIV	Faible
<b>AIC mineurs non invalidants avec occlusion proximale</b>	Accord d'experts.	TIV	Très faible

En résumé, la TIV est indiquée avec un fort niveau de preuve dans le contexte d'AIC mineurs invalidants, et est considérée comme ayant une place potentielle dans la prise en charge des AIC mineurs non invalidants mais avec occlusion proximale.

Dans cette dernière indication, la place de la thrombectomie est encore débattue, par crainte d'exposer des patients peu symptomatiques aux risques des complications de celle-ci, survenant dans 11,4% des cas dans cette population<sup>(48)</sup>. Une étude observationnelle

multicentrique récente suggère un effet bénéfique potentiel d'une TM d'emblée après TIV chez les patients ayant subi un AIC mineur (scores NIHSS < 6) et une occlusion proximale. <sup>(49)</sup>

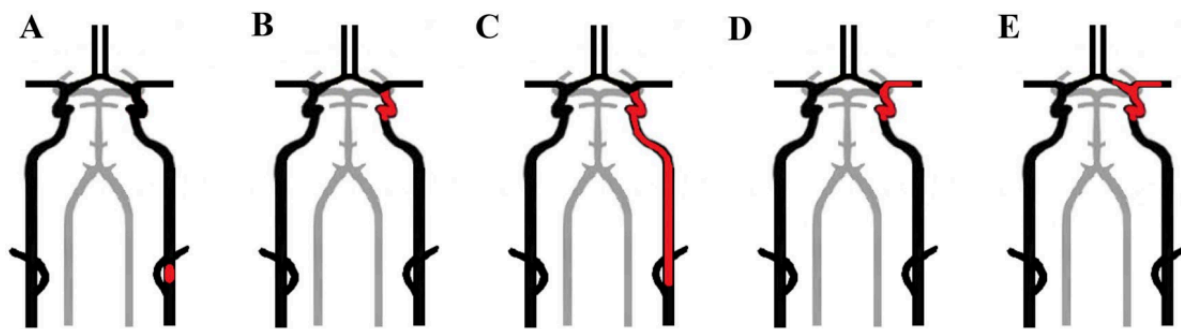
Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'efficacité de la thrombectomie dans cette population, dont l'essai MOSTE.

## 2- Le cas particulier des AIC mineurs liés à une occlusion carotidienne isolée

### a- Un évènement peu fréquent, d'étiologie multiple

Environ 5% des AIC sont dus à une occlusion isolée de l'artère carotide interne (oiACI)<sup>(36)</sup>.

Il s'agit d'une occlusion qui peut être cervicale ou intracrânienne, sans association avec une occlusion d'une branche du polygone de Willis ou au-delà, excluant ainsi les occlusions en tandem (voir **figure 8**).



**Figure 8.** Différents types d'occlusions carotidiennes (thrombus représenté en rouge).

*Les oiACI correspondent aux patients a) occlusion ACI bulbaire, b) occlusion ACI intracrânienne et c) occlusion ACI cervico-intracrânienne. Les autres patients correspondent à des lésions en tandem associant une occlusion du polygone de Willis : d) occlusion en L, comprenant ACI et MI et e) occlusion en T comprenant ACI, MI et ACA.*

L'étiologie des oiACI est très largement dominée par l'athérosclérose <sup>(50)</sup>.

L'athérome, cette lésion lipidique nécrotique élémentaire de l'intima des artères, siège préférentiellement au niveau du bulbe carotidien, la bifurcation entre carotide externe et carotide interne. Il s'agit d'une lésion chronique dont l'évolution peut se compliquer : calcification de la plaque, hémorragie intra-pariétale, ulcération de la plaque... et être à l'origine d'une occlusion vasculaire.

Les oiACI peuvent ensuite être liées à un thrombus d'origine cardiaque, majoritairement associé à une fibrillation atriale, ou à une dissection artérielle, correspondant à un hématome de la paroi artérielle dans un contexte traumatique ou infectieux responsable d'une sténose de la lumière artérielle.

## b- Une évolution péjorative en phase aiguë malgré traitement :

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux ACI mineurs sur oiACI (**tableau 2**).

D'après les recommandations de prise en charge des AIC mineurs décrits plus haut (cf **III-c**), une TIV peut leur être proposée, avec un fort niveau de preuve si le déficit est considéré invalidant, ou quel que soit le caractère invalidant des symptômes en se référant à l'accord d'experts privilégiant l'usage de la TIV en cas d'occlusion proximale.

Pourtant malgré TIV, une DNP est rapportée dans 17% des cas d'oiACI chez Mazya et al, ce résultat pouvant être sous-estimé par l'exclusion dans cette étude des patients recevant une thrombectomie de sauvetage en cas de DNP.

Sans TIV, dans une récente étude observationnelle internationale incluant 33 patients avec oiACI symptomatique traités par antiplaquettaires ou anticoagulants, Damania et al retrouvaient un taux de 24% de DNP, avec une tendance à un bénéfice de l'anticoagulation par rapport aux antiplaquettaires sur la DNP à 7 jours (6,7% contre 38,9%) <sup>(51)</sup>.

Enfin, la prise en charge endovasculaire par thrombectomie mécanique +/- stenting, si elle a fait la preuve de sa faisabilité, n'est actuellement pas recommandée car n'ayant pas fait la preuve de son efficacité dans la population d'AIC mineurs et à haut risque de complications, notamment thromboemboliques par fragmentation du thrombus et embolisation distale au passage du matériel (22%) <sup>(52)</sup>.

**Tableau 2.** Incidence de la DNP dans la population des AIC mineurs avec oiACI selon traitement reçu : données disponibles.

Étude	Population	Aggravation clinique ≥ 4 points de NIHSS	Commentaire
Damania et al <sup>(51)</sup>	33 patients avec oiACI admis dans les 24h Traitement médical seul	24% à 7 jours	Anticoagulation décrit comme facteur protecteur
Mazya et al <sup>(46)</sup>	Patients avec oiACI admis dans les 4,5h TIV	17% à 24h	Exclusion des patients bénéficiant d'une TM de sauvetage

### **c- Comment expliquer et prévenir la DNP dans cette population : objectif et hypothèses de travail**

Le choix entre ces différentes stratégies ou l'orientation vers de nouvelles pistes thérapeutiques pourraient être éclairés par la connaissance des mécanismes de la DNP dans cette population, dont nous ne disposons d'aucune donnée avant l'élaboration de cette thèse.

L'**objectif** initial de cette thèse est ainsi d'étudier l'incidence et les facteurs prédictifs de la dégradation neurologique précoce dans le cadre d'un AIC avec occlusion carotidienne interne isolée, et de là, de proposer des pistes de prise en charge thérapeutique pour ces patients.

Les **hypothèses de travail** sont que 1) les mécanismes sous-tendant la DNP sont de nature « ischémiques » et non hémorragique, la complication hémorragique étant estimée peu importante dans cette population avec volume initial infarci très faible, et 2) peuvent être dichotomisés en deux groupes, chacun avec des implications thérapeutiques bien distinctes, (i) un groupe d'évènements thrombotiques, comme suggéré dans l'étude de Seners et al <sup>(53)</sup>, comprenant un mécanisme thromboembolique d'artère à artère et l'extension in situ du thrombus originel dans les artères post-Willis et (ii) un groupe de défaillance « hémodynamique », notamment en cas de mauvaise collatéralité artérielle <sup>(54)</sup>.

La **première partie** de la thèse détaillera l'incidence, les facteurs prédictifs et le mécanisme physiopathologique de la DNP chez les patients présentant une oiACI admis en phase aiguë ayant reçus un traitement de recanalisation par TIV, la thérapie actuellement recommandée.

La **deuxième partie** comparera l'évolution initiale de cette population, et notamment la survenue ou non d'une DNP, en fonction de la stratégie thérapeutique à l'admission : TIV ou traitement médical simple par antiplaquettaires ou anticoagulants.

Enfin, dans la **troisième partie**, nous présenterons une synthèse des résultats, des limites et des perspectives des travaux présentés dans les deux parties précédentes.

## **Première partie : Détérioration neurologique précoce après thrombolyse-IV pour un accident ischémique mineur avec occlusion carotidienne isolée**

Cette première partie a fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Neurology* en septembre 2020.

**Objectif :** Mieux comprendre l'incidence, les facteurs prédictifs et les mécanismes de la dégradation neurologique précoce (DNP) suivant un traitement par thrombolyse-IV dans le cadre de la prise en charge aiguë d'un AIC mineur avec occlusion isolée de la carotide interne pourrait éclairer les décisions thérapeutiques.

**Méthode :** A partir de l'étude multicentrique rétrospective Minor Stroke, nous avons extrait tous les patients présentant un AIC mineur défini par un score NIHSS <6 et une occlusion isolée de la carotide interne sur l'imagerie d'admission, pris en charge en phase aiguë par thrombolyse IV seule. La DNP était définie comme une aggravation  $\geq 4$  points de score NIHSS dans les 24h. Les patients avec et sans DNP ont été comparés sur (i) leurs données cliniques et d'imagerie à l'admission, (ii) la survenue d'une occlusion intracrânienne, d'une recanalisation carotidienne et d'une hémorragie parenchymateuse sur l'imagerie de suivi.

**Résultats :** 74 patients ont été inclus, parmi lesquels 22 (30%) ont présentés une DNP. Parmi les données recueillies à l'admission, la seule associée à la survenue d'une DNP était le site de l'occlusion carotidienne, le caractère supra-bulbaire semblant prédictif d'une aggravation (OR : 4.0, IC à 95% : 1.3 -12.2 ;  $p= 0,015$ ). Sur l'imagerie de suivi, aucune complication hémorragique n'est survenue mais est à noter l'apparition d'une occlusion intracrânienne chez 76% des patients avec DNP, contre 0% chez ceux sans DNP ( $p<0,01$ ), et une tendance à un taux plus important de recanalisation carotidienne chez les patients DNP (29% vs 9%,  $p= 0,07$ ). La DNP était fortement associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.

**Conclusion :** la DNP est un évènement fréquent et de mauvais pronostic après TIV dans cette population, et est d'origine thromboembolique dans  $\frac{3}{4}$  des cas. Ces résultats pourraient suggérer un rôle néfaste de la TIV, à l'origine d'une fragmentation distale du thrombus. L'association retrouvée entre DNP et site d'occlusion carotidienne, fonction de l'étiologie sous-jacente de l'AIC, pourrait suggérer une susceptibilité différente du thrombus à la TIV en fonction de sa composition.



## **Objectif :**

Déterminer l'incidence, les facteurs prédictifs et les mécanismes de la dégradation neurologique précoce (DNP) post-thrombolyse dans un échantillon de patients ayant présenté un accident ischémique cérébral mineur avec une occlusion isolée de l'artère carotide interne (oiACI).

## **Méthodes :**

L'étude MINOR-STROKE est une étude rétrospective ayant collectée les données de tous les patients admis pour un AIC aigu dans l'une des 45 UNV française entre 2006 et 2018 et qui remplissaient les critères suivant : (i) score de NIHSS < 6 à l'admission, (ii) occlusion vasculaire proximale sur l'imagerie d'admission (soit artère carotide interne, premier ou deuxième segment de l'artère cérébrale moyenne ou du tronc basilaire) et (iii) traités par thrombolyse IV par alteplase, avec ou sans thrombectomie.

Notre étude s'est concentrée sur les patients présentant une occlusion isolée de la carotide interne, destinés à être traités par thrombolyse IV seule. Ainsi, les patients recevant immédiatement une procédure de thrombectomie complémentaire, dans le cadre d'une « bridging therapy », n'ont pas été inclus tandis que les patients ayant été traités par TIV seule mais recevant une thrombectomie mécanique de sauvetage après une aggravation ont été inclus.

L'occlusion carotidienne isolée était définie comme une occlusion cervicale ou intracrânienne de la carotide interne, sans occlusion impliquant le polygone de Willis ou les artères en distalité de celui-ci.

En accord avec la législation française, chaque patient a été informé de son/sa participation à l'étude et a eu la possibilité de se retirer. Cependant, comme cette étude impliquait uniquement une analyse rétrospective sur des données anonymes collectées lors de la prise en charge de routine, la consultation d'un comité d'éthique n'était pas requise.

## 1- Données cliniques :

Les variables suivantes ont été recueillies : âge, genre, facteur de risque cardiovasculaire, thérapie par anti-thrombotique avant l'admission, pression artérielle à l'admission, durée entre les symptômes et le début de la TIV, durée entre la TIV et la DNP, score NIHSS à l'admission et à 24h, mRS à 3 mois (un mRS < 2 et < 3 indiquant respectivement un excellent ou un bon résultat fonctionnel) et l'étiologie de l'AIC selon TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment classification (**annexe 5**)).

## 2- Données radiologiques :

Tous les patients inclus ont bénéficié soit d'une imagerie par IRM avec angio-IRM ou d'un scanner avec angioscanner avant le début de la TIV, et d'une imagerie de suivi dans les 24h suivant l'admission (procédure classique après TIV). Une imagerie supplémentaire par AIRM/ARM ou scanner/angioscanner était réalisée en cas d'aggravation.

Pour assurer l'homogénéité de l'évaluation radiologique, deux neurologues indépendants (N.B et P.S) ont interprétés toutes les données d'imagerie disponibles à l'admission et lors du suivi en aveugle des données cliniques initiales, et de l'évolution clinique (notamment la connaissance d'une dégradation neurologique).

Les désaccords ont été résolus par consensus.

Sur l'imagerie à l'admission, le site de l'occlusion carotidienne, divisée en bulbair ou sus-bulbair (au niveau du bulbe carotidien ou en aval, respectivement), et la présence d'un polygone de willis complet du côté de l'occlusion ont été collectés.

Une imagerie de perfusion (IRM ou scanner) faisait partie des séquences du protocole d'admission dans certains centres. Quand disponible, les données de perfusion ont été traitées avec le logiciel Olea Sphere, avec correction manuelle si nécessaire. La sévérité de l'hypoperfusion était cotée par l'utilisation du « hypoperfusion intensity ratio (HIR) » définie par la proportion de volume ayant un Tmax > 6 secondes par rapport au volume avec Tmax > 10secondes (c'est à dire  $HIR = [Tmax > 10 \text{ s volume} / Tmax > 6 \text{ s volume}] \times 100$ ), un HIR bas indiquant une hypoperfusion peu sévère.

Sur l'imagerie de suivi, ont été collectés (i) la survenue d'une hémorragie intracrânienne d'après la classification ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study, annexe 6)(55) (ii) l'apparition d'une occlusion intracrânienne ipsilatérale à l'occlusion carotidienne initiale et (iii) la recanalisation carotidienne, définie par un score de 2 ou 3 sur l'Arterial Occlusive Lesion Scale (56).

Si plusieurs imageries de suivi étaient réalisées (par exemple en cas d'aggravation), seule l'imagerie la plus proche de la DNP a été utilisée. Dans cette étude rétrospective, le scanner a été utilisé à l'admission et/ou lors du suivi de nombreux patients, et ainsi la topographie de nouveaux infarctus n'a pas toujours pu être renseignée.

### **3- Définition et classification de la DNP :**

Dans cette étude, la DNP réfère à une aggravation neurologique cotée à 4 points ou plus sur le score NIHSS dans les 24h suivant la TIV. Pour chaque cas de DNP, le mécanisme présumé de la DNP a été déterminé par la comparaison rigoureuse des imageries d'admission et de suivi et classé selon les catégories suivantes :

- Mécanisme hémorragique : si la DNP était associée à l'apparition d'une hémorragie intracrânienne sur l'imagerie de suivi
- Mécanisme thrombo-embolique, si l'imagerie de suivi montrait l'apparition d'une occlusion intracrânienne (par définition non présente à l'admission) ipsilatérale à l'occlusion carotidienne initiale. Ce deuxième mécanisme était lui-même sous catégorisé en mécanisme :
  - (i) *embolique* (embolisme d'artère à artère) si l'occlusion intracrânienne n'était pas contiguë à l'occlusion carotidienne ou était associée à une recanalisation carotidienne,
  - (ii) liée à une *extension in situ* du thrombus carotidien dans le cas contraire
  - (iii) indéterminée s'il n'a pas été possible de déterminer si la nouvelle occlusion intracrânienne était contiguë à l'occlusion persistante de la carotide interne.
- Mécanisme non thrombo-embolique : en l'absence de nouvelle occlusion intracrânienne identifiée, ce qui inclut les DNP d'origine hémodynamique.

#### **4- Analyses statistiques :**

Les variables continues ont été décrites par la moyenne +/- l'écart type ou la médiane (écart interquartile : EIQ) le cas échéant, et les variables catégorielles par des nombres et des pourcentages. Les relations univariées entre DNP et les variables pré- ou post-TIV ont été évaluées à l'aide du test t de Student ou du test U de Mann-Whitney pour les variables continues et du test chi<sup>2</sup> ou exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Concernant les variables pré-TIV, des analyses de régression logistique binaire multivariées ont été menées pour ajuster aux facteurs de confusion potentiels. La sélection des variables pré-TIV a été effectuée pas à pas, les variables candidates entrant dans le modèle à  $P < 0,20$  et n'étaient retenues que si elles restaient associées à  $P < 0,05$  avec la survenue d'une DNP. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SPSS 16.0 (IBM, Armonk, NY). Un p bilatéral  $< 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

### **Résultats :**

#### **1- Étude de la population :**

Sur 1072 patients inclus dans la cohorte MINOR-STROKE, un total de 74 patients traités par TIV avec un AIC mineur et une occlusion isolée de l'artère carotide interne (oiACI) ont été inclus dans la présente étude. Les raisons de l'exclusion étaient l'absence d'oiACI ( $n = 992$ ), l'absence de score NIHSS de suivi ( $n = 1$ ) ou le transfert direct pour une TM complémentaire ( $n = 5$ ).

L'âge moyen était de 64 ans +/- 10 ans, le score NIHSS médian était de 3 (EIQ = 2-4) et le délai médian avant traitement par TIV était de 170 min (EIQ = 140-210 min).

Chez 10 patients (14 %), l'oiACI a été diagnostiquée sur l'imagerie vasculaire intracrânienne, mais l'emplacement exact de l'oiACI (c'est-à-dire bulbaire ou sus-bulbaire) n'a pas pu être déterminé car l'imagerie vasculaire cervicale n'a pas été réalisée. Chez les autres patients, l'oiACI était sus-bulbaire dans 27 cas sur 64 (42 %).

Au terme du bilan étiologique, la cause de l'AIC retenue était athéromateuse, cardio-embolique, liée à une dissection carotidienne et autre/indéterminée chez 55 %, 14 %, 26 % et 5 % des patients, respectivement. L'imagerie de perfusion était disponible chez 27 (36 %) patients.

## 2- Incidence et caractéristiques de la DNP :

Une détérioration neurologique précoce est survenue chez 22 [29,7 %, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 19,3–40,1] patients. L'augmentation médiane du score NIHSS chez les patients DNP était de 14 (EIQ = 11-17) et la DNP est survenue rapidement dans les deux heures suivant la TIV chez 55% des patients.

Après DNP, 14 (64%) patients ont été référés pour une TM de secours, qui a été réalisée chez 12 patients (deux patients ont eu une angiographie de première exécution mais aucun geste n'a été réalisé en raison de la récupération clinique après DNP).

## 3- Variables pré-TIV associées à la DNP :

Les caractéristiques pré-TIV des patients avec et sans DNP et les résultats des analyses univariées sont présentés dans le **Tableau 3**. Les patients avec DNP avaient moins fréquemment de diabète et l'iCAo bulbaire que les patients sans END. Les paramètres de perfusion ne différaient pas significativement entre les deux groupes, mais l'échantillon disponible était petit. Après régression pas à pas, le caractère sus-bulbaire de l'oiACI était la seule variable retenue comme associée à la DNP (rapport de cotes = 4,0, IC à 95 % : 1,3-12,2 ; P = 0,015).

**Tableau 3** : Relation entre variables à l'admission et DNP : analyse univariée.

	DNP, n= 22	Pas de DNP, n= 52	P
<b>Histoire personnelle du patient</b>			
Age, années	62 (54–71)	64 (54-74)	0.97
Sexe masculin	16 (73)	40 (77)	0.70
Hypertension	13 (59)	23 (44)	0.24
Diabète	0 (0)	11 (21)	0.03
Tabagisme actif	7 (32)	18 (35)	0.77
Traitement par antithrombotique	6 (27)	14 (27)	0.98
<b>Données cliniques pré TIV</b>			
Score NIHSS	3 (2-5)	3 (1-4)	0.17
Pression artérielle systolique, mmHg <sup>a</sup>	145 (135-163)	153 (140- 160)	0.26
Pression artérielle diastolique, mmHg <sup>a</sup>	87 (77-95)	84 (79- 93)	0.72
Délai symptômes-TIV, lin	189 (133-225)	160(141- 207)	0.36
<b>Données d'imagerie pré TIV <sup>b</sup></b>			
<b>Site d'occlusion carotidienne</b>			<b>0.01</b>
<i>Bulbaire</i>	7 (35)	30 (68)	
<i>susbulbaire</i>	13 (65)	14 (32)	
Intégrité du polygone de Willis <sup>c</sup>			0.99
<i>Pas de communicante</i>	3 (14)	7 (14)	
<i>Une artère communicante</i>	10 (45)	24 (46)	
<i>Deux artères communicantes</i>	9 (41)	21 (40)	
<b>Paramètres de perfusion <sup>d</sup></b>			
<i>Tmax &gt; 6s volume, mL</i>	14 (3-63)	25 (3- 63)	0.94
<i>Tmax &gt; 10 s volume, mL</i>	5 (1-6)	2 ( 0- 14 )	0.86
<i>HIR, %</i>	18 (7-24)	9 (0-27)	0.74

Les données en gras indiquent les résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ )

<sup>a</sup> Données de pression artérielle disponibles pour 72 patients (22 avec DNP, 50 sans DNP)

<sup>b</sup> Imagerie artérielle cervicale disponible pour 64 patients (20 avec DNP, 44 sans DNP). Pour 10 patients, le site de l'oiACI n'a pas pu être déterminé.

<sup>c</sup> La présence des artères communicantes a été évaluée du côté de l'occlusion uniquement.

<sup>d</sup> Imagerie de perfusion disponible pour 27 patients (9 avec DNP, 18 sans DNP)

#### 4- Variables post-TIV associées à la DNP :

Les résultats des analyses univariées montrant une association entre les variables post-TIV et la survenue d'une DNP sont présentés dans le **tableau 4**. La survenue d'une DNP était associée à une étiologie non athéromateuse (c-à-d. cardioembolique, une dissection ou

autre/indéterminée), avec des taux respectifs de DNP de 5/41 (12 %) et 17/33 (52 %) pour l'oiACI athéromateuse versus non athéromateuse. Aucun cas d'hémorragie parenchymateuse n'a été enregistré dans les deux groupes.

L'imagerie vasculaire de suivi a été réalisée plus fréquemment et plus tôt dans le groupe avec DNP que dans celui sans DNP, et a révélé la survenue d'une occlusion intracrânienne chez 16 (76%) des patients DNP versus 0 (0 %) des patients sans DNP ( $P < 0,001$ ). L'emplacement de la nouvelle occlusion intracrânienne était la carotide intracrânienne + le premier segment de l'ACM, le premier segment de l'ACM, le deuxième ou plusieurs segments ACM distaux et l'artère choroïdienne antérieure chez cinq, sept, trois et un patient, respectivement.

Il y avait une forte tendance vers un taux de recanalisation de l'ACI plus élevé chez les patients avec DNP que chez les patients sans DNP (29 % contre 9 %, respectivement,  $P = 0,07$ ).

Les taux de résultats fonctionnels excellents et bons étaient significativement plus faibles dans les groupes DNP par rapport aux groupes sans DNP (voir également **figure 11, A**). Par ailleurs, la recanalisation de l'ACI n'était pas associée au résultat fonctionnel à 3 mois (mRS 0-1 : 44 % contre 48 % chez les patients ayant une ACI recanalisée et non recanalisée, respectivement,  $P = 0,86$  ; et mRS 0-2 : 56 % contre 64 %, respectivement,  $P = 0,71$ ).

**Tableau 4** : Relation entre variables post traitement et DNP : analyse univariée.

	DNP, n= 22	Pas de DNP, n= 52	P
<b>Étiologie de l'AIC</b>			<b>&lt; 0.001</b>
Athérosclérose	5 (23)	36 (69)	
Autre <sup>a</sup>	17 (77)	16 (31)	
<b>Imagerie de suivi</b>			
<b>Délai imagerie à l'admission - suivi, heure</b>	6 (2-21)	25 (21-28)	<b>&lt; 0.001</b>
Hémorragie parenchymateuse	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Apparition d'une occlusion intracrânienne <sup>b</sup></b>	16 (76)	0 (0)	<b>&lt; 0.001</b>
Recanalisation ACI <sup>b</sup>	6 (29)	3 (9)	0.07
<b>Résultat fonctionnel à 3 mois <sup>c</sup></b>			
<b>mRS 0-1</b>	4 (20)	35 (71)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>mRS 0-2</b>	5 (25)	43 (88)	<b>&lt; 0.001</b>

Les données en gras indiquent les résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ )

<sup>a</sup> cardio embolique, dissection, autre ou indéterminé.

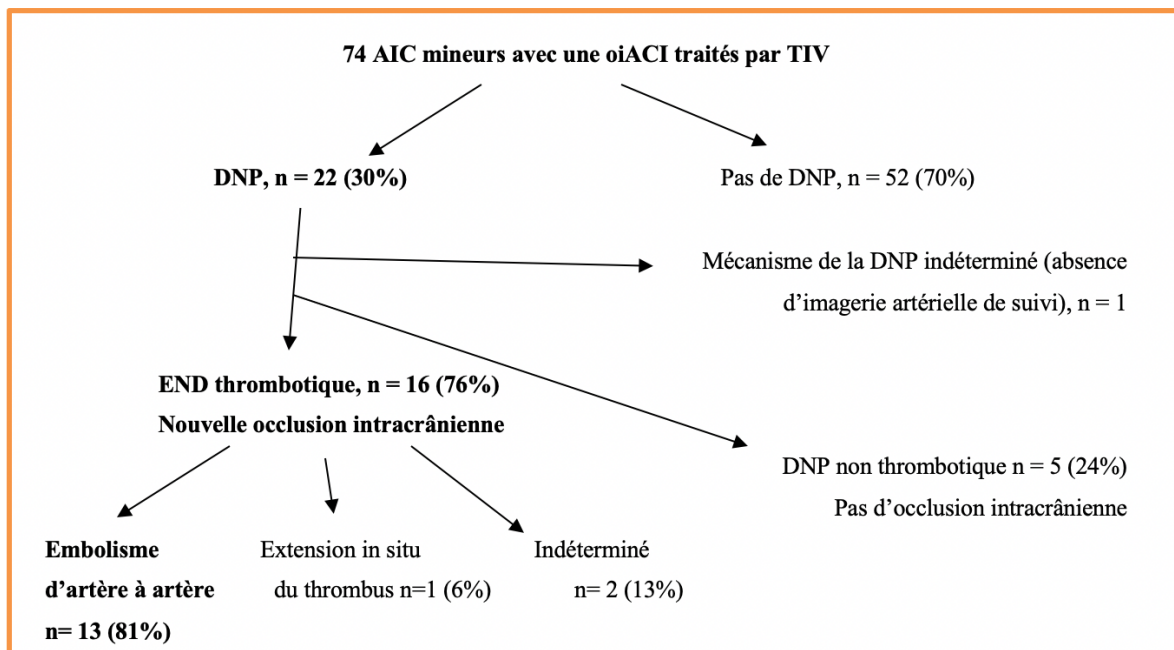
<sup>b</sup> Une imagerie artérielle de suivi est disponible chez 55 patients (21 avec dnp 34 sans DNP)

<sup>c</sup> mRS à 3 mois disponible pour 69 patients (20 DNP et 49 sans DNP).

## 5- Mécanismes présumés de DNP :

Les mécanismes présumés de DNP sont résumés dans la **Figure 9**, et les données cliniques, d'imagerie et de traitement de secours des 22 patients ayant présenté une DNP sont détaillées dans le **tableau 5**. Le mécanisme de DNP n'a pas pu être déterminé chez un patient sans imagerie vasculaire de suivi.

**Figure 9.** Mécanismes de DNP présumés.



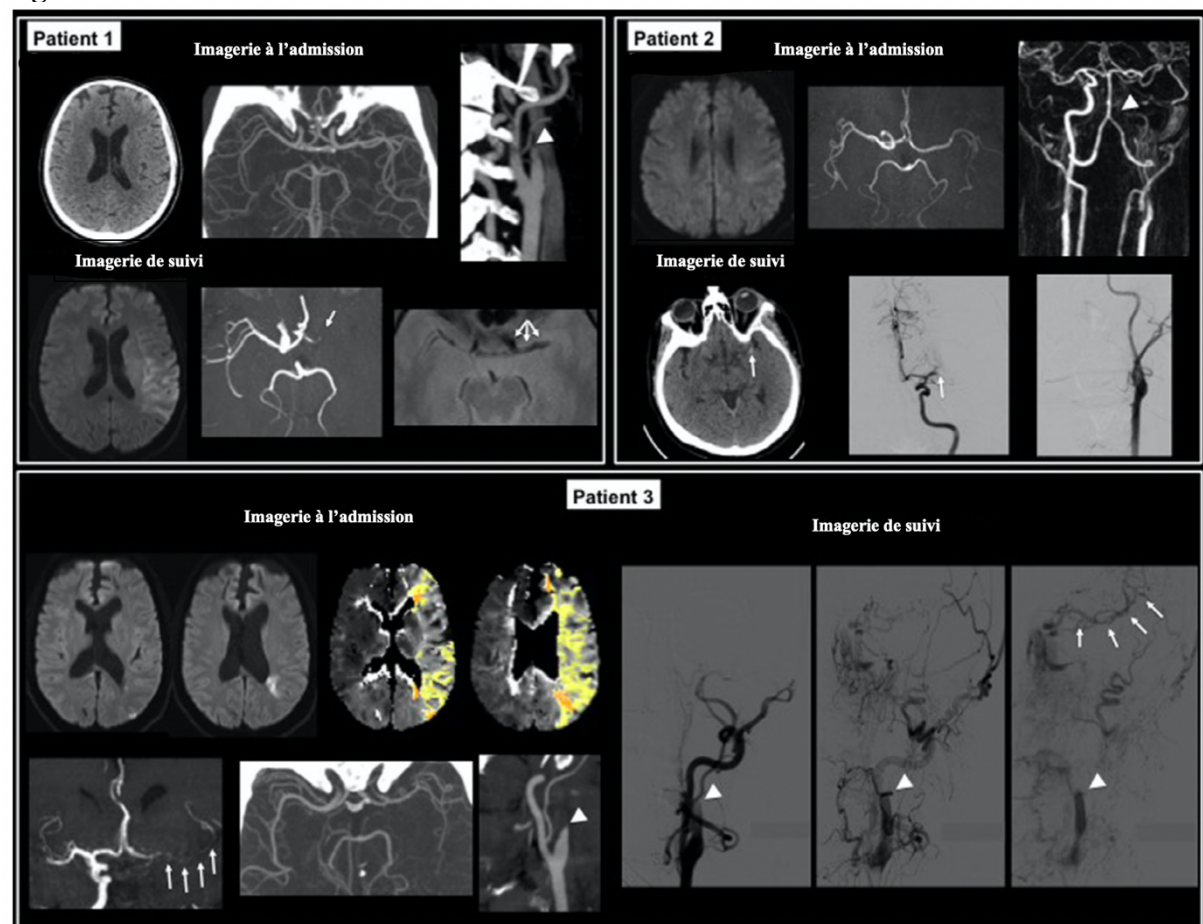
Un mécanisme thrombotique était supposé chez 16/21 (76 %) patients devant l'apparition d'une occlusion intracrânienne sur l'imagerie de suivi. Parmi ces patients, la DNP a été secondairement classée comme embolique (embolie d'artère à artère) chez 13 (81 %) patients et liée à une extension du thrombus in situ chez un patient. Chez les deux patients restants, tous deux présentant une nouvelle occlusion intracrânienne et avec persistance de l'occlusion carotidienne initiale, le mécanisme thrombotique exact était inconnu car il n'était pas possible de déterminer si la nouvelle occlusion intracrânienne était contiguë à l'occlusion carotidienne cervicale ou non.

Compte tenu de l'absence d'occlusion intracrânienne à l'imagerie de suivi, la DNP a été classée comme non thromboembolique chez 5/21 patients (24 %). Une origine hémodynamique semble probable chez trois de ces patients, compte tenu de l'absence d'artères communicantes antérieure et postérieure en aval de l'iCAo chez deux patients, et de la



présence d'une hypoperfusion sévère étendue en sur une imagerie de perfusion post- DNP chez un troisième patient, mais reste incertaine pour les deux patients restants. A la recherche de marqueurs indirects d'origine hémodynamique, une chute de tension artérielle avant la DNP n'a été documentée chez aucun de ces patients, et le caractère « de dernier près » des infarctus, n'a pas pu être recherché car ces patients n'ont pas bénéficié d'une imagerie par IRM mais par scanner. Trois patients représentatifs de la DNP sont montrés **Figure 10**.

**Figure 10.** Cas illustratifs de DNP.



Patiente 1 : Mécanisme de dégradation embolique (patient 7 dans le **tableau 5**)

Homme de 47 ans avec une parésie brachio-faciale droite légère et une dysphasie [NIHSS = 4]. Imagerie à l'admission par scanner et angioscanner obtenues 240 minutes après le début de l'AVC ne montrant aucune anomalie sur la TDM simple mais la présence d'une occlusion de l'artère carotide interne suprabulbaire (ACI) gauche (tête de flèche) sans occlusion intracrânienne. La TIV a été commencée 260 min après le début de l'AVC, et le patient a présenté une DNP sévère 8 h après, avec survenue d'une hémiparésie droite et d'une dysphasie sévère (NIHSS = 20). Imagerie de suivi : L'imagerie par IRM réalisée 1 h après la DNP a montré une large lésion en hypersignal diffusion dans le territoire de l'ACM et une occlusion de l'ACI intracrânienne et du segment M1, avec un long thrombus visible en T2\* (flèches). Le premier passage angiographique a confirmé l'occlusion intracrânienne ACI + M1, qui n'était pas contiguë à l'occlusion suprabulbaire persistante (non représentée). Une thrombectomie mécanique (cathéter d'aspiration) a été réalisée, avec une reperfusion intracrânienne réussie atteinte 145 min après la DNP (mTICI 2b). Le NIHSS à 24 h était de 11 et le score de l'échelle de Rankin modifiée (mRS) à 3 mois était de 3.

Patiente 2 : Mécanisme de dégradation embolique (patient 1 dans le **tableau 5**)

Imagerie à l'admission : l'IRM et l'ARM obtenues 110 min après le début de l'AVC ont montré une petite lésion en hypersignal diffusion dans le territoire de l'ACM gauche et une occlusion de l'ACI suprabulbaire gauche (tête de flèche) sans occlusion intracrânienne. La TIV a débuté 130 min après le début de l'AVC, et le patient a présenté une DNP sévère 1 h après, avec une hémiparésie droite et une dysphasie sévère (NIHSS = 22). Imagerie de suivi : la TDM réalisée 30 min après la DNP était sans particularité à l'exception d'un signe de la trop belle artère sylvienne gauche (flèche), et la première angiographie intracrânienne montrait une recanalisation de l'ACI et une occlusion M1 gauche (flèche). Une thrombectomie mécanique a été réalisée, avec une reperfusion réussie atteinte 113 min après la DNP (mTICI = 3). Le NIHSS à 24 h et le mRS à 3 mois étaient de 0.

Patiente 3 : Mécanisme non thromboembolique — probablement hémodynamique — (patient 18 dans le **tableau 5**)

Patiente de 44 ans avec une hémiparésie droite légère fluctuante et une dysarthrie (admission NIHSS = 5). Imagerie de base : l'IRM et l'ARM obtenues 210 minutes après le début de l'AVC ont montré de petites lésions en hypersignal diffusion dans des territoires jonctionnels carotidiens gauche, ainsi qu'une vaste zone d'hypoperfusion sévère [délai jusqu'au volume maximal (Tmax) > 6 s (jaune) = 108 ml, Tmax > 10 s (orange) = 17 ml ; rapport d'intensité d'hypoperfusion = 16 %] et une occlusion de l'ACI gauche avec un flux faible dans l'ACM gauche (flèche). La TIV a été démarré 230 min après le début de l'AVC, et un CTA supplémentaire a été réalisé immédiatement après le début de la tiv montrant une occlusion de l'ACI suprabulbaire gauche (tête de flèche) sans occlusion intracrânienne. Le patient a présenté une DNP sévère 45 min après le début de la TIV, avec une hémiparésie droite et une dysphasie sévère (NIHSS = 17). Imagerie de suivi : une TDM simple obtenue 30 min après la DNP n'a montré aucune hémorragie (non montrée) et la première analyse angiographique après injection dans l'artère carotide commune gauche a montré une occlusion persistante de l'ACI (têtes de flèches) sans occlusion intracrânienne. L'ACM gauche était mal reperfusée (flèches) par des collatérales issues de l'artère carotide externe.

**Tableau 5.** Données détaillées des 22 patients ayant présenté une DNP après TIV, ordonnées selon le mécanisme de dégradation.

*H : homme, F : Femme, ACIic : Artère carotide interne intracranienne, ACIb : Artère carotide interne au bulbe, CE : cardio-embolique*

N°patient, âge/sexe	Site d'occlusion	NIHSS initial/DNP	Délai TIV, min	Délai TIV /DNP, h	Imagerie après DNP	Etiologie AIC	Mécanisme DNP	TM après DNP	NIHSS à 24h /mRS à 3 mois
1, 56/H	Sus-bulbaire	5 / 22	130	1	Occlusion M1 Recanalisation ACI	CE	Embolique	TM Tici3	0/0
2, 95/F	Sus-bulbaire	1/18	55	6	Occlusion M1 Recanalisation ACI	CE	Embolique	Non	18/5
3, 85/H	Inconnu	3/20	225	1	Occlusion M1 Recanalisation ACI	CE	Embolique	TM Tici3	4/1
4, 87/F	Bulbaire	2/20	200	1	Occlusion ACIic +M1 Recanalisation ACIb	Athérome	Embolique	TM Tici3	21/6
5, 66/M	Bulbaire	5/20	220	1,5	Occlusion ACIic +M1 Recanalisation ACIb	Athérome	Embolique	TM Tici2b + stent	Inconnu/4
6, 64/F	Bulbaire	2/13	240	0,5	Occlusion M1 Recanalisation ACI	Athérome	Embolique	TM Tici2b	13/3
7, 47/M	Sus-bulbaire	4/20	260	8	Occlusion ACIic +M1 ACI non recanalisée	Dissection	Embolique	TM Tici2b	11/3
8, 54/M	Sus-bulbaire	3/13	133	22	Occlusion M2 ACI non recanalisée	Dissection	Embolique	Non	11/3
9, 58/M	Sus-bulbaire	3/21	240	13	Occlusion M1 ACI non recanalisée	Inconnu	Embolique	Non	21/4

10, 46/H	Sus-bulbaire	3/ 15	180	24	Occlusion M2 ACI non recanalisée	Dissection	Embolique	Non	15/3
11, 54/H	Sus-bulbaire	1/12	190	7	Occlusion M1 ACI non recanalisée	Dissection	Embolique	TM Tici2b	11/2
12, 67/H	Bulbaire	5/17	205	0,5	Occlusion M1 ACI non recanalisée	Athérome	Embolique	TM Tici2a + stent	17/6
13, 71/H	Bulbaire	5/24	100	2	Occlusion M2+M3 ACI non recanalisée	CE	Embolique	Pas de MT Stent	17/4
14, 70/H	Sus-bulbaire	0/15	188	0,5	Occlusion artère choroïdienne ACI non recanalisée	CE	Extension hrombus in situ	Non	8/inconnu
15, 85/H	Bulbaire	5/24	131	23	Occlusion ACIic +M1 ACI non recanalisée	Athérome	Thrombotique indéterminé	Non	24/6
16, 50/F	Sus-bulbaire	5/15	90	2	Occlusion ACIic +M1 ACI non recanalisée	Inconnu	Thrombotique indéterminé	Non	18/3
17, 44/H	Sus-bulbaire	5/17	230	1	Pas d' occlusion intracrânienne ACI non recanalisée	Dissection	Non thrombotique	Échec aspiration	15/3
18, 59/F	Sus-bulbaire	3/12	180	1	Pas d' occlusion intracrânienne ACI non recanalisée	Dissection	Non thrombotique	Non	1/0
19,87/F	Bulbaire	3/7	230	10	Pas d' occlusion intracrânienne ACI non recanalisée	CE	Non thrombotique	TM	7/inconnu
20,61/H	Sus-bulbaire	4/19	150	1	Pas d' occlusion intracrânienne ACI non recanalisée	Dissection	Non thrombotique	Pas de MT stent	10/3
21,60/H	Sus-bulbaire	2/11	180	3	Pas d' occlusion intracrânienne ACI non recanalisée	Dissection	Non thrombotique	Non	4/0
22,66/F	Inconnu	4/15	200	2,5	Pas d' imagerie de suivi	CE	Indéterminé	Non	15/4

## **6- Évolution selon réalisation d'une thrombectomie de sauvetage :**

Parmi les 22 patients ayant présentés une DNP, 14 ont bénéficié d'une thrombectomie de sauvetage et présentaient un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois (29% de mRS 0-1 chez les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie de sauvetage, contre 0 pour les 8 n'en ayant pas bénéficié, voir **figure 11, B** disponible en discussion).

### **Conclusion :**

L'étude a révélé trois résultats importants : (i) La DNP est fréquente, affectant 30 % des patients, et est fortement associée à un mauvais pronostic à 3 mois ; (ii) le caractère sus-bulbaire de l'oiACI est le seul facteur prédictif indépendant de DNP ; et (iii) une origine thrombotique est le mécanisme sous-jacent de DNP chez trois patients sur quatre, dont au moins 81 % sont thromboemboliques, attribuables à une embolisation d'artère à artère. Ces données pourraient suggérer un rôle délétère de la TIV, par fragmentation du thrombus et embolisation distale, d'autant plus que celui-ci est sus-bulbaire, en lien avec une étiologie non athéromateuse.

## **Deuxième partie : AIC mineur et occlusion carotidienne isolée, évolution selon traitement reçu à l'admission**

**Résumé :** Dans l'étude précédente, nous avons constaté que la DNP est un événement fréquent (30%) et très délétère après TIV pour un accident vasculaire cérébral mineur avec oiACI, principalement d'origine thromboembolique. Nous avons émis l'hypothèse que la TIV pourrait être délétère par rapport au traitement anti-thrombotique non thrombolytique, provoquant une fragmentation du thrombus et à l'origine d'une embolisation distale.

**Objectif :** Comparer l'évolution des patients avec un AIC mineur lié à une oiACI, en fonction du traitement à l'admission : TIV ou non.

**Méthode :** À partir d'une base de données rétrospective multicentrique, nous avons extrait tous les patients qui se sont présentés moins de 4h30 après le début des symptômes avec à la fois un score NIHSS <6 et une oiACI sur l'imagerie d'admission. Nous avons défini DNP<sub>24</sub> et DNP<sub>7j</sub> comme une augmentation de  $\geq 4$  points de NIHSS survenant respectivement dans les 24 heures ou durant la période d'hospitalisation censurée à 7 jours. Nous avons comparé l'occurrence et le mécanisme de DNP<sub>24</sub> et de DNP<sub>7j</sub> entre les patients traités par TIV ou non (antiplaquettaire ou anticoagulant).

**Résultats :** 189 patients ont été inclus, 95 traités par TIV et 94 par traitement médical seul non TIV (54 patients par antiplaquettaire, 36 par anticoagulant). Nous retrouvons le résultat précédent de 34% de DNP<sub>24</sub> dans la population traitée par TIV, alors que seulement 16% des patients recevant un traitement non-TVI présentent une DNP<sub>24</sub> ( $p < 0,01$ ). Cependant, les patients non traités par TIV s'aggravent au cours de l'hospitalisation, 28% d'entre eux souffrent d'une DNP<sub>7j</sub>, tandis que la DNP<sub>7j</sub> de la population traitée par TIV reste proche de DNP<sub>24</sub> (37%,  $p = 0,18$ ). La DNP était principalement d'origine thromboembolique pour les deux groupes. Le résultat fonctionnel à 3 mois était similaire entre les deux groupes.

**Conclusion :** Les patients traités par TIV semblent présenter un risque plus élevé de DNP au cours des 24 premières heures. Le traitement non TIV n'empêche pas la DNP, mais semble la retarder, sans modification du pronostic à 3 mois.

## **Objectif :**

Comparer l'incidence et les mécanismes de la DNP dans un échantillon de patients ayant présenté un AIC avec une oiACI selon le traitement reçu à l'admission : TIV ou non (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant) afin de répondre à l'hypothèse soulevée par les premiers résultats : la thrombolyse pourrait-elle s'avérer délétère dans cette population ?

## **Méthodes :**

Nous avons rétrospectivement collecté les données des patients admis en phase aiguë d'un AIC dans 34 centres français et 2 suisses entre 2008 et 2019, et qui remplissaient les critères suivants : (i) score de NIHSS  $\leq 5$  à l'admission ; (ii) imagerie initiale réalisée  $< 4h30$  après la constatation des symptômes ; (iii) et présentant une oiACI définie comme précédemment par une occlusion cervicale ou intracrânienne de la carotide interne n'impliquant pas le polygone de Willis ou les artères distales à celui-ci, et (iv) traités par traitement médical seul (TIV, antiplaquettaire ou anticoagulant). Les patients immédiatement traités par TM supplémentaire après l'admission ont été exclus. En revanche, et comme dans l'étude précédente, les patients qui ont finalement reçu une TM de secours en raison d'une DNP ont été inclus. A noter que la population traitée par TIV était essentiellement issue de l'étude précédente (MINOR-STROKE), à laquelle ont été ajoutés les patients issus de 3 nouveaux centres (dont Suisses).

Conformément à la législation française, chaque patient a été informé de sa participation à cette étude et s'est vu offrir la possibilité de se retirer. Cependant, comme cette étude n'impliquait qu'une analyse rétrospective de données anonymes collectées dans le cadre des soins de routine, l'approbation d'un comité d'éthique n'était pas requise.

### **1- Données cliniques :**

Les variables suivantes ont été recueillies : âge, sexe, facteurs de risque vasculaire, traitement anti-thrombotique pré-AIC, mRS pré-AIC, occlusion connue de l'ACI avant l'AIC, pression artérielle à l'admission, délai entre l'apparition des symptômes et l'imagerie, délai entre l'imagerie et la DNP, score NIHSS à l'admission, à 24 h et à la fin de l'hospitalisation ; pronostic fonctionnel évalué par le mRS à 3 mois et étiologie de l'AVC selon la classification TOAST (**annexe 5**). Un excellent résultat fonctionnel était défini comme un mRS à 3 mois  $< 2$  ou un retour à l'état antérieur, et un bon résultat fonctionnel comme un mRS  $< 3$ .

## **2- Données radiologiques :**

Tous les patients inclus ont bénéficié soit d'une imagerie par IRM avec angio-IRM ou d'un scanner avec angioscanner à l'admission. Une imagerie cérébrale de contrôle à 24h a été réalisée chez tous les patients traités par TIV, dans le cadre de la surveillance usuelle du traitement thrombolytique, et une imagerie de suivi a été réalisée au cours de l'hospitalisation pour la plupart des patients non traités par TIV. En cas de DNP, une imagerie supplémentaire par IRM/ARM ou scanner/angioscanner a été réalisée chez la plupart des patients.

Pour assurer l'homogénéité de l'évaluation radiologique, deux neurologues indépendants (N.B et P.S) ont interprétés toutes les données d'imagerie disponibles à l'admission et lors du suivi en aveugle des données cliniques, et de l'évolution clinique (notamment de la connaissance d'une dégradation neurologique). Les désaccords ont été résolus par consensus. Sur l'imagerie à l'admission, le site de l'occlusion carotidienne, divisée en bulbaire ou sus-bulbaire (au niveau du bulbe carotidien ou en aval, respectivement), et la présence d'un polygone de Willis complet du côté de l'occlusion ont été collectés.

Sur l'imagerie de suivi, ont été collectés (i) la survenue d'une hémorragie intracrânienne d'après la classification ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study, annexe 6)(55) (ii) l'apparition d'une occlusion intracrânienne ipsilatérale à l'occlusion carotidienne initiale.

Si plusieurs imageries de suivi étaient réalisées (par exemple en cas d'aggravation), nous avons interprétés l'imagerie la plus proche de la DNP. Dans cette étude rétrospective, le scanner a été utilisé à l'admission et/ou lors du suivi de nombreux patients, et ainsi la topographie de nouveaux infarctus n'a pas toujours pu être renseignée.

## **3- Définition des DNP<sub>24</sub> et DNP<sub>7j</sub> :**

Dans cette étude, nous avons défini DNP<sub>24</sub> et DNP<sub>7j</sub> comme une dégradation neurologique avec une augmentation du score NIHSS  $\geq 4$  points survenant respectivement dans les 24 heures suivant le traitement ou plus tardivement pendant l'hospitalisation censurée à 7 jours. Pour chaque cas de DNP, le mécanisme présumé a été déterminé sur la base d'un examen minutieux des données cliniques et radiologiques initiales et de suivi, de manière identique à l'étude précédente.



Ainsi, en dehors de l'hémorragie intracrânienne symptomatique, définie comme une DNP avec hémorragie parenchymateuse à l'imagerie de suivi, la DNP a été classée comme thrombotique ou non, en fonction de l'apparition ou non d'une occlusion intracrânienne sur l'imagerie suivant la DNP.

Les patients pour qui une imagerie n'était pas disponible au moment de la DNP ou pour qui une cause médicale évidente était retrouvée expliquant la DNP (crise épileptique) ont été classés comme autres/indéterminés.

#### **4- Analyses statistiques :**

Les variables continues ont été décrites par la moyenne +/- l'écart type ou la médiane (écart interquartile : EQI) le cas échéant, et les variables catégorielles par des nombres et des pourcentages. Des courbes de survie par Kaplan-Meier ont été réalisées pour comparer la survenue d'une DNP<sub>24</sub> ou d'une DNP<sub>7j</sub> entre la population traitée par TIV et celle traitée par traitement médical non TIV. Les hazard ratio pour la survenue d'une DNP<sub>24</sub> ou d'une DNP<sub>7j</sub> selon le traitement à l'admission ont été obtenus par modèle de Cox. Les résultats ont été ajustés sur les principales variables d'admission significativement différentes entre les deux groupes (NIHSS à l'admission et le délai entre la constatation des symptômes et la réalisation de l'imagerie). Un p bilatéral < 0,05 a été considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SPSS 16.0 (IBM, Armonk, NY) et SAS.

### **Résultats :**

#### **1- Étude de la population :**

Un total de 189 patients avec AIC mineur et iICAo, admis à moins de 4h30 après la constatation des symptômes, ont été inclus dans la présente étude. La moitié d'entre eux, 95 patients, ont reçu une TIV tandis que les 94 autres ont été traités soit par anticoagulant (36) soit par antiplaquettaire (58).

L'âge moyen était de 65 ans ( $\pm$  13) et les données cliniques des deux populations étaient comparables (**tableau 6**), en dehors de la prise d'un traitement antiplaquettaire antérieur à la survenue de l'AIC qui est plus importante dans la population non traitée par TIV.

Les patients traités par TIV avaient un déficit neurologique plus sévère (score NIHSS 3 (EQI 2-4) vs. 2 (EQI 1-3) chez les patients traités vs non traités par TIV, respectivement), et admis légèrement plus précocement après la survenue des symptômes (délai symptômes –

imagerie :124 min (99-170) vs 149 min (111-203) chez les patients traités vs non traités par thrombolyse IV). En revanche, les caractéristiques de l'imagerie à l'admission –notamment la localisation de l'occlusion– et l'étiologie de l'AVC ne différaient pas entre ces deux populations, avec notamment une répartition identique d'occlusion bulbaire et sus-bulbaire.

**Tableau 6.** Relation entre variables à l'admission et TIV : analyse univariée.

	TIV, n= 95	Pas de TIV, n= 94	P
<b>Histoire personnelle du patient</b>			
Age, années	64 ±13	66 ±14	0.83
Sexe masculin	71 (75)	66 (70)	0.49
Hypertension	52 (55)	61 (65)	0.15
Diabète	12 (13)	20 (21)	0.11
Tabagisme actif	32 (34)	33 (35)	0.88
Antécédent d'AIC	8 (8)	14 (15)	0.17
Antécédent de coronaropathie	9 (10)	15 (16)	0.18
<b>Traitement antiagrégant antérieur</b>	27 (28)	40 (43)	<b>0.04</b>
Traitement anticoagulant antérieur	2 (2)	6 (6)	0.17
Connaissance d'une occlusion carotidienne antérieure à l'AIC	2 (2)	6 (6)	0.17
mRS 0-1 avant l'AIC	85 (90)	79 (84)	0.27
<b>Données cliniques à l'admission</b>			
<b>Score NIHSS</b>	3 (2-4)	2 (1-3)	<b>&lt;0.01</b>
Pression artérielle systolique, mmHg <sup>a</sup>	153 ±21	158 ±26	0.09
Pression artérielle diastolique, mmHg <sup>a</sup>	88 ±17	84 ±14	0.34
<b>Données d'imagerie à l'admission</b>			
<b>Délai symptômes - imagerie d'admission, min</b>	124 (99-170)	149 (111-203)	<b>0.01</b>
Site d'occlusion carotidienne <sup>b</sup>			0.59
<i>Bulbaire</i>	54 (63)	58 (67)	
<i>susbulbaire</i>	32 (37)	29 (33)	
Intégrité du polygone de Willis <sup>c</sup>			0.11
<i>Pas de communicante</i>	17 (18)	13 (14)	
<i>Une artère communicante</i>	35 (37)	48 (52)	
<i>Deux artères communicantes</i>	43 (45)	31 (34)	
Etiologie de l'AIC			0.28
<i>Athérosclérose</i>	51 (54)	53 (56)	
<i>Dissection</i>	24 (25)	18 (19)	
<i>Cardio-embolique</i>	12 (13)	8 (9)	
<i>Autre ou indéterminé</i>	8 (8)	15 (16)	

Les données en gras indiquent les résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ )

<sup>a</sup>: disponible pour 182 patients (92 traités par TIV et 90 non traités par TIV).

<sup>b</sup>: disponible pour 173 patients (86 traités par TIV et 87 non traités par TIV). Pour 16 patients, le site d'occlusion carotidienne n'a pas pu être précisé par absence d'imagerie vasculaire extra crânienne disponible à l'admission.

<sup>c</sup>: la présence des artères communicantes a été évaluée du côté de l'occlusion uniquement. Données manquantes pour deux patients.

Les données concernant la DNP et ses caractéristiques dans les 2 groupes sont présentées dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7.** Relation entre variables post traitement et DNP : analyse univariée.

	TIV, n=95	Pas de TIV, n=94	P
<b>DNP<sub>24</sub></b>	32 (34)	15 (16)	<b>&lt;0.01</b>
<b>DNP<sub>24</sub> d'origine thrombotique</b>	21 (22)	8 (9)	<b>0.01</b>
DNP <sub>24</sub> d'origine non thrombotique	6 (6)	5 (5)	0.77
Autre ou indéterminé	5 (5)	2 (2)	0.44
Sévérité de la DNP <sub>24</sub> (augmentation du NIHSS)	11 (9-16)	12 (9-16)	0.71
Délai imagerie admission et DNP <sub>24</sub> , heures	2.5 (1.8-8.0)	8.3 (4.0-15.3)	0.06
<b>DNP<sub>7j</sub></b>	35 (37)	26 (28)	0.18
DNP <sub>7j</sub> d'origine thrombotique	22 (23)	16 (17)	0.29
DNP <sub>7j</sub> d'origine non thrombotique	8 (8)	7 (7)	0.80
Autre ou indéterminé	5 (5)	3 (3)	0.72
Sévérité de la DNP <sub>7j</sub> (augmentation du NIHSS)	11 (8-15)	12 (7-17)	0.64
<b>Délai imagerie admission et DNP<sub>7j</sub>, heures</b>	2.6 (1.9-10.1)	19.5 (7.8-41.4)	<b>&lt;0.01</b>
mRS 0-1 à 3 mois (ou retour à l'état antérieur) †	47 (52)	55 (59)	0.35
mRS 0-2 à 3 mois (ou retour à l'état antérieur) †	61 (68)	70 (75)	0.26

Les données en gras indiquent les résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ )

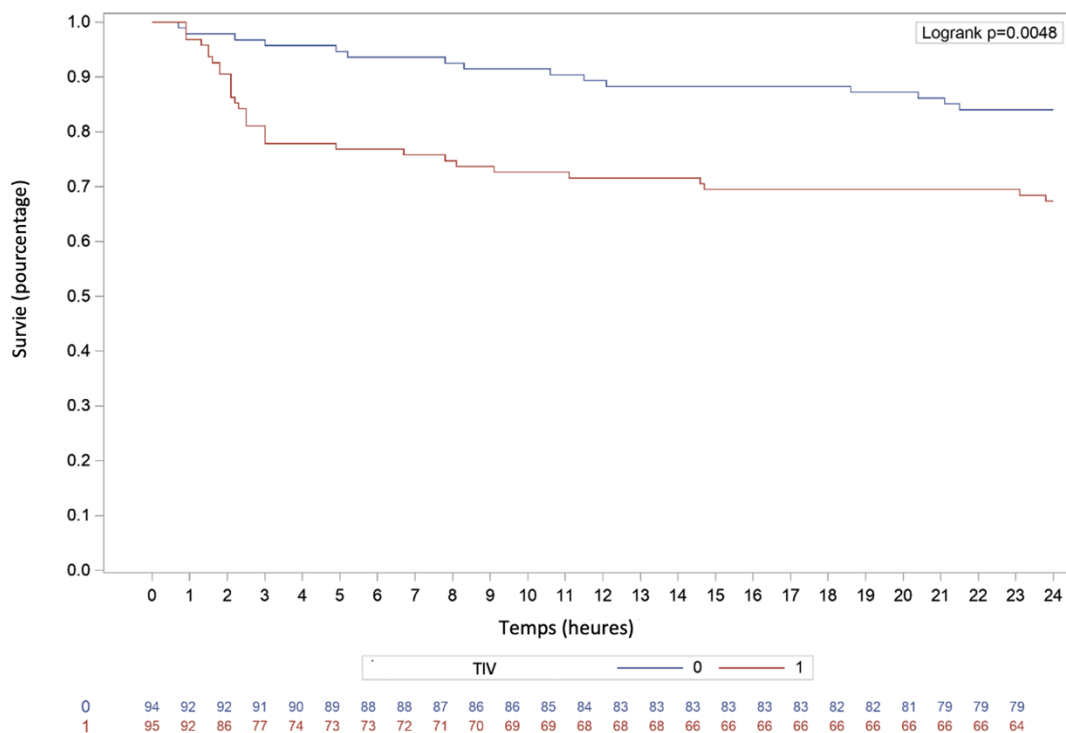
† : disponible pour 183 patients (90 traités par TIV et 93 non traités par TIV).

## 2- Incidence et caractéristiques d'une DNP<sub>24</sub> :

Au cours des premières 24 heures, une DNP<sub>24</sub> était plus fréquente chez les patients thrombolysés (32 (34 %) vs 15 (16%) chez les patients traités vs non traités par TIV, respectivement,  $P < 0,01$ ). Après ajustement sur le NIHSS et le délai entre constatation des symptômes et réalisation de l'imagerie d'admission, on retrouve un HR de DNP<sub>24</sub> à 2,01 (IC à 95% (1.07-3.92),  $p = 0,03$ ) de la population thrombolysée par rapport à la population non thrombolysée (cf **tableau 8**).

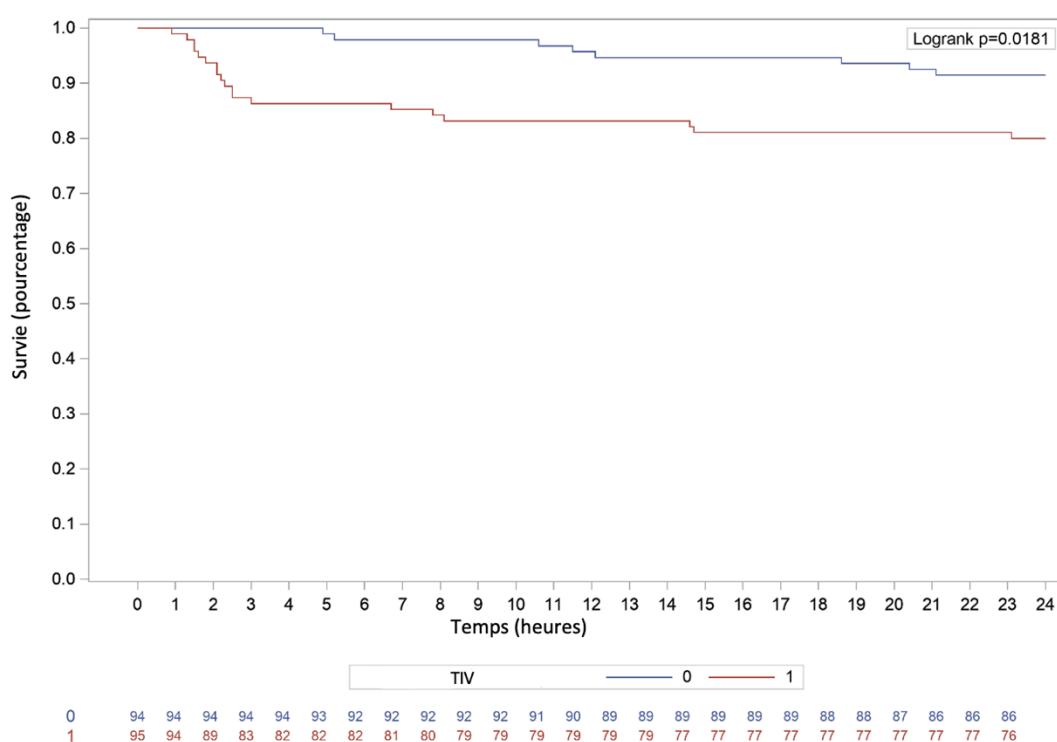
Par ailleurs, au sein de la DNP<sub>24</sub>, on observe une tendance à la survenue plus précoce de la DNP<sub>24</sub> chez les patients traités par TIV (2,5 vs 8,3 heures,  $p = 0,06$ ). La courbe de survie présentant la DNP au cours des 24 premières heures selon le traitement à l'admission est présentée **figure 12**.

**Figure 12.** Courbes de survie à 24h sans DNP<sub>24</sub> en fonction du traitement à l'admission.



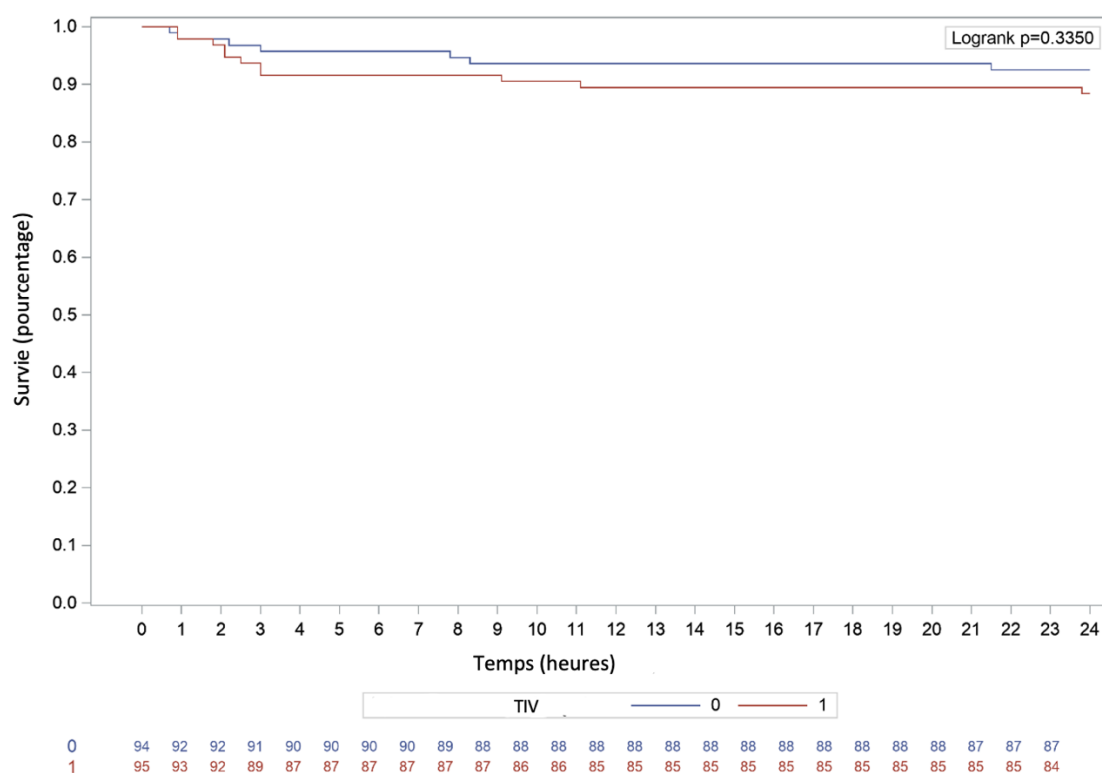
La DNP<sub>24</sub> d'origine thrombotique était plus fréquente chez les patients traités par TIV, en comparaison à ceux non thrombolysés (22% vs 9%, p = 0,01, **Tableau 7**). La courbe de survie présentant la DNP<sub>24</sub> d'origine thrombotique au cours des premières 24 heures selon le traitement à l'admission est présentée **figure 13**. Après ajustement, on retrouvait une tendance à une plus grande survie sans DNP<sub>24</sub> d'origine thrombotique dans la population non thrombolysée (HR 2,08, IC 95% 0,91-5,18, p= 0,09) (**tableau 8**).

**Figure 13.** Courbes de survie à 24 heures sans DNP<sub>24</sub> d'origine thrombotique en fonction du traitement à l'admission.



En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant la DNP<sub>24</sub> non thrombotique (**tableau 7, 8 et figure 14**).

**Figure 14.** Courbes de survie à 24 heures sans DNP<sub>24</sub> d'origine non-thrombotique en fonction du traitement à l'admission.



**Tableau 8.** Comparaison de la survie sans DNP<sub>24</sub> et DNP<sub>7j</sub> selon traitement à l'admission.

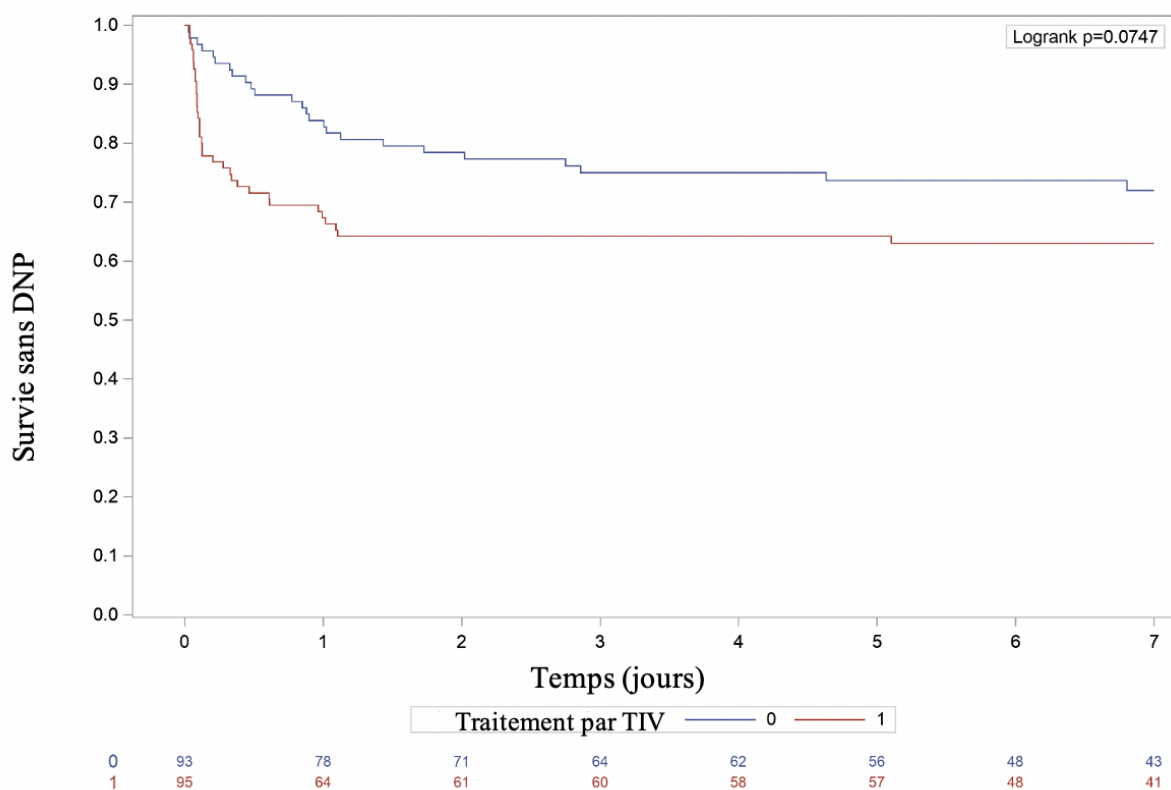
	TIV, n=95	Pas de TIV, n=94	HR (95% IC)	HR ajusté* (95% IC)
<b>DNP<sub>24</sub></b>	32 (34)	15 (16)	<b>2.36 (1.30-4.49)</b> <b>p &lt; 0.01</b>	<b>2.01 (1.07-3.92)</b> <b>p=0.03</b>
DNP <sub>24</sub> thrombotique	21 (22)	8 (9)	2.61 (1.18-6.33) P=0.02	2.08 (0.91-5.18) P=0.09
DNP <sub>24</sub> non thrombotique	6 (6)	5 (5)	1.59 (0.63-4.31) P=0.34	1.35 (0.51-3.79) P=0.55
<b>DNP<sub>7j</sub></b>	35 (37)	26 (28)	1.59 (0.96-2.68) P=0.08	1.29 (0.75-2.23) P=0.37
DNP <sub>7j</sub> thrombotique	22 (23)	16 (17)	1.62 (0.85-3.18) P=0.15	1.33 (0.67-2.69) P=0.42
DNP <sub>7j</sub> non thrombotique	8 (8)	7 (7)	1.31 (0.58-3.09) P=0.51	1.03 (0.44-2.49) P=0.94

\*Données ajustées sur le score NIHSS et le Délai symptômes - imagerie d'admission.

### 3- Incidence et caractéristiques d'une DNP<sub>7j</sub> :

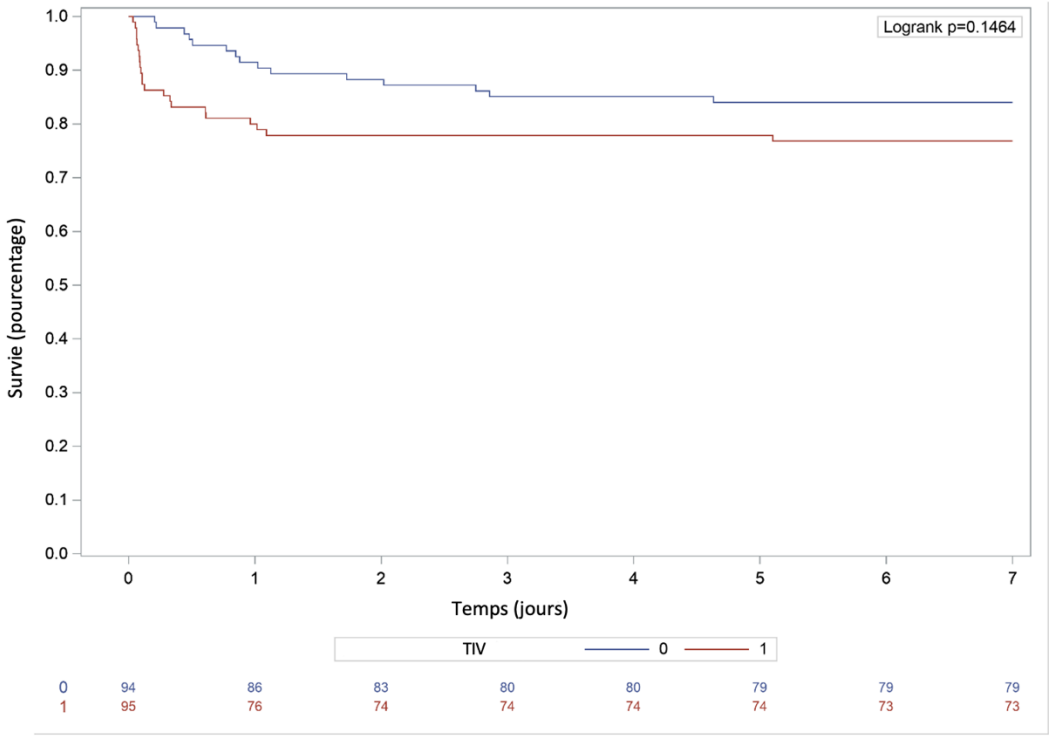
A 7 jours, il existe une tendance à une survenue moins importante de DNP<sub>7j</sub> dans la population non TIV (28% de DNP<sub>7j</sub> contre 37%, **tableau 7**), mais cette différence n'est pas statistiquement significative (HR ajusté à 1,29, IC à 95% 0,75-2,23, p=0,37, **tableau 8**). La courbe de survie présentant la DNP au cours des 7 premiers jours selon le traitement à l'admission est présentée **figure 15**.

**Figure 15.** Courbes de survie à 7 jours sans DNP<sub>7j</sub> en fonction du traitement à l'admission.

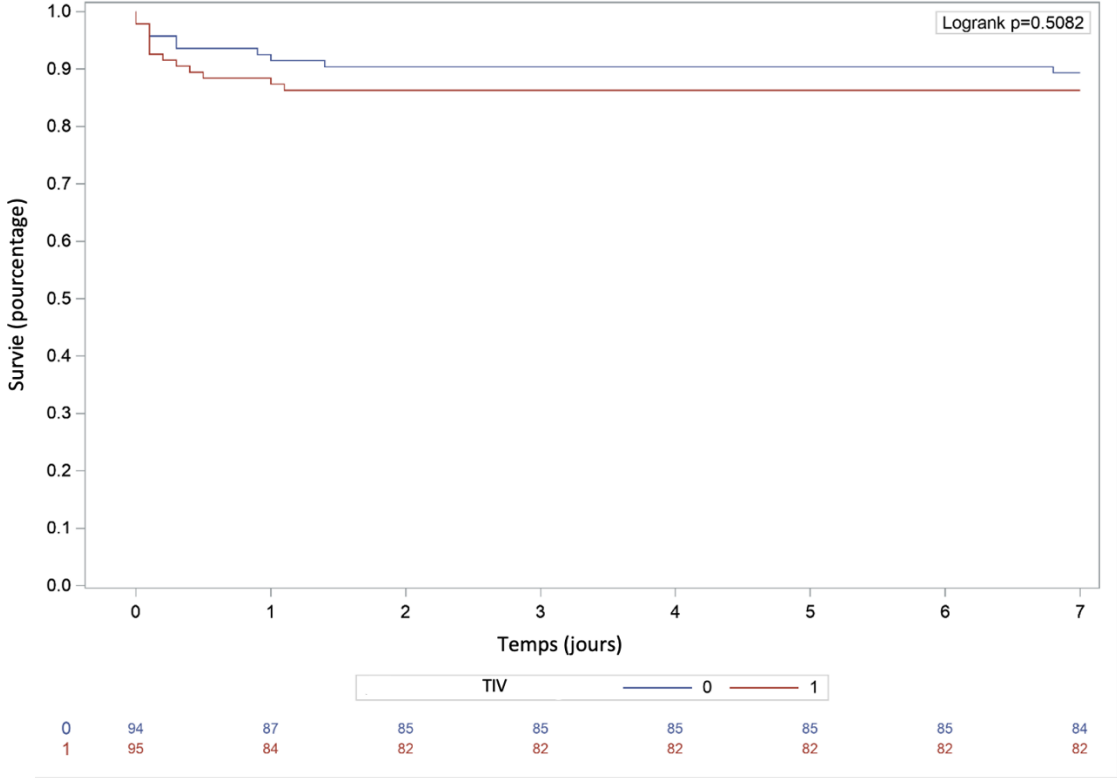


Il n'y avait pas de différences entre la survie sans DNP<sub>7j</sub> en termes de mécanisme (thrombotique ou non) selon le traitement reçu à l'admission. Courbes de survies présentées **figure 16 et 17**, analyses statistiques **tableau 8**.

**Figure 16.** Courbes de survie à 7 jours sans DNP<sub>7j</sub> d'origine thrombotique en fonction du traitement à l'admission.



**Figure 17.** Courbes de survie à 7 jours sans DNP<sub>7j</sub> d'origine non-thrombotique en fonction du traitement à l'admission.





#### **4- Intensité et pronostic de la DNP :**

La sévérité de la DNP<sub>24</sub> et de la DNP<sub>7j</sub> était la même entre les deux groupes, avec une augmentation médiane du score NIHSS chez les patients DNP<sub>24</sub> respectivement de 11 et 12 chez les patients traités ou non par TIV.

#### **5- Pronostic fonctionnel à 3 mois :**

Le pronostic fonctionnel à 3 mois était par ailleurs similaire entre les deux groupes (**Tableau 7**).

#### **Conclusion :**

L'étude a révélé trois résultats importants : (i) en phase très aigüe à 24h, la DNP<sub>24</sub> est deux fois plus fréquente chez les patients thrombolysés, et de nature thromboembolique dans la majorité des cas, semblant confirmer l'hypothèse avancée dans la première partie, à savoir un rôle délétère de la TIV ; (ii) à 7 jours il persiste un sur-risque de DNP dans le groupe thrombolysés, également d'origine thromboembolique, mais sans différence statistiquement significative; et (iii) il n'y a finalement pas de différence en termes de pronostic fonctionnel à 3 mois chez les patients selon le traitement reçu à l'admission.

## Troisième partie : Synthèse et perspectives

### **I- Incidence et mécanismes de la DNP après TIV : un rôle délétère de la TIV en phase aiguë ?**

Notre objectif dans notre première étude multicentrique était de déterminer l'incidence, les facteurs prédictifs et les mécanismes de la dégradation neurologique précoce (DNP) post-thrombolyse dans un échantillon de patients ayant présenté un accident ischémique cérébral mineur avec une occlusion isolée de l'artère carotide interne (oiACI). L'étude a révélé trois résultats importants : (i) La DNP est fréquente, affectant 30 % des patients, et est fortement associée à un mauvais pronostic à 3 mois ; (ii) le caractère sus-bulbaire de l'oiACI est le seul facteur prédictif indépendant de DNP ; et (iii) une origine thrombotique est le mécanisme sous-jacent de DNP chez trois patients sur quatre, dont au moins 81 % sont thromboemboliques, attribuables à une embolisation d'artère à artère.

#### **1- Incidence de la DNP et impact pronostic :**

Nous avons constaté que la DNP affecte 30 % des patients victimes d'un AIC mineur avec oiACI et traités par TIV. Ce résultat, très élevé, est plus important que celui retrouvé dans l'étude de Mazya et al, seule étude s'étant intéressée à cette donnée jusqu'à présent, et qui a rapporté une incidence de seulement 17%. Cette différence s'explique probablement par l'exclusion, dans l'étude de Mazya et al, des patients traités par TM de sauvetage (c'est-à-dire réalisée à cause de la DNP), menant inévitablement à une sous-estimation de l'incidence réelle de la DNP.

Comme dans toutes les études antérieures sur les populations traitées par TIV <sup>(46)</sup> <sup>(53)</sup>, la survenue d'une DNP est fortement prédictive d'un mauvais pronostic fonctionnel, avec seulement 25 % des patients victimes d'une DNP considérés comme indépendants à 3 mois. Ceci souligne l'importance de comprendre les facteurs prédictifs et les mécanismes sous-jacents de la DNP pour développer des stratégies préventives efficaces.

## **2- Facteurs prédictifs de la DNP :**

Le caractère sus-bulbaire de l'occlusion carotidienne était le seul facteur prédictif indépendant de DNP retrouvé dans l'étude. Cette association est probablement à mettre en lien avec l'étiologie sous-jacente de l'oiACI. En effet, l'étiologie de l'AIC, telle qu'elle a été établie post hoc après un bilan étiologique complet, était fortement associée à la DNP, les occlusions non-athéromateuses, volontiers sus-bulbaires, étant à un risque de DNP beaucoup plus élevé que les occlusions athéromateuses (52 % contre 12 %, respectivement).

## **3- Mécanismes de la DNP :**

À notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur les mécanismes de DNP chez les patients atteints d'oiACI. Le mécanisme de DNP prédominant s'est avéré être thromboembolique, comme en témoigne la mise en évidence de la présence d'une nouvelle occlusion intracrânienne chez 76% des patients victimes d'une DNP, contre 0% des patients sans DNP. Un mécanisme thrombotique avait déjà été évoqué dans l'étude de Seners et al <sup>(53)</sup>, mais la grande majorité des patients de cette étude avaient une occlusion sylvienne, et pas une oiACI.

Deux principaux processus thrombotiques sous-jacents peuvent conduire à la survenue d'une occlusion intracrânienne.

La première est l'embolie d'artère à artère, qui peut résulter d'une fragmentation du thrombus carotidien impliquant soit sa totalité, soit sa composante distale. Comme décrit précédemment, il s'agit du mécanisme principal de dégradation d'origine thrombotique, survenant dans 81 % des cas.

Le deuxième mécanisme thrombotique, identifié chez un seul patient, était l'extension in situ du thrombus carotidien d'origine jusqu'aux artères post-polygone de willis. Cet événement secondaire peut résulter d'une perturbation des voies de la thrombose, comme une augmentation de l'activité de coagulation et de la résistance à la fibrinolyse, ou l'activation de la cascade physiologique de la coagulation en raison d'une stase sanguine adjacente au thrombus d'origine, par exemple en raison d'un mauvais flux collatéral.

Contrairement à ce à quoi on aurait pu s'attendre, un mécanisme présumé non thrombotique, et donc potentiellement hémodynamique, était relativement rare dans notre population, n'affectant au plus qu'un patient présentant une DNP sur cinq. Les causes d'un tel événement hémodynamique n'ont pu être clairement déterminées chez aucun de nos patients ; par exemple, des chutes de tension artérielle n'ont été documentées chez aucun patient. L'échec collatéral, défini comme une endurance insuffisante de la circulation collatérale pour maintenir la pression de perfusion cérébrale, a été proposé comme un mécanisme potentiel de DNP <sup>(57)</sup>, mais sa définition opérationnelle et les processus sous-jacents exacts restent flous.

Il est important de noter qu'aucun des patients victimes d'une DNP de notre cohorte n'a présenté d'hémorragie intracrânienne symptomatique, ce qui est cohérent avec les résultats antérieurs concernant les AIC mineurs <sup>(46)</sup>.

#### **4- Hypothèse avancée : un rôle délétère de la TIV ?**

Compte tenu du rôle majeur apparent du mécanisme thromboembolique dans la DNP après TIV, la prévention de l'embolisation distale apparaîtrait comme une mesure phare dans la prise en charge aiguë de ces patients.

Or, en intégrant les données montrant une association entre DNP et nouvelle occlusion intracrânienne associée à une recanalisation carotidienne (**tableau 4**), notre étude pourrait suggérer que les thrombus carotidiens sont sujets à une fragmentation post TIV à l'origine de la DNP par embolisation intracrânienne. Cette hypothèse est confortée par l'observation dans notre étude que la plupart des DNP sont survenues dans les deux heures suivant le début de la TIV, concordant avec la demi-vie très courte de l'altéplase.

La mise en évidence d'une association entre site d'occlusion carotidienne, reflétant l'étiologie sous-jacente de l'AIC, et survenue de la DNP est également en faveur de cette hypothèse. En effet, cela pourrait s'expliquer par le fait que les thrombus « frais » d'étiologies cardio-emboliques ou liées à une dissection carotidienne, sont plus sensibles à l'action de la TIV, par rapport aux accidents vasculaires cérébraux dus à une occlusion athéromateuse bulbaire<sup>(58)</sup> <sup>(59)</sup>.

En outre, il est possible qu'une fraction des oiACI incluses dans notre étude soit chronique, en particulier celles d'origine athéromateuse, et donc moins sujettes à la recanalisation et à la fragmentation post-TIV.

Bien que la TIV soit probablement bénéfique dans les AIC mineurs avec occlusions intracrâniennes <sup>(60)</sup>, ces premiers résultats pourraient donc encourager à la mesure par rapport à la TIV dans le contexte d'oiACI, en particulier pour les patients présentant une occlusion sus-bulbaire.

L'absence d'association retrouvée entre la recanalisation de l'ACI et le pronostic fonctionnel à 3 mois pourrait aussi aller dans le sens d'une action à double tranchant de la TIV; d'une part, il pourrait favoriser la fragmentation du thrombus, une nouvelle occlusion intracrânienne et donc la DNP chez certains patients comme vu plus haut, tandis que d'autre part, il pourrait améliorer la perfusion cérébrale et la récupération clinique chez d'autres patients.

## **II- La DNP peut-elle être prévenue en évitant la TIV en phase aiguë ?**

L'objectif de notre seconde étude multicentrique Franco-Suisse était de répondre à cette interrogation, en comparant l'incidence et les mécanismes de la DNP dans notre échantillon de patients ayant présenté un AIC avec une oiACI selon le traitement reçu à l'admission : TIV ou non (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant). L'étude a révélé trois résultats importants : (i) en phase très aiguë à 24h, la DNP<sub>24</sub> est deux fois plus fréquente chez les patients thrombolysés, et de nature thromboembolique dans la majorité des cas, semblant confirmer l'hypothèse avancée dans la première partie, à savoir un rôle délétère de la TIV ; (ii) à 7 jours il persiste un sur-risque de DNP dans le groupe thrombolysés, également d'origine thromboembolique, mais sans différence statistiquement significative; et (iii) il n'y a finalement pas de différence en termes de pronostic fonctionnel à 3 mois chez les patients selon le traitement reçu à l'admission.

### **Incidence et mécanismes de la DNP selon le traitement à l'admission :**

L'hypothèse soulevée en première partie de discussion, à savoir un possible rôle délétère de la TIV par rapport au traitement non-TIV, semble être confirmée sur les comparaisons d'évènements à 24h puisque les patients thrombolysés présentent deux fois plus de DNP<sub>24</sub> que les patients traités médicalement, survenant principalement dans les deux heures suivant la TIV et avec un mécanisme de dégradation thrombotique dans la majorité des cas.

Cependant, en continuant à suivre les patients au cours de leur hospitalisation, les patients non thrombolysés continuent à se dégrader, de manière plus continue, avec à 7 jours une absence de différence significative retrouvée entre les deux groupes sur la survenue d'une DNP<sub>7j</sub>.

Il est intéressant de noter que les patients non thrombolysés s'aggravent également majoritairement par un mécanisme thrombotique, contrairement aux hypothèses hémodynamiques auxquelles on pourrait s'attendre chez des patients qu'on considère comme n'ayant pas été recanalisés. En effet, on ne retrouvait dans l'étude précédente qu'un très faible taux de patients recanalisés à 24h malgré la TIV (12%), ce qui encourage à penser que sans traitement de recanalisation cette proportion est plus faible. Les patients non thrombolysés ne bénéficiant pas d'une imagerie standardisée dans le cadre de cette étude rétrospective, le taux de recanalisation spontané sans TIV n'a malheureusement pas pu être décrit.

Il apparait donc que le mécanisme de dégradation de notre population est davantage thrombotique qu'hémodynamique, et ce peu importe que le traitement reçu à l'admission soit à visée de recanalisation ou non. La DNP des patients non TIV est par ailleurs de sévérité identique à celle des patients TIV, avec un delta de score NIHSS d'environ 12 par rapport au NIHSS d'admission, et de pronostic fonctionnel tout aussi péjoratif, avec une absence de différence significative sur le mRS à 3 mois.

Ces données physiopathologiques paraissent importantes dans l'optique de prévenir à terme la dégradation thrombotique de ces patients, qui, si elle semble être accélérée par la TIV, survient spontanément également dans le cadre d'un traitement médial seul non TIV.

### **III- Limites**

Notre étude a plusieurs limites.

**Premièrement**, le caractère observationnel et rétrospectif de l'étude doit rendre très prudent l'analyse des résultats retrouvés en comparant les population TIV et non TIV (biais d'indication). En effet, malgré l'ajustement statistique sur les variables d'admission disponibles qui différaient entre les deux groupes, il est possible que les différences sur des variables non disponibles affectant la décision thérapeutique et l'évolution clinique puissent biaiser les

résultats. Par exemple, le type de déficit (invalidant ou non invalidant) n'était pas disponible. Nos résultats montrent une forte comparabilité entre les groupes TIV et non TIV, qui ne diffèrent que sur le NIHSS à l'admission et le délai entre la constatation des symptômes et la réalisation de l'imagerie, suggérant une tendance chez les praticiens à la prescription de la TIV chez des patients identifiés comme plus symptomatiques et pris en charge plus précocement, ce qui semble concordant avec les indications actuelles de TIV <sup>(35)</sup>.

Cependant, il est important de souligner que ces deux facteurs n'étaient pas retrouvés comme associés à la DNP dans la première étude. Le seul facteur prédictif identifié, à savoir le site d'occlusion sus-bulbaire, était lui comparable entre les deux groupes. En lien avec ce résultat, l'étiologie de l'AIC est distribuée de manière identique entre les deux groupes avec environ 50 % d'étiologie athéromateuse, 25 % de dissections carotidiennes, 15 % de cause cardio embolique et 10% de cause indéterminée.

**Deuxièmement**, malgré la conception multicentrique, l'échantillon global était modéré, limitant ainsi l'analyse statistique, notamment pour la comparaison de l'évolution des patients selon le traitement médical non thrombolytique reçu. Cela peut s'expliquer par la rareté relative de l'oiACI en phase très aigüe.

Ainsi, dans la population des patients non traités par TIV, il existe une grande différence entre ceux traités par antiagrégants (n=58) et ceux traités par anticoagulants (n=36) (résultats exposés **tableau 9**), différences portant notamment sur le site d'occlusion et l'étiologie sous-jacente de l'AIC : les patients présentant une oiACI sus-bulbaire non athéromateuses ayant dans notre étude tendance à avoir été mis sous anticoagulant par les praticiens qui les ont pris en charge.

Si les étiologies cardio-emboliques sont logiquement anticoagulées, la tendance à l'anticoagulation des dissections cervicale est en effet concordante avec les pratiques, malgré l'absence de bénéfice démontré d'un traitement anticoagulant par rapport à un traitement antiagrégant plaquettaire dans cette indication <sup>(61)</sup>.

**Tableau 9.** Relation entre variables à l'admission et traitement médical (AAP : antiagrégant plaquettaire, AC : anticoagulant) : analyse univariée.

	AAP, n= 58	AC n= 36	P
<b>Histoire personnelle du patient</b>			
Age, années	68 +/-13	63 +/- 14	0,42
Sexe masculin	40 (69)	26 (72)	0,74
Hypertension	41 (71)	20 (56)	0,14
Diabète	13 (22)	7(19)	0,73
Tabagisme actif	20 (35)	13(36)	0,87
Antécédent d'AIC	7 (12)	7 (19)	0,33
Antécédent de coronaropathie	11 (19)	4 (11)	0,31
Traitement antiagrégant antérieur	29 (50)	11 (31)	0,06
<b>Traitement anticoagulant antérieur</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (17)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Connaissance d'une occlusion carotidienne antérieure à l'AIC	4 (7)	2 (6)	1,0
mRS 0-1 avant l'AIC	47 (81)	32 (89)	0,31
<b>Données cliniques à l'admission</b>			
Score NIHSS	2 (1-3)	2 (0-3)	0,33
Pression artérielle systolique, mmHg <sup>a</sup>	160 +/- 28	155 +/- 23	0,20
Pression artérielle diastolique, mmHg <sup>a</sup>	84 +/- 14	85 +/-15	0,89
<b>Données d'imagerie à l'admission</b>			
Délai symptômes - imagerie d'admission, min	144 (120-194)	160 (103-220)	0,66
<b>Site d'occlusion carotidienne <sup>b</sup></b>			<b>&lt;0,01</b>
<i><b>Bulbaire</b></i>	<b>41 (80)</b>	<b>17 (47)</b>	
<i><b>susbulbaire</b></i>	<b>10 (20)</b>	<b>19 (53)</b>	
Intégrité du polygone de Willis <sup>c</sup>			0,36
<i>Pas de communicante</i>	7 (13)	6 (17)	
<i>Une artère communicante</i>	27 (48)	21 (58)	
<i>Deux artères communicantes</i>	22 (39)	9 (25)	
<b>Etiologie de l'AIC</b>			<b>0,02</b>
<b>Athérosclérose</b>	<b>39 (67)</b>	<b>14 (39)</b>	
<b>Dissection</b>	<b>8 (14)</b>	<b>10 (28)</b>	
<b>Cardio-embolique</b>	<b>2 (3)</b>	<b>6 (17)</b>	
<b>Autre ou indéterminé</b>	<b>9 (16)</b>	<b>6 (17)</b>	

Les données en gras indiquent les résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ )

<sup>a</sup>: disponible pour 90 patients (54 traités par AAP et 36 non traités par AC).

<sup>b</sup>: disponible pour 66 patients. Pour 7 patients, le site d'occlusion carotidienne n'a pas pu être précisé par absence d'imagerie vasculaire extra crânienne disponible à l'admission.

<sup>c</sup>: la présence des artères communicantes a été évaluée du côté de l'occlusion uniquement.



**Troisièmement**, compte tenu de la nature rétrospective de l'étude, l'imagerie initiale et de suivi n'étaient pas standardisées. Par conséquent, seuls quelques patients ont eu une imagerie de perfusion à l'admission, et le manque de valeur pronostique des paramètres de perfusion trouvés ici doit être interprété avec prudence. Les patients n'ayant pas été thrombolysés ont par ailleurs une surveillance radiologique moins codifiée, ce qui n'a pas permis d'identifier le taux de recanalisation « spontanée » sans TIV.

**Quatrièmement**, en raison des limites intrinsèques de l'imagerie vasculaire non invasive, certains patients présentant une sténose carotidienne sévère à l'inclusion peuvent avoir été classés à tort comme oiACI.

**Enfin**, comme notre étude s'est concentrée sur l'oiACI présentant des symptômes mineurs, les résultats ne peuvent pas être généralisés aux patients présentant des symptômes plus sévères.

#### **IV- Implications thérapeutiques à l'avenir : quelle prise en charge des oiACI ?**

Trois approches principales pourraient être envisagées pour prévenir la DNP, à savoir 1) orienter correctement le patient et éviter la TIV dans les situations les plus à risques, 2) faire le choix d'un traitement anti thrombotique seul ou en association avec la TIV et 3) orienter directement le patient vers une procédure de thrombectomie.

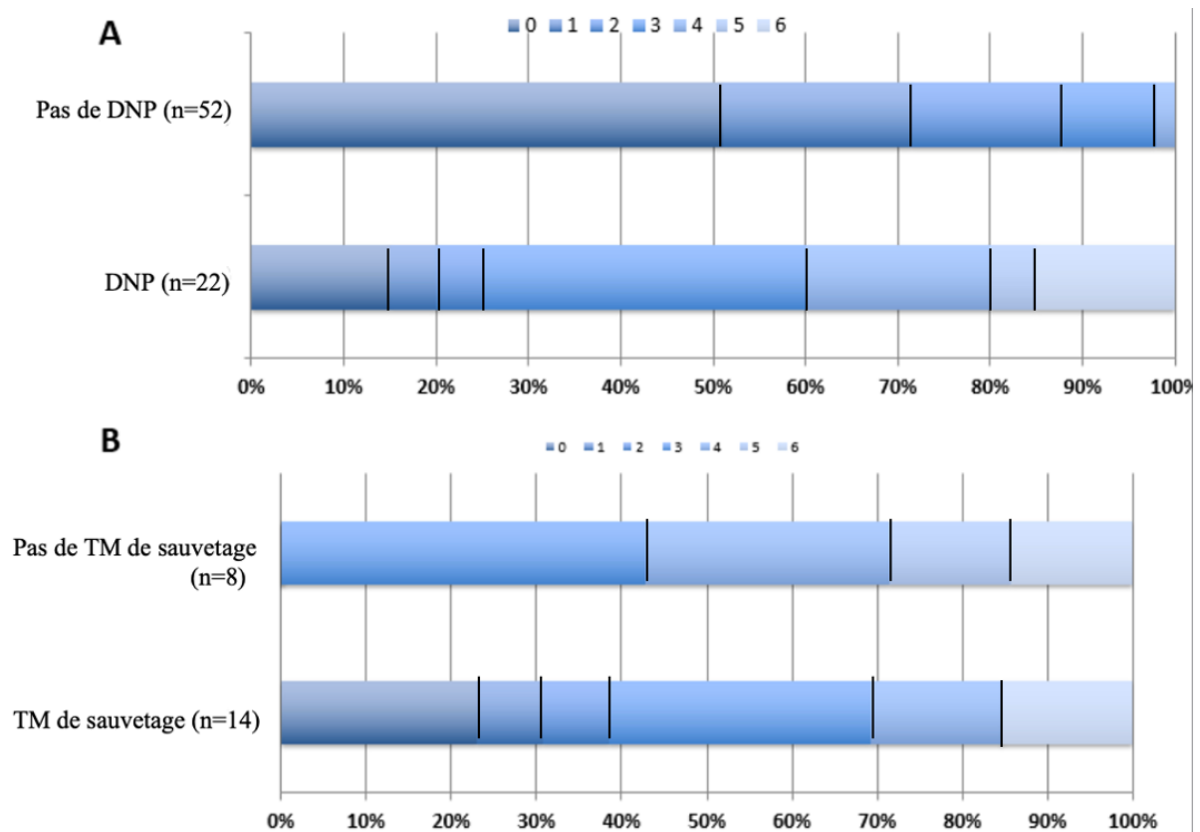
##### **1- Lieu de prise en charge et discussion autour des indications de TIV :**

Notre travail confirme un très haut taux de dégradation chez les patients victimes d'un AIC mineur lié à une occlusion isolée de la carotide interne et justifie d'une prise en charge en USINV pour surveillance clinique rapprochée, et ce paradoxalement d'autant plus prolongée que le patient n'a pas reçu de TIV, la dégradation de ces patients étant plus tardive.

Le mécanisme étant thrombotique dans la majorité des cas, par embolie d'artère à artère et occlusion d'une branche en aval du polygone de Willis, la prise en charge de ces patients doit probablement se faire dans un centre bénéficiant d'un plateau technique interventionnel, pour qu'une thrombectomie mécanique de sauvetage puisse être réalisée en cas de dégradation.

Les patients thrombolysés avec DNP dans notre première étude ayant bénéficié d'une thrombectomie de sauvetage ont en effet présenté un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois (29% de mRS 0-1 chez les 14 patients ayant bénéficié d'une thrombectomie de sauvetage, contre 0 pour les 8 n'en ayant pas bénéficié, résultats présentés **figure 11**).

**Figure 11.** mRS à 3 mois en fonction de la survenue d'une DNP dans la population TIV (A) et de la réalisation d'une thrombectomie de sauvetage en cas de DNP (B).



La méthodologie de notre étude ne permet pas de recommander ou non la réalisation d'une TIV dans cette population. Cependant, en accord avec les recommandations internationales présentées dans l'introduction et compte tenu du possible sur-risque de DNP après TIV, il semble raisonnable de n'envisager une TIV qu'en cas de déficit jugé invalidant, et de ne pas la proposer en cas de déficit non invalidant, tel que défini par l'étude PRISMS<sup>(45)</sup> et rapportée paragraphe **III-1-a**.

Par ailleurs, les patients thrombolysés ayant tendance à présenter une DNP rapide, dans les deux heures suivant la TIV, il semble préférable de ne pas réaliser de TIV sur site avant transfert vers un centre bénéficiant d'un plateau technique interventionnel, pour limiter le risque de DNP au cours du transport du patient. Cette précaution doit être d'autant plus importante que le mécanisme supposé de l'AIC n'est pas athéromateux.

## 2- Traitement anti thrombotique seul : privilégier le traitement anticoagulant ?

Par rapport à l'approche anti-thrombotique non TIV, l'étude observationnelle de Damania et al menée chez des patients ne rentrant pas dans les indications de la TIV avait suggéré que, par rapport au traitement antiplaquettaire, l'anticoagulation était associée à un taux de DNP à 7 jours inférieur chez les patients présentant une oiACI admis dans les 24 heures suivant le début des symptômes (6,7 % contre 38,9 %, respectivement ; P = 0,03).

Une comparaison statistique entre traitement antiagrégant et anticoagulant pour la survenue d'une DNP n'a pas pu être réalisée dans notre étude, du fait de la petite taille du sous échantillon et des différences importantes de population comme décrites plus haut. Il est toutefois intéressant de remarquer que 31% des patients sous antiagrégants plaquettaires se dégradent contre 22% seulement sous anticoagulants, alors que 53% des patients anticoagulés présentent une occlusion sus-bulbaire contre 20% des patients anti-agrégés (résultats présentés **tableau 9 et 10**), la présence d'une occlusion sus-bulbaire étant pourtant le seul facteur prédictif de mauvaise évolution.

**Tableau 10.** Relation entre traitement médical et DNP.

	AAP, n= 58	AC n= 36
DNP <sub>24</sub>	12 (21)	3 (8)
DNP <sub>7j</sub>	18 (31)	8 (22)

Autrement dit, la tendance à une meilleur évolution clinique des patients anticoagulés, alors même que ce sous-groupe (occlusion sus-bulbaire) est le plus susceptible de s'aggraver, pourrait suggérer un caractère protecteur de l'anticoagulation sur la DNP par rapport à l'anti-agrégation plaquettaire, comme proposé par Damania et al.

### **3- Traitement anti thrombotique en association avec la TIV :**

Le risque de complications hémorragiques cérébrale étant très faible dans cette population, l'administration supplémentaire précoce d'anti-thrombotiques post-TIV pourrait être une option intéressante pour prévenir les complications thromboemboliques potentiellement accélérées par la TIV. En ce qui concerne le traitement antiplaquettaire, une analyse post hoc de l'essai ARTIS, un essai randomisé comparant l'ajout ultra-précoce (dans les 90 minutes suivant le début de la TIV) de l'aspirine après TIV versus TIV seule dans une population d'AIC aigu non sélectionnée, a révélé que l'aspirine augmentait le risque de DNP due à une hémorragie intracrânienne, et n'avait aucun effet bénéfique sur l'incidence de la DNP non hémorragique <sup>(62)</sup>. Cependant, cette approche peut être reconsidérée chez nos patients, à haut risque de complication thromboembolique et à faible risque d'hémorragie intracrânienne.

### **4- Orientation directe vers une procédure de TM :**

Enfin, concernant l'orientation directe vers une procédure de TM, l'étude de Jahad et al a montré que la TM réalisée en phase aiguë, comprenant une angioplastie aiguë suivi de la pose d'un stent, est faisable dans le cadre de l'oiACI et a permis des taux élevés de recanalisation, mais a également été associée à un taux élevé (22 %) de complications emboliques distales. Cependant, la grande majorité des patients présentant une oiACI dans ces études avaient un score NIHSS initial élevé, rendant difficile l'extrapolation des résultats à notre population.

Des améliorations techniques sont à prévoir dans les prochaines années et pourraient changer le pronostic et la prise en charge de ces patients.

La TM apparaît par ailleurs comme la mesure la plus logique pour lutter contre les DNP d'origine hémodynamique, la TIV étant pour rappel associée à un très faible taux de recanalisation dans cette population, en association aux mesures physiologiques de routine pour maintenir le flux collatéral <sup>(63)</sup> telles que l'hypertension induite, la position de la tête allongée ou l'expansion volémique.

### **5- Vers des essais randomisés ?**

Seuls des essais randomisés comparant les différentes options thérapeutiques permettraient de déterminer la stratégie à privilégier. Cependant, ces essais sont très difficiles à envisager compte tenu de la relative rareté de cette population.



## Conclusion

Dans cette thèse, nous avons montré que l'incidence de la dégradation neurologique précoce était très élevée dans cette population d'AIC « mineur » sur occlusion ACI isolée, survenant en moyenne chez un patient sur trois, et ce peu importe le traitement reçu (thrombolyse ou traitement médical non thrombolytique). Cette dégradation est sévère et accompagnée d'un très mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois. Elle semble survenir de manière anticipée chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse, notamment chez ceux présentant une occlusion carotidienne sus-bulbaire d'étiologie non athéromateuse. De manière intéressante, nous avons retrouvé que le mécanisme de la dégradation était dans 3 cas sur 4 de mécanisme thrombotique, majoritairement embolique d'artère à artère. Ainsi, ces patients nécessitent une surveillance très rapprochée en USINV, dans un centre ayant accès à un plateau de neuroradiologie interventionnelle qui sera probablement bénéfique en cas de détérioration neurologique.

Malgré les limites inhérentes à la méthodologie observationnelle rétrospective, et étant donné la relative rareté de cette population rendant difficilement envisageable la réalisation d'une étude randomisée, ce travail de thèse issu d'une large cohorte multicentrique semble apporter des éléments importants et nouveaux dans la compréhension des mécanismes de l'aggravation de ces patients, qui devraient éclairer à l'avenir les décisions thérapeutiques personnalisées en phase aiguë.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009;27(5):493–501.
2. Leys D, Béjot Y, Debette S, Giroud M. Burden of stroke in France. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2008 May;3(2):117–9.
3. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):59–68.
4. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):755–68.
5. Jung S, Gilgen M, Slotboom J, El-Koussy M, Zubler C, Kiefer C, et al. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain J Neurol*. 2013 Dec;136(Pt 12):3554–60.
6. Baron J-C. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):325–37.
7. Bonnin P, Mazighi M, Charriaut-Marlangue C, Kubis N. Early Collateral Recruitment After Stroke in Infants and Adults. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2604–11.
8. Guglielmi V, LeCouffe NE, Zinkstok SM, Compagne KCJ, Eker R, Treurniet KM, et al. Collateral Circulation and Outcome in Atherosclerotic Versus Cardioembolic Cerebral Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3360–8.
9. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):258–68.
10. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3435–40.
11. Hjort N, Christensen S, Sølling C, Ashkanian M, Wu O, Røhl L, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005 Sep;58(3):462–5.
12. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Lond Engl*. 2019 Jul 13;394(10193):139–47.
13. 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.

14. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):469–75.
15. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860–7.
16. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HM, Kemp S, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1018–23.
17. Guenego A, Fahed R, Albers GW, Kuraitis G, Sussman ES, Martin BW, et al. Hypoperfusion intensity ratio correlates with angiographic collaterals in acute ischaemic stroke with M1 occlusion. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):864–70.
18. 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.
19. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA, Martínez P, Lara M, Frank A. Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2006;21(3):173–9.
20. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*. 2003 Jan;34(1):101–4.
21. Group TNI of ND and S rt-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199512143332401>
22. 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.
23. 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.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3316–22.
25. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international



- stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jun 23;379(9834):2352–63.
26. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkäniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011 Jul 26;77(4):341–8.
  27. Hom J, Dankbaar JW, Soares BP, Schneider T, Cheng S-C, Bredno J, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):41–8.
  28. Seners P, Turc G, Maïer B, Mas J-L, Oppenheim C, Baron J-C. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2409–12.
  29. Seners P, Turc G, Naggara O, Henon H, Piotin M, Arquizan C, et al. Post-Thrombolysis Recanalization in Stroke Referrals for Thrombectomy: Incidence, Predictors, and Prediction Scores. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2975–82.
  30. Seners P, Delepierre J, Turc G, Henon H, Piotin M, Arquizan C, et al. Thrombus Length Predicts Lack of Post-Thrombolysis Early Recanalization in Minor Stroke With Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2019 Mar 1;50(3):761–4.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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 [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>. Massachusetts Medical Society; 2015 [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503780>
  34. Meinel TR, Kaesmacher J, Mordasini P, Mosimann PJ, Jung S, Arnold M, et al. Outcome, efficacy and safety of endovascular thrombectomy in ischaemic stroke according to time to reperfusion: data from a multicentre registry. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 27;12:1756286419835708.
  35. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I–LXII.
  36. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, Adeoye Opeolu M., Bambakidis Nicholas C., Becker Kyra, 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.
37. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11–21.
  38. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
  39. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019 Mar;4(1):13–28.
  40. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2433–7.
  41. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, et al. What is a minor stroke? *Stroke*. 2010 Apr;41(4):661–6.
  42. Reeves M, Khoury J, Alwell K, Moomaw C, Flaherty M, Woo D, et al. Distribution of National Institutes of Health Stroke Scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*. 2013 Nov 1;44(11):3211–3.
  43. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Apr 1;44(4):1153–7.
  44. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):156–66.
  45. Yeatts SD, Broderick JP, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, et al. Alteplase for the treatment of acute ischemic stroke in patients with low National Institutes of Health Stroke Scale and not clearly disabling deficits (Potential of rtPA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms PRISMS): Rationale and design. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2018 Aug;13(6):654–61.
  46. Mazya MV, Cooray C, Lees KR, Toni D, Ford GA, Bar M, et al. Minor stroke due to large artery occlusion. When is intravenous thrombolysis not enough? Results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur Stroke J*. 2018 Mar;3(1):29–38.

47. Seners P, Ben Hassen W, Lapergue B, Arquizan C, Heldner MR, Henon H, et al. Prediction of Early Neurological Deterioration in Individuals With Minor Stroke and Large Vessel Occlusion Intended for Intravenous Thrombolysis Alone. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021 Jan 11 [cited 2021 Jan 16]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4557>
48. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, Mordasini P, Heldner MR, Kurmann CC, et al. Clinical effect of successful reperfusion in patients presenting with NIHSS < 8: data from the BEYOND-SWIFT registry. *J Neurol*. 2019 Mar;266(3):598–608.
49. Seners P, Perrin C, Lapergue B, Henon H, Debiais S, Sablot D, et al. Bridging Therapy or IV Thrombolysis in Minor Stroke with Large Vessel Occlusion. *Ann Neurol*. 2020;88(1):160–9.
50. Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvestrelli G, et al. Outcome in Patients with Stroke Associated with Internal Carotid Artery Occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(2):108–13.
51. Damania D, Kung NT-M, Jain M, Jain AR, Liew JA, Mangla R, et al. Factors associated with recurrent stroke and recanalization in patients presenting with isolated symptomatic carotid occlusion. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):127–32.
52. Jadhav A, Panczykowski D, Jumaa M, Aghaebrahim A, Ranginani M, Nguyen F, et al. Angioplasty and stenting for symptomatic extracranial non-tandem internal carotid artery occlusion. *J Neurointerventional Surg*. 2018 Dec;10(12):1155–60.
53. Seners P, Hurford R, Tisserand M, Turc G, Legrand L, Naggara O, et al. Is Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis Associated With Thrombus Extension? *Stroke*. 2017 Feb;48(2):348–52.
54. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009 Sep;40(9):3001–5.
55. 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.
56. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2650–63.
57. Liebeskind DS, Kim D, Starkman S, Changizi K, Ohanian AG, Jahan R, et al. Collateral failure? Late mechanical thrombectomy after failed intravenous thrombolysis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2010 Jan;20(1):78–82.
58. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV, CLOTBUST Collaborators. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid

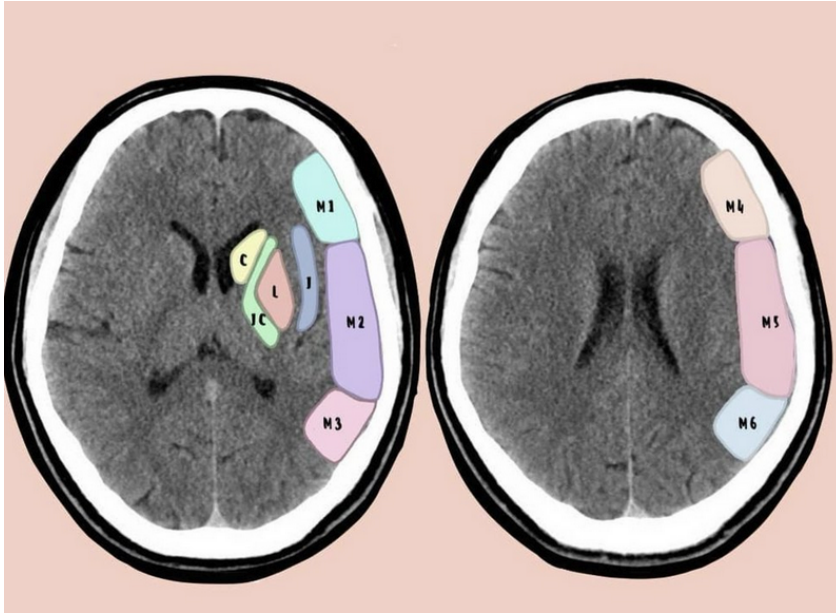
artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):869–71.

59. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):486–90.
60. Tsivgoulis G, Goyal N, Katsanos AH, Malhotra K, Ishfaq MF, Pandhi A, et al. Intravenous thrombolysis for large vessel or distal occlusions presenting with mild stroke severity. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):1039–47.
61. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J, Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Investigators. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*. 2019 Jun 1;76(6):657–64.
62. Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, Marquering HA, de Haan RJ, 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;45(10):3080–2.
63. Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3302–9.



## Annexes

**Annexe 1.** Score ASPECTS. Évaluation de la taille d'un infarctus de l'artère cérébrale moyenne par la somme des territoires préservés (/10). Un score élevé indique un infarctus de petite taille.



C : noyau caudé, L : noyau lenticulaire , IC : capsule interne, I : ruban insulaire, , M1 : cortex antérieur, M2 : cortex latéral, M3 : cortex postérieur, M4 : cortex supérieur antérieur, M5 : cortex supérieur latéral, M6 : cortex supérieur postérieur.

Annexe 2. Score de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Item	Intitulé	cotation	score
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice	
1b	orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse	
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué	
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard	
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (la=3)	
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale	
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 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.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 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.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus	
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minimale à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale	
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible	
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	
		<b>TOTAL</b>	

**Annexe 3.** Échelle de Rankin modifiée (score mRS) :

**0** Aucun symptôme.

---

---

**1** Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités).

---

---

**2** Handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance).

---

---

**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 (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing).

---

---

**6** Décès.

**Annexe 4.** Score de mTICI : score de reperfusion de l'artère cérébrale moyenne.

**Grade 0** : Pas de perfusion.

---

---

**Grade 1** : Perfusion antérograde au-delà de l'occlusion, mais flux distal pauvre ou lent.

---

---

**Grade 2a** : Reperfusion inférieure à 50% de l'artère précédemment occluse cible du geste

---

---

**Grade 2b** : Reperfusion supérieur à 50% de l'artère précédemment occluse cible du geste

---

---

**Grade 3** : Reperfusion complète de l'artère précédemment occluse cible du geste, sans occlusion distale visualisée.

---



**Annexe 5.** Classification des étiologies d’AIC selon TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment classification.

Athérome des artères de gros calibre

---

---

Cardio-embolique

---

---

Maladie des petites artères cérébrales

---

---

AVC d’une autre étiologie

---

---

AVC d’étiologie indéterminée

- a- Plus d’une cause identifiée
  - b- Bilan étiologique négatif
  - c- Bilan étiologique incomplet
- 

**Annexe 6.** Classification ECASS : gravité de la transformation hémorragique :

**HI1** Pétéchies isolées au sein du tissu infarci, sans effet de masse

---

---

**HI2** Pétéchies confluentes au sein du tissu infarci, sans effet de masse attribuable au saignement

---

---

**PH1** Lésion homogène occupant  $\leq 30\%$  de la zone infarctique, avec un effet de masse minimale attribuable à l’hématome

---

---

**PH2** Lésion homogène occupant  $>30\%$  de la zone infarctique, avec un effet de masse substantiel attribuable à l’hématome

---

HI : infarctus hémorragique

PH : hémorragie parenchymateuse

## Which treatment for minor stroke with isolated internal carotid artery occlusion?

**Background and aims:** Better understanding the incidence, predictors and mechanisms of early neurological deterioration (END) for acute stroke with mild symptoms and isolated internal carotid artery occlusion (iCAo) depending on admission treatment may inform therapeutic decisions.

**Methods:** From a multicenter retrospective database, we extracted all patients who presented at less than 4h30 after the onset of symptoms with both National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $<6$  and iCAo on admission imaging. We defined  $END_{24}$  and  $END_{7j}$  as  $\geq 4$  NIHSS points increase respectively after 24 h and 7 days. We compared both  $END_{24}$  and  $END_{7j}$  occurrence and mechanism between IVT and non-IVT (antiplatelet or anticoagulant) treated patients.

**Results:** 189 patients were included, 95 treated by IVT and 94 by non-IVT treatment (54 patients by antiplatelet, 36 by anticoagulant). We find 34% of  $END_{24}$  in the IVT-treated population, whereas only 16% of patients receiving non-IVT treatment experienced  $END_{24}$  ( $p < 0.01$ ). However, non-IVT-treated patients worsen during hospitalization, 28% of them experiencing  $END_{7j}$ , while  $END_{7j}$  in IVT-treated population remain close to  $END_{24}$  (37%,  $p = 0,18$ ). END was mainly of thromboembolic origin for both groups. 3-month outcome was similar between the two groups.

**Conclusion:** IVT does seem to be at a higher risk of END during the first 24 hours. Non IVT-treatment doesn't prevent END, but only delay it within hospitalization.

Keywords :

Minor Stroke

Isolated carotid artery occlusion

Early neurological deterioration

Treatment

Université de Paris  
UFR de Médecine de Paris Centre  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06

## Accident ischémique cérébral aigu avec déficit neurologique mineur et occlusion carotide isolée : Évolution clinique selon le traitement à l'admission.

**Résumé :** Mieux comprendre l'incidence, les facteurs prédictifs et les mécanismes de la dégradation neurologique précoce (DNP) dans le cadre de la prise en charge aiguë d'un AIC mineur avec occlusion isolée de la carotide interne en fonction du traitement reçu à l'admission pourrait éclairer les décisions thérapeutiques.

**Méthode :** À partir d'une base de données rétrospective multicentrique, nous avons extrait tous les patients qui se sont présentés moins de 4h30 après le début des symptômes avec à la fois un score NIHSS <6 et une oiACI sur l'imagerie d'admission. Nous avons défini DNP<sub>24</sub> et DNP<sub>7j</sub> comme une augmentation de  $\geq 4$  points de NIHSS survenant dans les 24h ou à 7 jours respectivement. Nous avons comparé l'occurrence et le mécanisme de la DNP entre les patients traités par TIV ou non.

**Résultats :** 189 patients ont été inclus, 95 traités par TIV et 94 par traitement médical seul. Dans la population traitée par TIV, on observe 34% de DNP<sub>24</sub> alors que seulement 16% des patients recevant un traitement non-TVI présentent une DNP<sub>24</sub> ( $p < 0,01$ ). Cependant, les patients non traités par TIV s'aggravent au cours de l'hospitalisation, 28% d'entre eux souffrent d'une DNP<sub>7j</sub>, tandis que la population traitée par TIV DNP<sub>7j</sub> reste proche de DNP<sub>24</sub> (37%,  $p = 0,18$ ). La DNP était principalement d'origine thromboembolique pour les deux groupes. Le résultat fonctionnel à 3 mois était similaire entre les deux groupes.

**Conclusion :** Les patients traités par TIV semblent présenter un risque plus élevé de DNP au cours des 24 premières heures. Le traitement non TIV n'empêche pas la DNP, mais semble la retarder, sans modification du pronostic à 3 mois.

### Mots clés :

Accident ischémique cérébral  
AIC mineur  
Occlusion carotide isolée  
Dégradation neurologique précoce  
Thrombolyse intra-veineuse  
Traitement médical