



HAL
open science

Prédiction du pronostic fonctionnel de l'infarctus cérébral traité par thrombolyse intraveineuse

Guillaume Turc

► **To cite this version:**

Guillaume Turc. Prédiction du pronostic fonctionnel de l'infarctus cérébral traité par thrombolyse intraveineuse. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2015. Français. NNT : 2015USPCB078 . tel-01409765

HAL Id: tel-01409765

<https://theses.hal.science/tel-01409765>

Submitted on 6 Dec 2016

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

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

UNIVERSITE PARIS 5 - RENE DESCARTES

ECOLE DOCTORALE 158 (Cerveau, Cognition, Comportement)

Année 2015

N° Bibliothèque

□□□□□□□□□□

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 5

Spécialité : Neurosciences

présentée et soutenue publiquement

par

Guillaume TURC

Le 29 Septembre 2015

**Prédiction du pronostic fonctionnel de l'infarctus cérébral
traité par thrombolyse intraveineuse**

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis MAS

Co-Directrice de thèse : Professeur Catherine OPPENHEIM

JURY

Madame le Professeur Sonia ALAMOWITCH (Rapporteur)

Monsieur le Professeur Jean-Claude BARON (Examineur)

Monsieur le Professeur Gilles CHATELLIER (Examineur)

Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER (Examineur)

Monsieur le Professeur Maurice GIROUD (Président du jury)

Monsieur le Professeur Jean-Louis MAS (Directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Jean-Marc OLIVOT (Rapporteur)

Madame le Professeur Catherine OPPENHEIM (Co-Directrice de thèse)

Résumé

Contexte et objectifs

La thrombolyse intraveineuse (TIV) est le seul traitement médical autorisé à la phase aiguë de l'infarctus cérébral (IC). Malgré ce traitement, un patient sur deux présente un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois (score mRS>2), ce qui s'explique le plus souvent par l'absence de recanalisation précoce ou la survenue d'une hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH). Nos objectifs étaient, d'une part, de déterminer s'il est possible d'estimer le pronostic fonctionnel (mRS) 3 mois après TIV à partir de variables cliniques et IRM disponibles à l'admission, et, d'autre part, d'étudier les relations entre l'évolution au cours des premières 24 heures et le mRS à 3 mois.

Méthodes et principaux résultats

Nous avons collecté les données cliniques et d'IRM de l'ensemble des patients traités par TIV pour un IC≤4h30 entre 2003 et 2015 à l'hôpital Sainte-Anne. (1) Nous avons proposé le score MRI-DRAGON, un outil simple basé sur 7 variables cliniques et IRM disponibles à l'admission, qui permet une prédiction satisfaisante du mRS>2 3 mois après un IC traité par TIV ($c=0,83$ [0,78-0,88]). (2) Nous avons ensuite réalisé une validation externe de ce score sur la cohorte du CHRU de Lille, confirmant qu'il présente une discrimination et une calibration satisfaisantes, malgré une surestimation du risque de mRS>2 en cas de score MRI-DRAGON élevé. (3) Afin d'essayer d'améliorer la prédiction, nous avons étudié les relations entre microsaignements (CMBs) sur l'IRM initiale et pronostic fonctionnel, et montré que le nombre de CMBs n'était pas un prédicteur indépendant du mRS à 3 mois, après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, HTA).

Nous avons par ailleurs étudié les relations entre l'évolution clinique très précoce après TIV et mRS à 3 mois, à partir de deux situations: (4) Premièrement, l'absence d'amélioration neurologique 1 heure après le début de la TIV en cas d'occlusion artérielle proximale, présente chez 77% des patients et fortement associée au mRS à 3 mois, mais qui n'améliorait pas la prédiction par rapport au score MRI-DRAGON. (5) Deuxièmement, l'aggravation neurologique survenant dans les 24 heures après le début de la TIV (END), dont l'incidence au sein de notre revue systématique était de 14%. (6) Au sein de notre cohorte, la valeur prédictive positive de l'END pour le mRS>2 à 3 mois était de 90%. L'END de cause indéterminée représentait 70% des END, et était associé à l'absence d'antiplaquettaire avant l'admission, la présence d'une occlusion artérielle proximale, d'un important mismatch diffusion-perfusion, et l'absence de recanalisation.

Discussion et perspectives

Nous avons proposé un score simple permettant de prédire dès l'admission le pronostic fonctionnel à 3 mois d'un patient traité par TIV pour IC aigu. Il pourrait être utilisé pour guider la décision thérapeutique en identifiant les patients ayant une forte probabilité de mRS ≤2 après TIV seule. Par ailleurs, notre travail suggère que la prise en compte des CMBs avant TIV ne permet pas d'améliorer la prédiction pronostique, et que l'association entre CMBs et mRS n'est pas indépendante. Nous participons actuellement à une méta-analyse internationale sur données individuelles visant à déterminer si un sous-groupe de patients avec CMBs présente un risque de sICH si important qu'il pourrait annuler le bénéfice attendu de la TIV.

Bien que l'absence d'amélioration neurologique à 1 heure soit fortement associée au mRS>2 à 3 mois, elle ne semble pas être un outil suffisamment robuste pour guider la décision d'une thrombectomie complémentaire à la TIV (bridging therapy), et ne doit donc pas retarder le geste endovasculaire. Enfin, nos résultats suggèrent que la majorité des END sont favorisés par la persistance d'une hypoperfusion cérébrale, et qu'une part d'entre eux pourrait être prochainement évitée, depuis la démonstration fin 2014, de la nette supériorité du bridging therapy par rapport à la TIV seule concernant la recanalisation artérielle. Cette véritable révolution dans la prise en charge des IC ouvre d'importantes perspectives de recherche clinique. De futurs travaux seront nécessaires pour établir une prédiction fiable du pronostic fonctionnel après bridging therapy, et idéalement aboutir à un algorithme de traitement personnalisé (bridging therapy, TIV seule, thrombectomie seule, ou abstention d'un traitement de recanalisation).

Abstract

Background

Intravenous thrombolysis (IVT) is the only licensed drug for acute ischemic stroke (AIS). However, about half of the treated patients do not achieve functional independence at 3 months (mRS>2), mostly due to lack of early recanalization or symptomatic intracranial hemorrhage (sICH). Firstly, we aimed to determine if 3-month outcome (mRS) after IVT can be reliably predicted based on clinical and MRI variables available at admission. Secondly, we assessed the relationships between the clinical course within 24 hours after IVT and 3-month mRS.

Methods and Results

We collected clinical and MRI data of all patients treated by IVT ≤ 4.5 hrs for AIS between 2003 and 2015 in Sainte-Anne hospital, Paris. (1) We derived the MRI-DRAGON score, a simple tool consisting of 7 clinical and MRI variables available at admission, which can reliably predict 3-month mRS>2 (c-statistic=0.83 [0.78-0.88]). (2) We then performed an external validation of this score in the Lille cohort, showing good discrimination and calibration of the model, despite an overestimation of the risk of mRS>2 in patients with a high MRI-DRAGON score. (3) Trying to find additional predictors of long-term outcome, we showed that the cerebral microbleed (CMB) burden at baseline was not an independent predictor of 3-month mRS after adjusting for confounding factors (age and hypertension).

Furthermore, we assessed the relationships between early clinical course after IVT and 3-month mRS, based on two common clinical events: (4) Firstly, the lack of very early neurological improvement (VENI) 1 hour after IVT, which was observed in 77% patients and strongly associated with 3-month mRS, but did not improve the predictive ability of the model when incorporated into the MRI-DRAGON score. (5) Secondly, early neurological deterioration (END) within 24 hours after IVT, occurring in 14% patients in our systematic review and meta-analysis. (6) In our cohort, the positive predictive value of END for 3-month mRS>2 prediction was 90%. END of undetermined cause (ENDunexplained) accounted for 70% of ENDS, and was associated with no prior use of antiplatelets, proximal artery occlusion, DWI-PWI mismatch volume and lack of recanalization.

Discussion

We proposed a simple score to predict 3-month mRS soon after admission in patients treated by IVT for AIS. It may be used to help therapeutic decisions, by identifying patients likely to achieve 3-month mRS ≤ 2 after IVT alone. We have also shown that CMB burden before IVT is not an independent predictor of 3-month outcome. We participate in an ongoing international individual patient data meta-analysis to determine whether there is a subgroup of patients with CMBs, which seems to have an independent risk of poor 3-month outcome so important that it might outweigh the expected benefit of IVT.

Although lack of VENI 1 hour after IVT is strongly associated with 3-month mRS>2, it doesn't seem to be specific enough to guide decision-making regarding additional thrombectomy (bridging therapy), and should therefore not delay an endovascular procedure. Finally, our results suggest that a persistent cerebral hypoperfusion contributes to most ENDS. Therefore, many ENDS might be avoided in a near future, given the recent proof of the clear superiority of bridging therapy over IVT alone regarding recanalization. This revolution in acute stroke management leads the way to important clinical research perspectives, such as developing a tool to accurately predict 3-month mRS after bridging therapy. Important research efforts will be needed to develop a personalized treatment algorithm, helping to determine which therapeutic option (bridging therapy, IVT alone, thrombectomy alone, or no recanalization therapy) would be the best for each patient.

Remerciements

Je remercie le Professeur Jean-Louis Mas d'avoir accepté de diriger ce travail, ainsi que pour son expertise en recherche clinique. Je le remercie pour la confiance et le soutien qu'il m'accorde depuis plusieurs années. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Je remercie le Professeur Catherine Oppenheim d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Je la remercie pour la qualité de son encadrement, son expertise neuroradiologique, ainsi que la confiance et l'autonomie qu'elle m'a accordées depuis le début de ce travail.

Je remercie le Professeur Maurice Giroud de me faire l'honneur de présider ce jury, ainsi que pour son enseignement et son expertise en épidémiologie. Je serais ravi d'avoir l'opportunité de collaborer avec l'équipe Dijonnaise à l'avenir.

Je remercie les Professeurs Sonia Alamowitch et Jean-Marc Olivot, qui ont accepté d'être rapporteurs de cette thèse, malgré la période estivale. Je les remercie pour leur rigueur, leurs compétences scientifiques et la qualité de leurs commentaires.

Je remercie le Professeur Gilles Chatellier d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que pour son expertise en épidémiologie, la qualité de son enseignement, et son implication dans le projet ASPHALT.

Je remercie le Professeur Charlotte Cordonnier d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que pour ses compétences scientifiques, ses conseils et son implication dans le projet ASPHALT. J'espère que nous pourrions continuer à collaborer durablement autour de futurs projets de recherche.

Je remercie le Professeur Jean-Claude Baron de me faire l'honneur de siéger à ce jury, ainsi que pour son soutien, son expertise scientifique, et les échanges très intéressants que nous avons eu tout au long de ces trois années.

Merci au Professeur Didier Leys pour son soutien et sa gentillesse.

Je tiens à remercier du fond du cœur mes collègues car c'est un réel plaisir de travailler avec eux, et l'une des raisons pour lesquelles j'ai choisi de venir à Sainte-Anne : Catherine Lamy, David Calvet, Valérie Domingo, Vincent Guiraud, Loubna Majhadi, Eric Bodiguel, Julia Birchenall, Ludovic Morin, et Daciana Morar-Precup. Merci à Jean-Louis Mas d'avoir réussi à fédérer une telle équipe.

Un grand merci à Pierre Seners, Clothilde Isabel, Marion Apoil-Brissard, Alina Tataru et Marie Tisserand. J'ai été très heureux de travailler avec vous sur la thématique phase aiguë.

Merci à l'ensemble des équipes de neurologie et de neuroradiologie, ainsi qu'aux patients que j'ai été amené à prendre en charge.

Merci à Alissia Basquin-Sanz.

Merci aux membres du comité d'organisation du Club Neurovasculaire, en particulier à Mikaël Mazighi, Sophie Crozier, Sonia Alamowitch et Fernando Pico.

Merci à Martin Ebinger, David Seiffge et Andreas Charidimou.

Merci au Docteur Evelyne Guegan-Massardier d'avoir si bien soigné ma grand-mère et ma grand-tante.

Je ne remercierai jamais assez Emilie, ma compagne, et Raphaël, Soan et Nathan, mes enfants, qui ont dû supporter les sacrifices nécessaires à la réalisation de ces travaux. Je vous aime.

Merci infiniment à mes parents pour m’ avoir donné la vie et assuré un excellent service après-vente, tout au long de ces 34 années.

Merci à ma grand-mère Odette, pour qui le sujet de ce travail est devenu malheureusement bien familier. J’espère que tu récupéreras vite car nous avons encore de beaux moments à vivre ensemble. Cette thèse t’est dédiée.

Merci à ma grand-tante Gisèle qui ne pourra malheureusement pas assister à la soutenance de cette thèse pour raisons de santé. Je pense bien à toi. Que de chemin médical parcouru depuis le temps où tu devais prendre en charge l’AVC de mon arrière-grand-mère en lui apposant des sangsues...

Merci à ma marraine Geneviève pour tous les bons moments passés ensemble.

Merci à tous mes amis et en particulier Christine, Jessica, Cécile, Christophe, Caroline, Olivier, Florian et Alexandre.

Merci enfin aux groupes et musiciens qui ne liront jamais cette thèse mais qui m’ont beaucoup soutenu et accompagné pendant la réalisation de ce travail. Vous êtes pour moi bien plus que de la musique : une partie de mon identité.

Sommaire

Résumé	2
Remerciements	4
Liste des publications liées au travail de thèse	10
Liste des abréviations	12
Introduction et rationnel	13
Prédiction du pronostic fonctionnel dès l'admission	17
Relations entre évolution clinique au cours des premières 24 heures et pronostic fonctionnel à 3 mois	20
I – Prédiction du pronostic fonctionnel dès l'admission	21
I.1 - Score MRI-DRAGON: prédiction du pronostic fonctionnel 3 mois après un infarctus de la circulation cérébrale antérieure traité par thrombolyse intraveineuse	22
I.1.1 – Introduction	23
I.1.2 – Méthodes	24
I.1.3 – Résultats	27
I.1.4 – Discussion	36
I.2 - Validation externe du score MRI-DRAGON: prédiction précoce du pronostic fonctionnel de l'infarctus cérébral traité par thrombolyse intraveineuse	40
I.2.1 – Introduction	41
I.2.2 – Méthodes	42
I.2.3 – Résultats	44
I.2.4 – Discussion	50
I.3 – Microsaignements cérébraux et pronostic fonctionnel 3 mois après thrombolyse intraveineuse chez 717 patients victimes d'un infarctus cérébral aigu	53
I.3.1 – Introduction	54
I.3.2 – Méthodes	56
I.3.3 – Résultats	60

I.3.4 – Discussion	66
II – Relations entre évolution clinique au cours des premières 24 heures et pronostic fonctionnel à 3 mois	72
II.1 - Prédicteurs cliniques et IRM de la réponse neurologique très précoce à la thrombolyse intraveineuse, chez les patients présentant une occlusion de l'artère cérébrale moyenne	73
II.1.1 – Introduction	74
II.1.2 – Méthodes	76
II.1.3 – Résultats	79
II.1.4 – Discussion	87
II.2 - Incidence, causes et prédicteurs de la détérioration neurologique survenant dans les 24 heures après un infarctus cérébral aigu : revue systématique et implications physiopathologiques	91
II.3 - Détérioration neurologique précoce inexplicée après thrombolyse intraveineuse: incidence, prédicteurs, et facteurs associés	93
II.3.1 – Introduction	94
II.3.2 – Méthodes	95
II.3.3 – Résultats	99
II.3.4 – Discussion	106
Discussion générale et perspectives	111
Prédiction du pronostic fonctionnel dès l'admission	111
Relations entre évolution clinique au cours des premières 24 heures et pronostic fonctionnel à 3 mois	116
Conclusion	120
Annexes	121
Références bibliographiques	124
Publications originales	134

Intitulé et adresse du laboratoire de rattachement

Accident vasculaire cérébraux : déterminants du pronostic et apport de l'imagerie.

INSERM UMR S 894 (Pr Jean-Louis MAS)

Hôpital Sainte-Anne

1 rue Cabanis – 75674 Paris Cedex 14

France

Liste des publications liées au travail de thèse

Articles originaux de l'auteur correspondant au travail présenté dans la thèse :

* signifie « Contribution équivalente »

1. The MRI-DRAGON score: 3-month outcome prediction after IV thrombolysis for anterior circulation stroke.
Turc G, Apoil M, Naggara O, Calvet D, Lamy C, Tataru AM, Méder JF, Mas JL, Baron JC, Oppenheim C, Touzé E.
Stroke (IF=5,7) 2013; 44(5):1323-8.
2. External Validation of the MRI-DRAGON Score: Early Prediction of Stroke Outcome after Intravenous Thrombolysis.
Turc G, Aguetaz P, Ponchelle-Dequatre N, Hénon H, Naggara O, Leclerc X, Cordonnier C, Leys D, Mas JL*, Oppenheim C*.
PLoS One (IF=3,2). 2014 Jun 4;9(6):e99164.
3. Microbleeds status and 3-month outcome after intravenous thrombolysis in 717 acute ischemic stroke patients.
Turc G, Sallem A, Moulin S, Tisserand M, Machet A, Edjlali M, Baron JC, Leclerc X, Leys D, Mas JL, Cordonnier C, Oppenheim C.
Stroke (IF=5,7) 2015 (accepté).
4. Clinical and Magnetic Resonance Imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion.
Apoil M*, **Turc G***, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domigo V, Baron JC, Oppenheim C, Touzé E.
Journal of the American Heart Association (IF=4,3) 2013;2:e000511.
5. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications.
Seners P, **Turc G**, Oppenheim C, Baron JC.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (IF=6,8) 2015 Jan;86(1):87-94.
6. Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis: Incidence, Predictors, and Associated Factors.
Seners P*, **Turc G***, Tisserand M, Legrand L, Labeyrie MA, Calvet D, Méder JF, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC.
Stroke (IF=5,7) 2014; 45:2004-2009

Autres articles de l'auteur illustrant le travail présenté dans la thèse :

* signifie « Contribution équivalente »

1. Can DWI-ASPECTS Substitute for Lesion Volume in Acute Stroke?
De Margerie-Mellon C*, **Turc G***, Tisserand M, Naggara O, Calvet D, Legrand L, Méder JF, Mas JL, Baron JC, Oppenheim C.
Stroke (IF=5,7) 2013;44:3565-3567.
2. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis.
Tisserand M, Seners P, **Turc G**, Legrand L, Labeyrie MA, Charron S, Méder JF, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC.
Stroke (IF=5,7) 2014 ;45(12):3527-34.
3. Letter by Turc et al regarding article, "defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the national institute of neurological disorders and stroke tissue-type plasminogen activator trials".
Turc G, Tisserand M, Seners P, Oppenheim C, Baron JC.
Stroke (IF=5,7) 2015 ;46(2):e43-4
4. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke.
Turc G, Isabel C, Calvet D.
Diagnostic and Interventional Imaging (IF=aucun) 2014 Dec;95(12):1129-33
5. Clot burden score on admission T2*-MRI predicts recanalization in acute stroke.
Legrand L, Naggara O, **Turc G**, Mellerio C, Roca P, Calvet D, Labeyrie MA, Baron JC, Mas JL, Meder JF, Touzé E, Oppenheim C.
Stroke (IF=5,7) 2013 Jul;44(7):1878-84
6. Do FLAIR vascular hyperintensities beyond the DWI lesion represent the ischemic penumbra?
Legrand L, Tisserand M, **Turc G**, Naggara O, Edjlali M, Mellerio C, Mas JL, Méder JF, Baron JC, Oppenheim C.
American Journal of Neuroradiology (IF=3,6) 2015 Feb;36(2):269-74.
7. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement.
Labeyrie MA, **Turc G**, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, Baron JC, Touzé E, Oppenheim C.
Stroke (IF=5,70) 2012 Nov;43(11):2986-91.

Abréviations

AAC : angiopathie amyloïde cérébrale

ACM : artère cérébrale moyenne

ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score

AVC : accident vasculaire cérébral

CMBs: cerebral microbleeds

DR : dramatic recovery

DST: délai symptômes-thrombolyse intraveineuse

DWI : diffusion-weighted imaging

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study;

END : Early Neurological Deterioration

ERIS : Early recurrent ischemic stroke

IC : infarctus cérébral

IRM : imagerie par résonance magnétique

mRS : modified Rankin scale

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

NST : nombre de “sujets” à traiter

PA : pression artérielle

PWI : perfusion-weighted imaging

sICH: symptomatic intracranial hemorrhage (hémorragie intracrânienne symptomatique)

SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

SWI : susceptibility-weighted imaging

TIV : thrombolyse intra-veineuse

TOF : time of flight

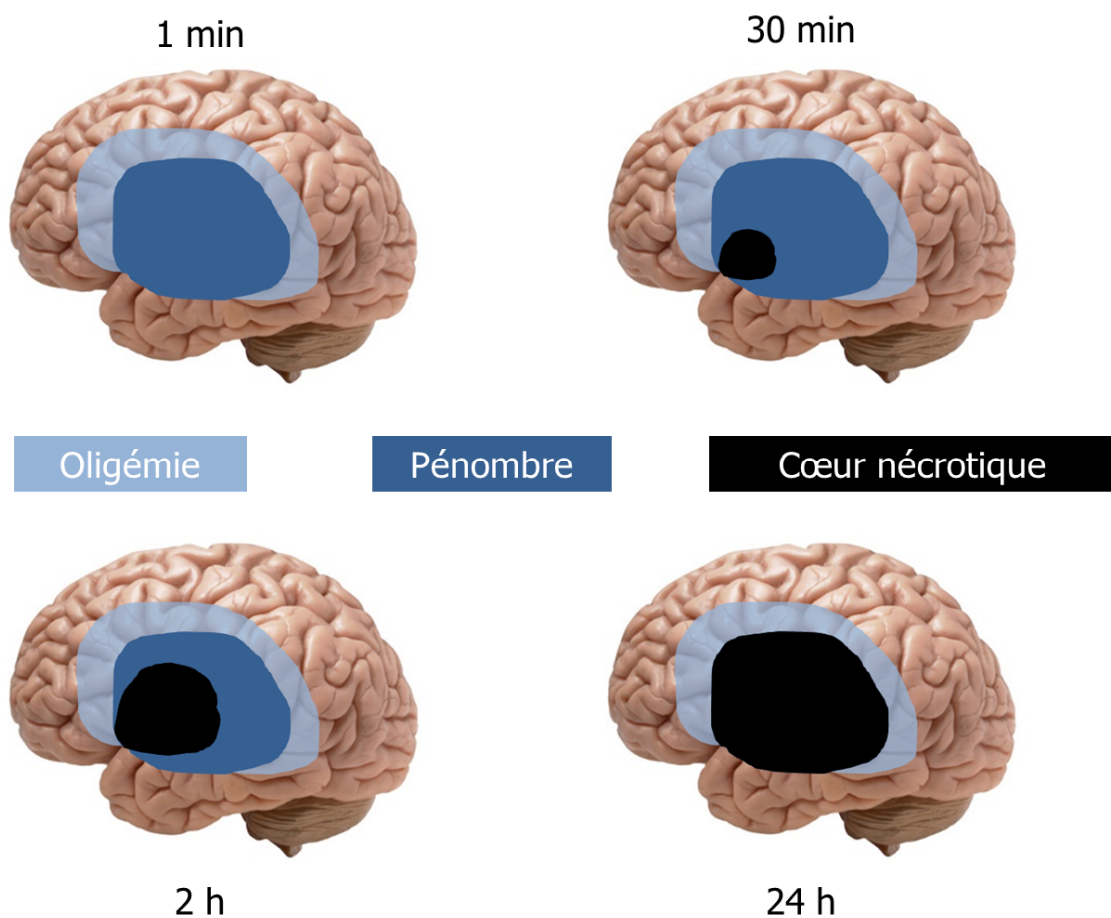
VENI : very early neurological improvement

Introduction et rationnel

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un problème majeur de santé publique, dont l'incidence annuelle et la prévalence étaient estimées en 2010 à 17 et 33 millions dans le monde, entraînant la perte de 102 millions de disability-adjusted life-years (DALYs).¹ Dans les pays industrialisés, les infarctus cérébraux (IC) représentent près de 90% des AVC, ce qui correspond à environ 100 000 patients chaque année en France.²⁻⁴ L'IC résulte de l'hypoperfusion profonde et prolongée d'un territoire artériel cérébral, due le plus souvent à l'occlusion soudaine d'une artère par un thrombus. Cette occlusion artérielle est responsable d'une diminution localisée de la pression de perfusion cérébrale et du débit sanguin cérébral, privant une zone cérébrale de son apport en oxygène et en glucose.⁵ Au cours des premières heures suivant l'occlusion artérielle, la région hypoperfusée peut être schématiquement divisée en 3 compartiments (figure I):⁶ (1) une zone centrale d'infarctus cérébral proprement dit (cœur nécrotique), irréversiblement lésée, et cliniquement symptomatique ; (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 vers la mort cellulaire, par nécrose ou par apoptose ; (3) une zone dite d'oligémie, modérément hypoperfusée, cliniquement asymptomatique et qui n'évolue pas vers la mort cellulaire. La zone de pénombre peut 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.⁶ Le rationnel de la prise en charge thérapeutique à la phase aiguë de l'IC repose sur ces données physiopathologiques, et consiste à limiter la progression de la pénombre ischémique vers la nécrose. Bien que la pénombre puisse persister jusqu'à 24 heures,^{7,8} la majorité de la conversion du tissu pénombrial vers l'infarctus se produit au cours

des toutes premières heures suivant l'apparition des symptômes (figure I), qui représentent la fenêtre thérapeutique pendant laquelle il est possible d'influer de manière spectaculaire sur le pronostic fonctionnel à long terme.

Figure I : Représentation schématique des 3 compartiments du tissu cérébral hypoperfusé, et évolution temporelle en présence d'une occlusion persistante de l'artère cérébrale moyenne.



Inspiré de Baron J.-C., 1999.⁶

Le paradigme de prise en charge actuel des IC aigus consiste à obtenir une recanalisation artérielle le plus rapidement possible, afin de permettre une reperfusion du tissu cérébral « pénombrial ». Notre travail de thèse a été réalisé avant la démonstration, en décembre 2014, du bénéfice de la thrombectomie à la phase aiguë de l'IC.⁹ Au moment de notre travail, le seul traitement ayant démontré une amélioration du pronostic fonctionnel après un IC, évalué par l'échelle de Rankin à 3 mois (modified Rankin Scale [mRS], annexe 1) était la thrombolyse intraveineuse (TIV) par alteplase (activateur tissulaire du plasminogène, rtPA). Deux essais thérapeutiques contre placebo ont démontré que la TIV permet une augmentation significative de la proportion de patients présentant un excellent pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS ≤ 1): l'étude NINDS (n=333), au sein de la fenêtre thérapeutique 0-3h (bénéfice relatif 50%, bénéfice absolu 13%, nombre de « sujets » à traiter [NST]= 8 (IC95% 4-39))¹⁰ ; et l'étude ECASS-3 (n=821), au sein de la fenêtre 3h-4h30 (bénéfice relatif 16%, bénéfice absolu 7%, NST=14 (IC95% 7-254)).¹¹ Une récente méta-analyse sur données individuelles regroupant 9 essais thérapeutiques (6756 patients) a par ailleurs confirmé que le bénéfice de la TIV diminue considérablement au fil des premières heures (critère de jugement : mRS ≤ 1 à 3 mois : Fenêtre 0-3h : OR 1,75 (1,35–2,27) ; fenêtre 3h-4h30 : OR 1,26 (1,05–1,51)), ce qui est concordant avec l'hypothèse d'une diminution rapide du volume de tissu pénombrial.¹² Bien que la TIV ait révolutionné la prise en charge des IC aigus, ce traitement reste imparfait, car la proportion de patients thrombolysés présentant un bon pronostic fonctionnel à 3 mois (score mRS ≤ 2 , correspondant à une autonomie pour la vie quotidienne) n'est que de 50 à 55%.¹³ Ceci peut être expliqué par deux principaux facteurs. Premièrement, une recanalisation absente ou trop tardive, ne permettant pas la reperfusion du tissu pénombrial. En effet, l'incidence de la recanalisation artérielle complète dans les 3 premières heures suivant la TIV n'est que de 21% (IC95% 15-28% ; Seners *et al.*, en préparation), et dépend du site de l'occlusion et de la taille du thrombus.¹⁴ L'incidence d'une recanalisation partielle ou complète au cours des premières 24h, tous sites d'occlusion confondus, n'est que 46% (IC95% : 42-51%).¹⁵ Deuxièmement, la TIV augmente significativement le risque

d'hémorragie intracrânienne symptomatique (« symptomatic intracranial hemorrhage », sICH) par rapport à l'aspirine ou au placebo.^{10,16} La survenue d'une sICH, favorisée par la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'œdème cérébral,^{17,18} est un prédicteur indépendant de mRS>2 à 3 mois.¹⁹ Son incidence varie de 2 à 7% selon les définitions utilisées.^{10,20}

Bien que l'absence de recanalisation ou la sICH soient des éléments importants, nous avons focalisé notre travail sur la prédiction du mRS 3 mois après TIV, car la finalité de la prise en charge de l'IC aigu consiste à limiter le handicap fonctionnel à long terme. De plus, certains patients peuvent présenter un mRS ≤ 2 à 3 mois malgré une absence de recanalisation précoce (notamment s'il existe une importante collatéralité artérielle cérébrale),^{21,22} ou bien malgré la survenue d'une sICH (notamment si elle est définie selon les critères NINDS ou ECASS-2 et s'il existe une reperfusion).²³ Pouvoir prédire précocement le pronostic fonctionnel à moyen terme après un IC traité par TIV pourrait aider le clinicien pour l'information du patient et de ses proches, et potentiellement guider la prise de décision à la phase aiguë et permettre d'anticiper le devenir du patient. Ce travail de thèse a porté : (I) sur la prédiction du mRS à 3 mois à partir des données disponibles dès l'admission, puis (II) sur les relations entre l'évolution clinique au cours des premières 24 heures et le mRS à 3 mois.

Prédiction du pronostic fonctionnel dès l'admission

Nous nous sommes intéressés à la prédiction du pronostic fonctionnel à partir des données disponibles dès l'admission, principalement dans l'espoir d'aider la prise de décision thérapeutique à la phase aiguë de l'IC. En particulier, la réalisation d'un traitement endovasculaire complémentaire à la TIV (bridging therapy) était perçue, au moment de notre travail, comme une technique prometteuse mais son bénéfice n'avait pas encore été démontré et il existait d'importantes incertitudes quant aux choix des meilleurs candidats potentiels pour un tel traitement.²⁴⁻²⁶ Nous avons fait l'hypothèse qu'un modèle pronostique pourrait aider à identifier ces « bons » candidats, en distinguant dès l'admission les patients qui évolueront favorablement après TIV seule, et les autres, qui pourraient nécessiter un traitement endovasculaire complémentaire.

De nombreux facteurs disponibles dans les minutes suivant l'admission et décrits comme indépendamment associés au mRS 3 mois après la TIV ont été rapportés (Tableau I). Cependant, il est possible que certaines associations considérées comme « indépendantes » puissent être expliquées par des facteurs de confusion, notamment concernant les prédicteurs identifiés au sein d'une seule étude (protéinurie, activité physique...). Concernant le sexe, certains auteurs ont montré que le bénéfice absolu de la TIV par rapport au placebo est plus important chez les femmes;²⁷ pour d'autres équipes le sexe masculin est indépendamment associé au bon pronostic fonctionnel,²⁸ et une revue systématique sur données agrégées n'a pas montré d'influence significative de ce facteur vis-à-vis du mRS ≤ 1 .²⁹

Tableau I : facteurs pronostiques disponibles à l'admission et décrits comme prédicteurs indépendants ou non-indépendants du mRS à 3 mois, au sein de la littérature.

Facteurs indépendants	Facteurs non-indépendants
Age ³⁰	Température ^{31,32} (uniquement à l'admission)
Score NIHSS ¹²	Diabète ^{33,34}
Handicap préexistant (mRS) ³⁰	Tabagisme ³⁵
Glycémie ³⁶	Antécédent d'AVC ³⁴
Délai symptômes-TIV (DST) ^{12,37}	Prise d'AVK avec INR infra-thérapeutique ^{38,39}
Pression artérielle ⁴⁰	Volume de l'hypoperfusion initiale ⁴¹
Fibrillation atriale connue ⁴²	Leucoaraïose ⁴³
Obésité ⁴⁴	
Activité physique ⁴⁵	
Etendue de l'IC sylvien, en volumétrie ou estimée par le score (CT-)ASPECTS ou DWI-ASPECTS ^{46,47} (cf. annexe 2)	
Occlusion artérielle proximale ou en tandem ⁴⁸⁻⁵⁰	
Etendue du thrombus ⁵¹	
Persistance d'un flux résiduel au niveau de l'occlusion artérielle ⁵²	
Circulation artérielle collatérale ⁵³	
Fonction rénale ⁵⁴	
Protéinurie ⁵⁵	
CRP ou taux de leucocytes ³¹	
Prise de statines ⁵⁶	
HDL cholestérol ⁴²	

Au début du présent travail de thèse (2012), plusieurs outils cliniques intégrant certains de ces facteurs pouvaient être utilisés pour prédire le pronostic fonctionnel 3 mois après TIV (annexe 3). Cependant, la plupart d'entre eux n'avaient pas été spécifiquement conçus pour cet objectif,⁵⁷⁻⁵⁹ ou bien se présentaient sous la forme d'une équation prédictive complexe, en limitant l'utilisation en pratique quotidienne.⁶⁰ Le score DRAGON représentait une exception notable, dérivée afin de prédire le mRS à 3 mois au sein d'une large cohorte de patients traités par TIV. Il incluait 7 prédicteurs disponibles à l'admission, synthétisés sous la forme d'un système de cotation simple (0-10 points).⁶¹ Ce score présentait par ailleurs une discrimination et une calibration satisfaisantes au sein d'une cohorte de validation externe pour la prédiction du $mRS \leq 2$ et du $mRS \geq 5$.⁶¹ Cependant, il ne pouvait s'appliquer qu'aux patients explorés par scanner, alors que de nombreux centres utilisent l'IRM en première intention chez les candidats à la TIV, en raison d'une meilleure sensibilité pour la détection de l'IC.^{41,62,63}

Le **premier objectif** de notre travail a été de réaliser une adaptation du score DRAGON pour les patients bénéficiant d'une IRM cérébrale avant TIV (Chapitre I.1). Nous avons ensuite réalisé une validation externe du nouveau score MRI-DRAGON au sein de la cohorte Lilloise (Chapitre I.2). Outre les paramètres proposés au sein de MRI-DRAGON, l'IRM cérébrale apporte de nombreuses informations dont la valeur pronostique est mal connue. On détecte ainsi, chez 15 à 35% des patients,⁶⁴⁻⁶⁶ des microsaignements (« cerebral microbleeds », CMBs), qui correspondent à des dépôts focaux d'hémosidérine et pourraient être associés à un sur-risque de sICH après TIV.⁶⁷ Cependant, on ignore actuellement la valeur prédictive de la détection de CMBs concernant le mRS à 3 mois. Le **deuxième objectif** de notre travail a été de déterminer si le nombre de CMBs avant TIV était un prédicteur indépendant du mRS à 3 mois, et s'il pouvait améliorer la prédiction par rapport au score MRI-DRAGON (Chapitre I.3).

Relations entre évolution clinique au cours des premières 24 heures et pronostic fonctionnel à 3 mois

Les premières 24 heures suivant la TIV sont cruciales pour l'évolution de la pénombre ischémique et du déficit neurologique.⁶⁸ Deux situations cliniques semblent particulièrement déterminantes : la survenue d'une nette amélioration clinique après la TIV, souvent très précoce (« very early neurological improvement », VENI), qui témoignerait d'une reperfusion cérébrale;⁶⁹ et la survenue d'une aggravation neurologique, moins précoce (« early neurological deterioration », END), parfois attribuée à une sICH.⁷⁰ Bien que plusieurs travaux aient montré que le VENI et l'END sont associés au mRS à 3 mois,⁷⁰⁻⁷² leurs définitions sont très variables d'une étude à l'autre, et leurs incidences, prédicteurs et mécanismes sous-jacents sont imparfaitement connus.⁷³⁻⁷⁵

Le **troisième objectif** de ce travail de thèse a été d'évaluer l'incidence du VENI 1 heure après le début de la TIV au sein d'une cohorte de patients présentant une occlusion artérielle de la circulation antérieure, et d'étudier ses relations avec l'amélioration clinique à 24 heures et le mRS à 3 mois (Chapitre II.1). Nous avons également évalué les facteurs associés à l'absence de VENI, afin de déterminer s'il était possible de le prédire dès l'admission. Enfin, nous avons comparé la pertinence clinique de plusieurs définitions proposées dans la littérature.

Le **dernier objectif** de notre travail a été d'étudier l'incidence, les prédicteurs et les mécanismes potentiels de l'END survenant dans les 24 heures après le début de la TIV. Nous avons participé à une revue systématique de la littérature et réalisé une méta-analyse de l'incidence de l'END (Chapitre II.2). Enfin, au sein de la cohorte de Sainte-Anne, nous avons analysé plus particulièrement les END semblant inexplicables (ENDunexplained), et tenté d'identifier les mécanismes physiopathologiques sous-jacents (Chapitre II.3).

La traduction des articles réalisés dans le cadre de ce travail nous a fourni l'occasion d'étoffer plusieurs points, en fournissant des résultats complémentaires, non publiés.

I – Prédiction du pronostic fonctionnel dès l'admission

I.1 - Score MRI-DRAGON: prédiction du pronostic fonctionnel 3 mois après un infarctus de la circulation cérébrale antérieure traité par thrombolyse intraveineuse.

The MRI-DRAGON score: 3-month outcome prediction after IV thrombolysis for anterior circulation stroke. **Turc G**, Apoil M, Naggara O, Calvet D, Lamy C, Tataru AM, Méder JF, Mas JL, Baron JC, Oppenheim C, Touzé E. **Stroke** (IF=5,7) 2013; 44(5):1323-8.

I.1.1 - Introduction

Moins de 45% des patients traités par thrombolyse intraveineuse (TIV) pour un infarctus cérébral (IC) aigu auront une recanalisation artérielle, et seulement un patient sur deux présentera un bon pronostic fonctionnel à 3 mois.^{11,15,76,77} L'identification précoce des patients qui ne répondront pas à la TIV pourrait aider à sélectionner les meilleurs candidats pour un traitement plus invasif, notamment endovasculaire. Très peu de scores utilisés pour prédire le pronostic fonctionnel après un IC aigu ont été spécifiquement conçus pour les patients traités par TIV. Le score DRAGON (« CT-DRAGON ») est un outil pratique incluant des variables cliniques et radiologiques disponibles dès l'admission, reconnues comme prédicteurs indépendants du pronostic fonctionnel 3 mois après TIV dans la littérature. Ce score comprend l'âge, le score NIHSS, la glycémie avant TIV, le handicap préexistant, le délai symptômes-TIV (DST), la présence de signes ischémiques précoces en scanner, et le signe de la « trop belle sylvienne » (hyperdensité spontanée de l'artère cérébrale moyenne).⁶¹ Le score DRAGON présentait une spécificité élevée pour les pronostics fonctionnels "bon" (mRS ≤ 2) et "sombre" (mRS ≥ 5), dans la cohorte de dérivation et dans une cohorte de validation indépendante.⁶¹ Cependant, ce score nécessite encore d'être validé dans d'autres populations indépendantes, et n'est pas applicable pour les patients bénéficiant de l'IRM comme premier examen diagnostique. L'identification de manière non-standardisée de signes précoces d'ischémie en scanner peut poser le problème d'une reproductibilité incertaine, contrairement à l'évaluation semi-quantitative de l'étendue de l'atteinte ischémique à l'aide du score ASPECTS.^{46,78,79}

L'objectif de notre étude était d'adapter le score CT-DRAGON pour les patients victimes d'un IC de la circulation antérieure et bénéficiant d'une IRM cérébrale en première intention, avant d'être traités par TIV dans les 4h30 suivant l'apparition des symptômes. Nous avons dérivé le score MRI-DRAGON à partir de notre cohorte monocentrique de patients thrombolysés, et réalisé une validation interne par rééchantillonnage (bootstrap).

I.1.2 - Méthodes

Population

Entre novembre 2003 et février 2012, tous les patients traités dans notre centre par TIV dans les 4h30 suivant un IC ont été colligés au sein d'une base de données anonymisée. L'IRM cérébrale est l'examen d'imagerie de première intention chez les candidats à la TIV à l'hôpital Sainte-Anne. Pour notre étude, nous avons inclus tous les patients présentant un IC de la circulation antérieure et ayant eu une IRM avant la TIV. Nous avons collecté de manière standardisée l'âge, le score mRS avant l'IC, le score NIHSS, la pression artérielle et la glycémie avant le traitement, ainsi que le DST. Le pronostic fonctionnel à 3 mois a été évalué par un neurologue,⁸⁰ et classé en « bon » ($mRS \leq 2$), « mauvais » ($mRS 3-6$) ou « sombre » ($mRS \geq 5$), conformément à la publication princeps du score CT-DRAGON.⁶¹

Imagerie

Le protocole IRM comprenait les séquences suivantes, réalisées sur une machine 1.5 Tesla: diffusion (DWI, 3 directions, $b=1000 \text{ s/mm}^2$), FLAIR, T2*, et angiographie par résonance magnétique intracrânienne en temps de vol (« time of flight », TOF). Le score CT-DRAGON, conçu pour les patients bénéficiant d'un scanner, comporte deux variables radiologiques : le signe de la « trop belle sylvienne » et l'existence de signes précoces d'ischémie cérébrale. Nous avons adaptés ces deux variables en considérant d'une part l'existence d'une occlusion artérielle proximale de l'artère cérébrale moyenne sur la séquence TOF, et d'autre part en utilisant le score DWI-ASPECTS (annexe 2).⁷⁹

Toute occlusion proximale (segment M1) de l'artère cérébrale moyenne (ACM) était prise en compte, quel que soit la perméabilité des autres artères. Sur une station PACS, un neurologue (GT), a évalué, en aveugle des données cliniques, le score DWI-ASPECTS sur l'IRM pré-TIV, selon la méthode décrite par Barber et al.,⁷⁸ à partir de deux coupes axiales standard : l'une au niveau du thalamus et des ganglions de la base, et l'autre immédiatement au-dessus des ganglions de la base. Un score égal à 10 indique l'absence d'infarctus dans le

territoire sylvien, et un score de 0 un infarctus total au sein de ce territoire. Un mois après la cotation initiale du score DWI-ASPECTS, 60 IRM ont été tirées au sort et réévaluées par le même lecteur et un neuroradiologue expérimenté (CO) afin d'évaluer la concordance intra et inter-observateurs. Pour l'analyse principale, le score DWI-ASPECTS a été dichotomisé en >5 contre ≤ 5 .⁴⁶ Cependant, comme il existe une controverse concernant le score DWI-ASPECTS optimal pour prédire le pronostic fonctionnel, nous avons réalisé des analyses de sensibilité en utilisant le seuil ≤ 7 .^{78,81} Enfin, puisque la séquence TOF fournit des informations concernant l'ensemble des artères intracrâniennes, nous avons réalisé des analyses de sensibilité en prenant en compte toute occlusion proximale de la circulation antérieure (carotide interne, segment M1 ou M2 de l'artère cérébrale moyenne ; ou bien artère cérébrale antérieure), au lieu d'une occlusion M1 uniquement.

Analyse statistique

Les variables continues dont la distribution ne présentait pas d'écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur moyenne \pm écart-type (ET), et celles présentant un écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur médiane et intervalle inter-quartile (IIQ). Selon la situation, les variables ont été comparées à l'aide d'un *t*-test, d'un χ^2 de Pearson ou d'un test « exact » de Fisher. Les variables cliniques ont été codées en catégories selon les seuils publiés pour le score CT-DRAGON.⁶¹ La concordance intra et inter-observateurs ont été évaluées en calculant des coefficients kappa (κ) de Cohen et leur intervalle de confiance à 95%. Des régressions logistiques binaires univariées et multivariées ont été conduites en prenant le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS >2) comme variable dépendante. Les modèles multivariés incluaient toutes les variables cliniques du score CT-DRAGON, ainsi que l'occlusion M1, et le score DWI-ASPECTS dichotomisé.

L'aire sous la courbe ROC (statistique *c*) a été calculée pour chaque modèle, et considérée comme mesure de la valeur prédictive du modèle correspondant. Le modèle avec la statistique *c* la plus élevée était considéré comme le meilleur, et utilisé pour une validation croisée, basée

sur 1000 échantillons obtenus par la méthode du bootstrap. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.2 (SAS institute, Cary, NC, USA).

I.1.3 - Résultats

Pendant la période de l'étude, 271 patients consécutifs ont été traités par TIV dans les 4h30 suivant l'apparition d'un IC, sans traitement endovasculaire complémentaire. Parmi eux, 40 patients n'ont pas été inclus, en raison: d'une contre-indication permanente ou temporaire à l'IRM lors de l'admission (n=19), d'un IC de la circulation postérieure (n=19), ou d'important artefacts de mouvement (n=2). Le mRS à 3 mois étant manquant pour 3 patients, l'analyse finale a porté sur 228 patients. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau I.1.1.

Tableau I.1.1: Caractéristiques de la population.

	N=228
<i>Antécédents et facteurs de risque vasculaire</i>	
Sexe masculin	122 (54)
Age, moyenne \pm ET, années	67,3 \pm 14,9
Hypertension	124 (54)
Diabète	30 (13)
Tabagisme actuel	42 (18)
Poids, moyenne \pm ET, kg	71,5 \pm 13,5
Fibrillation atriale	63 (28)
Traitement par statine	66 (29)
Traitement anti-agrégant plaquettaire	68 (30)
mRS pré-existant >1	6 (3)
<i>Avant la TIV</i>	
NIHSS, médiane (IIQ)	14 (8-19)
DST, moyenne \pm ET, min	162 \pm 47
Glycémie, moyenne \pm ET, mmol/L	6,7 \pm 2,2
PA systolique, moyenne \pm ET, mmHg	152,8 \pm 22,9
PA diastolique, moyenne \pm ET, mmHg	82,9 \pm 15,6
Occlusion sylvienne proximale (M1)	135 (59)
DWI-ASPECTS, médiane (IIQ)	7 (6-8)
<i>Pronostic fonctionnel</i>	
mRS à 3 mois, médiane (IIQ)	2 (1-4)
mRS à 3 mois >2	98 (43)

Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages, sauf indication contraire. IIQ: intervalle interquartile. ET: écart-type. TIV : thrombolyse intra-veineuse. DST : délai symptômes-TIV. mRS : modified Rankin scale.

122 (54%) des patients étaient des hommes, l'âge moyen était de $67,3 \pm 14,9$ ans, la médiane (IIQ) du score NIHSS à l'admission était de 14 (8-19), le DST moyen était de 162 ± 47 minutes. Six patients avaient un mRS préexistant >1 (mRS >2 chez un patient). 135 (59%) patients présentaient une occlusion sylvienne proximale (M1). Le score médian (IIQ) pour DWI-ASPECTS était de 7 (6-8), et 46 (20%) patients présentaient un score ≤ 5 . Les concordances intra et inter-observateurs pour DWI-ASPECTS étaient « presque parfaites » ($\kappa=0,91$; [IC95%=0,79-1,00]); $\kappa=0,87$ [0,73-1,00]) pour le seuil ≤ 5 , et « substantielles » ($\kappa=0,83$ [0,69-0,97]; $\kappa=0,66$ [0,48-0,85]) pour le seuil ≤ 7 .

A 3 mois, 98 (43%) patients avaient un mauvais pronostic fonctionnel, dont 42 (18%) patients avec un pronostic « sombre ». En analyses univariante et multivariées, le mauvais pronostic était significativement associé à la plupart des variables cliniques: l'âge, le score NIHSS et la glycémie >8 mmol/L à l'admission (tableau I.1.2). Il existait une tendance non significative concernant l'association entre le mauvais pronostic fonctionnel et le DST >90 minutes, ainsi que le mRS préexistant >1 . Les variables radiologiques proposées pour le score MRI-DRAGON (occlusion sylvienne proximale et score DWI-ASPECTS ≤ 5) étaient fortement associées au mauvais pronostic fonctionnel. Il existait une association similaire concernant le mauvais pronostic fonctionnel et le score DWI-ASPECTS ≤ 7 .

Tableau I.1.2: Analyse des facteurs associés au mauvais pronostic fonctionnel (mRS>2) à 3 mois (n=228).

		mRS>2 N=98 n (%)	mRS ≤2 N=130 n (%)	Analyse univariable		Analyse multivariables	
				OR brut (IC95%)	P	OR ajusté (IC95%)	P
Paramètres du score MRI-DRAGON							
Occlusion M1							
	Oui	77 (79)	58 (45)	4,55 (2,51-8,24)	<0,0001	2,36 (1,07-5,21)	0,03
	Non	21 (21)	72 (55)	1,00			
DWI-ASPECTS							
	≤5	37 (38)	9 (7)	8,15 (3,70-17,98)	<0,0001	5,46 (2,13-13,99)	0,0004
	>5	61 (62)	121 (93)	1,00			
mRS pré-existant >1							
	Oui	5 (5)	1 (1)	6,93 (0,80-60,34)	0,08	13,01 (1,28-139,01)	0,03
	Non	93 (95)	129 (99)	1,00			
Age							
	≥80 ans	31 (31)	14 (11)	5,02 (2,30-10,98)	0,0003	8,67 (3,13-24,04)	0,0002
	65-79 ans	41 (42)	57 (44)	1,63 (0,88-3,01)		1,84 (0,83-4,06)	
	<65 ans	26 (26)	59 (45)	1,00		1,00	
Glycémie avant TIV							
	>8 mmol/L	23 (23)	12 (9)	3,02 (1,42-6,42)	0,004	4,92 (1,68-14,41)	0,004
	≤8 mmol/L	75 (77)	118 (91)	1,00			
Délai symptômes-TIV							
	>90 min	95 (97)	121 (93)	2,35 (0,62-8,94)	0,21	2,23 (0,47-10,65)	0,31
	≤90 min	3 (3)	9 (7)	1,00			
NIHSS à l'admission							
	>15	64 (65)	35 (27)	N/A	<0,0001	1,16 (1,08-1,24)*	<0,0001
	10-15	20 (21)	38 (29)	N/A		N/A	-
	5-9	14 (14)	46 (35)	N/A		N/A	
	0-4	0 (0)	11 (9)	N/A		N/A	

Tableau I.1.2 (suite)

		mRS>2	mRS ≤2	Analyse univariable		Analyse multivariables	
		N=98	N=130	OR brut (IC95%)	P	OR ajusté (IC95%)	P
		n (%)	n (%)				
<i>Autres variables</i>							
DWI-ASPECTS							
	≤7	70 (71)	53 (41)	3,63 (2,07-6,36)	< 0,0001	-	-
	>7	28 (29)	77 (59)	1,00			
Sexe							
	Masculin	46 (47)	76 (58)	0,63 (0,37-1,07)	0,08	-	-
	Féminin	52 (53)	54 (42)	1,00			
Diabète							
	Oui	15 (15)	15 (12)	1,39 (0,64-2,99)	0,41	-	-
	Non	83 (85)	115 (88)	1,00			
Tabagisme actuel							
	Oui	14 (14)	28 (22)	0,61 (0,30-1,23)	0,16	-	-
	Non	84 (86)	102 (78)	1,00			
Fibrillation atriale							
	Oui	33 (34)	30 (23)	1,69 (0,94-3,04)	0,08	-	-
	Non	65 (66)	100 (77)	1,00			
PA systolique avant TIV, par 10 mmHg		-	-	1,16 (1,03-1,31)	0,01	-	-
PA diastolique avant TIV, par 10 mmHg		-	-	1,06 (0,89-1,26)	0,49	-	-

Toutes les variables incluses dans le modèle multivariables sont présentées dans ce tableau. M1 = segment M1 de l'artère sylvienne.

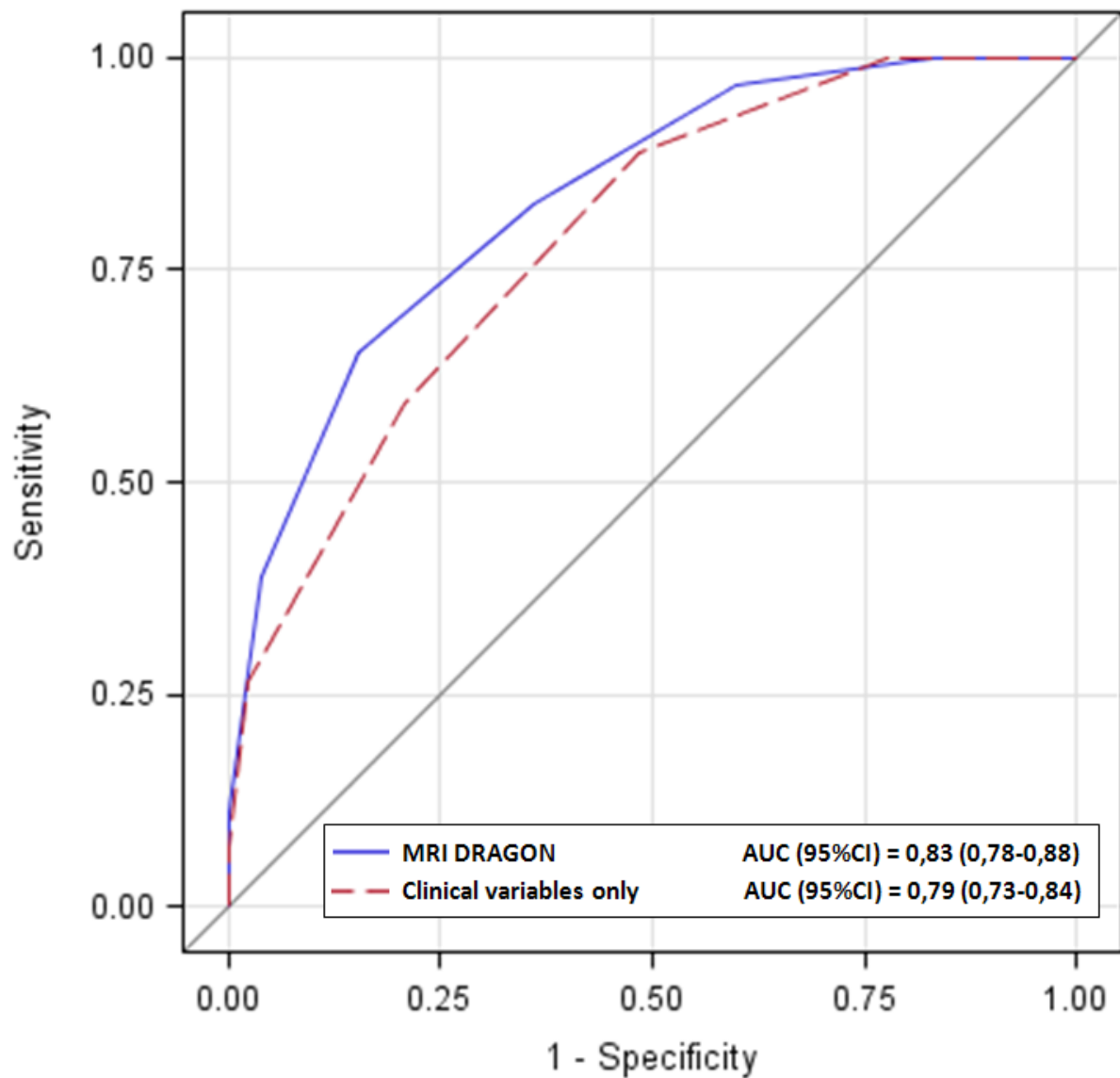
* Pour chaque augmentation d'un point du score NIHSS. TIV : thrombolyse intraveineuse. N/A : non applicable.

Tableau I.1.3, Le score MRI-DRAGON (0-10 points): prédiction du pronostic fonctionnel 3 mois après thrombolyse intraveineuse de l'infarctus cérébral

Paramètres	Points
Occlusion M1	1
DWI ASPECTS ≤ 5	1
mRS pré-existant > 1	1
Age	
65-79 ans	1
≥ 80 ans	2
Glycémie avant TIV > 8 mmol/L	1
Délai symptômes-TIV > 90 min	1
NIHSS avant TIV	
5-9	1
10-15	2
> 15	3

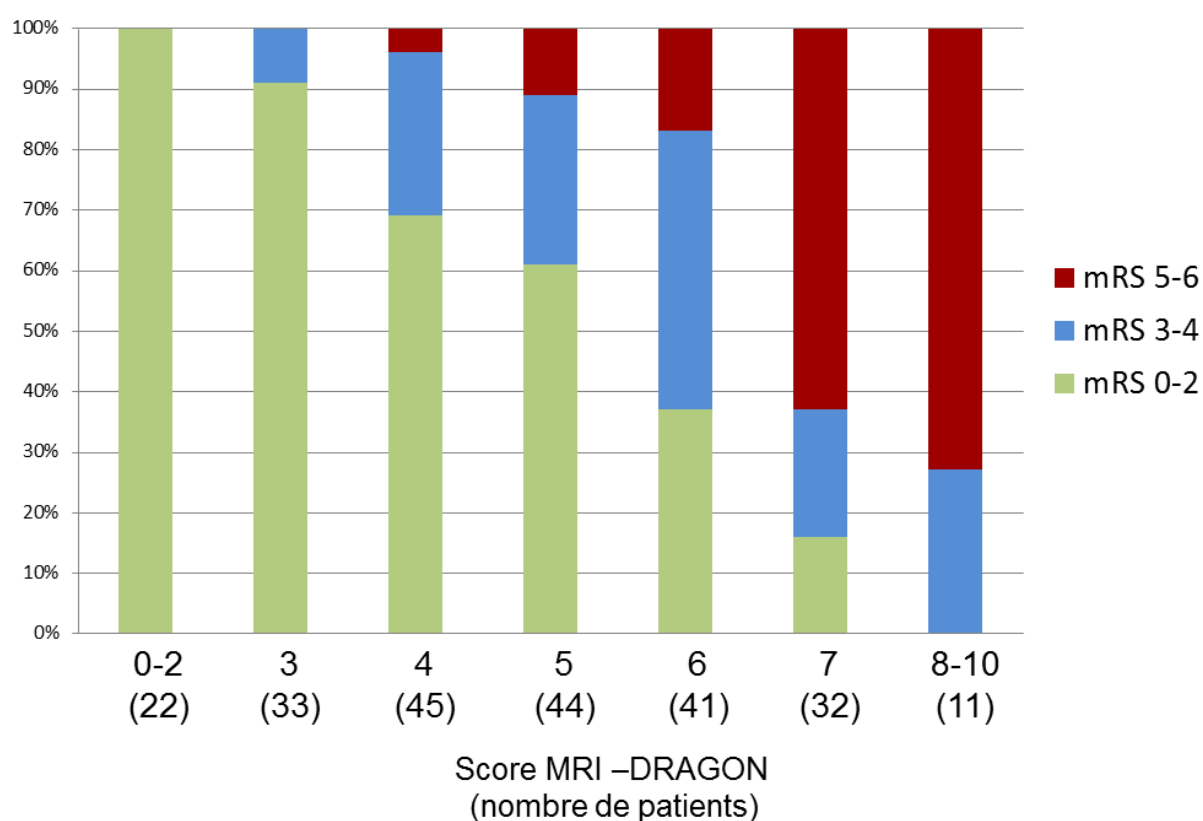
La statistique c du score MRI-DRAGON (tableau I.1.3) était de 0,83 (IC95% 0,78-0,88) pour prédire le mRS >2 . Cette statistique c était significativement supérieure à celle d'un modèle n'incluant que les variables cliniques (c=0,79, IC95% 0,73-0,84; comparaison : p=0,002; figure I.1.1). Au sein d'analyses de sensibilité, la statistique c d'un modèle alternatif comportant le seuil ≤ 7 (au lieu de ≤ 5) pour DWI-ASPECTS était de 0,82 (IC95% 0,77-0,88). La discrimination du modèle était également similaire si le mauvais pronostic à 3 mois était définie par mRS >1 au lieu de mRS >2 (125 patients avec mRS >1 , c=0,83 [0,78-0,88]). Enfin, nous avons évalué la valeur prédictive d'un modèle alternatif prenant en compte toute occlusion proximale de la circulation antérieure, et observé une statistique c similaire (0,83; [0,78-0,88]).

Figure I.1.1: Courbes ROC (Receiver operating characteristic), statistique c (AUC: area under curve) et intervalle de confiance à 95% pour la prédiction du mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS>2) au sein du modèle MRI-DRAGON (courbe bleue), et d'un modèle alternatif n'incluant que les variables cliniques de ce score (courbe rouge, en pointillés).



La statistique c du score MRI-DRAGON pour prédire le mauvais pronostic fonctionnel était en moyenne de 0,83 (IC95% 0,78-0,88), après calcul sur 1000 échantillons (répliques) obtenus par bootstrap à partir de la population de l'étude. La figure I.1.2 montre la distribution des scores mRS à 3 mois en fonction de la valeur du score MRI-DRAGON dans notre population.

Figure I.1.2: Pronostic fonctionnel à 3 mois en fonction du score MRI-DRAGON à l'admission, au sein de la cohorte de dérivation.



Au sein de notre cohorte, tous les patients ayant un score MRI-DRAGON ≤ 2 points (n=22) avaient un bon pronostic fonctionnel à 3 mois, tandis que tous ceux qui avaient ≥ 8 points (n=11) avaient un mauvais pronostic. La sensibilité et la spécificité associées à chaque valeur du score MRI-DRAGON sont présentées dans le tableau I.1.4.

Tableau I.1.4: Sensibilité et spécificité associées au bon pronostic fonctionnel et au pronostic fonctionnel « sombre » à 3 mois, en fonction des valeurs du score MRI-DRAGON à l'admission.

MRI-DRAGON	Bon pronostic (mRS 0-2)		Pronostic « sombre » (mRS 5-6)	
	Se (IC95%)	Sp (IC95%)	Se (IC95%)	Sp (IC95%)
0-2	17 (9-24)	100 (100-100)	0 (0-0)	88 (84-93)
3	23 (15-31)	97 (94-100)	0 (0-0)	82 (77-88)
4	24 (15-32)	86 (79-93)	2 (0-3)	77 (71-83)
5	21 (13-29)	83 (75-90)	4 (1-7)	79 (73-85)
6	12 (5-18)	73 (65-82)	5 (2-9)	82 (76-87)
7	4 (0-8)	72 (64-81)	15 (10-21)	94 (90-97)
8-10	0 (0-0)	89 (83-95)	6 (3-10)	98 (97-100)

Se = sensibilité (%), Sp = spécificité (%), IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

I.1.4 - Discussion

En nous inspirant du score CT-DRAGON,⁶¹ nous avons dérivé et réalisé une validation interne du score MRI-DRAGON, un outil simple permettant une prédiction satisfaisante du pronostic fonctionnel à 3 mois après un IC traité par TIV, chez les patients bénéficiant d'une IRM initialement. Le score MRI-DRAGON comprend 5 variables cliniques recueillies en routine à l'admission, et deux variables radiologiques simples. Nos résultats suggèrent que le score MRI-DRAGON pourrait être utile en pratique clinique pour plusieurs raisons. Premièrement, il permet aux cliniciens d'obtenir dès l'admission une estimation du pronostic fonctionnel de leur patient à 3 mois, et peut aider pour l'information de ses proches. Deuxièmement, il pourrait être utilisé pour identifier rapidement les patients avec un score modérément sévère (ex : 5-7), qui sont à risque d'aggravation clinique et qui pourraient être candidats à un traitement endovasculaire complémentaire en cas d'occlusion artérielle persistante.⁸² Ce sous-groupe de patients pourrait faire l'objet d'un essai thérapeutique évaluant l'intérêt du traitement combiné TIV-thrombectomie (bridging therapy).

Dans notre étude, le score MRI-DRAGON présentait une spécificité élevée en cas de valeur extrême: tous les patients ayant un score ≤ 2 avaient ainsi un bon pronostic fonctionnel, tandis que tous ceux avec un score ≥ 8 avaient un mauvais pronostic. Le pronostic fonctionnel à 3 mois pouvait ainsi être déterminé avec certitude chez 33 (15%) patients au sein de la cohorte de dérivation.

Tous les paramètres cliniques du score CT-DRAGON étaient indépendamment associés au pronostic fonctionnel à 3 mois dans notre étude, sauf le DST. Le score MRI-DRAGON incorpore le score DWI-ASPECTS, déjà considéré dans la littérature comme étant un prédicteur indépendant du pronostic fonctionnel à 3 mois, et qui présente une bonne concordance intra et inter-observateur.^{79,83} Bien que le seuil ≤ 7 soit le plus souvent utilisé dans les études pronostiques basées sur scanner,^{78,84} nous avons choisi le seuil ≤ 5 pour MRI-DRAGON car d'une part le score DWI-ASPECTS est généralement inférieur au score

(CT-)ASPECTS (à infarctus identique),^{46,85} et d'autre part ce seuil présentait une reproductibilité légèrement meilleure dans notre cohorte. Cependant, une analyse de sensibilité à l'aide du seuil DWI-ASPECTS ≤ 7 a conduit à une c statistique pour MRI-DRAGON similaire à celle du seuil DWI-ASPECTS ≤ 5 .

Le score CT-DRAGON inclut le signe de la « trop belle sylvienne » en scanner cérébral sans injection, qui est un prédicteur du mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.⁴⁸ Bien que de précédentes études aient montré que l'occlusion en tandem carotide interne-M1 avait une meilleure valeur prédictive concernant le mauvais pronostic fonctionnel,⁵⁰ nous avons décidé d'inclure uniquement l'occlusion sylvienne proximale (M1) dans MRI-DRAGON, afin d'être aussi proches que possibles du score CT-DRAGON.

De plus, prendre en compte dans MRI-DRAGON les occlusions en tandem, au lieu des seules occlusions M1, n'a pas amélioré la statistique c pour la prédiction du mauvais pronostic (0,84; IC95% 0,79-0,89) dans notre cohorte (p=0,70 pour la comparaison des statistiques c).

Plusieurs autres scores peuvent être utilisés pour prédire le pronostic fonctionnel à moyen terme chez les patients traités par TIV pour un IC, mais très peu ont été spécifiquement conçus pour cet objectif. Un score simple intégrant des variables cliniques et IRM a été récemment dérivé au sein d'une cohorte Japonaise de patients traités par TIV dans les 3 heures suivant un IC, afin de prédire l'évolution à 3 mois vers un score mRS ≥ 4 . Les auteurs sont parvenus à prédire avec certitude le mRS ≥ 4 chez 19/177 (16%) patients dans la cohorte de dérivation. Cependant, ils n'a pas été réalisé de validation interne ou externe de ce score, et la statistique c du modèle n'était pas rapportée.⁸⁵ La statistique c de ce score appliqué à notre cohorte était de 0,74 (IC95% 0,68-0,81). La grande majorité des autres scores pouvant être utilisés pour prédire le pronostic des patients victimes d'un IC aigu ont été initialement conçus pour prédire le risque hémorragique,⁵⁷ la mortalité,⁸⁶ pour aider à la prise de décision thérapeutique,⁶⁰ ou n'ont pas été évalués spécifiquement chez des patients thrombolysés.⁵⁹

De plus, certains de ces scores incluent des paramètres qui peuvent difficilement être obtenus à l'admission, comme l'étiologie de l'IC,⁸⁶ ou bien des variables qui peuvent parfois représenter une contre-indication théorique à la TIV, comme l'altération de la conscience.⁵⁹

Notre étude présente plusieurs limites potentielles. Premièrement, nous n'avons pas réalisé de validation externe. Cependant, comme nous n'avons appliqué que des modifications modestes, afin que le score CT-DRAGON puisse être applicable aux patients bénéficiant d'une IRM en première intention. Notre approche peut être ainsi considérée comme une adaptation plutôt que comme le développement d'un nouveau score. Deuxièmement, en l'absence de réalisation concomitante d'un scanner cérébral sans injection, il ne peut être déterminé si le score MRI-DRAGON présente de meilleures performances pronostiques que le score CT-DRAGON. Cependant, la proportion de patients pour lesquels le pronostic à 3 mois (bon ou mauvais) a pu être déterminé avec certitude dans notre étude était proche (15%) de celle de la cohorte de dérivation de CT-DRAGON (12%). Troisièmement, nos résultats ne peuvent s'appliquer aux patients victimes d'IC vertébro-basilaires, car nous n'avons inclus que des infarctus de la circulation antérieure. Les investigateurs ayant proposé le score CT-DRAGON considèrent que celui-ci est applicable à tous les patients victimes d'un IC, sauf en cas d'occlusion basilaire.⁶¹ Cependant, le score CT-DRAGON ne prend en compte que les occlusions dans le territoire sylvien (signe de la « trop belle sylvienne »). De plus, il n'est pas spécifiquement mentionné dans la publication princeps comment les signes précoces d'ischémie étaient évalués, notamment pour le territoire vertébro-basilaire. D'autres études seraient nécessaires pour déterminer si le score MRI-DRAGON peut être adapté pour les patients présentant un IC vertébro-basilaire, par exemple en utilisant le score « posterior DWI-ASPECTS ».⁸⁷ Quatrièmement, comme c'était déjà le cas pour les précédents scores pronostiques de phase aiguë, le score MRI-DRAGON était peu utile pour estimer le pronostic des patients avec un score intermédiaire (ex : 5 ou 6).^{59,85} Bien que les performances prédictives de MRI-DRAGON puissent vraisemblablement être améliorées en ajoutant des données cliniques et d'imagerie plus complexes, notre objectif était de développer un score

simple, qui n'inclut que des variables collectées en routine dès l'admission, avant la TIV, dans les unités neurovasculaires utilisant l'IRM comme imagerie de première intention. Enfin, la séquence TOF fournit davantage d'informations sur la perméabilité artérielle que le scanner sans injection, et nous n'avons pas pris en compte l'existence d'une occlusion quel qu'en soit le site au sein du score MRI-DRAGON. Cependant, le fait de prendre en compte toute occlusion carotide interne, M1, M2 ou cérébrale antérieure (A1 ou A2) en analyse de sensibilité n'a pas permis d'améliorer la statistique c de MRI-DRAGON.

En conclusion, le score MRI-DRAGON est un nouvel outil simple qui permet de prédire le pronostic fonctionnel à 3 mois chez les patients bénéficiant d'une IRM comme examen de première intention avant de recevoir une TIV dans les 4h30 suivant l'apparition d'un IC de la circulation antérieure. Il pourrait potentiellement être utilisé pour aider à la sélection de candidats à une stratégie thérapeutique additionnelle.

I.2 - Validation externe du score MRI-DRAGON: prédiction précoce du pronostic fonctionnel de l'infarctus cérébral traité par thrombolyse intraveineuse.

External Validation of the MRI-DRAGON Score: Early Prediction of Stroke Outcome after Intravenous Thrombolysis. **Turc G**, Aguetaz P, Ponchelle-Dequatre N, Hénon H, Naggara O, Leclerc X, Cordonnier C, Leys D, Mas JL*, Oppenheim C*. **PLoS One** (IF=3,2). 2014 Jun 4;9(6):e99164.

*Contribution équivalente

I.2.1 - Introduction

La thrombolyse intraveineuse (TIV) est, en juin 2014, le seul traitement de recanalisation autorisé à la phase aiguë de l'infarctus cérébral. Cependant, environ la moitié des patients traités ne seront pas fonctionnellement indépendants à 3 mois, le plus souvent en raison d'une recanalisation retardée ou absente.^{15,76} Par conséquent, il serait utile de pouvoir identifier rapidement les patients qui ne « répondront » pas à la TIV, car ils pourraient être candidats à des stratégies thérapeutiques complémentaires, notamment endovasculaire.

Le score DRAGON (“CT-DRAGON”), qui incorpore des paramètres cliniques et radiologiques facilement disponibles dès l'admission, permet de prédire de manière satisfaisante le mauvais pronostic fonctionnel 3 mois après TIV.^{61,88} Nous avons récemment adapté ce score pour les victimes d'un IC de la circulation antérieure bénéficiant d'une IRM cérébrale comme imagerie de première intention (score MRI-DRAGON, tableau I.2.1), et réalisé une validation interne à l'aide d'un rééchantillonnage.⁸⁹ Notre objectif était de réaliser la première validation de ce score au sein d'une population indépendante.

Tableau I.2.1, Le score MRI-DRAGON (0-10 points): prédiction du pronostic fonctionnel 3 mois après thrombolyse intraveineuse de l'infarctus cérébral

Paramètres	Points
Occlusion M1	1
DWI ASPECTS \leq 5	1
mRS pré-existant $>$ 1	1
Age	
65-79 ans	1
\geq 80 ans	2
Glycémie avant TIV $>$ 8 mmol/L	1
Délai symptômes-TIV $>$ 90 min	1
NIHSS avant TIV	
5-9	1
10-15	2
$>$ 15	3

I.2.2 - Méthodes

Population

La cohorte de validation correspondait aux patients inclus consécutivement dans le registre hospitalier des IC traités par TIV au CHRU de Lille, entre mai 2009 et août 2013. Depuis mai 2009, l'IRM cérébrale est l'examen de première intention dans ce centre pour les candidats à la TIV. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (a) IC de la circulation antérieure, (b) mRS préexistant ≤ 2 , (c) patient ayant bénéficié d'une IRM avant TIV, (d) traité exclusivement par TIV dans les 4h30 suivant l'apparition des symptômes. Les variables cliniques du score MRI-DRAGON étaient recueillies prospectivement. Le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois était défini par un score mRS > 2 .^{61,89} Le pronostic fonctionnel sombre était défini par un mRS > 4 .

Imagerie

Les IRM pré-TIV étaient réalisées sur une machine 1.5T Philips Achieva, et comportaient les séquences suivantes: diffusion (DWI), FLAIR, T2* et angiographie intracrânienne par résonance magnétique en séquence temps de vol (TOF). Les paramètres d'imagerie du score MRI-DRAGON étaient évalués rétrospectivement par quatre neuroradiologues (P.A., O.N., C.O., X.L.), en aveugle des données cliniques. Toute occlusion proximale de l'artère sylvienne (segment M1) sur la séquence TOF était prise en compte, quel que soit la perméabilité des autres artères. Le score DWI-ASPECTS était évalué sur l'IRM pré-TIV et dichotomisé en > 5 ou ≤ 5 (analyse principale).^{79,89} Cependant, comme le seuil optimal pour prédire le mauvais pronostic fonctionnel est débattu,^{83,89,90} nous avons réalisé une analyse de sensibilité en utilisant le seuil ≤ 7 pour DWI-ASPECTS, au lieu de ≤ 5 .

Analyse statistique

La dérivation du score MRI-DRAGON a été décrite précédemment.⁸⁹ Pour la présente étude, les variables continues dont la distribution ne présentait pas d'écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur moyenne \pm écart-type (ET), et celles présentant un écart à la normalité, à l'aide de leur médiane et intervalle inter-quartile (IIQ). Des régressions logistiques binaires univariées et multivariées ont été réalisées, la variable dépendante étant le mauvais pronostic fonctionnel (ou bien le pronostic fonctionnel sombre, en analyses de sensibilité). Toutes les variables du score MRI-DRAGON étaient incluses dans le modèle multivarié. La discrimination du score MRI-DRAGON était évaluée à l'aide de la statistique c (Aire sous la courbe ROC), et de son intervalle de confiance à 95%. La calibration du score était évaluée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow, afin de nous assurer de l'absence de différence significative entre les risques prédit et observé de $mRS > 2$.⁹¹ Une représentation graphique des risques prédits et observés pour chaque valeur du score MRI-DRAGON a également été réalisée en analyses complémentaires. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS institute, Cary, NC, USA).

Considérations éthiques

Le registre utilisé pour cette étude a été déclaré au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé. Conformément à la loi Française, la présente étude ne nécessitait pas d'examen par un Comité de Protection des Personnes, car elle n'impliquait qu'une analyse rétrospective de données anonymisées et collectées prospectivement dans le contexte des soins courants. Cette étude a été réalisée conformément aux standards éthiques spécifiés par la déclaration de Helsinki de 1964 et ses amendements suivants. La non-opposition des patients ou de leurs proches a été recueillie oralement pour l'inclusion dans le présent registre hospitalier.

I.2.3 - Résultats

Parmi les 479 patients inclus dans le registre hospitalier Lillois pendant la période de l'étude, 230 remplissaient l'ensemble des critères d'inclusion (tableau I.2.2). 249 patients n'étaient pas incluables, en raison: de la réalisation d'un scanner en tant qu'examen initial (n=65), d'un mRS préexistant >2 (n=49), d'un délai symptômes-TIV (DST) inconnu (IC du réveil) ou supérieur à 4h30 (n=46), d'un IC de la circulation postérieure (n=42), d'un traitement endovasculaire complémentaire (n=20), de données manquantes (n=17), d'un protocole IRM incomplet (n=8), ou d'un diagnostic final autre qu'un IC (stroke mimics, n=2). Par rapport aux patients inclus, les patients exclus en raison d'un scanner cérébral initial ou d'un traitement combiné TIV-thrombectomie (bridging therapy) avait un NIHSS initial significativement plus élevé ($p<0.001$). Par rapport à la cohorte de dérivation (hôpital Sainte Anne),⁸⁹ les patients de la présente étude étaient significativement plus âgé, avaient un score NIHSS initial plus bas, un taux d'occlusion M1 plus faible, et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois (tableau I.2.2).

Tableau I.2.2. Caractéristiques initiales des cohortes de validation et de dérivation.

	Cohorte de validation (Lille) n=230	Cohorte de dérivation (Sainte-Anne) n=228	P
<i>Antécédents et facteurs de risque vasculaire</i>			
Sexe masculin	104 (45)	122 (54)	0,08
Age, moyenne ±ET, années	70,4±16,0	67,3±14,9	0,03
Hypertension	156 (68)	124 (54)	0,003
Diabète	38 (16)	30 (13)	0,31
Tabagisme actuel	43 (19)	42 (18)	0,94
Fibrillation atriale	48 (21)	63 (28)	0,09
Antécédent d'AVC	20 (9)	20 (9)	0,98
mRS pré-existant >1	23 (10)	6 (3)	0,001
<i>Avant la TIV</i>			
NIHSS, médiane (IIQ)	8 (5–14)	14 (8–19)	<0,0001
DST, moyenne ±ET, min	149 (120–191)	160 (125–195)	0,26
Glycémie, moyenne ±ET, mmol/L	7,3±2,7	6,7±2,2	0,01
PA systolique, moyenne ±ET, mmHg	156,3±20,2	152,8±22,9	0,08
PA diastolique, moyenne ±ET, mmHg	82,5±14,1	82,9±15,6	0,94
Occlusion sylvienne proximale (M1)	75 (33)	135 (59)	<0,0001
DWI-ASPECTS, médiane (IIQ)	8 (7–9)	7 (6–8)	<0,0001
DWI-ASPECTS ≤5	33 (14)	46 (20)	0,10
<i>Pronostic fonctionnel</i>			
mRS à 3 mois >2	78 (34)	98 (43)	0,05
mRS à 3 mois >4	23 (10)	42 (18)	0,01

Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages, sauf indication contraire. IIQ: intervalle interquartile. ET: écart-type. TIV : thrombolyse intra-veineuse. DST : délai symptômes-TIV. mRS : modified Rankin scale.

En analyse univariante, tous les paramètres du score MRI-DRAGON étaient significativement associés à un mauvais pronostic fonctionnel, à l'exception du DST (Tableau I.2.3). En analyse multivariante, le score NIHSS initial et l'âge restaient significativement associés au mauvais pronostic.

Tableau I.2.3. Association entre paramètres du score MRI-DRAGON et mauvais pronostic fonctionnel (mRS>2) à 3 mois (n=230).

		mRS >2 N=78 n (%)	mRS ≤2 N=152 n (%)	Analyse univariable		Analyse multivariables	
				OR brut (IC95%)	P	OR ajusté (IC95%)	P
Paramètres du score MRI-DRAGON							
Occlusion M1							
	Oui	43 (55)	32 (21)	4,61 (2,55–8,33)	<0,0001	1,58 (0,71–3,52)	0,26
	Non	35 (45)	120 (79)	1,00			
DWI-ASPECTS							
	≤5	19 (24)	14 (9)	3,17 (1,49–6,75)	0,003	1,14 (0,42–3,12)	0,80
	>5	59 (76)	138 (91)	1,00			
mRS pré-existant >1							
	Oui	13 (17)	10 (7)	2,84 (1,18–6,81)	0,02	1,93 (0,63–5,92)	0,25
	Non	65 (83)	142 (93)	1,00			
Age							
	≥80 ans	42 (54)	39 (26)	4,16 (2,04–8,52)	0,0001	3,01 (1,25–7,29)	0,02
	65-79 ans	21 (27)	55 (36)	1,48 (0,69–3,15)		1,23 (0,49–3,07)	
	<65 ans	15 (19)	58 (38)	1,00		1,00	
Glycémie avant TIV							
	>8 mmol/L	25 (32)	28 (18)	2,09 (1,12–3,91)	0,02	1,83 (0,84–3,97)	0,13
	≤8 mmol/L	53 (68)	124 (82)	1,00			
Délai symptômes-TIV							
	>90 min	73 (94)	140 (92)	1,25 (0,43–3,69)	0,68	1,45 (0,39–5,46)	0,58
	≤90 min	5 (6)	12 (8)	1,00			
NIHSS à l'admission							
	>15	36 (46)	11 (7)	1,22 (1,15–1,30)*	<0,0001*	1,19 (1,11–1,28)*	<0,0001*
	10–15	20 (26)	32 (21)	-		-	
	5–9	13 (17)	61 (40)	-		-	
	0–4	9 (11)	48 (32)	-		-	

Toutes les variables incluses dans le modèle multivariables sont présentées dans ce tableau. M1 = segment M1 de l'artère sylvienne.

* Pour chaque augmentation d'un point du score NIHSS. TIV : thrombolyse intraveineuse. mRS : modified Rankin Scale.

La distribution du pronostic fonctionnel (score mRS) à 3 mois en fonction du score MRI-DRAGON est présentée au sein de la figure I.2.1. Concernant la discrimination du modèle, la statistique c pour la prédiction du mRS>2 était de 0,81 (IC95%=0,75–0,87). Concernant la calibration du score, le test d'Hosmer-Lemeshow ne mettait pas en évidence de différence significative entre les risques prédits et observés de mauvais pronostic ($\text{Chi}^2=7,0$, $p=0,54$). Cependant, l'analyse graphique réalisée après la publication de l'article (figure I.2.2) suggérait que le risque de mRS>2 chez les patients présentant un score MRI-DRAGON ≥ 7 était sur-estimée.

En analyses de sensibilité, l'utilisation du seuil DWI-ASPECTS ≤ 7 à la place de ≤ 5 conduisait à des résultats similaires (statistique c pour mRS>2: 0,81, IC95% 0,76–0,87). Par ailleurs, la statistique c du score MRI-DRAGON (utilisant le seuil ≤ 5 pour DWI-ASPECTS) pour prédire le mRS ≥ 5 était de 0,89 (IC95% 0,84–0,95). Le test de Hosmer-Lemeshow était également non significatif ($p=0,52$) pour cette analyse de sensibilité.

Figure I.2.1: Pronostic fonctionnel à 3 mois en fonction du score MRI-DRAGON à l'admission, au sein de la cohorte de validation.

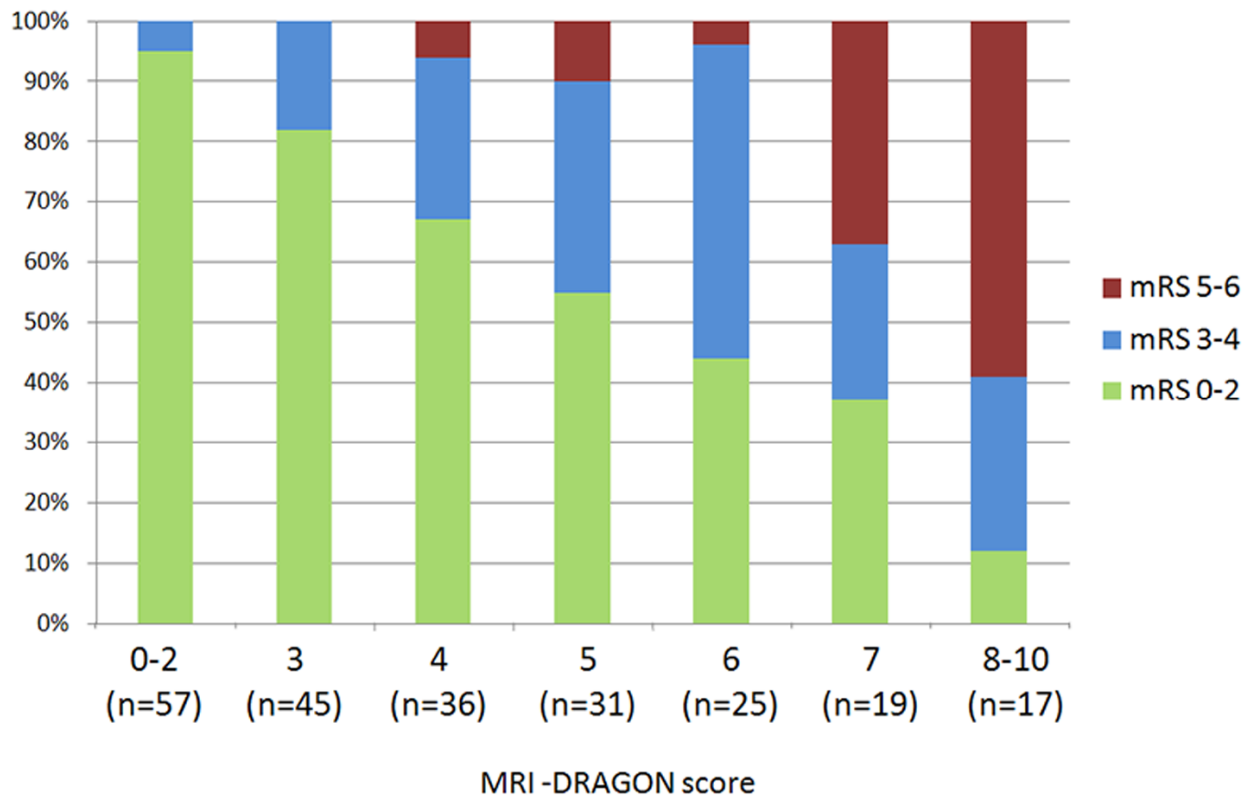
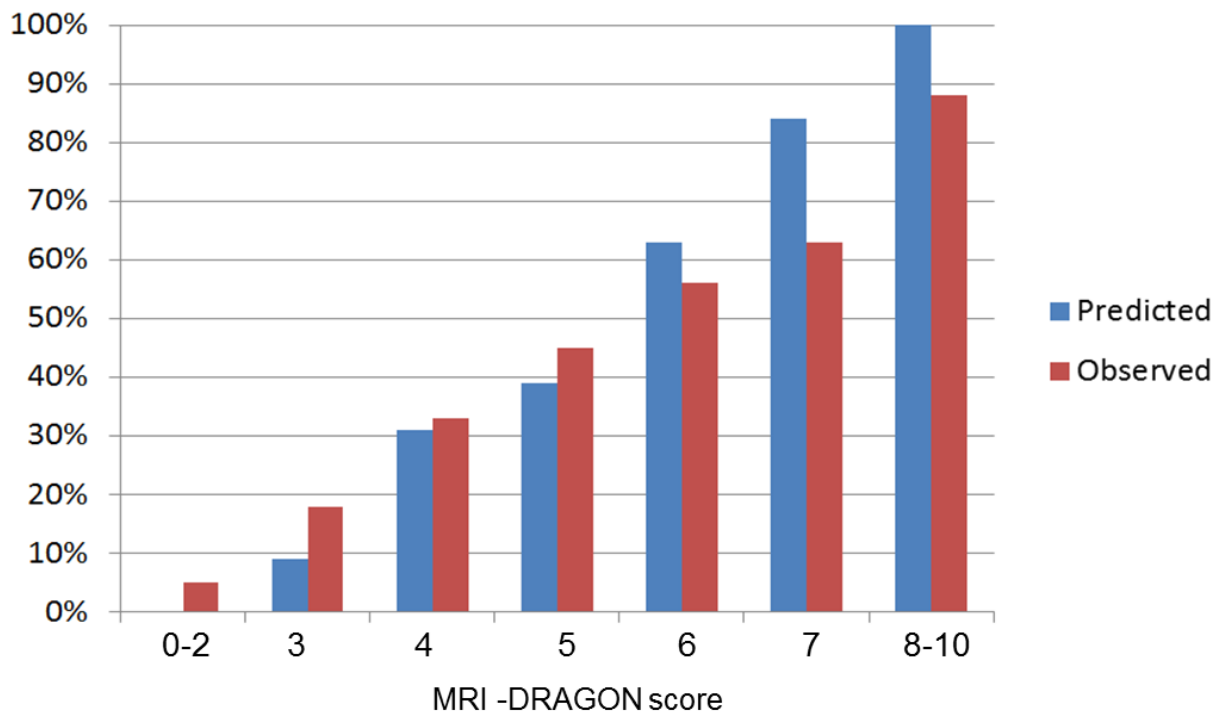


Figure I.2.2: Calibration du modèle: Risques prédits et observés de mauvais pronostic (mRS >2) par catégorie du score MRI-DRAGON



I.2.4 - Discussion

La discrimination du score MRI-DRAGON pour prédire le mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois était bonne (statistique $c=0,81$), et comparable à celle reportée dans la cohorte de dérivation (0,83), et à celles des publications concernant le score CT-DRAGON (0,79 à 0,85).^{61,88,89,92,93} La calibration du score MRI-DRAGON était globalement satisfaisante, en dépit d'une tendance à surestimer le risque de mauvais pronostic chez les patients présentant un score élevé.

Le score MRI-DRAGON peut être réalisé rapidement dès l'admission du patient par un neurologue vasculaire, et l'aider pour l'information des proches. De plus, en identifiant précocement les patients à risque élevé de ne pas « répondre » à la TIV, la famille de scores DRAGON pourrait être utilisée pour sélectionner des patients en vue d'un futur essai de bridging therapy, quelle que soit la modalité d'imagerie initiale (score CT-DRAGON ou MRI-DRAGON). Ils pourraient également aider la décision clinique chez des patients ne pouvant pas être randomisés dans un essai thérapeutique.⁸⁸

Il est important de souligner que même si le score MRI-DRAGON suggère une probabilité élevée de pronostic fonctionnel sombre chez certains patients malgré un traitement par TIV, il n'existe pas d'élément formel devant faire récuser la TIV chez de tels patients.

Alors que la cohorte de dérivation était similaire à la population du registre Safe Implementation of Thrombolysis (SITS) concernant l'âge, la sévérité initiale et le pronostic fonctionnel, les patients de la cohorte de validation avaient des IC moins sévères, en rapport avec une fréquence plus faible d'occlusions M1.⁷⁶ Un biais de sélection ne peut être exclu concernant la population de validation, car les patients ayant bénéficié d'une IRM avaient des IC moins sévères que ceux ayant bénéficié d'un scanner, et 18/20 (90%) patients qui ont reçu un traitement endovasculaire complémentaire avaient une occlusion M1. Cependant, malgré des différences entre les cohortes de dérivation et de validation, le score MRI-DRAGON a

montré de bonnes performances pronostiques dans les deux populations, ce qui renforce la généralisabilité de nos résultats.⁹¹

L'une des limites de notre étude concerne son caractère monocentrique. Cependant, notre score doit être considéré comme une adaptation d'un score largement validé (CT-DRAGON), plutôt qu'un nouveau score pronostique.^{61,88,92,93} En outre, plusieurs paramètres du score MRI-DRAGON, notamment ceux basés sur l'IRM, n'étaient pas significativement associés au mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois en analyse multivariées au sein de notre cohorte de validation. Cependant, l'existence d'une occlusion M1 et le score DWI-ASPECTS ont tous deux été identifiés dans la littérature comme des prédicteurs indépendants du pronostic fonctionnel,^{46,48} et étaient significativement associés au mauvais pronostic en analyse univariée. Nous avons pu manquer de puissance statistique pour montrer une association significative concernant ces deux variables, étant donné la faible prévalence de l'occlusion M1 et du score DWI-ASPECTS ≤ 5 au sein de la cohorte de validation.

Bien qu'un sur-ajustement (« overfitting ») soit peu probable au sein de la régression logistique multivariées utilisée pour l'analyse principale,^{94,95} une telle préoccupation persiste concernant certaines analyses de sensibilité, compte tenu du faible nombre de patients ayant présenté un mRS ≥ 5 à 3 mois. Par conséquent, les statistiques c du score MRI-DRAGON pour la prédiction du mRS ≥ 5 doivent être interprétées avec prudence car elles pourraient être surestimées. Enfin, nos résultats ne peuvent s'appliquer aux IC vertébro-basilaires, qui n'ont pas été inclus dans l'étude. D'autres travaux seraient nécessaires pour déterminer si le score MRI-DRAGON peut être adapté pour les IC vertébro-basilaires, par exemple en utilisant le score « posterior DWI-ASPECTS ».⁸⁷

En conclusion, le score MRI-DRAGON a montré de bonnes performances pronostiques au sein de la cohorte de validation externe, en dépit d'une tendance à surestimer le risque de

mauvais pronostic en cas de score élevé. MRI-DRAGON pourrait aider à identifier les patients peu susceptibles de répondre à la TIV seule, et qui pourraient potentiellement bénéficier d'un traitement additionnel, notamment endovasculaire.

I.3 - Microsaignements cérébraux et pronostic fonctionnel 3 mois après thrombolyse intraveineuse chez 717 patients victimes d'un infarctus cérébral aigu.

Microbleed status and 3-month outcome after intravenous thrombolysis in 717 acute ischemic stroke patients. **Turc G**, Sallem A, Moulin S, Tisserand M, Machet A, Edjlali M, Baron JC, Leclerc X, Leys D, Mas JL, Cordonnier C, Oppenheim C. **Stroke** (IF=5,7) 2015 (accepté).

I.3.1 - Introduction

Les microsaignements cérébraux (« cerebral microbleeds », CMBs) sont de petites zones vides de signal en séquence T2* ou en « susceptibility-weighted imaging » (SWI), qui correspondent à des dépôts focaux d'hemosidérine, vraisemblablement séquellaires d'une hémorragie au niveau de petits vaisseaux.^{96,97} Chez les patients victimes d'un infarctus cérébral (IC) aigu, la prévalence de CMBs sur l'IRM pré-thérapeutique varie d'environ 15 à 35%, en fonction des caractéristiques de la cohorte et des séquences IRM employées (T2* ou SWI).⁶⁴⁻⁶⁶ On ne sait actuellement toujours pas avec certitude si l'existence de CMBs sur l'IRM pré-thrombolyse intraveineuse (TIV) augmente significativement le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH), et surtout celui de mauvais pronostic fonctionnel.⁹⁸ Plusieurs études ont évalué l'association entre CMBs et sICH post-TIV, avec des résultats discordants, ce qui n'a pas permis à l'American Heart Association - Stroke Council d'édicter des recommandations spécifiques concernant la TIV chez les patients présentant des CMBs.⁹⁹ En 2013, deux revues systématiques et méta-analyses, indépendantes, ont suggéré que la présence d'au moins 1 CMB sur l'IRM pré-thérapeutique doublait approximativement le risque de sICH après TIV, mais sans pouvoir atteindre le seuil de significativité statistique.^{67,100} Compte tenu des limites méthodologiques et de l'hétérogénéité des études incluses (différences de conception, de modalités thérapeutiques et de définitions de la sICH), les auteurs de ces méta-analyses ont souligné que l'on manquait alors de données de bonne qualité, issues de grandes cohortes prospectives.¹⁰¹ En 2014 et 2015, trois nouvelles études comportant des données collectées prospectivement ont été publiées. Deux d'entre elles ont mis en évidence une association significative entre la présence (ou bien la charge lésionnelle) de CMB et la survenue d'une sICH post-TIV,^{66,102} mais pas la troisième étude.⁶⁵

Bien que la sICH post-TIV soit un évènement de mauvais augure, la question clinique essentielle reste de déterminer si le nombre de CMBs avant traitement augmente significativement et indépendamment le risque de mauvais pronostic à moyen terme après TIV. En effet, le rapport bénéfices/risques de la TIV pourrait être en faveur de ce traitement y compris chez certains patients qui présentent une sICH initiale, du fait notamment du sauvetage d'un important volume de tissu pénombral.

Les objectifs de cette étude étaient de déterminer si la présence ou la charge lésionnelle de CMBs sur l'IRM pré-TIV était indépendamment associée au pronostic fonctionnel à 3 mois et à la sICH.

I.3.2 - Méthodes

Population

Nous avons analysé les données prospectivement collectées de patients traités par TIV pour un IC aigu, au sein de deux centres Français où l'IRM est l'examen pré-thérapeutique de première intention (Sainte-Anne, novembre 2003 à décembre 2013 et Lille, octobre 2009 à mai 2014). Les critères d'inclusion étaient les suivants: (1) IRM pré-thérapeutique incluant une séquence T2* (ou à défaut, SWI) interprétable; (2) traitement par TIV seule (alteplase, 0,9 mg/kg) pour un IC $\leq 4h30$, ou pour un IC du réveil avec présence d'un « mismatch » (discordance) entre séquences de diffusion (DWI) et FLAIR.^{103,104} L'existence de CMBs sur l'IRM pré-thérapeutique ne constituait pas un critère d'exclusion à la TIV au sein des deux centres. Les données suivantes étaient collectées en routine: sexe, âge, antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de tabagisme actuel, de fibrillation atriale, d'AVC ou d'AIT, score NIHSS à l'admission, glycémie et pression artérielle avant TIV, et délai symptômes-TIV (DST).

Le manuscrit a été préparé en suivant les recommandations récemment proposées pour les études évaluant l'association entre CMBs et sICH ou pronostic fonctionnel à 3 mois.⁹⁸

Imagerie et définition des CMBs

Au sein des deux centres, l'IRM pré-thérapeutique incluait les séquences suivantes: diffusion (DWI), FLAIR, T2*, et angiographie par résonance magnétique en séquence temps de vol (TOF). Le temps total d'acquisition était ≤ 10 min. Les paramètres d'acquisition étaient inchangés tout au long de la période de l'étude: (a) Sainte-Anne (IRM 1,5 Tesla, GE Healthcare): temps de répétition/temps d'écho 460/13 msec, angle de bascule 25°, champ de vue 24×18 cm², matrice 256×224, coupes jointives de 6 mm, durée 1 min 21; (b) Lille (IRM 1,5 Tesla, Philips Achieva): temps de répétition/temps d'écho 945/32 msec, angle de bascule

18°, champ de vue 23×18.3 cm², matrice 256×205, coupes non jointives de 5 mm (intervalle 0.5-1.5 mm), durée 2 min 34. Une imagerie cérébrale de suivi (IRM incluant une séquence T2*, ou scanner) était programmée environ 24 heures après la TIV, et en cas d'aggravation neurologique. Les images T2* pré-TIV ont été évaluées par des neuroradiologues (CO, AS), en aveugle des données cliniques et de l'imagerie de suivi, afin de coter le nombre de CMBs et leur distribution, à l'aide d'une échelle validée (MARS).¹⁰⁵ Les CMBs étaient définis comme des zones de petite taille (≤ 10 mm) de vide de signal en T2*, associées à un « blooming », et classés en lobaire, profond ou infra-tentorial.^{105,106} Toutes les séquences IRM disponibles étaient analysées afin d'exclure un diagnostic différentiel (structure vasculaire, thrombus, calcification, dépôt d'hemosidérine, cavernome, métastase hémorragique...).^{106,107} La physiopathologie présumée des CMBs était classée en angiopathie amyloïde cérébrale (AAC: distribution exclusivement lobaire des CMBs chez des patients ≥ 55 ans),^{66,108} maladie des petites artères cérébrales d'origine hypertensive (distribution exclusivement profonde ou infra-tentorielle des CMBs, chez des patients hypertendus),⁶⁵ ou indéterminée (tous les autres cas).⁶⁶

L'existence d'une hémorragie intracrânienne (HIC) sur l'imagerie cérébrale de suivi était cotée selon la classification radiologique ECASS (Infarctus Hémorragique type 1 ou 2, Hématome Parenchymateux type 1 ou 2)¹⁰⁹ par des neuroradiologues, en aveugle des données cliniques et de la présence de CMBs sur l'IRM initiale.

Pronostic fonctionnel, Hémorragie intracrânienne symptomatique

Le critère de jugement principal était le pronostic fonctionnel (score mRS à 3 mois), évalué prospectivement par des neurologues vasculaires, en aveugle de la présence de CMBs, au cours d'une consultation ou d'un entretien téléphonique structuré.

La survenue d'une sICH était considérée comme critère de jugement secondaire, et évaluée selon 4 définitions couramment utilisées (Tableau I.3.1) : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS¹⁰), European Cooperative Acute Stroke Studies 2 and 3 (ECASS-2¹¹⁰, ECASS-3¹¹) et Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST¹¹¹).

Tableau I.3.1 Définitions de l'hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH)

	Aggravation clinique	Imagerie	Relation	Délai
NINDS¹⁰	Toute aggravation neurologique	Toute HIC	Temporelle	≤ 36 h
ECASS-2¹¹⁰	Aggravation du NIHSS ≥ 4 pts	Toute HIC	Non précisée	≤ 7 j
ECASS-3¹¹	Aggravation du NIHSS ≥ 4 pts	Toute HIC	Causale présumée	≤ 7 j
SITS-MOST¹¹¹	Aggravation du NIHSS ≥ 4 pts	PH2	Non précisée	≤ 36 h

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ECASS: European Cooperative Acute Stroke Studies. SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study. HIC: hémorragie intracrânienne. PH2: hématome parenchymateux de type 2 (= hématome parenchymateux >30% du volume de l'infarctus, avec effet de masse significatif¹⁰⁹)

Analyse statistique

Les variables continues dont la distribution ne présentait pas d'écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur moyenne ± écart-type (ET), et comparées à l'aide d'un test t de Student. Les variables continues présentant un écart à la normalité (ainsi que les variables « âge » et « DST », par souci de comparabilité par rapport à d'autres études⁶⁶), ont été décrites à l'aide de leur médiane et intervalle inter-quartile (IIQ), et comparées à l'aide du test Mann-Whitney U. Les variables catégorielles ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages, et comparées à l'aide d'un test du Chi² de Pearson ou d'un test « exact » de Fisher. Les associations entre CMBs (présence ou charge lésionnelle) et les variables dépendantes (mRS à 3 mois; sICH selon les 4 définitions sus-citées) étaient évaluées par le calcul d'Odds Ratios

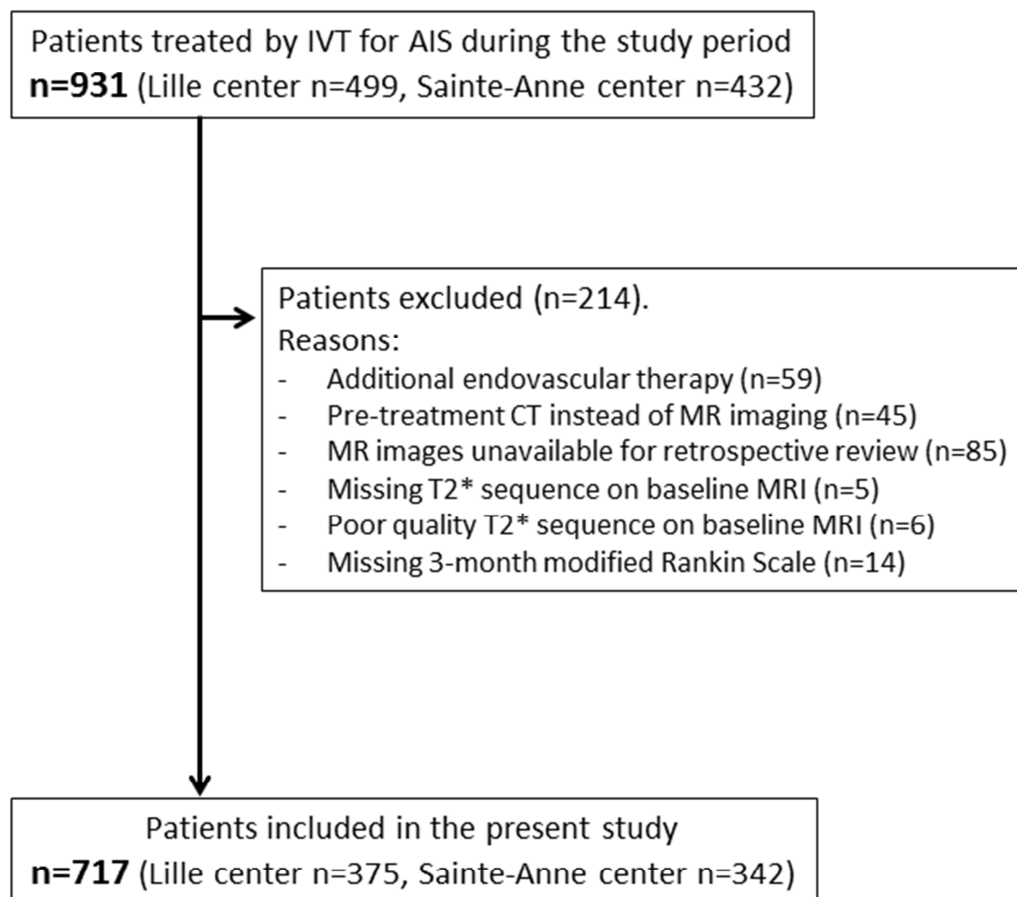
(OR) bruts et ajustés, au sein de régressions logistiques. Les caractéristiques initiales associées à la présence de CMBs avec un $P < 0,20$ en analyse univariée étaient candidates à l'inclusion dans un modèle multivarié, en prenant en compte le risque potentiel de multicollinéarité au sein du modèle (calcul des « Variance Inflation Factors »). La charge lésionnelle en CMBs était codée comme une variable continue pour l'analyse principale. Au sein d'analyses de sensibilité, la charge lésionnelle en CMBs était découpée selon les classes suivantes: 0 ; 1 ; 2-4 ; ≥ 5 .⁶⁶

Concernant le critère de jugement principal, le mRS à 3 mois était analysé de manière dichotomique au sein de régressions logistiques binaires (mRS > 1 contre ≤ 1 ¹⁰; mRS > 2 contre ≤ 2 ⁶⁵). En outre, une analyse sur l'ensemble des valeurs du mRS était également réalisée au sein de régressions logistiques ordinales (« shift analysis »), ce qui peut permettre d'augmenter la puissance statistique.¹¹² Pour les régressions logistiques ordinales multivariées, un modèle « partial proportional odds » a été utilisé car deux variables explicatives (âge et hypertension) ne remplissaient pas l'hypothèse de proportionnalité des ORs.¹¹³ La significativité statistique était définie par $P < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

I.3.3 - Résultats

Pendant la durée de l'étude, 931 patients ont été traités par TIV pour un IC aigu, dont 214 (23,0%) n'ont pas été inclus (Figure I.3.1), soit 717 patients pris en compte pour les analyses (Lille n=375, Sainte-Anne n=342). Les patients inclus et exclus n'étaient pas différents concernant les caractéristiques initiales, à l'exception notable du score NIHSS (médianes: 11 contre 14, p=0,01).

Figure I.3.1 : Diagramme de flux des patients inclus et exclus.



IVT: intravenous thrombolysis; AIS: acute ischemic stroke;
CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging.

Les caractéristiques initiales des patients inclus sont présentées au sein du tableau I.3.2. L'âge médian (IIQ) était de 74 ans (60-83), et le score NIHSS médian de 11 (6-18). Le mRS pré-IC était >1 chez 91 (12,7%) patients, et >2 chez 62 (8,6%) patients. Sur l'imagerie pré-thérapeutique, 150 (20,9%) patients avaient au moins un CMB (maximum 26); 92 (12,8%) avaient exactement 1 CMB, 33 (4,6%) avaient 2 à 4 CMBs, et 25 (3,5%) ≥5 CMBs. La proportion de patients présentant au moins un CMB était comparable dans les deux centres (P=0,78).

Tableau I.3.2. Caractéristiques de la population (n=717)

Antécédents et facteurs de risque vasculaire

Sexe masculin	351 (48,9)
Age, médiane (IIQ), années	74 (60-83)
Hypertension	452 (63,0)
Diabète	113 (15,8)
Tabagisme actuel	128 (17,8)
Fibrillation atriale	166 (23,1)
Antécédent d'AVC	71 (9,9)

Avant la TIV

NIHSS, médiane (IIQ)	11 (6-18)
DST, médiane (IIQ), min	152 (120-195)
Glycémie, moyenne ±ET, mmol/L	7,1±2,5
PA systolique, moyenne ±ET, mmHg	154,9±21,4
PA diastolique, moyenne ±ET, mmHg	82,3±15,2
Nombre de CMBs sur l'IRM pré-TIV	
0	567 (79,1)
1	92 (12,8)
2-4	33 (4,6)
≥5	25 (3,5)

Distribution des CMB(s)	
Exclusivement profonde ou infra-tentorielle	70 (9,8)
Exclusivement lobaire	45 (6,3)
Mixte (Lobaire et profonde/infra-tentorielle)	35 (4,9)

mRS et sICH

mRS à 3 mois, médiane (IIQ)	2 (1-4)
mRS à 3 mois >1	434 (60,5)
mRS à 3 mois >2	329 (45,9)

Définition de la sICH

NINDS	65 (9,1)
ECASS-2	64 (8,9)
ECASS-3	27 (3,8)
SITS-MOST	27 (3,8)

Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages, sauf indication contraire. IIQ: intervalle interquartile. ET: écart-type. TIV : thrombolyse intra-veineuse. DST : délai symptômes-TIV. mRS : modified Rankin scale. sICH : hémorragie intracrânienne symptomatique. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; CMBs: cerebral microbleeds. ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study; SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study.

La physiopathologie présumée des CMBs était une AAC chez 60 (40,0%) patients, une maladie des petites artères cérébrales d'origine hypertensive chez 34 (22,7%) patients, et indéterminée chez 56 (37,3%) patients. L'examen d'imagerie cérébrale de suivi était une IRM chez 674 (94,0%) patients. Le tableau I.3.3 présente les associations univariées entre la présence de CMB(s) et chacune des variables disponibles à l'admission.

Tableau I.3.3. Associations entre la présence de CMB(s) et les caractéristiques initiales, en analyse univariable.

	Présence de CMB(s)	
	OR (IC95%)	P
Sexe masculin	1,09 (0,76-1,56)	0,64
Age, pour chaque augmentation de 10 ans	1,29 (1,13-1,47)	0,0001
Hypertension	1,37 (0,93-2,01)	0,11
Diabète	0,78 (0,47-1,32)	0,36
Tabagisme actuel	0,85 (0,52-1,38)	0,51
Fibrillation atriale	1,33 (0,88-2,00)	0,17
Antécédent d'AVC	1,21 (0,68-2,16)	0,51
mRS pré-IC >1	1,27 (0,79-2,07)	0,32
NIHSS, pour chaque augmentation d'un 1 point	1,00 (0,97-1,03)	0,96
DST, pour chaque augmentation de 10 min	1,04 (1,00-1,08)	0,05
Glycémie, pour chaque augmentation d'1-mmol/L	0,96 (0,89-1,04)	0,31
PA systolique, pour chaque augmentation de 10-mmHg	1,12 (1,02-1,22)	0,01
PA diastolique, pour chaque augmentation de 10-mmHg	1,09 (0,97-1,23)	0,15
Lille	1,05 (0,73-1,51)	0,78
Sainte-Anne	1,00	
Traitement antithrombotique avant l'IC*	1,41 (0,82-2,41)	0,21

*Donnée disponible uniquement pour la cohorte de Sainte-Anne, n=342

Pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS)

A 3 mois, 329 (45,9%) patients avaient un mRS>2 et 434 (60,5%) un mRS>1. En utilisant ces dichotomisations du score mRS, il n'existait pas d'association significative entre la présence (ou la charge lésionnelle) de CMBs et le pronostic fonctionnel à 3 mois, en analyse univariante et multivariante (Tableau I.3.4). L'analyse ordinale prenant en compte l'ensemble des valeurs du mRS montrait une association marginalement significative entre charge lésionnelle en CMBs et plus mauvais pronostic (augmentation du mRS d'au moins un point) en analyse univariante (OR=1,07, IC95%: 1,00-1,15 pour chaque augmentation d'un CMB, P=0,049), mais pas en analyse multivariante (OR=1,03, IC95%: 0,96-1,11 pour chaque augmentation d'un CMB, P=0,37; Tableau I.3.4).

Il n'existait toujours pas d'association significative entre CMBs et mRS malgré: (1) le fait de considérer la charge lésionnelle de CMBs en variable catégorielle; (2) la prise en compte de la localisation des CMBs ou de leur physiopathologie présumée; (3) l'emploi d'un modèle alternatif prenant en compte l'ensemble des variables disponibles à l'admission associées au mRS>2⁸⁹ (résultats non présentés).

Hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH)

La proportion de patients présentant une sICH variait de 3,8% (définitions ECASS-3 et SITS-MOST) à 9,1% (définition NINDS). Il n'existait pas d'association significative entre la présence (ou la charge lésionnelle, considérée comme une variable continue) de CMBs et la survenue d'une sICH en analyse univariante ou multivariante, quelle que soit la définition de la sICH (Tableau I.3.4).

En analyse de sensibilité, la charge lésionnelle de CMBs, considérée comme une variable catégorielle, était uniquement associée de manière marginalement significative à la sICH selon la définition NINDS, en analyse univariante (P=0,046). La localisation des CMBs ou leur physiopathologie présumée n'était pas significativement associée à la sICH (résultats non présentés).

Tableau I.3.4. Association entre CMBs sur l'IRM pré-TIV et pronostic fonctionnel ou sICH

	Présence de CMB(s)				Charge lésionnelle en CMBs			
	Analyse univariante		Analyse multivariante*		Analyse univariante		Analyse multivariante*	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%) [†]	P	OR (IC95%) [†]	P
mRS à 3 mois >2‡	1,02 (0,69-1,51)	0,90	0,86 (0,57-1,28)	0,45	1,05 (0,96-1,16)	0,29	1,02 (0,93-1,12)	0,69
mRS à 3 mois >1§	1,02 (0,69-1,51)	0,92	0,89 (0,59-1,33)	0,56	1,00 (0,91-1,11)	0,95	0,98 (0,89-1,08)	0,72
Plus mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois (analyse ordinaire du mRS)	1,18 (0,86-1,62)	0,31	0,92 (0,67-1,26)	0,59	1,07 (1,00-1,15)	0,049	1,03 (0,96-1,11)	0,37
sICH: définition NINDS	1,26 (0,70-2,29)	0,44	1,09 (0,60-2,00)	0,77	1,09 (0,99-1,19)	0,09	1,07 (0,97-1,17)	0,20
sICH: définition ECASS-2	0,86 (0,45-1,66)	0,65	0,72 (0,37-1,41)	0,34	1,05 (0,94-1,16)	0,41	1,03 (0,92-1,15)	0,63
sICH: définition ECASS-3	1,08 (0,43-2,73)	0,86	0,89 (0,35-2,27)	0,80	1,04 (0,89-1,22)	0,62	1,02 (0,86-1,21)	0,83
sICH: définition SITS-MOST	1,08 (0,43-2,73)	0,86	0,87 (0,34-2,22)	0,77	1,07 (0,94-1,22)	0,28	1,05 (0,91-1,21)	0,49

* ajustement pour l'âge, l'hypertension artérielle et la fibrillation atriale.

[†] pour chaque augmentation d'1 CMB, concernant la charge lésionnelle

‡ exclusion de 62 patients avec un mRS >2 avant l'infarctus cérébral

§ exclusion de 91 patients avec un mRS >1 avant l'infarctus cérébral

I.3.4 - Discussion

Nous avons observé une association entre charge lésionnelle en CMBs sur l'IRM pré-TIV et plus mauvais score mRS en analyse ordinale univariable, devenant non significative après ajustement sur les facteurs de confusion. Par ailleurs, nous n'avons pas observé d'association indépendante entre charge lésionnelle en CMBs et sICH, quelle que soit la définition de cette dernière.

La plupart des auteurs ayant voulu évaluer la pertinence clinique de la détection de CMBs avant TIV se sont concentrés sur le risque de sICH,^{64,100} car cette association a un sens physiopathologique¹⁰¹ et car la sICH est une cause déterminante de mauvais pronostic fonctionnel à moyen terme après TIV.¹⁹ Bien que nos résultats concernant la relation entre sICH et charge lésionnelle en CMBs soient concordants avec ceux de plusieurs publications,^{64,65} ils diffèrent notablement de ceux de deux études récentes.^{66,102} Ces deux publications ont rapporté une association significative entre une importante charge lésionnelle en CMBs et la survenue d'une sICH selon la définition ECASS-3. Nous n'avons pas pu répliquer ces résultats, à une seule exception: la présence d'une association univariable entre la sICH selon NINDS et la charge lésionnelle en CMBs, catégorisée selon les 4 classes proposées par Dannenberg et al.⁶⁶ Il est peu probable que ces résultats discordants soient dus à un manque de puissance statistique de notre étude. En effet, notre effectif était important, et les fréquences de la sICH, de la présence de CMBs et de la proportion de patients avec une charge lésionnelle élevée étaient similaires à ceux de la littérature.^{64-66,114} Cependant, des différences dans les caractéristiques des populations pourraient possiblement expliquer cette discordance entre les études. Par rapport à notre population, les patients inclus dans l'étude de Dannenberg et al. étaient un peu plus âgés, et avaient plus fréquemment une AAC présumée, qui pourrait être liée à un sur-risque de sICH post-TIV, y compris d'hématome parenchymateux à distance de l'IC.¹¹⁴ Bien que la proportion d'AAC dans le sous-groupe de patients avec ≥ 5 CMBs n'est pas mentionnée dans la publication de Dannenberg et al., il est probable qu'elle soit plus élevée que celle de notre cohorte. Concernant l'étude de Yan et

al.,¹⁰² la proportion de patients présentant ≥ 1 CMBs était particulièrement importante (39,9%), tout comme la charge lésionnelle (742 CMBs pour 133 patients), ce qui est concordant avec les données d'une autre cohorte Asiatique,¹¹⁵ mais est beaucoup plus élevé qu'attendu au sein d'une cohorte Caucasiennne (401 CMBs pour 150 patients dans notre étude, une valeur proche de celle de la cohorte BRASIL⁶⁴). Il est possible que les patients Asiatiques présentent un risque hémorragique plus élevé que les patients Caucasiens en présence de CMBs,¹¹⁴ mais ce point n'a pas encore été étudié après TIV.

Bien que la sICH soit un élément important chez les patients présentant des CMBs et traités par TIV, notre critère de jugement principal était le mRS à 3 mois, pour les raisons suivantes. Premièrement, l'incidence de la sICH varie grandement en fonction de la définition utilisée,¹¹¹ aucune n'étant optimale.^{116,117} En revanche, le mRS, évalué à 3 mois, est une mesure consensuelle et reproductible du pronostic fonctionnel à moyen terme.

Deuxièmement, la pertinence clinique de la détection de CMBs avant traitement devrait être évaluée en prenant en compte le handicap fonctionnel à moyen terme, car le rapport bénéfices/risques de la TIV peut être favorable même chez certains patients avec une sICH initiale. A ce jour, quatre études (incluant la nôtre) ont évalué le lien existant entre CMBs pré-TIV et pronostic fonctionnel à 3 mois (Tableau I.3.5).^{65,66,102}

Tableau I.3.5: Caractéristiques des études ayant évalué l'association entre présence de CMBs avant TIV et mRS>2 à 3 mois.

Etude	N	Recueil de données	Age <i>Moyenne ±ET</i> ou <i>Médiane (IIQ)</i>	NIHSS initial <i>médiane (IIQ)</i>	IRM	≥1 CMBs sur l'IRM pré-TIV <i>n (%)</i>	sICH <i>n (%)</i>	mRS>2 à 3 mois <i>n (%)</i>	Prévalence du mauvais pronostic (mRS>2 à 3 mois) chez les patients ayant ≥1 CMBs, par rapport à celle chez les patients sans CMBs
Gratz et al (2014) ⁶⁵	TIV seule: 174	Prospectif, 1 centre	68,1±13,7 [†]	9 (ND) [†]	SWI, 1,5&3T	79 (20,2%) [†]	6 (3,4%)	70 (40,2%)	22/38 (57,9%) contre 48/136 (35,3%) OR brut=2,52 (IC95% 1,21-5,25) P=0,01 OR ajusté=ND, P=0,26 [†]
Dannenberg et al (2014) ⁶⁶	326	Prospectif, 1 centre	76 (68-84)	8 (5-14)	T2*, 3T	81 (24,8%)	10 (3,1%)	158 (49,4%) [‡]	49/80 (61,3%) contre 109/240 (45,4%) OR brut=1,90 (IC95% 1,13-3,19) P=0,02 OR ajusté=1,15 (IC95% 0,60-2,22) P=0,68
Yan et al (2015) ¹⁰²	333	Prospectif, 1 centre	66,2±13,0	ND	SWI, 3T	133 (39,9%)	8 (2,4%)	140 (42,0%)	66/132 (50,0%) contre 74/201 (36,8%) OR brut=1,68 (IC95% 1,08-2,62) P=0,02 OR ajusté=ND
Turc et al (2015)	717	Prospectif, 2 centres	74 (60-83)	11 (6-18)	T2*, 1,5T	150 (20,9%)	27 (3,8%)	329 (45,9%)	54/131 (41,2%) contre 213/524 (40,6%) § OR brut=1,02 (IC95% 0,69-1,51), P=0,90 § OR ajusté=0,86 (IC95% 0,57-1,28), P=0,45 §

N: nombre de patients; ND: non disponible; ET: écart-type; IIQ: intervalle inter-quartile.

[†]Resultat basé sur l'analyse de la totalité de la cohorte (392 patients, traité par TIV et/ou traitement endovasculaire)

[‡]Données manquantes chez 6 patients

§ 62 patients avec un mRS >2 avant l'IC étaient exclus pour cette analyse

Nous avons observé une association entre charge lésionnelle en CMBs et plus mauvais pronostic fonctionnel en analyse ordinaire univariée, un résultat concordant avec celui des 3 études sus-mentionnées.^{65,66,102} Cependant, cette association pourrait être liée à des facteurs de confusion, comme l'âge plus élevé,⁶⁴⁻⁶⁶ ou l'hypertension artérielle.^{65,118} En effet, en analyse ordinaire multivariée, l'association entre nombre de CMBs et plus mauvais pronostic fonctionnel n'était plus significative dans notre population, ce qui est concordant avec la littérature.^{65,66} A ce jour, seule l'équipe de Yan et al. a rapporté une association significative entre importante charge lésionnelle en CMBs et mauvais pronostic en analyse multivariée.¹⁰² Ces résultats contradictoires soulignent la nécessité d'une méta-analyse sur données individuelles, pour déterminer si la charge lésionnelle en CMBs est un prédicteur indépendant du mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois, et en estimer l'importance (« effect size »). Seule une telle méta-analyse pourrait fournir une puissance suffisante pour identifier un sous-groupe de patients avec CMBs qui semble avoir un risque indépendant de mauvais pronostic à 3 mois tellement important qu'il pourrait dépasser le bénéfice attendu de la TIV. Si un tel sous-groupe existe, de tels résultats inciteraient à une utilisation plus large de l'IRM à la phase aiguë de l'IC, et pourraient conduire à un essai contrôlé randomisé pour déterminer le meilleur traitement de phase aiguë chez ces patients à haut risque (TIV ou thrombectomie, voire abstention thérapeutique). Cependant, à ce jour, la détection de CMBs sur l'IRM pré-traitement ne devrait pas faire récuser une TIV, pour deux raisons. Premièrement, au vu de l'incertitude de l'indépendance de l'association entre CMBs et mauvais pronostic. Deuxièmement, car les études publiées, qui sont toutes observationnelles, ne comportent pas de groupes contrôles (ex : aspirine seule ; traitement endovasculaire).

Les points forts de notre étude sont la taille de la cohorte (la plus importante à ce jour), le recueil de données prospectif impliquant deux centres, l'utilisation systématique de l'IRM (en l'absence de contre-indication) pour les IC aigus à Lille et Sainte-Anne, l'utilisation d'une

échelle validée pour la cotation des CMBs, et l'homogénéité du traitement de reperfusion (TIV seule chez tous les patients).

Notre étude présente plusieurs limites potentielles. Premièrement, 23% des patients traités par TIV pendant la période de l'étude n'ont pas pu être inclus. Cependant, les patients inclus et exclus n'étaient pas différents, à l'exception du score NIHSS. Ce score n'étant pas associé à la présence ou à la charge lésionnelle des CMBs dans notre étude ou dans la littérature,^{64-66,115} il ne devrait pas représenter, par définition, un facteur de confusion pour la relation entre CMBs et mRS. Deuxièmement, l'absence de groupe contrôle ne recevant pas de TIV empêche de conclure concernant le rapport bénéfices/risques de la TIV, y compris dans le sous-groupe de patients présentant une importante charge en CMBs. Cependant, récuser la TIV pour des patients qui sont par ailleurs éligibles à ce traitement serait éthiquement discutable en l'état actuel des connaissances scientifiques.⁶⁴ Troisièmement, la puissance statistique de notre étude était limitée pour certaines analyses de sous-groupes, par exemple chez les patients présentant à la fois ≥ 5 CMBs et une AAC présumée. Quatrièmement, nous n'avons pas pu prendre en compte certaines variables potentiellement intéressantes, comme le traitement antithrombotique au moment de l'IC, le volume de la lésion en diffusion sur l'IRM pré-traitement, ou la leucopathie vasculaire. Cependant, les deux premières variables, disponibles au sein de la cohorte de Sainte-Anne, n'atteignaient pas le seuil pré-spécifié $P < 0,20$ pour l'association univariée avec la présence de CMBs, rendant peu probable le fait que ces variables soient d'importants facteurs de confusion pour la relation entre CMBs et mRS. De plus, l'inclusion de plus de 4 variables explicatives pourrait entraîner un sur-ajustement (« overfitting ») au sein des modèles pour lesquels le nombre d'« événements » était limité (ex : sICH selon la définition ECASS-3). Cinquièmement, on pourrait prétendre que la différence de résultats entre les deux études montrant un risque augmenté de sICH chez les patients avec CMBs^{66,102} et notre étude soit expliquée par des modalités d'imagerie

différentes (Turc et al: T2*/1,5 T; Dannenberg et al⁶⁶: T2*/3T; Yan et al¹⁰²: SWI/3T).

Cependant, d'autres chercheurs, ayant employé la séquence SWI (à 1,5T et 3T), n'ont pas observé d'association entre CMBs et sICH.⁶⁵ Le champ magnétique ne semble pas modifier de manière majeure la détection des CMBs,⁶⁵ mais la séquence SWI est plus sensible que le T2*.¹¹⁹ En employant la séquence T2* au lieu de SWI, nous avons ainsi pu sous-estimer le nombre global de CMBs, ce qui pourrait avoir comme conséquence vraisemblable une diminution de la puissance statistique, mais ne devrait pas avoir induit un biais de classement différentiel.¹²⁰ En outre, malgré l'utilisation de paramètres T2* différents entre Lille et Sainte-Anne, la proportion de patients présentant au moins un CMBs était similaire dans les deux centres.

En conclusion, le nombre de CMBs sur l'IRM pré-TIV n'était pas indépendamment associé à un risque de mauvais pronostic après ajustement sur les facteurs de confusion, comme l'âge et l'hypertension artérielle. Nous participons actuellement à la réalisation d'une méta-analyse sur données individuelles (Charidimou et al., en préparation), afin de déterminer si un sous-groupe de patients présentant des CMBs présente un risque indépendant de mauvais pronostic à 3 mois qui pourrait excéder le bénéfice attendu de la TIV. D'autres études devront être conduites pour évaluer les relations entre CMBs et mRS ou sICH chez les patients traités par thrombectomie seule ou par bridging therapy.

II - Relations entre évolution clinique au cours des premières 24 heures et pronostic fonctionnel à 3 mois

II.1 - Prédicteurs cliniques et IRM de la réponse neurologique très précoce à la thrombolyse intraveineuse chez les patients présentant une occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

Clinical and Magnetic Resonance Imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion.

Apoil M*, **Turc G***, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domingo V, Baron JC, Oppenheim C, Touzé E.

Journal of the American Heart Association (IF=4,3) 2013;2:e000511.

*Contribution équivalente

II.1.1 - Introduction

La TIV est actuellement (décembre 2013) le traitement de référence de l'infarctus cérébral à la phase aiguë.⁹⁹ La recanalisation artérielle et la reperfusion qui en découle sont essentielles pour le sauvetage du tissu cérébral en pénombre ischémique. Cependant, la recanalisation artérielle est obtenue chez moins de 50% des patients traités par TIV seule.¹⁵ De plus, cette recanalisation est parfois retardée, et n'apporte ainsi pas de bénéfice clinique. Ainsi, moins de 40% des patients traités par TIV ont un pronostic fonctionnel excellent (défini par un score mRS ≤ 1) 3 mois après l'IC.^{10,11,76,77} Ces éléments ont conduit à proposer des stratégies de revascularisation complémentaires, par voie endovasculaire¹²¹⁻¹²³ ou systémique.¹²⁴ La neutralité des récents essais thérapeutiques de bridging therapy (IMS-3, SYNTHESIS Expansion et MR-RESCUE) souligne la nécessité impérieuse d'une sélection optimale des patients en vue d'un traitement endovasculaire complémentaire.^{24-26,125} L'identification des patients qui ont une faible probabilité de « répondre » à la TIV pourrait aider à sélectionner aussi précocement que possible les bons candidats potentiels pour un tel traitement. Quelques études ont montré, d'une part, que la recanalisation de l'artère cérébrale moyenne (ACM) induite par la TIV survient le plus souvent dans l'heure suivant le traitement, et d'autre part qu'il existe également une forte association entre amélioration neurologique très précoce (« very early neurological improvement », VENI), survenant 1 à 2 heures après le début de la TIV et recanalisation.⁶⁹ Par conséquent, le VENI pourrait être employé comme substitut clinique de la recanalisation précoce, et l'identification de prédicteurs de l'absence de VENI pourrait aider à sélectionner les patients candidats à un traitement complémentaire. Cependant, à ce jour, on ignore si le VENI peut être prédit à l'aide des caractéristiques du patient à l'admission.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les associations entre variables cliniques ou IRM disponibles à l'admission et l'absence de VENI 1 heure après le début de la TIV, au sein d'une cohorte de patients présentant un IC aigu lié à une occlusion de l'ACM.

II.1.2 - Méthodes

Population

Nous avons analysé tous les patients traités par TIV seule dans les 4h30 suivant un IC entre janvier 2003 et septembre 2012 dans notre centre, où l'IRM est l'examen pré-thérapeutique de première intention. Pour la présente étude, nous avons sélectionné les patients qui présentaient une occlusion de l'ACM (segment M1 ou M2, avec ou sans occlusion carotide), documentée en ARM intracrânienne (séquence temps de vol, TOF), et un score NIHSS à l'admission ≥ 4 . Les patients explorés par scanner en raison d'une contre-indication à l'IRM n'ont pas été inclus. La décision d'instaurer un traitement par TIV était prise par un neurologue vasculaire, selon les recommandations Européennes, à l'exception de l'âge ≥ 80 ans, qui n'était pas considéré comme une contre-indication.

Le volume de la lésion ischémique en séquence de diffusion (DWI) ou la présence de microsaignements (CMBs) en séquence T2* n'influençaient pas la décision thérapeutique. La fenêtre thérapeutique de la TIV a été étendue à 4h30 en 2008.^{11,77} L'alteplase était administrée à la dose de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg). Les patients ne recevaient pas de traitement antithrombotique pendant les 24 heures suivant la TIV.

Recueil des données

Nous avons collecté prospectivement les variables suivantes, à l'aide d'un formulaire standardisé: score NIHSS à l'admission, glycémie, pression artérielle (PA) systolique et diastolique avant TIV, poids, délai symptômes-TIV (DST), tabagisme actuel (≥ 2 cigarettes par jour), antécédent d'hypertension (PA $\geq 140/90$ mmHg ou traitement antihypertenseur), diabète (glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L à deux reprises ou traitement antidiabétique), fibrillation atriale, coronaropathie, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), traitement à l'admission et existence d'un handicap avant l'IC qualifiant.

Pendant la TIV, la PA était mesurée toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis toutes les heures pendant les premières 24 heures. Le score NIHSS était réévalué à la fin de la TIV (soit 1 heure après son initiation), puis à 24 heures et au 7^e jour (ou bien à la sortie si celle-ci survenait auparavant). Le score mRS à 3 mois était évalué par un neurologue vasculaire, au cours d'une consultation ou bien d'un entretien téléphonique structuré.^{126,127} Le pronostic fonctionnel excellent était défini par un mRS ≤ 1 .

Imagerie

L'IRM pré-TIV était réalisée sur une machine 1,5 Tesla (SignaEchoSpeed, GE Healthcare), et comportait les séquences suivantes : diffusion (DWI, 3 directions, $b=1000s/mm^2$), FLAIR, T2*, et ARM intracrânienne en temps de vol (TOF). Le temps d'acquisition était ≤ 10 minutes. Le score DWI-ASPECTS était coté sur l'IRM pré-TIV, et dichotomisé en utilisant le seuil ≤ 5 .^{78,79,89,128} Cependant, comme il persiste une controverse concernant le score DWI-ASPECTS optimal pour prédire le pronostic fonctionnel, nous avons réalisé des analyses de sensibilité en utilisant le seuil ≤ 7 .⁸³ L'existence d'une occlusion artérielle était déterminée sur la séquence TOF. L'existence d'une recanalisation artérielle était évaluée sur l'imagerie de contrôle réalisée environ 24 heures après la TIV (ARM TOF ou angioscanner), selon le score Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI), dichotomisé en recanalisation présente (partielle ou complète: TICI 2-3) ou absence de recanalisation (TICI 0-1).¹²⁹

Critères de jugement

Pour l'analyse principale, nous avons défini l'absence de VENI une heure après le début de la TIV par une réduction $< 40\%$ du score NIHSS initial. Ce critère a été choisi car Mikulik et al. ont montré qu'une réduction $\geq 40\%$ du score NIHSS 1h après le début de la TIV était le meilleur paramètre dérivé du NIHSS pour prédire la recanalisation précoce de l'ACM.⁶⁹

Nous avons également réalisé des analyses de sensibilité à l'aide de définitions alternatives de l'absence de VENI, proposées dans la littérature : (1) amélioration <20% par rapport au NIHSS initial⁷³ ; (2) amélioration < 4 points et NIHSS >1¹³⁰ ; (3) amélioration <5 points et NIHSS >1⁷¹ ; (4) amélioration < 8 points et NIHSS >1.^{71,73,130} A 24 heures, l'amélioration « spectaculaire » (« dramatic recovery », DR) était définie comme une amélioration ≥ 10 points du score NIHSS, ou bien un NIHSS ≤ 1 .¹³¹

Analyse statistique

Les variables quantitatives dont la distribution ne présentait pas d'écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur moyenne \pm écart-type (ET), et celles présentant un écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur médiane et intervalle interquartile (IIQ). Les variables catégorielles ont été décrites en pourcentages. Selon la situation, les variables ont été comparées à l'aide d'un *t*-test ou d'un test de Mann-Whitney-U (variables quantitatives), d'un χ^2 de Pearson ou d'un test « exact » de Fisher (variables catégorielles).

Les associations entre, d'une part, l'absence de VENI, le mRS à 3 mois ou la recanalisation artérielle, et d'autre part, les variables disponibles à l'admission, étaient évaluées en calculant des odds ratios bruts et ajustés au sein de régressions logistiques binaires. Les variables explicatives associées à l'absence de VENI au seuil $P < 0,20$ en analyse univariée étaient incluses dans un modèle logistique multivariées. Le seuil de significativité statistique était $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.3.

Considérations éthiques

En conformité avec la législation Française, cette étude ne nécessitait pas d'accord d'un Comité de Protection des Personnes car elle n'impliquait que l'analyse rétrospective de données anonymisées, collectées prospectivement dans le cadre des soins courants.

II.1.3 - Résultats

Pendant la période de l'étude, 293 patients ont été traités par TIV seule dans les 4h30 suivant un IC. Nous avons exclu 107 patients [score NIHSS médian à l'admission : 9 (IIQ : 6-14)], pour les raisons suivantes: NIHSS <4 (n=5), imagerie pré-TIV par scanner (n=25), IC vertébro-basilaire (n=25), atteinte isolée du territoire de l'artère cérébrale antérieure (n=4), et IC du territoire de l'ACM sans occlusion visible des segments M1 ou M2 en TOF (n=48). 186 patients ont ainsi été inclus dans les analyses. Les caractéristiques initiales de la population sont présentées dans le Tableau II.1.1. Le score NIHSS médian à l'admission était de 16 (IIQ: 11-20), et le DST médian de 155 minutes (IIQ : 120-195). Le siège de l'occlusion artérielle était M1 chez 95 (51%) patients, M2 chez 39 (21%) patients, et 52 (28%) des patients avaient une occlusion de l'artère carotide interne [ACI], incluant 45 patients avec une occlusion en tandem ACI-ACM.

Tableau II.1.1 –Caractéristiques de la population et associations avec l’absence de VENI à 1 heure après le début de la TIV.

Variables	Tous patients N=186	Absence de VENI N=143	VENI N=43	OR (IC95%)	P
<i>Antécédents et facteurs de risque vasculaire</i>					
Age, moyenne ±ET, années	67,4 ±16,2	67,6 ±15,4	66,8 ±18,8	1,03 (0,84-1,27)*	0,78
≥80	39 (21)	29 (20)	10 (23)	0,85 (0,34-2,14)	0,91
65-79	81 (44)	63 (44)	18 (42)	1,03 (0,47-2,24)	
<65	66 (35)	51 (36)	15 (35)	1,00	
Sexe masculin	98 (53)	72 (50)	26 (60)	0,66 (0,33-1,33)	0,24
Hypertension artérielle	102 (55)	77 (54)	25 (58)	0,84 (0,42-1,67)	0,62
Diabète	22 (12)	16 (11)	6 (14)	0,78 (0,28-2,13)	0,62
Tabagisme actuel	35 (19)	23 (16)	12 (28)	0,49 (0,22-1,10)	0,08
Fibrillation atriale	55 (30)	42 (29)	13 (30)	0,96 (0,46-2,02)	0,91
Prise d’antiplaquettaire(s)	53 (29)	40 (28)	13 (30)	0,90 (0,43-1,91)	0,79
Prise de statine	58 (31)	45 (32)	13 (30)	1,07 (0,51-2,24)	0,86
mRS pré-existant >1	8 (4)	7 (5)	1 (2)	2,16 (0,26-18,08)	0,46
<i>Avant la TIV</i>					
NIHSS, médiane (IIQ)	16 (11-20)	17 (12-21)	12 (9-18)	1,08 (1,02-1,15)†	0,01
>15	102 (55)	85 (59)	17 (17)	2,41 (1,04-5,59)	0,07
10-15	44 (24)	31 (22)	13 (30)	1,15 (0,45-2,90)	
<10	40 (21)	27 (19)	13 (33)	1,00	
DST, médiane (IIQ), min	155 (120-195)	160 (132-198)	130 (100-175)	1,05 (0,99-1,11)§	0,10
DST, min					
>120	146 (78)	120 (84)	26 (60)	3,41 (1,60-7,27)	0,001
≤120	40 (22)	23 (16)	17 (40)	1,00	

Tableau II.1.1 (suite)

DST, min						
	>180	66 (35)	56 (39)	10 (23)	4,48 (1,02-19,62)	0,01 – 0,003 [‡]
	121-180	80 (43)	64 (45)	16 (37)	3,20 (0,77-13,30)	
	90-120	31 (17)	18 (13)	13 (30)	1,11 (0,25-4,94)	
	≤90	9 (5)	5 (3)	4 (1)	1,00	
PA systolique, moyenne ±ET, mmHg		152,9 ±23,2	153,5 ±23,9	150,7 ±21,1	1,06 (0,91-1,23) [§]	0,48
PA diastolique, moyenne ±ET, mmHg		83,0 ±16,4	83,0 ±17,0	83,1 ±14,6	0,99 (0,81-1,23) [§]	0,96
Glycémie, moyenne ±ET, mmol/L		6,8 ±2,2	6,9 ±2,2	6,5 ±2,3	1,10 (0,92-1,31) [#]	0,31
	>8	28 (15)	24 (17)	4 (9)	1,97 (0,64-6,02)	0,23
	≤8	158 (85)	119 (83)	39 (91)	1,00	
Site de l'occlusion artérielle						
	Carotide interne	52 (28)	42 (29)	10 (23)	1,08 (0,38-3,06)	0,57
	Segment M1	95 (51)	70 (49)	25 (58)	0,72 (0,29-1,78)	
	Segment M2	39 (21)	31 (22)	8 (19)	1,00	
Imagerie						
DWI-ASPECTS, médiane (IIQ)		7 (5-8)	7 (5-8)	8 (7-9)	1,38 (1,12-1,70) [†]	0,003
DWI-ASPECTS	≤5	50 (27)	46 (32)	4 (9)	4,62 (1,56-13,72)	0,003
	>5	136 (73)	97 (68)	39 (91)	1,00	
	≤7	120 (65)	100 (70)	20 (47)	2,67 (1,33-5,37)	0,005
	>7	66 (35)	43 (30)	23 (53)	1,00	

Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages, sauf indication contraire.

ET: écart-type – IIQ: interquartile interquartiles

* pour chaque augmentation de 10 années – † pour chaque augmentation d'un point – § pour chaque augmentation de 10 min – § pour chaque augmentation de 10-mmHg

pour chaque augmentation d'1-mmol/L – ‡ Test de tendance (« P for trend »)

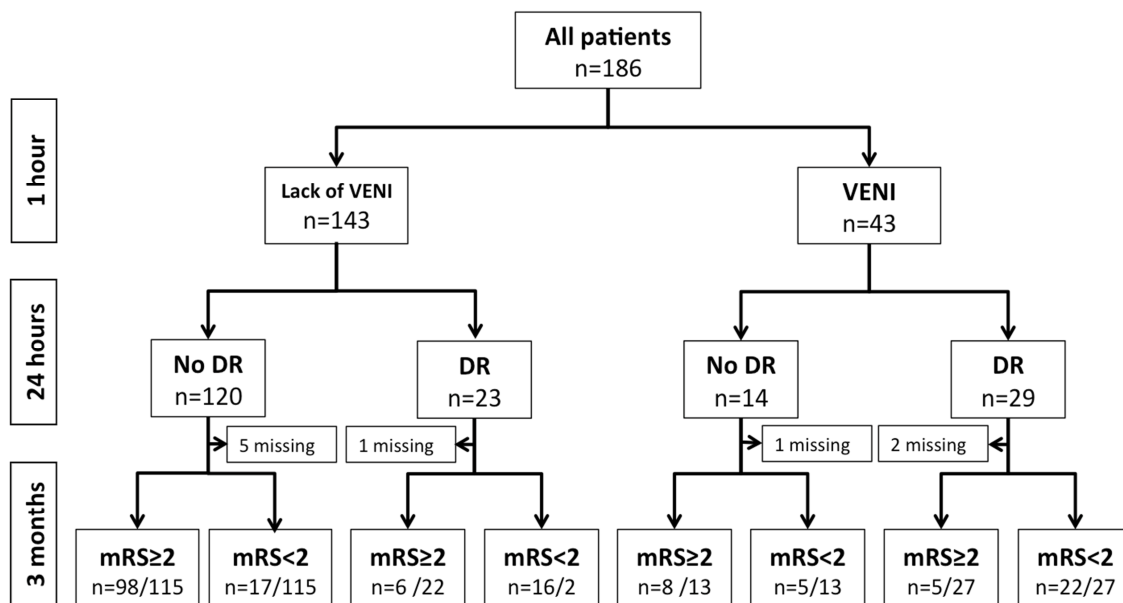
Une heure après le début de la TIV, le score NIHSS médian était de 13 (IIQ : 6-19). La recanalisation a été évaluée après un délai de médian de 24 heures (IIQ : 20-29) suivant le début de la TIV, et était disponible chez 167 patients (TOF pour 160 patients, angioscanner pour les 7 autres). Le score mRS à 3 mois était disponible chez 177 patients (figure II.1.1). L'absence de VENI était observée chez 143 (77% patients) selon notre définition principale, et concernait de 64% à 87% des patients selon les définitions alternatives (tableau II.1.2). A 24 heures, le score NIHSS médian était de 3 (1-7) chez les patients avec VENI, et de 15 (7-20) chez ceux sans VENI ($p < 0,0001$). Une amélioration spectaculaire était observée plus fréquemment chez les patients avec VENI que chez ceux sans VENI (67% contre 16%, $p < 0,0001$, figure II.1.1).

Figure II.1.1 – Evolution clinique à 1 heure, 24 heures et 3 mois après le début de la TIV.

VENI : very early clinical improvement (à 1h: réduction $\geq 40\%$ du score NIHSS)

DR : dramatic recovery (à 24h: NIHSS ≤ 1 , ou bien amélioration ≥ 10 points)

mRS: modified Rankin Scale



Les patients sans VENI avaient plus fréquemment un mRS ≥ 2 à 3 mois que ceux avec VENI (68% contre 24%, OR=6,55; IC95% 3,03-14,12, $p < 0,0001$). Cette association restait forte après ajustement pour le DST et le score NIHSS initial (OR=5,01; 2,12-11,82 – Statistique c de ce modèle multivariables=0,84). L'association entre absence de VENI et mRS ≥ 2 (ou mRS > 2) à 3 mois persistait quelle que soit la définition du VENI (tableau II.1.2).

Tableau II.1.2 – Association entre pronostic fonctionnel à 3 mois et absence de VENI, selon plusieurs définitions (analyses de sensibilité)

Définition de l'absence de VENI	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
	pour mRS ≥ 2		pour mRS > 2	
	à 3 mois		à 3 mois	
Amélioration $< 40\%^*$ (n=143, 77%)	6,54 (3,03-14,12)	$< 0,0001$	4,76 (2,16-10,47)	$< 0,0001$
Amélioration $< 20\%^*$ (n=119, 64%)	8,64 (4,25-17,55)	$< 0,0001$	4,86 (2,50-9,44)	$< 0,0001$
Amélioration $< 4\text{pts}^*$, et NIHSS >1 (n=130, 70%)	4,89 (2,44-9,76)	$< 0,0001$	3,28 (1,67-6,45)	$< 0,0004$
Amélioration $< 5\text{ pts}^*$, et NIHSS >1 (n= 143, 77%)	4,53 (2,14-9,58)	$< 0,0001$	3,86 (1,79-8,35)	0,0003
Amélioration $< 8\text{ pts}^*$, et NIHSS >1 (n=162, 87%)	4,15 (1,63-10,56)	0,002	3,64 (1,36-9,72)	0,007

* Par rapport au score NIHSS initial

Parmi les 13 patients qui présentaient un mRS à 3 mois ≥ 2 malgré un VENI, 1 est décédé à J3 d'une insuffisance cardiaque, 3 avaient une hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH) dans les 36 heures post-TIV (dont un décès), 1 a été victime d'un nouvel IC 2 mois plus tard, 5 ont eu une aggravation neurologique secondaire dans les 36 heures, 3 avaient un déficit neurologique résiduel sévère à 1 heure ou un IC dans une zone stratégique.

Un score NIHSS > 10 à 1 heure était associé à un mRS ≥ 2 à 3 mois (OR 6,75, IC95% 3,45-13,19; $p < 0,0001$). Cependant, parmi les patients avec VENI, seulement 2 avaient un score NIHSS > 10 à 1 heure (NIHSS ≥ 20 pour ces deux patients).

Les patients sans VENI avaient une plus faible probabilité d'avoir une recanalisation artérielle que ceux avec VENI (57/149=44%, contre 25/38=66% ; OR 0,41; IC95% 0,19-0,88, $p=0,02$).

Les associations brutes entre absence de VENI et variables recueillies à l'admission sont présentées dans le Tableau II.1.1. Le score NIHSS initial (OR=1,08; IC95%: 1,02-1,15 pour chaque augmentation d'1 point; p=0,01), le DST >120 min (OR=3,41; IC95%: 1,60-7,27; p=0,001), et le score DWI-ASPECTS \leq 5 (OR=4,62; IC95% : 1,56-13,72; p=0,003) étaient significativement associés à l'absence de VENI en analyse univariée. En analyse multivariée, l'absence de VENI était indépendamment associée au score NIHSS initial (OR=1,08; IC95%, 1,01-1,16 pour chaque augmentation d'un point, p=0,03), au DST >120 min (OR=2,94; IC95%, 1,31-6,63, p=0,009), et au score DWI-ASPECTS \leq 5 (OR=3,60; IC95%, 1,14-11,35; p=0,03), après ajustement sur le site de l'occlusion et le tabagisme actuel (statistique c du modèle=0,74). Au sein d'un modèle alternatif utilisant le seuil \leq 7 pour le score DWI-ASPECTS, l'OR ajusté pour DWI-ASPECTS était de 2,54 (IC95%, 1,16-5,57). Les résultats étaient similaires au sein d'analyses de sensibilité utilisant des définitions alternatives de l'absence de VENI, sauf pour la variable NIHSS. En effet, l'association concernant cette variable disparaissait ou était inversée quand le VENI était défini par une modification absolue du score NIHSS, au lieu d'une modification relative (Tableau II.1.3).

Tableau II.1.3–Facteurs associés à l’absence de VENI (OR ajustés, avec IC95%).

Définition de l’absence de VENI	NIHSS initial*	P	DST>120 min	P	DWI-ASPECT ≤ 5	P
Amélioration <40% [#]	1,08 (1,01-1,16)	0,003	2,94 (1,31-6,63)	0,009	3,60 (1,14-11,35)	0,03
Amélioration <20% [#]	1,09 (1,02-1,16)	0,008	2,17 (0,99-4,73)	0,05	3,47 (1,37-8,75)	0,008
Amélioration <4 pts [#] et NIHSS>1	0,98 (0,92-1,04)	0,50	3,18 (1,46-6,92)	0,003	3,59 (1,40-9,19)	0,008
Amélioration <5 pts [#] et NIHSS>1	0,91 (0,83-0,99)	0,03	4,01 (1,52-10,56)	0,005	5,18 (1,10-22,44)	0,04
Amélioration <8 pts [#] et NIHSS>1	0,96 (0,90-1,03)	0,27	3,86 (1,72-8,68)	0,001	3,37 (1,16-9,78)	0,02

*OR (IC95%): pour chaque augmentation d’un point du score NIHSS.

[#]Par rapport au score NIHSS initial

OR ajustés pour le score NIHSS initial, le DST>120 min, le score DWI-ASPECTS ≤5, le site de l’occlusion artérielle, et le tabagisme actuel.

II.1.4 - Discussion

Plus de deux tiers des patients avec une occlusion de l'artère cérébrale moyenne présentaient une absence de VENI (quelle que soit la définition utilisée) 1 heure après le début de la TIV. L'absence de VENI était indépendamment associée à l'absence d'amélioration clinique à 24 heures, et à un mRS à 3 mois ≥ 2 . Au sein de notre population, seuls le score NIHSS initial, le DST et le score DWI-ASPECTS étaient significativement associés à l'absence de VENI. L'incidence de l'absence de VENI chez les patients traités par TIV est actuellement mal connue, en raison du faible nombre d'études dédiées, et de l'hétérogénéité des définitions utilisées. Cependant, l'incidence au sein de notre population (77%) était similaire à celle de la littérature (62 à 88%).^{71,130-133} La valeur prédictive positive de l'absence de VENI pour prédire le mRS ≥ 2 à 3 mois était de 76% dans notre cohorte, ce qui pourrait en faire un marqueur pronostique intéressant. Cependant, 24% des patients avaient un mRS ≤ 1 malgré une absence de VENI, ce qui pourrait être expliqué par un faible score NIHSS initial, une recanalisation retardée mais permettant néanmoins le sauvetage de tissu pénombrial, ou une amélioration neurologique retardée malgré une recanalisation précoce (phénomène de sidération : "ischemic stunning of the brain").¹³⁰ En outre, 32% des patients avaient un mRS ≥ 2 malgré un VENI, ce qui est concordant avec une autre étude.¹³² La majorité de ces patients présentaient soit une complication plus tardive (sICH, récurrence d'infarctus cérébral, complication extra-neurologique) soit un déficit neurologique persistant sévère malgré le VENI (patients présentant un score NIHSS très élevé à l'admission).

Il n'existe actuellement pas de définition consensuelle du VENI, tant en ce qui concerne le délai au bout duquel il doit être évalué que le type de réduction du score NIHSS (absolue ou relative) qui doit être considérée.^{69,71,73,132,133} Bien que certains patients sans VENI 1 heure après le début de la TIV puissent s'améliorer plus tard, un délai de l'ordre de 30 minutes à 1 heure est probablement adapté pour évaluer la réponse neurologique précoce

car il reste compatible avec la prise de décision thérapeutique à la phase hyperaiguë.⁶⁹ Il a été montré, concernant la recanalisation artérielle, que définir le VENI par une réduction absolue du NIHSS conduit à une sensibilité significativement différente chez les patients présentant un NIHSS initial faible et élevé.⁶⁹ Ceci n'a pas été décrit pour une réduction relative du NIHSS. Conformément à ces résultats, nous avons observé que la direction de l'association entre score NIHSS initial et VENI variait en fonction du type de définition du VENI (réduction absolue ou relative du NIHSS, cf. Tableau II.1.3). Ce paradoxe apparent peut être expliqué par le fait que plus le score NIHSS initial est élevé, plus il est « aisé » d'atteindre une réduction absolue de 4 ou 5 points, alors que pour un même patient le seuil relatif d'amélioration ne serait pas franchi. Ces éléments suggèrent que l'utilisation d'une définition du VENI basée sur une réduction absolue du NIHSS pourrait être moins adaptée que l'emploi d'une réduction relative pour prédire la réponse clinique précoce à la TIV.

Nous avons observé une association significative entre DST et absence de VENI, contrairement à d'autres travaux.^{71,130} Cependant, nos résultats sont concordants avec l'existence d'une efficacité plus importante de la TIV en cas de thrombus très récent, moins organisé. De plus, bien qu'il existe une association entre DST et volume de l'IC, l'association entre DST et absence de VENI restait significative après ajustement sur le score DWI-ASPECTS, qui représente une évaluation semi-quantitative du volume de l'IC. Nous avons également observé une association entre les seuils ≤ 5 ou ≤ 7 de DWI-ASPECTS et l'absence de VENI en analyse multivariées, ce qui est concordant avec une étude ayant montré que le score DWI-ASPECTS ≤ 7 était prédicteur indépendant de l'amélioration neurologique à 24 heures après la TIV, chez des patients présentant une occlusion de l'ACM.¹³⁴ L'absence de VENI, qui est très simple à évaluer, pourrait être utilisée, parallèlement à la réévaluation de la perméabilité artérielle, pour déterminer l'éligibilité de patients à des essais randomisés comparant le bridging therapy à la TIV seule. Cependant, l'absence de VENI

n'est pas spécifique de la recanalisation (action thrombolytique de la TIV), car elle dépend également de la présence de tissu pénombrial.

En pratique, il serait potentiellement intéressant d'identifier dès l'admission les patients à risque élevé d'absence de VENI. Nous avons identifié 3 variables disponibles dès l'admission qui peuvent nous y aider: le score NIHSS, un DST > 120 minutes et un score DWI-ASPECTS ≤ 5 . Cependant, ces variables sont clairement insuffisantes pour prédire fiablement le VENI à l'échelon individuel. D'autres variables, comme l'importance du thrombus et sa composition, la qualité de la circulation collatérale, et l'étendue du tissu pénombrial pourraient avoir une importante valeur ajoutée pour la prédiction de la réponse clinique précoce à la TIV.¹⁴

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, son caractère monocentrique peut limiter la généralisabilité de nos résultats. Cependant, nos patients étaient similaires à ceux de précédentes études, traités par TIV pour une occlusion de l'ACM.^{71,132,134} Deuxièmement, la taille de notre cohorte était modeste et il se peut que nous ayons manqué de puissance statistique pour démontrer une association entre certaines variables et l'absence de VENI (ex : sexe et tabagisme). De plus, beaucoup de nos analyses manquent de précision, avec de larges intervalles de confiance pour les odds ratios. Troisièmement, l'existence d'une occlusion de l'ACM était principalement évaluée en TOF, ce qui peut avoir conduit à classer à tort en occlusions certaines sténoses serrées de l'ACM. Cependant, un hyposignal T2* était présent chez environ 80% de nos patients.¹⁴ Quatrièmement, la recanalisation artérielle n'était évaluée qu'environ 24 heures après la TIV, et nous n'avons ainsi pas pu évaluer si la survenue d'un VENI était associée à une recanalisation précoce.⁶⁹ Il est possible que certains patients sans VENI aient eu une recanalisation futile, présente à 24 heures mais sans pertinence clinique car survenue trop tardivement. Cinquièmement, le VENI est un substitut imparfait de la recanalisation précoce. Le score NIHSS initial est fortement associé à l'étendue de l'IC, et

les patients avec un NIHSS très élevé ont une plus faible probabilité d'amélioration clinique complète, même en cas de recanalisation. A l'inverse, jusqu'à 30% des patients avec un VENI ont malgré tout une occlusion persistante de l'ACM, possiblement en raison d'une collatéralité artérielle de bonne qualité. Enfin, le volume de pénombre ischémique, qui pourrait être un important prédicteur de l'absence de VENI, n'a pas été évalué spécifiquement dans notre étude.

II.2 Incidence, causes et prédictors de la détérioration neurologique survenant dans les 24 heures après un infarctus cérébral aigu: revue systématique de la littérature et implications physiopathologiques.

Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications.

Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron JC.

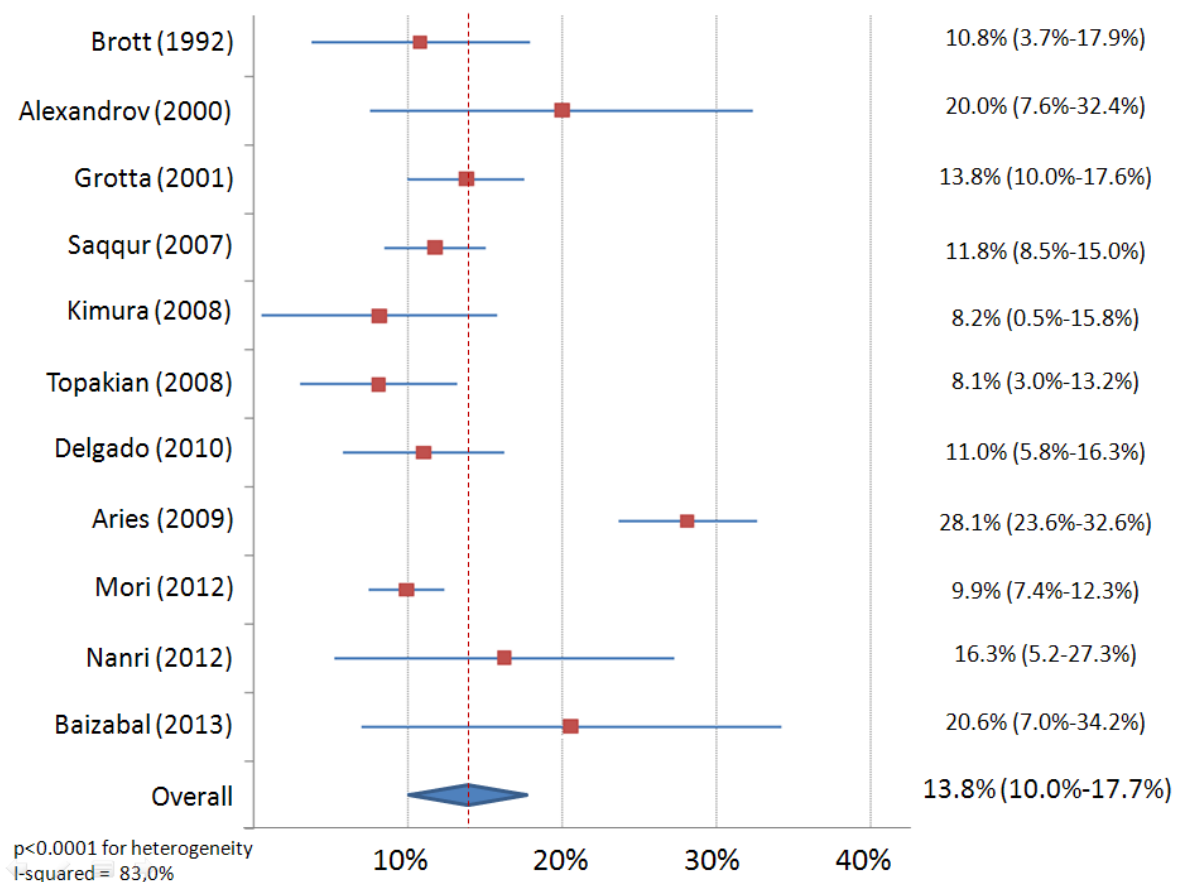
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (IF=6,8) 2015 Jan;86(1):87-94.

Résumé

L'aggravation neurologique précoce (Early neurological deterioration, END) après un IC est un évènement grave, pour lequel une cause traitable ne peut être identifiée que pour une minorité de patients. L'incidence, les causes et les prédictors de l'END survenant dans les premières 24 heures post-IC (END) sont mal connues. Nous avons réalisé une revue systématique des études concernant l'END dans les 24h post-IC, référencées dans Medline ou Embase entre janvier 1990 et avril 2013. Nous avons collecté l'incidence, les causes présumées et les variables associées à l'END. 36 études ont été incluses. L'incidence de l'END variait notablement en fonction de la définition utilisée. En prenant en compte la définition la plus fréquemment utilisée (augmentation absolue ≥ 4 points du score NIHSS), l'incidence poolée de l'END après TIV était de 13,8% (figure II.2). L'END post-TIV était attribué à une hémorragie intracrânienne dans environ 20% des cas, et à un œdème cérébral malin dans la même proportion. Dans la majorité des END post-TIV, aucune cause n'était identifiée. Peu de données étaient disponibles concernant l'END chez les patients non thrombolysés. Les prédictors le plus fréquemment observés étaient l'hyperglycémie, l'absence de traitement antiplaquettaire avant l'IC, la survenue d'accidents ischémiques

transitoires, la présence d'une occlusion artérielle et de signes précoces d'ischémie en scanner sans injection. Parmi les variables disponibles à 24 heures, celles associées à l'END étaient l'absence de recanalisation, le volume de l'IC et la survenue d'une hémorragie intracrânienne. L'END était fortement associé au mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois. L'ensemble de ces résultats est discuté, en soulignant l'importance des END sans cause décelable. Les données concernant ceux-ci sont rares, et de futures études, impliquant la réalisation d'une imagerie cérébrale standardisée, seront nécessaires pour comprendre leurs mécanismes. De telles études pourraient conduire au développement de mesures préventives et thérapeutiques pour cet évènement de mauvais augure.

Figure II.2 : Incidence poolée de l'END chez les patients traités par TIV pour un IC (méta-analyse à effets « aléatoires »).



II.3 - Détérioration neurologique précoce inexplicée après thrombolyse intraveineuse: incidence, prédictors, et facteurs associés.

Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis: Incidence, Predictors, and Associated Factors. Seners P*, **Turc G***, Tisserand M, Legrand L, Labeyrie MA, Calvet D, Méder JF, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC.

Stroke (IF=5,7) 2014; 45:2004-2009

*Contribution équivalente

II.3.1 - Introduction

L'évolution clinique dans les 24 heures suivant un IC traité par TIV reste difficile à prédire.⁶⁸

Bien que la majorité des patients s'améliorent après TIV, certains présentent une stabilité du déficit neurologique, et d'autres présentent une aggravation neurologique précoce (« Early Neurological Deterioration », END). La survenue d'un END étant associée au mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois,^{70,72,135} il semble important d'essayer de prévenir ou de traiter cet événement délétère. Cependant, il existe de nombreuses incertitudes concernant l'END, rendant sa prise en charge difficile. Premièrement, l'estimation de son incidence varie considérablement d'une étude à l'autre, en fonction de la définition clinique et de la fenêtre temporelle utilisée.^{70,72,74,135,136} Deuxièmement, bien que dans certains cas la cause de l'END soit connue, par exemple une hémorragie intracrânienne symptomatique (sICH), un œdème malin ou une récurrence ischémique, pour lesquels une prise en charge spécifique est parfois recommandée,⁹⁹ dans les autres cas la cause de l'END n'est pas connue.⁷⁵ Notre étude concerne cette catégorie d'END, pour lesquels aucun mécanisme sous-tendant l'aggravation du déficit neurologique initial ne peut être identifié (« ENDunexplained »). Il n'existe actuellement pas de recommandations de prise en charge de ces ENDunexplained, et leur prise en charge varie selon les équipes.

Bien que des mécanismes hémodynamiques et métaboliques soient parfois suspectés,¹³⁷ de tels facteurs n'ont pas été étudiés directement pour l'ENDunexplained à ce jour. Jusqu'à présent, l'ENDunexplained n'a été étudié que chez des patients non thrombolysés,¹³⁸ et les résultats obtenus pourraient ne pas être généralisables aux patients traités par TIV.

Notre objectif était d'évaluer l'incidence de l'ENDunexplained dans les 24 heures suivant la TIV, et de rechercher des prédicteurs ainsi que des facteurs associés à cet événement.

II.3.2 - Méthodes

Population

Nous avons extrait, à partir du registre hospitalier de Sainte-Anne, les données de tous les patients traités consécutivement par TIV dans les 4h30 suivant un IC, entre janvier 2003 et mars 2013. Les patients ayant reçu un traitement endovasculaire ont été exclus car dans ce cas de figure l'END peut parfois être lié à la procédure. Nous avons ensuite sélectionné les patients présentant un IC sylvien car il s'agit du territoire le plus fréquemment touché et dont la physiopathologie est la mieux connue. La décision d'instaurer un traitement par TIV était prise par un neurologue vasculaire, selon les recommandations Européennes, à l'exception de l'âge ≥ 80 ans, qui n'était pas considéré comme une contre-indication.

Les variables pré-thérapeutiques suivantes étaient collectées prospectivement: caractéristiques démographiques, tabagisme actuel, diabète, fibrillation atriale, traitement à l'admission, score NIHSS, PA systolique et diastolique, glycémie et délai symptômes-TIV (DST). Les variables post-traitement suivantes étaient également collectées prospectivement : PA (enregistrée toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis toutes les heures pendant 24 heures), glycémie capillaire (enregistrée à 4h, 8h, 16h et 24h après le début de la TIV), score NIHSS (recueilli à 1 heure et 24 heures). Une insulinothérapie sous-cutanée était administrée toutes les 4 heures en cas de glycémie > 10 mmol/L. Concernant la PA et la glycémie, les écarts entre la valeur à l'admission et celle la plus basse au cours des premières 24 heures étaient calculés. La cause présumée de l'IC est déterminée selon la classification « Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment » (TOAST). Le mauvais pronostic fonctionnel était défini par un score mRS >2 à 3 mois.

En conformité avec la législation Française, cette étude ne nécessitait pas l'accord d'un Comité de Protection des Personnes car elle n'impliquait que l'analyse rétrospective de données anonymisées, collectées prospectivement dans le cadre des soins courants.

Imagerie

L'IRM est l'examen diagnostique de première intention pour les candidats à la TIV dans notre centre.¹²⁹ Le protocole d'imagerie, réalisé sur une machine 1,5T (SignaEchoSpeed, GE Healthcare), comportait les séquences suivantes : FLAIR, diffusion (DWI), T2*, ARM intracrânienne 3D-TOF, ainsi qu'une séquence de perfusion (PWI) quand cela était possible. Les patients présentant une contre-indication à l'IRM bénéficiaient d'un scanner cérébral, avec angioscanner quand cela était possible. Un scanner de perfusion était réalisé plus occasionnellement. Une imagerie de suivi (IRM ; scanner en cas de contre-indication) était programmée environ 24 heures après la TIV, et comportait les mêmes séquences qu'à l'admission, à l'exception de la séquence de perfusion. Une imagerie cérébrale supplémentaire était réalisée en urgence en cas d'aggravation clinique. Les variables pré-thérapeutiques suivantes ont été prises en compte pour notre étude : volume en diffusion; volume hypoperfusé (Tmax >6s);¹²⁹ volume du mismatch diffusion-perfusion (i.e., volume hypoperfusé sans lésion en diffusion sur les images co-registrées) ; présence d'une occlusion artérielle proximale (artère carotide interne [ACI] ou segment M1 de l'ACM). La recanalisation était définie par un score TICI ≥ 2 sur l'ARM TOF de suivi.¹³⁹

ENDunexplained

L'END était défini par une augmentation absolue du score NIHSS (Δ NIHSS) d'au moins 4 points entre l'admission et 24 heures, par souci de comparabilité par rapport aux études précédentes.^{70,72,136} Les premières 24 heures sont critiques pour l'évolution future vers un pronostic fonctionnel favorable ou non favorable,⁶⁸ à l'exception de la problématique de l'œdème cérébral malin, qui survient plus tardivement.¹⁴⁰ Les dossiers cliniques et radiologiques de chaque patient ayant présenté un END ont été relus par un neurologue

vasculaire (PS) et un neuroradiologue (MT), afin de déterminer, par consensus, la cause potentielle de l'END, en prenant en compte le caractère soudain ou progressif de l'aggravation, la sémiologie clinique et les résultats de l'imagerie réalisée au moment de l'END. La sICH était définie selon les critères SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) : hématome parenchymateux de type 2 (PH-2) selon la classification radiologique ECASS au moment de l'aggravation,¹⁰⁹ associé à une aggravation absolue ≥ 4 points du score NIHSS.¹⁴¹ L'END était attribué à un œdème cérébral en cas de dégradation de la conscience associée à une déviation de la ligne médiane liée à l'œdème. Une récurrence d'infarctus cérébral (« early recurrent ischemic stroke », ERIS) était définie par la survenue de nouveaux symptômes neurologiques, associés à la preuve d'une nouvelle lésion ischémique dans un territoire non affecté, ce qui exclut la survenue d'une ré-occlusion artérielle, et l'extension proximale ou la migration distale du thrombus initial.^{142,143} L'END unexplained était défini comme un END sans arguments pour l'un des mécanismes sus-cités ou pour une autre cause identifiée (ex : épilepsie).

Analyse statistique

Les variables continues dont la distribution ne présentait pas d'écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur moyenne \pm écart-type (ET), et celles présentant un écart à la normalité ont été décrites à l'aide de leur médiane et intervalle inter-quartile (IIQ). Les patients présentant un END pour lequel une cause pouvait être identifiée ont été exclus de la poursuite des analyses. Les associations potentielles entre END unexplained (variable dépendante) et les variables pré et post-TIV ont été évaluées à l'aide d'odds ratios (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) au sein de régressions logistiques univariées. Les variables associées à l'END unexplained en analyse univariée au seuil $P < 0,20$ étaient candidates à l'inclusion au sein d'un modèle logistique multivariées. Cependant, il est généralement

admis qu'un modèle logistique ne peut comporter qu'environ une variable explicative pour 10 « évènements » de la variable dépendante.¹⁴⁴ En raison du faible nombre d'ENDunexplained, nous avons réalisé une réduction du nombre de variables à l'aide d'une analyse en composantes principales oblique (« oblique principal component cluster analysis »). A titre exploratoire, une régression logistique multivariées a ensuite été réalisée avec les variables restantes, en utilisant une fonction de vraisemblance pénalisée selon la méthode de Firth, qui est moins sujette au sur-ajustement (« overfitting »).¹⁴⁵

Enfin, nous avons réalisé une validation interne croisée des deux modèles logistiques principaux (pré et post-TIV), à l'aide de 1000 échantillons (réplications) obtenues par bootstrap. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS 9.3 (SAS institute, Inc., Cary, NC) et SPSS 16.0 (SPSS Inc).

II.3.3 - Résultats

Durant la période de l'étude, 472 patients consécutifs ont bénéficié d'un traitement de recanalisation artérielle. 163 patients n'ont pas été inclus, pour les raisons suivantes : traitement endovasculaire (n=119, dont 81 IC dans le territoire de l'ACM), territoire vasculaire non sylvien (n=36), IC lacunaire (n=4), raisons diverses (n=4). 309 patients ont ainsi été inclus dans l'analyse (IRM initiale pour 279 patients, scanner pour les 30 autres). Les caractéristiques initiales de la population sont résumées dans le Tableau II.3.1. Le score NIHSS médian à l'admission était de 15 (IIQ : 9-19), et l'âge moyen de 69±15 ans. 80 (26%) patients présentaient une occlusion de l'ACI (isolée : n=9; associée à une occlusion de l'ACM : n=71) ; 176 (57%) une occlusion de M1 ; 83 (27%) une occlusion M2 ; 35 (11%) n'avaient pas d'occlusion visible sur l'imagerie initiale. Le statut artériel à l'admission n'a pas pu être déterminé chez 6 (2%) patients.

33 (11%) patients ont présenté un END. Les causes étaient une sICH chez 6 (2%) patients, un œdème cérébral précoce chez 4 (1%) patients, et indéterminée (ENDunexplained) chez 23 (7%) patients. Une hémorragie intracrânienne PH1 était présente chez un patient ENDunexplained mais considérée comme ne pouvant expliquer la sévérité de l'END (aggravation du NIHSS de 13 points). Aucun patient n'avait une aggravation en rapport avec une récurrence d'IC (ERIS). Le délai entre TIV et ENDunexplained était <2h pour 5 patients, de 2 à 6h pour 5 patients, de 6 à 12h pour 5 patients, et de 12 à 24 heures pour 8 patients. 2 patients avec un ENDunexplained avaient initialement une amélioration clinique (réduction absolue du score NIHSS \geq 4 points) à 1 heure après le début de la TIV.

Variables pré-TIV associées à l'ENDunexplained : analyse univariable

Les associations non ajustées entre variables pré-TIV et ENDunexplained sont présentées dans le Tableau II.3.1. Par rapport aux patients sans END, les patients avec un

ENDunexplained étaient moins souvent traités par antiplaquettaire avant l'admission ($p=0,03$), présentaient plus fréquemment une occlusion proximale ($p=0,01$), une glycémie à l'admission plus élevée ($p=0,03$), et un score NIHSS initial plus bas ($p<0,01$). Parmi les 164 patients qui avaient bénéficié d'une séquence IRM de perfusion avant la TIV, le volume de mismatch diffusion-perfusion était plus important en cas d'ENDunexplained qu'en l'absence d'END ($p=0,03$).

Tableau II.3.1 – Caractéristiques initiales (pré-TIV) de la cohorte, et association univariable avec l'END_{unexplained} *

	Ensemble de la cohorte (n=309)	END _{unexplained} (n=23)	Absence d'END (n=276)	OR (IC95%)	P
<i>Facteurs de risque vasculaire et traitement</i>					
Age, années	69,1 ± 14,6	73,1 ± 12,6	68,6 ± 14,7	1,29 (0,92-1,82)†	0,15
Sexe masculin	164 (53)	11 (48)	150 (54)	0,84 (0,35-2,00)	0,69
Diabète	45 (14)	6 (26)	37 (13)	2,42 (0,89-6,59)	0,08
Tabagisme actuel	56 (18)	4 (17)	52 (19)	0,96 (0,31-2,95)	0,94
Fibrillation atriale	91 (30)	8 (35)	80 (29)	1,39 (0,56-3,45)	0,47
Traitement antiplaquettaire	99 (32)	2 (9)	92 (34)	0,19 (0,04-0,82)	0,03
Traitement par statine	86 (28)	6 (26)	78 (29)	0,94 (0,36-2,50)	0,91
Traitement antihypertenseur	173 (56)	14 (61)	152 (56)	1,41 (0,57-3,46)	0,46
<i>Avant la TIV</i>					
Score NIHSS	15 (9-19)	9 (8-14)	15,5 (9-20)	0,89 (0,83-0,96)‡	<0,01
DST, min	156 (125-194)	180 (145-205)	155 (125-194)	1,01 (1,00-1,02)	0,21
PA systolique, mmHg	155 ± 23	160 ± 20	154 ± 23	1,12 (0,93-1,34)#	0,23
PA diastolique, mmHg	84 ± 16	86 ± 16	83 ± 16	1,11 (0,86-1,44)#	0,43
Glycémie, mmol/L	6,9 ± 2,4	7,9 ± 3,0	6,8 ± 2,1	1,18 (1,02-1,36)£	0,03
<i>Imagerie pré-TIV</i>					
Occlusion artérielle proximale	191 (62)	20 (91)	165 (60)	6,55 (1,50-28,57)	0,01
Volume en hypersignal diffusion (DWI), ml ¥	22 (9-60)	16 (11-35)	21 (9-64)	0,87 (0,73-1,03)§	0,10
Volume hypoperfusé (PWI), ml &	83 (32-130)	84 (47-171)	82 (30-128)	1,03 (0,94-1,13)§	0,54
Volume du mismatch diffusion-perfusion, ml	41 (17-78)	73 (27-142)	40 (16-76)	1,12 (1,01-1,25)§	0,03
<i>Etiologie de l'IC selon la classification TOAST</i>					
Athérosclérose	50 (16)	2 (9)	48 (17)	0,48 (0,11-2,10)	0,33
Cardio-embolique	157 (51)	15 (65)	139 (50)	1,68 (0,68-4,12)	0,26
Autres causes, ou cause indéterminée	102 (33)	6 (27)	89 (32)	0,79 (0,30-2,08)	0,63

*Les variables catégorielles sont exprimées en effectif (pourcentage), et les variables quantitatives en moyenne ± ET ou médiane (IIQ).

Variation continues : OR exprimé pour chaque augmentation de : † 10 ans –‡ 1 point - || 10 min – # 10-mmHg –£ 1-mmol/L –§ 10ml.

¥Données disponibles pour 265/279 patients ayant bénéficié d'une IRM initialement. &Données disponibles pour 164 patients (11 END_{unexplained})

Variables pré-TIV associées à l'ENDunexplained : analyse multivariable, exploratoire

Compte tenu du faible nombre d'ENDunexplained, les analyses multivariées étaient considérées comme uniquement exploratoires. Seuls le NIHSS, la prise d'un traitement antiplaquettaire, la glycémie à l'admission et l'âge étaient conservés à l'issue du processus de réduction du nombre de variables. Afin de limiter à 3 le nombre de variables explicatives au sein du modèle multivariées et limiter ainsi le risque de sur-ajustement, l'âge a été retiré au sein du modèle logistique car il s'agissait de la variable avec la valeur de P la plus élevée ($P=0,15$). Le modèle final comprenait les variables suivantes : score NIHSS (OR ajusté=0,89 [IC95% 0,82-0,96], $p=0,002$, pour chaque augmentation d'un point), traitement antiplaquettaire avant l'admission (OR ajusté=0,22 [0,06-0,85], $p=0,03$) et glycémie à l'admission (OR ajusté=1,26, [1,06-1,44], $p=0,007$, pour chaque augmentation d'1 mmol/L). La c-statistique du modèle pour la prédiction de l'ENDunexplained était de 0,79. Concernant ce modèle multivariées final, les Odds Ratios médians obtenus à partir de 1000 échantillons générés par bootstrap étaient les suivants: score NIHSS : OR=0,88 (IC95%: 0,83-0,93) pour chaque augmentation d'un point ; traitement antiplaquettaire avant l'admission : OR=0,19 (IC95% : 0,04-0,53) ; glycémie : OR=1,25 (IC95%: 1,06-1,46) pour chaque augmentation d'1 mmol/L. La médiane des c-statistiques de ce modèle était de 0,80 (IC95%: 0,71-0,87).

Variables post-TIV associées à l'ENDunexplained : analyse univariable

Les variables cliniques et radiologiques disponibles pendant les premières 24 heures post-TIV sont présentées dans le Tableau II.3.2. La glycémie médiane pendant les premières 24 heures semblait plus élevée chez les patients avec un ENDunexplained que chez les patients sans END, mais cette association n'était pas significative ($p=0,06$). Il n'existait pas d'association entre l'amplitude de la modification de la glycémie au cours des premières 24 heures et

l'ENDunexplained. Aucun patient ne présentait d'épisode d'hypoglycémie (<4 mmol/L). Il existait une association marginalement significative entre moyenne des PA systoliques pendant les premières 24 heures et l'ENDunexplained (p=0,045), mais l'amplitude de la modification de la PA pendant cette période n'était pas différente chez les ENDunexplained et les patients sans END. L'absence de recanalisation était plus fréquente chez les ENDunexplained que chez les patients sans END (p<0,01).

Variables post-TIV associées à l'ENDunexplained : analyse multivariables, exploratoire

Au sein du modèle multivariables final, qui incluait la médiane des glycémies et la moyenne des PA systoliques pendant les 24 premières heures, seule l'absence de recanalisation était significativement associée à l'ENDunexplained (OR ajusté=4,18 [1,28-13,69]; p=0,02). La c-statistique du modèle était de 0,72.

Concernant ce modèle multivariables, les Odds Ratios médians obtenus à partir de 1000 échantillons générés par bootstrap étaient les suivants: médiane des glycémies des premières 24 heures : OR=1,12 (IC95% : 0,99-1,41) pour chaque augmentation d'1 mmol/L ; médiane des PA systoliques des premières 24 heures : OR=1,02 (IC95%: 0,99-1,05) pour chaque augmentation de 10 mmHg ; absence de recanalisation : OR=4,43 (IC95% : 1,67-24,98). La médiane des c-statistiques de ce modèle était de 0,74 (IC95% : 0,62-0,85).

Tableau II.3.2 – Variables cliniques et d'imagerie disponibles pendant les premières 24 heures post-TIV, et association univariante avec l'END_{unexplained} *

	Ensemble de la cohorte (n=308)	END _{unexplained} (n=22)	Absence d'END (n=276)	OR (IC95%)	P
<i>Données physiologiques disponibles pendant les premières 24 heures post-TIV</i>					
Moyenne des PA systoliques, mmHg	146 ± 16	152 ± 13	145 ± 16	1,37 (1,01-1,86)†	0,045
Moyenne des PA diastoliques, mmHg	79 ± 11	78 ± 11	79 ± 11	0,87 (0,57-1,32)†	0,51
Médiane des glycémies, mmol/L	6,5 ± 2,0	7,1 ± 2,2	6,3 ± 1,7	1,20 (1,00-1,43)‡	0,06
Amplitude de la modification de la PA systolique, mmHg	60 ± 19	58 ± 12	60 ± 19	0,95 (0,75-1,21)†	0,67
Amplitude de la modification de la PA diastolique, mmHg	42 ± 14	40 ± 14	42 ± 14	0,90 (0,65-1,26)†	0,54
Amplitude de la modification de la glycémie, mmol/L	2,4 ± 1,9	2,3 ± 1,7	2,4 ± 4,1	1,03 (0,80-1,31)‡	0,84
<i>Imagerie post-TIV</i>					
Absence de recanalization	124 (40)	15 (83)	105 (48)	5,38 (1,52-19,12)	<0,01
<i>mRS à 3 mois >2 #</i>	154 (50)	18 (86)	125 (46)	7,06 (2,03-24,51)	<0,01

*Un patient END_{unexplained} a été traité par voie endovasculaire immédiatement après l'END, et a donc été exclu de cette analyse.

Odds Ratios exprimés pour chaque augmentation: †de 10 mmHg – ‡de 1 mmol/L.

||Données disponibles pour 242 patients. #Données disponibles pour 303 patients.

Pronostic fonctionnel

Par rapport aux patients sans END, les patients avec ENDunexplained avaient plus souvent un mRS>2 à 3 mois en analyse univariée ($p<0,01$, Tableau II.3.2).

II.3.4 - Discussion

Cette étude était la première à évaluer spécifiquement l'incidence de l'ENDunexplained dans les 24 heures suivant la TIV pour un IC. L'incidence était de 7%, ce qui est non négligeable d'un point de vue clinique. Nous avons également observé que la prise d'un traitement antiplaquettaire était associée à une forte diminution du risque d'ENDunexplained.

L'ENDunexplained était plus fréquemment observé en cas de score NIHSS bas à l'admission, de glycémie élevée, de volume de mismatch diffusion-perfusion élevé, d'occlusion artérielle proximale, et d'absence de recanalisation.

Incidence de l'ENDunexplained

L'incidence de l'END (toutes causes confondues) était de 11% dans notre étude, un résultat concordant avec ceux de trois études récentes concernant des patients traités par TIV (10 à 16%).^{70,72,136} Au sein de notre cohorte, seuls 2% des patients présentaient une sICH, une proportion similaire à celle d'une étude récente utilisant également la définition SITS-MOST.¹⁴¹ Aucun patient n'a présenté d'END à cause d'une récurrence ischémique précoce (ERIS), ce qui concorde avec la rareté de cet événement dans la littérature.^{142,143} Nous avons observé qu'un ENDunexplained était présent chez 7% de l'ensemble des IC traités par TIV, et que l'ENDunexplained représentait les deux-tiers de l'ensemble des END. Ainsi, la cause de la majorité des END ne peut être clairement identifiée. Bien qu'aucune autre donnée concernant l'incidence de l'ENDunexplained chez les patients traités par TIV ne soit disponible, une incidence de 10% a été rapportée chez des patients non thrombolysés.¹³⁸ Conformément aux données de la littérature, nous avons observé un lien entre ENDunexplained et mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois. Ainsi, bien que la majorité des END survenant dans les premières 24 heures soit de cause indéterminée, leur association au mRS>2 à 3 mois souligne l'intérêt de comprendre leurs mécanismes sous-jacents, en vue de pouvoir les prévenir ou mieux les prendre en charge.

Prédicteurs de l'ENDunexplained (variables pré-TIV)

Notre choix d'analyser des prédicteurs potentiels de l'ENDunexplained allant au-delà des variables classiques (âge, NIHSS initial...) était guidé par des hypothèses physiopathologiques sous-tendant l'ENDunexplained, notamment la détérioration de la perfusion cérébrale et/ou de la fonction neuronale au-delà de la zone de pénombre, attribuables, par exemple, aux variations importantes de la PA, à l'hyperglycémie, ou à l'extension du thrombus dans un contexte d'occlusion artérielle persistante.¹³⁷ Trois études récentes ont ainsi rapporté chez plusieurs patients l'apparition sur l'IRM de suivi d'IC situés au-delà de la zone de pénombre ischémique délimitée par l'IRM initiale.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ L'une de ces études a montré une association entre ce phénomène et une évolution clinique moins favorable.¹⁴⁶ Cependant, les auteurs n'ont pas rapporté si un END était observé dans ce contexte.

Même s'ils ne permettent d'établir un lien causal, nos résultats suggèrent que la prise d'un traitement antiplaquettaire avant l'admission pourrait offrir une protection contre la survenue d'un ENDunexplained. Une étude précédente a rapporté un résultat similaire, bien qu'elle prenait également en compte l'END lié à une sICH,⁷² ce qui renforce l'hypothèse que la prise d'un antiplaquettaire pourrait protéger de l'END (notamment inexplicable). Nos résultats sont également concordants avec ceux d'une autre étude évaluant la relation entre prise d'un antiplaquettaire avant la TIV et pronostic fonctionnel à 3 mois.¹⁴⁹ La prise régulière d'un antiplaquettaire avant l'admission pourrait ainsi diminuer le risque d'extension du thrombus et/ou de récurrence embolique au sein du même territoire,¹⁵⁰ mais également limiter le risque de ré-occlusion artérielle.¹³⁶

Conformément aux études évaluant l'ensemble des END après TIV,^{70,151} l'élévation de la glycémie était fortement associée à l'ENDunexplained. Cette association pourrait être due à une augmentation de la production intracérébrale de lactate, favorisant l'évolution du tissu

sévèrement hypoperfusé vers la nécrose¹⁵² et/ou perturbant le métabolisme cellulaire au sein du tissu modérément hypoperfusé, qui pourrait ainsi devenir cliniquement symptomatique. Il est cependant à noter qu'une étude récente a montré que l'insulinothérapie n'influencait pas la croissance de l'IC, bien qu'elle ait permis de diminuer l'élévation intracérébrale de lactate.¹⁵³ Par ailleurs, l'hyperglycémie présente des effets pro-thrombotiques, entravant la recanalisation après TIV,¹⁵⁴ et pouvant faciliter l'extension du thrombus.

Un autre prédicteur notable de l'ENDunexplained était un score NIHSS moins élevé, ce qui confirme les résultats d'une précédente étude.⁷⁰ Cette association pourrait refléter l'effet plafond de ce score, ne permettant pas d'objectiver une aggravation chez des patients présentant un score initial élevé. Elle pourrait également témoigner du risque d'aggravation des IC dits « mineurs », notamment quand ils sont associés à une occlusion proximale.^{138,155}

Enfin, conformément aux résultats de deux études précédentes,^{70,135} l'existence d'une occlusion artérielle proximale était prédictive d'ENDunexplained, tout comme l'importance du volume du mismatch diffusion-perfusion. Ces deux facteurs sont eux-mêmes vraisemblablement associés, car une occlusion artérielle proximale occasionne un volume hypoperfusé plus important,¹⁵⁶ qui à son tour expose au risque d'aggravation neurologique secondaire. Paradoxalement, au sein de l'unique étude ayant évalué cette relation, l'END était associé à un plus faible volume de mismatch diffusion-perfusion.¹⁵⁷ Cependant, l'END n'y était évalué qu'à 48 heures et, chez 5 des 7 patients, l'END était en rapport avec un œdème malin, ce qui suppose, à 48 heures, un cœur ischémique très important et un modeste volume de mismatch.¹⁵⁷ Il est ainsi possible que la relation entre volume de mismatch et END dépende du temps, ce qui souligne l'importance de considérer à part l'END au sein des premières 24 heures.

Facteurs associés à l'ENDunexplained au sein des premières 24 heures (variables post-TIV)

L'absence de recanalisation à 24 heures était fortement associée à l'ENDunexplained, ce qui concorde avec les résultats d'une étude prenant en compte l'END toutes causes confondues,¹⁵⁸ et renforce l'hypothèse du rôle de l'hémodynamique intracrânienne. Il existait également une association non significative avec une glycémie plus élevée au cours des premières 24 heures, possiblement par l'intermédiaire des mécanismes discutés plus haut.

Bien que des variations importantes de glycémie et des épisodes (iatrogènes) d'hypoglycémie puissent également contribuer à la mort neuronale, le premier facteur n'était pas associé à l'ENDunexplained, tandis qu'aucun épisode d'hypoglycémie n'a été documenté dans notre cohorte.

Nos résultats suggèrent que, dans un contexte d'occlusion artérielle persistante et de pénombre étendue, l'hyperglycémie et les perturbations de la pression de perfusion locale (extension du thrombus, embolisation distale...) semblent jouer un rôle important dans l'ENDunexplained. La réalisation précoce d'une thrombectomie complémentaire (bridging therapy), qui permet un important taux de recanalisation artérielle, pourrait alors être intéressante pour les patients présentant un ENDunexplained, voire pour ceux qui sont à risque élevé de présenter un tel évènement.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, nous avons choisi de définir l'END par une aggravation absolue du NIHSS d'au moins 4 points, par souci de comparabilité avec les études précédentes. Prendre en compte une aggravation plus modeste du NIHSS pourrait être cliniquement moins pertinent, notamment pour les scores NIHSS élevés à l'admission.¹⁵⁹ Bien que fréquemment utilisé, ce seuil de 4 points est assez arbitraire et sa signification clinique varie en fonction de la sévérité de l'IC (cf chapitre II.1).¹⁶⁰ Pour tenter de palier cela, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en définissant l'END comme une

augmentation relative de $\geq 30\%$ du NIHSS, conduisant à des résultats similaires (données non présentées). Deuxièmement, malgré la taille de notre cohorte de patients traités par TIV, l'effectif d'ENDunexplained était modeste, limitant considérablement la portée de nos analyses multivariées. Ainsi, pour réduire le risque de sur-ajustement, l'âge n'a pas été inclus dans le modèle final. Il est à noter que la validation interne par rééchantillonnage a confirmé nos résultats. Du à un manque de puissance statistique, il est possible que des associations modérées entre certaines variables et l'ENDunexplained n'ait pas pu atteindre le seuil de significativité. Enfin, nos résultats ne peuvent être extrapolés aux END suivants un traitement endovasculaire, car ces patients n'étaient pas inclus dans l'étude. De futures études multicentriques seront nécessaires pour confirmer nos résultats, et déterminer s'ils pourraient mener à de nouvelles approches visant à prévenir l'END post-TIV chez les patients à haut risque.

Discussion générale et perspectives

Au sein de ce travail, nous avons utilisé différentes méthodes d'épidémiologie clinique et de neuro-imagerie pour étudier les déterminants du pronostic fonctionnel à moyen terme après un IC traité par TIV. Concernant la prédiction du pronostic fonctionnel à partir de variables disponibles à l'admission, nous avons adapté le score DRAGON pour les patients explorés par IRM, et montré que le nombre de CMBs n'était pas un prédicteur indépendant du mRS à 3 mois. Concernant l'évolution clinique au cours des premières 24 heures, nous avons confirmé que le VENI et l'END étaient fortement associés au mRS à 3 mois, et identifié des prédicteurs de ces événements. Nous allons discuter les implications potentielles de nos résultats à la lumière des progrès scientifiques établis depuis le début de cette thèse, notamment concernant les récents essais de traitement combiné par TIV puis thrombectomie (bridging therapy).

Prédiction du pronostic fonctionnel dès l'admission

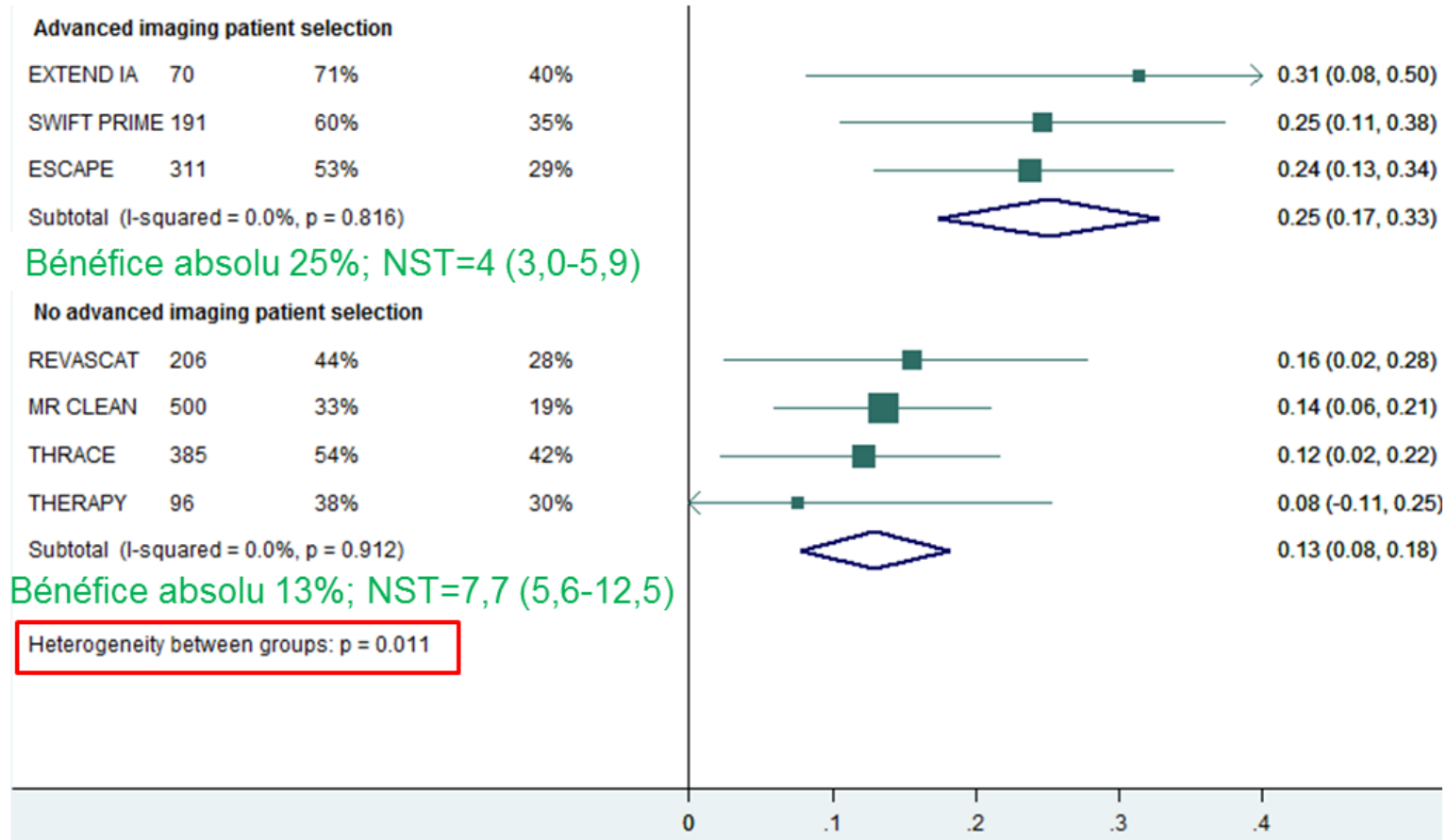
Bien que la prédiction du pronostic fonctionnel après TIV ait fait l'objet de nombreux travaux, très peu de scores pronostiques ont été développés pour les patients explorés en IRM. Hormis MRI-DRAGON, seuls Kimura *et al.* ont proposé un tel score à notre connaissance (annexe 3), mais celui-ci n'était dédié qu'à la prédiction du $mRS \geq 4$ et ne semble pas avoir bénéficié d'une validation interne ou externe.⁸⁵ Plutôt que de développer entièrement un nouveau score, nous avons choisi d'adapter le score DRAGON, afin de permettre à des centres privilégiant l'IRM à l'admission de disposer d'un score pronostique comparable à celui existant pour le scanner. Depuis le début de notre travail, le score DRAGON a fait l'objet de nombreuses publications de validation externe, concernant plus de 9 000 patients en Europe, Asie, et Amérique du Nord (annexe 3).^{88,92,93,161-166} Trois études ont comparé, au sein de populations indépendantes, les capacités de discrimination de DRAGON et d'autres scores pronostiques, n'identifiant pas de score significativement supérieur à DRAGON pour la

prédiction du mRS ≤ 2 .¹⁶³⁻¹⁶⁵ L'une de ces études suggérait une légère supériorité de l'iScore⁵⁸ et du stroke-thrombolytic predictive instrument⁶⁰ pour la prédiction du mRS ≥ 5 .¹⁶³

L'un des objectifs des scores (CT-)DRAGON et MRI-DRAGON était de pouvoir identifier dès l'admission les patients ayant une forte probabilité de mauvais pronostic à 3 mois malgré la TIV, afin de guider la prise en charge thérapeutique, notamment concernant un traitement endovasculaire complémentaire. Concernant ce point, l'intérêt pratique de ces scores est fortement limité depuis la démonstration, à partir de décembre 2014, de la supériorité du bridging therapy par rapport à la TIV seule chez les patients présentant une occlusion artérielle proximale.^{9,167-170} En outre, le fait qu'un patient ait une forte probabilité de mRS > 2 malgré la TIV ne signifie pas nécessairement qu'il peut évoluer favorablement grâce à une thrombectomie complémentaire. A titre d'exemple, le seuil ≤ 5 de DWI-ASPECTS (annexe 2), utilisé dans MRI-DRAGON, était considéré comme un critère d'exclusion au sein de l'essai de bridging therapy REVASCAT car correspondant à un cœur nécrotique trop important pour espérer un bénéfice fonctionnel malgré une reperfusion.¹⁷⁰ Cependant, on ignore à partir de quel seuil de volume en diffusion ou de DWI-ASPECTS l'obtention d'une recanalisation cérébrale peut être futile voire délétère, d'autant qu'il est possible qu'un tel seuil varie en fonction du délai symptômes-imagerie. En effet, plus l'IRM est tardive et plus le volume en hypersignal diffusion est proche du volume final de l'infarctus, car le phénomène de régression des anomalies en diffusion diminue avec le temps.¹²⁹ Le score MRI-DRAGON reste utilisable pour identifier dès l'admission les patients ayant une très forte probabilité de bon pronostic après TIV, et qui pourraient ne pas nécessiter un transfert pour un traitement endovasculaire complémentaire. Le bridging therapy représente une véritable révolution concernant la prise en charge des IC, et ouvre de nombreuses perspectives de recherche. D'importants travaux seront nécessaires pour déterminer quels prédicteurs sont communs ou spécifiques à la TIV et à la thrombectomie concernant le pronostic fonctionnel. Les récents essais thérapeutiques suggèrent que l'imagerie est cruciale pour la sélection des candidats à la thrombectomie. En effet, la présence d'une occlusion artérielle proximale et d'un cœur

nécrotique modéré était, dans certains essais, un critère d'inclusion primant sur le score NIHSS à l'admission.^{167,168} Les résultats d'une méta-analyse sur données individuelles seront cruciaux pour comprendre le bénéfice à attendre du bridging therapy en fonction de différents sous-groupes, et pour identifier les prédicteurs de mauvais pronostic. En analysant les données déjà disponibles (figure III), il semble que le bénéfice absolu concernant la proportion de mRS ≤ 2 à 3 mois était plus important au sein des essais utilisant l'imagerie avancée comme critère de sélection (imagerie évaluant la perfusion ou la collatéralité artérielle).^{167,168,171} Bien que ces résultats soient compatibles avec les connaissances physiopathologiques,^{6,172} ils ne tiennent pas compte de nombreux facteurs de confusion. De futurs travaux seront donc nécessaires pour confirmer que les patients présentant un mismatch perfusionnel et/ou une bonne collatéralité artérielle sont de meilleurs candidats à la reperfusion que les autres, et pour déterminer si une reperfusion est futile en l'absence de ces deux biomarqueurs. D'autres études seront nécessaires pour étudier les relations entre ces marqueurs et les facteurs pronostiques déjà connus. De nouveaux scores prédictifs et algorithmes décisionnels devront à terme être proposés afin de pouvoir estimer à l'échelle individuelle si une recanalisation/reperfusion est souhaitable, et selon quelle modalité (TIV seule, thrombectomie seule, bridging therapy).

Figure III : Méta-analyse sur données agrégées du bénéfice absolu pour chaque étude de bridging therapy concernant la proportion de patients avec mRS ≤ 2 à 3 mois



Méta-analyse à effets fixes. NST : nombre de « sujets » à traiter.

2^e colonne : effectif global de chaque étude ; 3^e colonne : Proportion de patients mRS ≤ 2 au sein du bras intervention; 4^e colonne : Proportion de patients mRS ≤ 2 au sein du bras contrôle; Dernière colonne : bénéfice absolu (IC95%) lié à l'intervention concernant le mRS ≤ 2 .

Nos résultats ne plaident pour la prise en compte du nombre de CMBs au sein d'un nouveau score prédictif. Cependant, les données de la littérature restent discordantes concernant le lien potentiel entre CMBs, sICH après TIV et mauvais pronostic fonctionnel. En effet, bien que plusieurs travaux suggèrent des résultats similaires aux nôtres,^{64,65} deux équipes ont à l'inverse observé une association dose-dépendante entre le nombre de CMBs et le risque de sICH,^{66,102} qui est le mécanisme physiopathologique le plus vraisemblable pour expliquer un mauvais pronostic fonctionnel dans ce contexte. L'analyse de la littérature est difficile en raison de la variabilité des définitions de la sICH, des séquences IRM, des méthodes de cotation des CMBs, ainsi que des différentes modalités thérapeutiques utilisées. Nous participons actuellement à une méta-analyse sur données individuelles (Charidimou *et al.*, en préparation) qui devrait permettre d'avoir la puissance statistique suffisante pour réaliser des analyses de sous-groupes en ajustant sur les facteurs de confusion. Elle devrait ainsi permettre : 1) de déterminer si certains patients avec des CMBs présentent un risque élevé d'hémorragie cérébrale réellement symptomatique (définitions ECASS-3 et SITS-MOST)^{116,173} et 2) de déterminer si ces patients ont un risque de mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois tellement important que le rapport bénéfices/risques de la TIV puisse être jugé défavorable. Par ailleurs, de futurs travaux seront nécessaires pour déterminer si les risques de sICH sont similaires après TIV, thrombectomie et bridging therapy.⁶⁵

Relations entre évolution clinique au cours des premières 24 heures et pronostic fonctionnel à 3 mois

La valeur à accorder à l'évolution clinique dans l'heure suivant le début de la TIV a été largement débattue. Certains auteurs ont suggéré que l'amélioration neurologique très précoce (VENI) pouvait être considéré comme un bon marqueur de substitution de la recanalisation (ou plus précisément de la reperfusion), et que l'absence de VENI pourrait être utilisée pour sélectionner les candidats à une thrombectomie complémentaire.^{69,73} Certains essais thérapeutiques récents ont ainsi utilisé l'absence de VENI comme critère de sélection, soit explicitement comme dans THRACE et REVASCAT,¹⁷⁰ soit implicitement, comme en témoignent au sein de MR CLEAN le délai d'environ 120 minutes entre TIV et randomisation, et le pronostic fonctionnel très sombre des patients du bras contrôle.⁹ Dans notre travail, les patients sans VENI à 1h présentaient des caractéristiques cliniques et d'imagerie très proches de celles des essais ayant montré le bénéfice du bridging therapy (occlusion carotide interne, M1, M2 ou en tandem; NIHSS médian 17 [12-21], âge moyen 68 ans). Ce travail montre qu'un patient sur deux (49% [IC95%: 43-55%]) traité par TIV est également éligible au bridging therapy selon les critères de MR CLEAN, un chiffre comparable à celui de la littérature.¹⁶⁷ Il nous permet également d'estimer la proportion de patients sans VENI à 1 heure en cas d'occlusion proximale de la circulation antérieure: 77% (IC95% : 70-82). Malgré une forte association entre absence de VENI à 1h et mRS, 39% des patients sans VENI avaient un mRS ≤ 2 à 3 mois, et les valeurs prédictives positive et négative de l'absence de VENI pour un mRS >2 après TIV seule n'étaient que de 61% et 75%. De plus, inclure l'absence de VENI dans le score MRI-Dragon n'améliorait pas significativement la discrimination du modèle (données non publiées). Ces éléments, ainsi que l'absence d'association significative entre VENI et recanalisation à 24 heures dans notre étude, suggèrent qu'il n'est probablement pas utile d'attendre le résultat de la « réponse » clinique après TIV pour organiser une thrombectomie complémentaire. Même s'il n'y a pas

eu de comparaison randomisée de ces deux stratégies, le Karolinska/ESO Stroke Update stipule que la TIV ne doit pas retarder la thrombectomie mécanique, tandis que les Guidelines Américaines vont jusqu'à mentionner que l'évaluation de la réponse clinique après TIV n'est pas recommandée avant de réaliser une thrombectomie.¹⁷⁴

L'END est un évènement clinique survenant plus tardivement que le VENI, et fortement associé à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.^{70,72,135,175} Notre méta-analyse a permis d'estimer son incidence, mal connue jusqu'alors, à 14% (IC95% 10-18%) au cours des premières 24 heures post-TIV. Nous avons confirmé au sein de la cohorte de Sainte-Anne que la survenue d'un END était un évènement de très mauvais augure, présentant une spécificité de 98% (IC95% 96-100%) et une valeur prédictive positive de 90% (IC95% 80-100%) pour le mRS >2 à 3 mois (données non publiées). Bien que la sICH soit l'évènement clinique décrit comme « le plus redouté » après la TIV,^{176,177} elle ne représentait que 18% (IC95% 9-34%) des END au sein de notre population, alors que plus de 2 END sur 3 étaient de cause indéterminée. Notre étude n'était pas dimensionnée pour démontrer une éventuelle différence de pronostic à 3 mois entre les END de cause déterminée et indéterminée, même si les proportions de mRS >2 semblaient grossièrement comparables (100% et 86%, respectivement). De futures études multicentriques seront nécessaires pour déterminer si la cause de l'END influence le mRS à 3 mois de manière indépendante.

Nous avons identifié plusieurs facteurs associés à l'ENDunexplained, qui pourraient être utilisés pour prédire cet évènement chez les patients traités par TIV. Compte tenu de la taille de notre cohorte, de futurs travaux seront toutefois nécessaires pour confirmer que les facteurs identifiés sont tous des prédicteurs indépendants de l'ENDunexplained. Nos résultats pourraient en outre être utilisés dans l'espoir de prévenir ou traiter l'ENDunexplained. Cependant, la conception de notre étude ne permet pas de juger de la causalité des associations mises en évidence. Parmi celles-ci, il semble que la prise d'aspirine au long cours avant l'admission ait un effet protecteur, et il pourrait être intéressant d'évaluer, chez certains patients à haut risque d'ENDunexplained, l'introduction de l'aspirine avant la

24^e heure suivant la TIV. Cependant, l'essai randomisé ARTIS, évaluant l'administration d'aspirine dans les 90 minutes suivant la TIV, a montré que le risque de sICH était triplé par rapport à la TIV seule.¹⁷⁸ De plus, l'administration d'aspirine ne modifiait pas significativement la probabilité de survenue d'un END non lié à une sICH (OR 1,14; IC95% 0,44-3,00) au sein de cette étude.¹⁷⁹ Par ailleurs, une revue systématique a montré que la prise d'aspirine au long cours avant la TIV était associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois en analyse univariable,¹⁸⁰ mais il semble que cette association ne soit pas indépendante.^{13,180}

La glycémie était un autre facteur modifiable associé à l'ENDunexplained au sein de notre cohorte. A ce jour, aucune étude n'a spécifiquement évalué l'intérêt de la lutte contre l'hyperglycémie afin de prévenir ou traiter l'END. Cependant, l'essai randomisé INSULINFARCT¹⁸¹ a récemment comparé une stratégie d'insulinothérapie « intensive » à la seringue électrique, débutée dans les 6 heures suivant le début de l'IC, par rapport à la prise en charge habituelle par insulinothérapie sous-cutanée. Malheureusement, la proportion de mRS ≤ 2 à 3 mois était identique dans les deux groupes et la croissance de l'IC était plus importante au sein du groupe insulinothérapie intensive. Cette étude reflète la difficulté d'obtenir un contrôle glycémique optimal et persistant sans induire d'hypoglycémie (19% des patients du bras intensif contre 1% du groupe contrôle), même au sein d'un essai thérapeutique.

Notre travail a enfin permis d'identifier trois importants facteurs associés à l'ENDunexplained: le volume de mismatch diffusion-perfusion, la présence d'une occlusion proximale, et l'absence de recanalisation à 24 heures. Ces trois variables, qui sont corrélées, suggèrent qu'une proportion importante d'ENDunexplained semble due à l'absence de reperfusion du parenchyme cérébral.¹⁸² La nette supériorité du bridging therapy par rapport à la TIV seule concernant ce point¹⁷¹ pourrait augurer d'une diminution importante de l'incidence de l'ENDunexplained, mais aussi de l'incidence d'autres causes d'END, comme

la survenue d'un œdème cérébral précoce, qui dépend fortement du volume de l'infarctus
final.¹⁸³

Conclusion

Alors que la TIV était jusqu'en 2014 l'unique traitement de phase aiguë de l'IC ayant démontré un bénéfice fonctionnel à long terme, elle représente désormais le socle du traitement de reperfusion visant à sauvegarder le tissu pénombrial. Nous avons montré qu'il est possible de prédire le pronostic fonctionnel 3 mois après TIV à partir de données cliniques et IRM facilement disponibles à l'admission, sans qu'il soit nécessaire d'attendre l'évolution clinique à la fin de la perfusion d'alteplase. Nos résultats suggèrent également que la détection de CMBs sur l'IRM à l'admission ne doit actuellement pas empêcher la réalisation d'une TIV car le nombre de CMBs ne semble pas être un prédicteur indépendant du mRS à 3 mois. L'avènement du bridging therapy représente une révolution dans la prise en charge des patients, qui devrait réduire considérablement la proportion de patients avec mRS >2 à 3 mois, et possiblement l'incidence de l'END. De futurs travaux seront nécessaires pour améliorer la prédiction du pronostic fonctionnel, et idéalement aboutir à un algorithme de traitement personnalisé, permettant de déterminer si une recanalisation cérébrale est souhaitable, et selon quelle modalité (bridging therapy, TIV seule, thrombectomie seule).

Annexes

Annexe 1: Echelle de Rankin modifiée (modified Rankin Scale: mRS)

0 : Patient asymptomatique

1 : Symptômes minimes, n'interférant pas avec les activités de la vie quotidienne

2 : Handicap mineur : restriction de certaines activités de la vie quotidienne (loisirs, travail), mais patient totalement autonome dans les activités de la vie quotidienne (habillage, alimentation, toilette, déplacements, courses...)

3 : Handicap modéré: restriction significative des activités de la vie quotidienne, ne permettant pas une autonomie totale

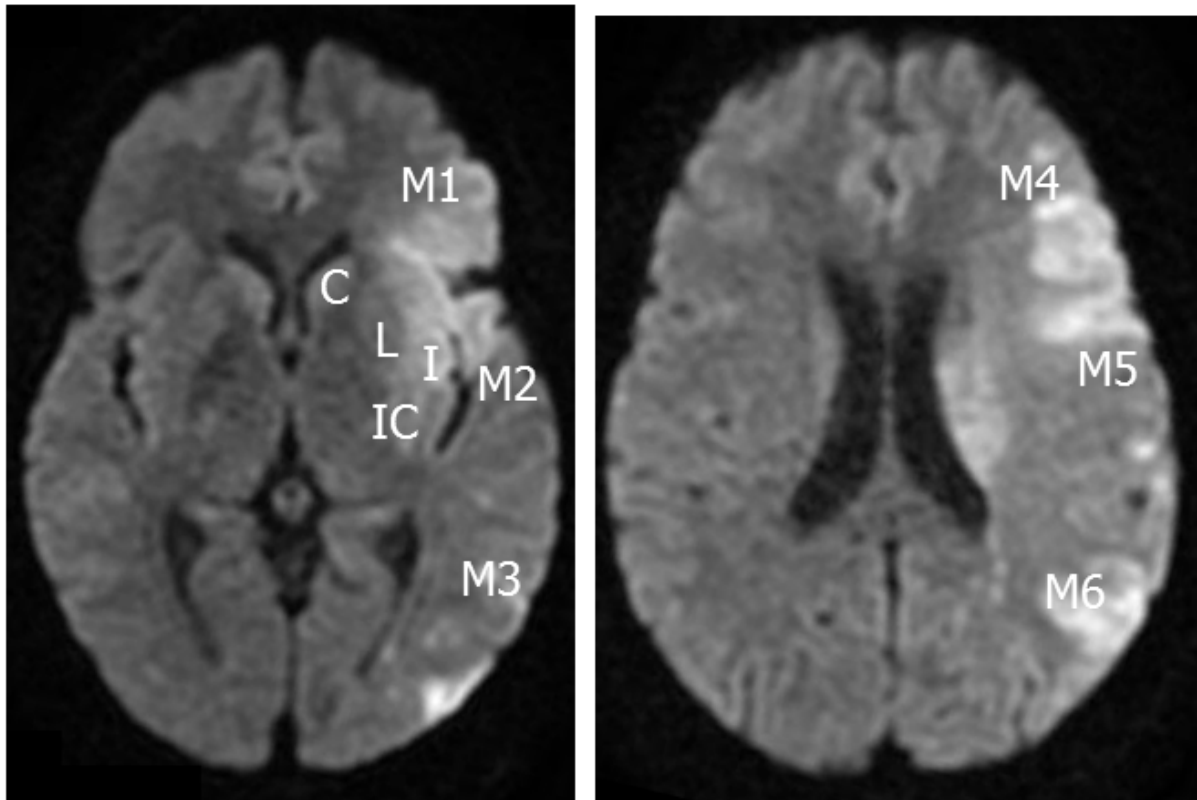
4 : Handicap modérément sévère : restriction nette de l'autonomie (toilette, habillage, alimentation...), mais sans nécessité d'une aide permanente jour et nuit. Ne peut pas marcher sans aide.

5 : Handicap sévère : nécessité d'un nursing permanent jour et nuit.

6 : Décès

Annexe 2: Score DWI-ASPECTS

La cotation du score DWI-ASPECTS repose sur l'analyse de deux coupes standardisées, l'une au niveau du thalamus et des ganglions de la base, et l'autre immédiatement au-dessus des ganglions de la base. On enlève un point pour chaque zone atteinte, parmi les régions suivantes : noyau caudé (C), noyau lenticulaire (L), capsule interne (IC), insula (I), régions corticales M1, M2, M3, M4, M5, M6. Un score égal à 10 indique l'absence d'infarctus dans le territoire sylvien, et un score de 0 un infarctus total au sein de ce territoire.



Annexe 3: Principaux scores pronostiques pouvant être utilisés pour prédire le mauvais pronostic fonctionnel (mRS>2) 3 mois après TIV

Score (année de publication)	Objectif initial	Variables	Statistique c (IC95%) pour prédire le mRS >2, 3 mois après TIV	N
Thrombolytic predictive instrument ⁶⁰ (2006)	Prédire mRS ≤1 et mRS ≥5 à 3 mois, avec ou sans TIV	- Age - NIHSS - DST - Glycémie - Diabète - Sexe - Antécédent d'AVC - PA systolique	Cohortes indépendantes : 0,80 (0,78–0,83) ¹⁶⁵ 0,83 (0,77–0,89) ¹⁶³	1365 169
HAT ⁵⁷ (2008)	Prédire sICH post-TIV	- NIHSS - Diabète ou glycémie élevée - Signes précoces d'ischémie en scanner	Cohorte de dérivation: 0,75 (0,69-0,80) ⁵⁷ Cohorte indépendante: 0,71 (0,68–0,73) ¹⁶⁵	400 1365
iScore ⁵⁸ (2011)	Prédire mortalité à 30 jours, chez les non thrombolysés	- Age - Canadian Neurological Scale - Glycémie - Handicap préexistant - Sexe - Cause de l'IC - Fibrillation atriale - Insuffisance cardiaque - Cancer - Hémodialyse	Cohorte indépendante : 0,80 (0,73–0,87) ¹⁶³	169
Kimura et al. ⁸⁵ (2011)	Prédire mRS ≥4, 3 mois après TIV	- NIHSS - DST - Glycémie - Occlusion carotide - Thrombus M1 en T2*	Cohorte indépendante: 0,74 (0,68-0,81) ⁸⁹	228
ASTRAL ⁵⁹ (2012)	Prédire mRS>2 à 3 mois	- Age - NIHSS - DST - Glycémie - Atteinte du champ visuel - Niveau de conscience	Inconnue chez les patients traités par TIV	
DRAGON ⁶¹ (2012)	Prédire mRS>2, 3 mois après TIV	- Age - NIHSS - DST - Glycémie - Handicap préexistant - Signes précoces d'ischémie en scanner - « Trop belle sylvienne »	Cohorte de dérivation : 0,84 (0,80–0,87) ⁶¹ Cohortes indépendantes : 0,82 (0,80–0,83) ⁸⁸ 0,78 (0,76–0,81) ¹⁶⁵ 0,73 (0,70-0,76) ¹⁶¹ 0,80 (0,74–0,86) ⁶¹ 0,84 (0,79–0,88) ⁹² 0,82 (0,76–0,89) ¹⁶³	1319 5471 1363 970 330 297 169
MRI- DRAGON ⁸⁹ (2013)	Prédire mRS>2, 3 mois après TIV	Variables cliniques de DRAGON + DWI-ASPECTS et occlusion M1	Cohorte de dérivation : 0,83 (0,78-0,88) ⁸⁹ Cohorte indépendante : 0,81 (0,75-0,87) ¹⁸⁴	228 230

Références bibliographiques

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245-254
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292
3. Bejot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:509-513
4. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. [Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164:138-147
5. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22:391-397
6. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:193-201
7. Touzani O, Young AR, Derlon JM, Beaudouin V, Marchal G, Rioux P, et al. Sequential studies of severely hypometabolic tissue volumes after permanent middle cerebral artery occlusion. A positron emission tomographic investigation in anesthetized baboons. *Stroke*. 1995;26:2112-2119
8. Giffard C, Young AR, Kerrouche N, Derlon JM, Baron JC. Outcome of acutely ischemic brain tissue in prolonged middle cerebral artery occlusion: a serial positron emission tomography investigation in the baboon. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:495-508
9. Berkhemer OA, Fransen PS, 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;372:11-20
10. Group. TNLoNdaSr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587
11. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329
12. 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*. 2014;384:1929-1935
13. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos 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;39:3316-3322
14. Legrand L, Naggara O, Turc G, Mellerio C, Roca P, Calvet D, et al. Clot Burden Score on Admission T2*-MRI Predicts Recanalization in Acute Stroke. *Stroke*. 2013
15. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967-973
16. group ISTc, 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*. 2012;379:2352-2363
17. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6:258-268
18. Hom J, Dankbaar JW, Soares BP, Schneider T, Cheng SC, 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;32:41-48

19. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011;77:341-348
20. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866-874
21. 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*. 2013;136:3554-3560
22. Al-Ali F, Elias JJ, Tomsick TA, Liebeskind DS, Broderick JP, Groups IMSS. Relative Influence of Capillary Index Score, Revascularization, and Time on Stroke Outcomes From the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*. 2015;46:1590-1594
23. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002;33:1551-1556
24. Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke--still unproven. *N Engl J Med*. 2013;368:952-955
25. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904-913
26. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893-903
27. Kent DM, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker HP. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2005;36:62-65
28. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC, et al. Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology*. 2007;68:842-848
29. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, Arnaiz C, Cabrejo L, Slaoui T, et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke*. 2009;40:2104-2110
30. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012;78:279-285
31. Tiainen M, Meretoja A, Strbian D, Suvanto J, Curtze S, Lindsberg PJ, et al. Body temperature, blood infection parameters, and outcome of thrombolysis-treated ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2013;8:632-638
32. Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A, Investigators V. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:3051-3059
33. Ahmed N, Davalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010;67:1123-1130
34. Fuentes B, Martinez-Sanchez P, Alonso de Lecinana M, Simal P, Reig G, Diaz-Otero F, et al. Diabetes and previous stroke: hazards for intravenous thrombolysis? *Eur J Neurol*. 2012;19:587-593
35. Moulin S, Padjen-Bogosavljevic V, Marichal A, Cordonnier C, Jovanovic DR, Gautier S, et al. Influence of differences in case mix on the better outcome of smokers after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischemia. *Eur Neurol*. 2012;67:178-183
36. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59:669-674
37. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309:2480-2488

38. Mazyra MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74:266-274
39. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2011;42:2333-2335
40. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40:2442-2449
41. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Derex L, Dugor JF, Philippeau F, et al. Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2003;34:458-463
42. Nardi K, Engelter S, Strbian D, Sarikaya H, Arnold M, Casoni F, et al. Lipid profiles and outcome in patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischemia. *Neurology*. 2012;79:1101-1108
43. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:120-125
44. Sarikaya H, Elmas F, Arnold M, Georgiadis D, Baumgartner RW. Impact of obesity on stroke outcome after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2011;42:2330-2332
45. Ricciardi AC, Lopez-Cancio E, Perez de la Ossa N, Sobrino T, Hernandez-Perez M, Gomis M, et al. Prestroke physical activity is associated with good functional outcome and arterial recanalization after stroke due to a large vessel occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:304-311
46. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Diffusion-weighted ASPECTS as an independent marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. 2011;258:559-565
47. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, et al. Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Stroke*. 2011;42:2196-2200
48. Aries MJ, Uyttenboogaart M, Koopman K, Rodiger LA, Vroomen PC, De Keyser J, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2009;285:114-117
49. Rai A, Cline B, Williams E, Carpenter J, Roberts T. Intravenous thrombolysis outcomes in patients presenting with large vessel acute ischemic strokes--CT angiography-based prognosis. *J Neuroimaging*. 2015;25:238-242
50. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:2301-2305
51. Rohan V, Baxa J, Tupy R, Cerna L, Sevcik P, Friesl M, et al. Length of occlusion predicts recanalization and outcome after intravenous thrombolysis in middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2014;45:2010-2017
52. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Shuaib A, Alexandrov AV, et al. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:5-12
53. Saarinen JT, Rusanen H, Sillanpaa N. Collateral score complements clot location in predicting the outcome of intravenous thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1892-1896
54. Gensicke H, Zinkstok SM, Roos YB, Seiffge DJ, Ringleb P, Artto V, et al. IV thrombolysis and renal function. *Neurology*. 2013;81:1780-1788
55. Chen CH, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Chen KH, Li CH, et al. Proteinuria independently predicts unfavorable outcome of ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis. *PLoS One*. 2013;8:e80527

56. Scheitz JF, Seiffge DJ, Tutuncu S, Gensicke H, Audebert HJ, Bonati LH, et al. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:509-514
57. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71:1417-1423
58. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123:739-749
59. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology*. 2012;78:1916-1922
60. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The stroke-thrombolytic predictive instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:2957-2962
61. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkaniemi J, Lyrer P, Kaste M, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology*. 2012;78:427-432
62. Gerischer LM, Fiebich JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in acute ischemic stroke: comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:250-256
63. 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;11:860-867
64. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*. 2007;38:2738-2744
65. Gratz PP, El-Koussy M, Hsieh K, von Arx S, Mono ML, Heldner MR, et al. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke*. 2014;45:1684-1688
66. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014;45:2900-2905
67. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2013;8:348-356
68. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*. 2012;43:1537-1541
69. Mikulik R, Ribo M, Hill MD, Grotta JC, Malkoff M, Molina C, et al. Accuracy of serial National Institutes of Health Stroke Scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke. *Circulation*. 2007;115:2660-2665
70. Mori M, Naganuma M, Okada Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Nakagawara J, et al. Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:140-146
71. Muresan IP, Favrole P, Levy P, Andreux F, Marro B, Alamowitch S. Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol*. 2010;67:1323-1328
72. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32:661-668
73. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soenne L, Ahmed N, Wahlgren N. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:1638-1643
74. Siegler JE, Martin-Schild S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *Int J Stroke*. 2011;6:211-212

75. Siegler JE, Boehme AK, Albright KC, George AJ, Monlezun DJ, Beasley TM, et al. A proposal for the classification of etiologies of neurologic deterioration after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:e549-556
76. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309
77. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703
78. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674
79. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1528-1533
80. Dennis M, Mead G, Doubal F, Graham C. Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires. *Stroke*. 2012;43:851-853
81. Lin K, Lee SA, Zink WE. What ASPECTS value best predicts the 100-mL threshold on diffusion weighted imaging? Study of 150 patients with middle cerebral artery stroke. *J Neuroimaging*. 2011;21:229-231
82. Broderick JP. Endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:S103-106
83. Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*. 2010;75:555-561
84. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36:2110-2115
85. Kimura K, Sakamoto Y, Iguchi Y, Shibasaki K. Clinical and MRI scale to predict very poor outcome in tissue plasminogen activator patients. *Eur Neurol*. 2011;65:291-295
86. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P, et al. The iScore Predicts Effectiveness of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43:1315-1322
87. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. 2010;257:767-773
88. Strbian D, Seiffge DJ, Breuer L, Numminen H, Michel P, Meretoja A, et al. Validation of the DRAGON score in 12 stroke centers in anterior and posterior circulation. *Stroke*. 2013;44:2718-2721
89. Turc G, Apoil M, Naggara O, Calvet D, Lamy C, Tataru AM, et al. Magnetic Resonance Imaging-DRAGON score: 3-month outcome prediction after intravenous thrombolysis for anterior circulation stroke. *Stroke*. 2013;44:1323-1328
90. de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, Naggara O, Calvet D, Legrand L, et al. Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke*. 2013;44:3565-3567
91. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98:691-698
92. Giralt-Steinhauer E, Rodriguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Ois A, Jimenez-Conde J, Soriano-Tarraga C, et al. External validation of the DRAGON score in an elderly Spanish population: prediction of stroke prognosis after IV thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:110-114
93. Ovesen C, Christensen A, Nielsen JK, Christensen H. External validation of the ability of the DRAGON score to predict outcome after thrombolysis treatment. *J Clin Neurosci*. 2013;20:1635-1636
94. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1373-1379

95. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007;165:710-718
96. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:637-642
97. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain.* 2007;130:1988-2003
98. Charidimou A, Fox Z, Werring DJ. Do cerebral microbleeds increase the risk of intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute ischemic stroke? *Int J Stroke.* 2013;8:E1-2
99. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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.* 2013;44:870-947
100. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:277-280
101. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds as a predictor of macrobleeds: what is the evidence? *Int J Stroke.* 2014;9:457-459
102. Yan S, Jin X, Zhang X, Zhang S, Liebeskind DS, Lou M. Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015
103. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2011;10:978-986
104. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touze E, Mas JL, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology.* 2010;257:782-792
105. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jager HR, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 2009;73:1759-1766
106. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12:822-838
107. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8:165-174
108. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology.* 2001;56:537-539
109. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37:556-561
110. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352:1245-1251
111. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369:275-282
112. Saver JL, Gornbein J. Treatment effects for which shift or binary analyses are advantageous in acute stroke trials. *Neurology.* 2009;72:1310-1315
113. Ananth CV, Kleinbaum DG. Regression models for ordinal responses: a review of methods and applications. *Int J Epidemiol.* 1997;26:1323-1333

114. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke*. 2013;44:995-1001
115. Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, Bammer R, Wechsler L, Kemp S, et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology*. 2005;65:1175-1178
116. Turc G, Tisserand M, Seners P, Oppenheim C, Baron JC. Letter by turc et al regarding article, "defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the national institute of neurological disorders and stroke tissue-type plasminogen activator trials". *Stroke*. 2015;46:e43-44
117. Rao NM, Levine SR, Saver JL. Response to letter regarding article, "defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the national institute of neurological disorders and stroke tissue-type plasminogen activator trials". *Stroke*. 2015;46:e45
118. Kim HS, Lee DH, Ryu CW, Lee JH, Choi CG, Kim SJ, et al. Multiple cerebral microbleeds in hyperacute ischemic stroke: impact on prevalence and severity of early hemorrhagic transformation after thrombolytic treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1443-1449
119. Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke*. 2013;44:2782-2786
120. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *Int J Epidemiol*. 2005;34:680-687
121. Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati R, Silverman IE, White CM, et al. Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of the evidence. *Ann Intern Med*. 2011;154:243-252
122. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavalley PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009;8:802-809
123. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43:1302-1308
124. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43:770-775
125. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914-923
126. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42:2276-2279
127. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, et al. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*. 2010;41:1048-1050
128. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Inoue T, Uemura J, et al. Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2008;39:2388-2391
129. Labeyrie MA, Turc G, Hess A, Hervo P, Mas JL, Meder JF, et al. Diffusion lesion reversal after thrombolysis: a MR correlate of early neurological improvement. *Stroke*. 2012;43:2986-2991
130. Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:449-452
131. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV. Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2002;33:1301-1307

132. Bodenant M, Debette S, Cordonnier C, Dumont F, Henon H, Bordet R, et al. A very early neurological improvement after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia does not necessarily predict a favourable outcome. *Acta Neurol Belg.* 2013;113:67-72
133. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke.* 2003;34:695-698
134. Aoki J, Kimura K, Shibasaki K, Sakamoto Y. DWI-ASPECTS as a predictor of dramatic recovery after intravenous recombinant tissue plasminogen activator administration in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2013;44:534-537
135. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke.* 1999;30:2631-2636
136. Saqqur M, Molina CA, Salam A, Siddiqui M, Ribo M, Uchino K, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke.* 2007;38:69-74
137. Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC. Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration. *Stroke.* 2009;40:e443-450
138. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology.* 2006;67:980-984
139. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, et al. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:582-587
140. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol.* 1996;53:309-315
141. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke.* 2012;43:1524-1531
142. Georgiadis D, Engelter S, Tettenborn B, Hungerbuhler H, Luethy R, Muller F, et al. Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *Circulation.* 2006;114:237-241
143. Awadh M, MacDougall N, Santosh C, Teasdale E, Baird T, Muir KW. Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. *Stroke.* 2010;41:1990-1995
144. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1503-1510
145. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. *Springer (New York).* 2009
146. Alawneh JA, Jones PS, Mikkelsen IK, Cho TH, Siemonsen S, Mouridsen K, et al. Infarction of 'non-core-non-penumbra' tissue after stroke: multivariate modelling of clinical impact. *Brain.* 2011;134:1765-1776
147. Bang OY, Kim GM, Chung CS, Kim SJ, Kim KH, Jeon P, et al. Differential pathophysiological mechanisms of stroke evolution between new lesions and lesion growth: perfusion-weighted imaging study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:328-335
148. Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebich JB, Nolte CH. Incidence of new diffusion-weighted imaging lesions outside the area of initial hypoperfusion within 1 week after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43:2654-2658
149. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2008;65:607-611

150. Irino T, Watanabe M, Nishide M, Gotoh M, Tsuchiya T. Angiographical analysis of acute cerebral infarction followed by "cascade"-like deterioration of minor neurological deficits. What is progressing stroke? *Stroke*. 1983;14:363-368
151. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. *Stroke*. 2003;34:1235-1241
152. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002;52:20-28
153. McCormick M, Hadley D, McLean JR, Macfarlane JA, Condon B, Muir KW. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol*. 2010;67:570-578
154. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36:1705-1709
155. Kim JT, Park MS, Chang J, Lee JS, Choi KH, Cho KH. Proximal arterial occlusion in acute ischemic stroke with low NIHSS scores should not be considered as mild stroke. *PLoS One*. 2013;8:e70996
156. Copen WA, Rezai Gharai L, Barak ER, Schwamm LH, Wu O, Kamalian S, et al. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. *Radiology*. 2009;250:878-886
157. Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grive E, Montaner J, Alvarez-Sabin J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2197-2203
158. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibazaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2008;267:57-61
159. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:389-395
160. Apoil M, Turc G, Tisserand M, Calvet D, Naggara O, Domingo V, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of very early neurological response to intravenous thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000511
161. Zhang X, Liao X, Wang C, Liu L, Wang C, Zhao X, et al. Validation of the DRAGON Score in a Chinese Population to Predict Functional Outcome of Intravenous Thrombolysis-Treated Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015
162. Baek JH, Kim K, Lee YB, Park KH, Park HM, Shin DJ, et al. Predicting stroke outcome using clinical- versus imaging-based scoring system. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:642-648
163. Van Hooff RJ, Nieboer K, De Smedt A, Moens M, De Deyn PP, De Keyser J, et al. Validation assessment of risk tools to predict outcome after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;125:189-193
164. Asuzu D, Nystrom K, Schindler J, Wira C, Greer D, Halliday J, et al. TURN Score Predicts 90-day Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients After IV Thrombolysis. *Neurocrit Care*. 2015
165. Whiteley WN, Thompson D, Murray G, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw J, et al. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial. *Stroke*. 2014;45:1000-1006
166. Seiffge DJ, Karagiannis A, Strbian D, Gensicke H, Peters N, Bonati LH, et al. Simple variables predict miserable outcome after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2014;21:185-191
167. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018
168. 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;372:1019-1030

169. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-1249
170. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015
171. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015
172. Agarwal S, Warburton EA, Baron JC. From Time is brain to Physiology is brain: a case for reflection in acute stroke treatment decisions. *Brain*. 2015;138:1768-1770
173. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32:1330-1335
174. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015
175. Dharmasaroja PA, Muengtawepongsa S, Dharmasaroja P. Early outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Neurol India*. 2011;59:351-354
176. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Quintana M, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35:2123-2127
177. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1181-1185
178. Zinkstok SM, Roos YB, investigators A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:731-737
179. 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;45:3080-3082
180. Meseguer E, Labreuche J, Guidoux C, Lavallee PC, Cabrejo L, Sirimarco G, et al. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use. *Int J Stroke*. 2015;10:163-169
181. Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke*. 2012;43:2343-2349
182. Tisserand M, Seners P, Turc G, Legrand L, Labeyrie MA, Charron S, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014;45:3527-3534
183. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31:2175-2181
184. Turc G, Aguetz P, Ponchelle-Dequatre N, Henon H, Naggara O, Leclerc X, et al. External validation of the MRI-DRAGON score: early prediction of stroke outcome after intravenous thrombolysis. *PLoS One*. 2014;9:e99164

Publications originales