



Année 2017/2018

N°12

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Clara COHEN

Née le 12/06/1988 à Paris (75014)

TITRE

Accidents Ischémiques Cérébraux : La thrombolyse intraveineuse influence-t-elle la position du thrombus ? Comparaison de la localisation du thrombus en angio-RM et en angiographie conventionnelle chez les patients thrombolysés avant la thrombectomie vs chez les patients thrombectomisés sans thrombolyse préalable

Présentée et soutenue publiquement le **16 mars 2018** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Kathleen GAILLOT, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Marie GAUDRON, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Christophe MAGNI, Neuroradiologie, PH, CHRO – Orléans

Directrice de Thèse : Docteur Ana-Paula NARATA, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHU–Tours

Accidents Ischémiques Cérébraux : La thrombolyse intraveineuse influence-t-elle la position du thrombus ? Comparaison de la localisation du thrombus en angio-RM et en angiographie conventionnelle chez les patients thrombolysés avant la thrombectomie vs chez les patients thrombectomisés sans thrombolyse préalable

RÉSUMÉ

INTRODUCTION :

La thrombectomie mécanique (TM) associée à la thrombolyse intraveineuse (TIV) est le traitement de référence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi). La migration du thrombus (MigT) spontanée ou après TIV est connue mais peu étudiée. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence de la TIV sur la MigT en étudiant la variation de position du thrombus entre l'angioMR diagnostique et l'angiographie (DSA) avant la TM, dans un groupe traité par TIV puis TM (groupe tPA-TM) et un groupe traité par TM seule en cas de contre-indication à la TIV (groupe TM).

MATÉRIEL ET MÉTHODE:

205 patients atteints d'AVCi ayant bénéficié d'une DSA avant TM (sans ou avec TIV) ont été inclus dans cette étude rétrospective. La distance entre l'origine de l'artère occluse et le début du thrombus en IRM (séquence TOF ou angioMR-gadolinium) et en DSA a été mesurée en millimètres (mm) en utilisant l'outil curviligne et des paramètres anatomiques identiques. Les pixels (px) en DSA ont été convertis en millimètres en mesurant 3 diamètres de carotide interne en IRM puis en DSA et en établissant un ratio de conversion px/mm.

RÉSULTATS:

129 patients ont été inclus dans le groupe tPA-TM, avec une MigT dans 36.4%, et 76 dans le groupe TM, avec une MigT dans 6.6% ($p < 0.0001$). Dans le groupe tPA-TM, 27 (20.9%) patients ont eu une migration modérée entre 5 et 10mm, 11 (8.5%) patients ont eu une migration distale de plus de 10mm ou à un autre segment et 9 (7%) ont eu une recanalisation spontanée définie par un score TICI $\geq 2B$. Dans le groupe TM, 69 (90.8%) patients n'ont pas eu de MigT, une migration modérée dans 6.6%, une extension du thrombus dans 2.6%; aucun patient n'a présenté une migration distale ou une recanalisation.

CONCLUSION :

Dans notre étude, la TIV a favorisé la MigT, donnée importante à prendre en compte par les neuroradiologues interventionnels avant la TM.

MOTS CLES:

Accident vasculaire cérébral ischémique, thrombectomie mécanique, thrombolyse intraveineuse, thrombus, migration

Does IV tPA induce thrombus migration? A retrospective study comparing IV tPA-thrombectomy and thrombectomy alone

ABSTRACT

INTRODUCTION :

Thrombus migration (ThrMi) before mechanical thrombectomy (MT) is an epiphenomenon in acute ischemic stroke (AIS) treatment with few available data. The aim of this study is to evaluate ThrMi prior to MT in a bridging protocol (tPA-MT group) and stand-alone MT (MT group).

MATERIALS AND METHODS:

205 consecutive AIS patients treated by MT (tPA and no tPA) were retrospectively analysed. Distance between vessel origin and beginning of the thrombus on MRI (3D time of flight and/or contrast enhanced magnetic resonance angiography sequences) and digital-subtracted-angiography (DSA) were measured in millimeters using a curve tool and the same anatomical parameters. DSA pixels were converted in millimeters by measuring 3 large vessels diameters in MRI and determining the ratio from pixels to millimeters.

RESULTS :

129 patients were included in tPA-MT group, with ThrMi in 36.4%, and 76 patients in MT group, with ThrMi in 6.6% ($p < 0.0001$). In tPA-MT group, 27 (20.9%) patients had a moderate migration between 5-10 millimeters, 11 (8.5%) patients had a distal migration of more than 10 millimeters or to another segment and 9 (7%) presented recanalization defined by spontaneous TIC1 score $\geq 2B$. In MT group, 69 (90.8%) patients had no ThrMi, moderate ThrMi in 6.6%, thrombus' extension in 2.6%; no patient presented distal migration or recanalization.

CONCLUSION :

IV thrombolysis seems to promote ThrMi, present in 36.4% of patients in tPA-MT group compared to 6.6% of patients in MT group. This study adds more data concerning IV thrombolysis effects on AIS treatment when MT is also involved.

KEYWORDS :

Ischemic stroke, Migration, Thrombus, Thrombectomy, Thrombolysis

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ NadiaNeurosciences
BOREL StéphanieOrthophonie
DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
LEMOINE MaëlPhilosophie
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT RomualdBiologie cellulaire
RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT PhilippeChargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT MarieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH NathalieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ BriceChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE AlainDirecteur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK ClaireChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
MAJZOUB SamuelPraticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères
si j'y manque.*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Cottier, pour avoir accepté de présider le jury et de juger ce travail. Je vous remercie de toujours répondre présent, malgré les nombreuses sollicitations. Merci de votre implication auprès des internes de radiologie, de votre gentillesse et de votre patience. Merci de m'avoir fait confiance, y compris dans mes requêtes parfois inhabituelles. Votre enseignement est précieux, je suis heureuse de pouvoir rejoindre votre équipe prochainement, en espérant être à la hauteur.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Brunereau, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances dans différentes spécialités de radiologie dans votre service de l'hôpital Trousseau, au sein d'une équipe aussi compétente que sympathique.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Patat, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour l'enseignement transmis en échographie, aussi bien sur le plan théorique que pratique, grâce à l'encadrement par des praticiens expérimentés et accessibles. J'espère pouvoir poursuivre la coopération lors de ma pratique future.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Docteur Narata, pour m'avoir fait confiance et m'avoir proposé ce travail passionnant, qui, je l'espère, contribuera à sa modeste façon à approfondir nos connaissances neurologiques et neuroradiologiques. Votre dynamisme, votre caractère passionné et enjoué m'impressionnent beaucoup. Merci pour votre implication pour les internes. Je vous souhaite une belle carrière professionnelle.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Kathleen, tu as été le premier modèle de mon internat, et tu l'es restée. Tu es la preuve qu'on peut être très compétente et très gentille (à l'heure où certains pensent que c'est incompatible !), j'espère un jour être la neuroradiologue que tu es. Merci énormément pour tout le temps consacré à mon travail, la double lecture mais aussi ta relecture attentive, tes conseils. Tu vas beaucoup nous manquer à Tours et je regrette de ne pouvoir être ta collègue directe, mais nous aurons beaucoup d'occasions de nous retrouver.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Docteur Gaudron, pour avoir accepté de juger ce travail. Votre implication en tant que clinicienne neurologue est précieuse. Merci pour votre accessibilité. Je suis heureuse de pouvoir bientôt poursuivre la collaboration clinico-radiologique, et espère que nous coopérerons à d'autres projets de recherche.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A Docteur Magni, pour avoir accepté de juger ce travail. C'est en grande partie grâce à vous et à votre équipe orléanaise que mon envie de faire de la neuroradiologie est née. J'espère être aussi compétente, passionnée, pédagogue, patiente, gentille que vous l'êtes. J'espère aussi que, d'une manière ou d'une autre, nous aurons d'autres occasions de collaborer entre Orléans et Tours.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A tous mes chefs avec qui j'ai pris plaisir à apprendre la radiologie : Frédérique B.L., Jean-Gabriel M., Anne-Gwenn L.B., Julien P., Arnaud G., Arnaud M., Aurore B., Loïc B., Marie B., Nicolas C., Anne D., Antony M., Aymeric S-H., Bénédicte R., Olivier F., Anne V..

A l'équipe de radiologie pédiatrique du Dr Abimelech : Xiao Xin Y., Claudine H.. Martine : merci pour votre dynamisme et votre caractère passionné, enjoué et dévoué, je suis heureuse d'avoir fait votre rencontre.

A l'équipe de neuroradiologie du Dr Magni: Claire F., Céline D., Noëlle C., Philippe A., à l'équipe du Dr G. Debillon.

A l'équipe de neuroradiologie du Pr Dormont: Alicia V., Anne B., Morgan O., Nadya P., Stéphanie T., Samia B., Delphine L..

A l'équipe des urgences de Chartres.

A Docteur Aymeric Amelot, merci pour les statistiques et ta disponibilité. Chassé croisé Tours/Babinski.

A toutes les équipes de manipulatrices et manipulateurs radiologiques avec qui j'ai pris plaisir à travailler, dans la bonne humeur, avec qui j'ai beaucoup appris et qui savent toujours bien accueillir et aiguiller les internes souvent perdus à leur arrivée dans un nouveau service.

Les copains d'abord

C'était les années guitare...

Annabelle, de star canard à scout toujours, de BBL à Clean Tone, de Bangkok à Tel Aviv, du CVL au style 7ème, tu m'impressionneras toujours par tes capacités d'adaptation et à rebondir. Tant de choses à dire, qu'il faudrait une thèse entière pour les écrire. Le chemin paraît sinueux, mais je suis sûre qu'il te mènera où tu le souhaites... Amie de toujours, amie pour toujours, tu es une sœur pour moi.
Dream of Californication.

Laura, la rue Eblé, le trajet jusqu'à Duruy, les bonbons, les déhanchés sur les pistes de danse de la rue du général Bertrand ou de la place de Breteuil... et puis la grande aventure des études de médecine. Ta douceur, gentillesse et générosité sont de précieuses qualités. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à Xavier et toi.
Yakalélo yakalélo !!

Alice, depuis la 6^{ème}, ça en fait du chemin !! C'est sans doute un peu grâce à toi que je suis devenue médecin, les sous-colles de P1 pour un binôme de choc. Se soutenir, se motiver... puis décompresser en Italie et en Suède!! Tu es la plus philosophe de mes amies, ta grande intelligence et ta sensibilité m'ont été d'une grande aide à plusieurs reprises. Je sais que tu es là. Malgré ton exil rive droite, la vie avec Lolo, ta brillante carrière, on maintient le cap !
Ma quanto bello andare in giro... E una vespa special che, ti toglie i problemi

On ira tous au paradis

Aux cocos, un décalage et un côté intello toujours assumés, beaucoup d'humour et de gentillesse, même si nous sommes tous un peu éparpillés, je sais que je peux toujours compter sur vous pour les moments importants. En attendant de fêter nos 20 ans, je vous souhaite beaucoup de soirées jeux de société et de restos indiens.

Bok, on a cru que tu serais l'éternel étudiant de la bande, mais on est heureux de te savoir enseignant. Dans tous les cas, tu resteras le sultan.
Dans le château de Laze...

Gabrielle, depuis la seconde, nous sommes passées par des phases variées, mais toutes constructives. Tu es une bonne vivante, tu sais bien t'entourer, toujours ouverte et curieuse. Nos fous-rires de l'escapade italienne resteront un souvenir unique. Psychiatre et radiologue : qui sait, nous serons un jour amenées à collaborer ?!
Embrasse moi dessus bord, viens mon ange, retracer le ciel...

Marine, ta douceur, ta gentillesse, ton subtil côté pince sans rire, font de toi une personne précieuse. Tu es toujours très attentionnée et je suis tes conseils de lecture à la lettre. Tu as fait partie des rares fidèles qui ont participé à toutes les éditions de « découvrons la région Centre au fil de ses internats », je t'en suis reconnaissante.
Ils ont les chapeaux ronds, vive les bretons !

Guillaume, ton écriture est aussi petite que ton cœur est grand. Référent films anciens et sportif des cocos, on peut toujours compter sur toi. Il faut impérativement qu'on fasse un week end dans le Limousin avant les 20 ans des cocos !!

Antoine, j'ai arrêté d'espérer te battre au badminton il y a fort longtemps, et Bob était d'accord!
Beni, sultan junior, nous nous accordons sur le bonheur de vivre hors de Paris !
Emilie, une belle rencontre en Italie, te voici désormais à Bercy.
Tiphaine, je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie de famille à London.
Camille, aussi voyageuse, nous nous voyons en pointillés mais c'est toujours un plaisir !

Ami! Il faut faire une pause

Natacha, une pom'pote, un TD de biophysique... et c'est parti pour caillebotter toute la vie! Les soirées farfelues, Saturnin au nouvel an chinois, Pessah à Natanya, la choucroute au houmous, sont venus caillebotter notre solide amitié. Tu es un excellent médecin, perfectionniste, consciencieuse, humaine, patiente, drôle: c'est toi qui as raison, tu caillebottes grave!! Amie solaire et drôle, on ne s'ennuie jamais, ton carnet d'idées de génie commence à être bien rempli, compte sur moi pour te caillebotter dans ce projet ;) Si tu veux monter une antenne des *sardines de poche* à Tours, je suis partante !

J'ai mis de l'or dans mes cheveux, un peu plus de noir sur mes yeux.

Pilou le pillier, heureusement que je peux compter sur toi si j'ai besoin de conseils vestimentaires ;))

A Cavalaire la vie est belle la, la, lala.

Violaine, Violaine Deneuuuuuux ! Erasmix et tes cheveux violets, le vengeur masqué, les toubabs à Saint-Louis du Sénégal, notre vie en péril en Gambie, Berlin, London, NYC avec toi, le Toubkal, Perpignan, Montpellier, Bourges, Tours: on en a vu du pays ! Et maintenant, nous ne sommes plus qu'à une heure de train... avant ta prochaine escapade ! Tu m'as toujours impressionné par ton intelligence, ton esprit très vif et si rapide, nous avons été un bipôle de choc. J'espère que nous resterons toujours aussi proches que nous l'avons été.

On est ensemble

Neesmah, on fonctionne par cycle : se retrouver tous les 5 ans en moyenne : P1 et Epsilon, les sous-colles en D4, dernier stage d'interne en neuroradiologie... qui aurait parié il y a 11 ans ?! La dernière étape nous a rapproché encore un peu plus. Aussi compétente que gentille, tu es une perle rare. Tu es un modèle pour moi, rigueur, efficacité, intelligence, organisation... le tout avec la cool attitude ! Hâte de découvrir la Réunion avec toi !!

Lala lalaaa lila louuuuuu (j'imite Denis en vacation).

Alban, qui aurait cru il y a 6 ans que les deux externes qui comptaient les microcalcifications en sénologie à Necker seraient diplômés à un an d'intervalle à la faculté de Tours? Merci d'avoir été là en D4, un peu de recul et d'autodérision étaient les bienvenus. Merci aussi d'avoir été là pendant l'internat, quelques folles soirées, des conseils de vie avisés, une thèse très réussie et à ton image... et te voilà finalement CCA à la Pitié! J'ai toujours cru en toi.

Camille, la bouffée d'oxygène à la fac de Paris 5 un peu trop conventionnelle ! Erasmix à Bordeaux, la campagne castelroussine, la guinguette de Tours, le Lot et maintenant le Tarn et Garonne : pas besoin d'aller loin pour voyager. J'aime nos conversations; ta manière tranquille et alternative de voir les choses, ta proximité avec la nature, sont autant de choses qui nous rapprochent.

Adeline, parce que célébrer mardi gras en canard, hippie ou Casimir en anatomopathologie à l'hôtel Dieu, ça n'arrive qu'une fois dans sa vie. De Paris à Tours, entrecoupé des chassés croisés orléanais, tu as été ma super externe, ma super pote de l'AIT. Je te souhaite une belle réussite.

Comme nous ce soir, des étoiles plein les yeux...

Aux EEIF, l'école de la vie qui m'a tant apporté, qui m'a construit, cette école où l'on passe, et où on laisse si peu de traces, cette école dont on est toujours surpris de voir comme elle tient debout malgré son éclectisme, ses approximations, son balagan, le peu d'expérience de ses chefs... Le minimum commun semble difficile à atteindre, et pourtant, il faut croire qu'il y a quelque chose au dessus qui fait tenir et avancer le tout...
Comme Abraham en son tourment, fût fidèle au Dieu clément

Marie-wombat, que de souvenirs à compiler, depuis ces quelques années à 100% ensemble, de Duruy aux « ZEI ». Humour décalé, gentillesse, talents de cuisinière, esprit scout, conversations philosophiques du square cambronne, le temps passé avec toi est toujours enrichissant. Notre amitié est solide et précieuse. En tous les cas on forme un bon binôme, on pourra toujours se reconvertir en organisatrices de TSFAM/ salon de thé spécial couronnes et tchatchouka/ plastificatrices professionnelles.
Les oiseaux point, ils ont des plumes point virgule...

Naomi-zibeline, d'abord mon ainée aux EEIF, tu es vite devenue une amie. Avec toi, j'ai accompli un des projets de vie dont je suis le plus fière, être CdC sur le meilleur camp de tous les temps, « So Goult », Claomi Cohen, une équipe de choc. Les responsabilités scout sont loin, mais nos petits moments en tête à tête et nos confidences amusées et amusantes, les soirées mythiques, les quelques escapades ensemble sont des moments que j'apprécie toujours énormément. Je te souhaite une vie très heureuse.
Ma chère gouteliette, tu es plus belle que dans mes rêves...

Laure-luciole, il s'en est passé des choses depuis Titchim... ou pas tant que ça ;) Amitié épistolaire pour commencer, puis ta « montée » à Paris, les TD de médecine où tu étais bien plus assidue que moi. Nos parcours EI en parallèle, jusque le stage dans le Vercors, qui restera un de mes (pires puis) meilleurs souvenirs EEIF, en partie grâce à toi. Tu es une amie très chère. Je suis honorée d'être témoin de ton mariage avec Benjamin. Soirées jeux de société, tea-time, escapades dans le sud ou à Strasbourg: tu pourras toujours compter sur moi.
La, la, laaaaaa....

Hugo-délire, l'ami retrouvé, par hasard sur la terrasse de l'hôpital Ichilov. Tu veux du sucre?

Camille-fourmi, tu as choisi une autre vie. Je respecte ta décision, je sais malgré tout que nos chemins ne s'éloigneront pas. Hâte de retrouver ta petite famille qui s'agrandit.
Koalas, une équipe extra, avec des nanas comme ça vous ne résisterez pas !

Guillaume-panda, tu es une des personnes les plus douces et gentilles que je connaisse. Je te souhaite beaucoup de bonheur et d'épanouissement dans ta vie personnelle et professionnelle.
Car le meilleur GL, c'est Théodor Herzl.

Joanna-tamarin, on se voit en pointillé, mais c'est toujours un plaisir de te retrouver ainsi que ta petite famille.
Pitrouliiiiiiii

Benjamin, celui qui est parti avant tous les autres ;) D'une grande intelligence et érudition, toujours un peu dans l'extrême, ceci te permet de faire les choses à fond. Je suis contente d'avoir, grâce à toi, une fenêtre sur un monde que je connais peu. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Adina.

Jonas, ou la vie rêvée où je n'oserai pas me lancer. *L'intégrale de l'exponentielle de moins x élevé au carré, sur tout l'espace est égale à racine carrée de x.*

Mickaël et Bioben, binômes de formation, c'est loin, mais c'était bien et ça me manque.

T'as voulu voir Vierzon...

A la région Centre Val de Loire, que j'ai pris plaisir à découvrir lors de mon internat. Etre « l'interne errant », tel est notre lot dans cette belle mais vaste région ! Huit déménagements en 5 ans, on apprend à s'adapter !!

Chartres-Treuch: Mon premier souvenir d'interne, cette soirée pluvieuse de novembre 2012, dans ma golf/PSY, je cherche l'internat... ah oui, il fallait suivre le panneau "Psychiatrie". Mémorables soirées raclettes ou crêpes... on était peu, mais on était vaillants!

Ah, qu'est ce qu'on est serrés, au fond de cette boîte.

Bourges- Bourguès: Découvrir par hasard les marais, déambuler dans la belle ville de Jacques Cœur, assister avec les amies à un match de Tango Bourges Basket, et avoir le plaisir de la vie de chatelaine. Odilou, Poulain et MCB: assister au printemps de Bourges: on va y arriver!

Orléans-Old Orleans the Madeleine: Havre de paix. La vie d'interne en petit comité familial, comme il n'en n'existera plus.

Orléans- La Ce-Sour: La vie de campus...en zone industrielle. Château gonflable, barbecues, déguisements en tous genres... de quoi souder les équipes avant d'arriver à Tours !

Tower power : un coup de cœur pour cette ville ligérienne où il fait si bon vivre, à taille humaine, où je vous l'assure, il se passe beaucoup de choses ! Je suis heureuse d'y avoir posé mon baluchon pour y cultiver mon jardin.

Egaré dans la vallée infernale, le héros s'appelle Bob Morane (vive les 3zO)

Paola, je ne remercierai blablacar jamais assez: passagère 5 étoiles pour un trajet, mais surtout pour une belle amitié. Tu es une personne ouverte d'esprit, curieuse, avec beaucoup d'humour et de sensibilité. J'aime te retrouver et discuter avec toi. Ton esprit écolo et féministe m'a ouvert l'esprit sur beaucoup de choses que je ne connaissais pas, je sais que tu as toujours des bonnes idées de sorties et j'aime te suivre les yeux fermés. Je te souhaite beaucoup d'épanouissement personnel, des beaux voyages, des belles rencontres. A nos futurs diners aussi délicieux que chaleureux.

Maëlle, sensible, philosophe, la preuve qu'il n'est jamais trop tard pour rencontrer une amie précieuse. Compagne de DIU, de pull de Noël, de boîte de nuit, de falafel à Jérusalem et future collègue, argument de poids dans mes choix professionnels, tu me montres la voie. Tu es là pour les moments de joie et de tristesse. Mutuellement nous rions à nos si brillantes blagues que personne d'autre ne sait apprécier: "entre minorités, on se comprend!" ;) Je vous souhaite beaucoup de bonheur à Léa, à toi, au bébé, 2018 est une grande année.

Juliette, galères berruyères (autonomisation express, on en serait presque nostalgique!), DIU à Sainte-Anne dont on retiendra le bon restau italien, GIMnatsique, binôme échographique, heures de blablacar entre Tours et Orléans, pour finir à cette nuit mémorable dans un motel nantais... Humour, douceur, gentillesse, c'est une chance de t'avoir eue comme co-interne et amie, une chance de t'avoir bientôt comme collègue. Plein de belles choses pour Antoine et toi.

Le trio de choc Helena, Sylvain, Geoffroy, toujours prêts à faire la fête, une bonne dose d'humour et d'auto-dérision, malgré la distance je compte sur vous pour quelques autres folles soirées !

Helena, tu es le rayon de soleil des internes en radiologie, du bagout, beaucoup d'humour, une grande intelligence émotionnelle font que tu es la collègue idéale. Toujours le mot pour rire, mais aussi très à l'écoute, ce qui est une qualité en radio ;) Séb et toi vous êtes un couple au top, un modèle, je vous souhaite beaucoup de bonheur. J'espère qu'on aura d'autres escapades sur les traces de Stéphane Bern ou à l'incontournable corderie de Rochefort. Et la parenthèse collocation était la cerise sur le gâteau, pour se rapprocher encore un peu plus.

Sylvain, tu nous as tous impressionnés avec ton parisianisme en début d'internat... et tu as su très bien t'adapter à la vie de province malgré tout... On a presque cru que tu ne retournerais pas à Paris, cher voisin ;) A nos séances de badminton, aux grandes conversations parfois révoltées, aux soirées orléanaises et ton petit pas de danse si caractéristique (avec la main en l'air), aux bières en bords de Loire... ou de Seine! Toujours curieux, des questions auxquelles les chefs ne peuvent pas toujours répondre, un savoir livresque, je te souhaite beaucoup de réussite professionnelle, et beaucoup de bonheur avec la super super Marine.

Geoffroy, je ne pensais pas qu'un homme pouvait être aussi bavard ! A Sylvain et toi, il faut confier toute information dont on veut qu'elle se propage rapidement. Tu resteras pour moi le mégaaaaarouuuuuux du premier semestre à Chartres. Super papa qui sait se rendre disponible malgré tout, je te souhaite à toi et ta petite famille santé et bonheur.

Adèle, la relève de l'imagerie fœtale est assurée ;) Tu es à la fois très douce et très décidée. La sportive de la promo, tu m'impressionnes par ta motivation, toujours prête pour un jogging ! C'est toujours un plaisir de passer du temps avec Benjamin et toi.

Mathieu, cointerne dès le début, le papa de la promo, logisticien à l'internat de Chartres, découverte de la neuroradiologie ensemble... Ton sérieux, ta gentillesse, tes compétences sont appréciés de tous, Rennes a de la chance! Beaucoup de belles choses pour Aurélie et toi.

Rose, modèle décalé, une belle rencontre à la Madeleine, la plus voyageuse des radiologues !

Mes cointernes : Sophie, Thibaut, Anne-Charlotte, Antoine, Zaki, Basile, Kévin et l'ensemble des internes de radiologie à Tours.

A mes cointernes parisiennes : Neesmah, Lucie, Marie, Vanessa qui m'ont aidé à surmonter le retour à Paris un peu ardu, avec leur bonne humeur et leur sourire.

L'AITeam: Victoire, Kanav, Julien, Benjamin, Adeline, Emmanuelle, Aline (flamingo !), les Sophies, Yanis, Nicolas, Anne-Laure, Jeremy, Elodie... Les copains, avec vous j'ai vécu parmi les plus belles soirées de ma vie, et la revue des patrons en a été le point d'orgue !

Bravo pour votre investissement sans limite, votre soif de justice et de faire avancer les choses, quitte à sacrifier de nombreuses heures de sommeil et beaucoup de votre temps libre. Tout a commencé pour moi avec une grève, et l'envie de m'investir dans l'associatif qui me démangeait. Je suis heureuse d'avoir pu participer un peu, à mon niveau, heureuse aussi de voir comment la mayonnaise a fini par prendre pour les désormais mythiques soirées à l'internat de Bretonneau! Il y a 4 ans il n'y avait rien, aujourd'hui, il est difficile pour les internes de région Centre-Val de Loire de s'imaginer sans l'AIT.

Héloïse, qui l'eut cru, des EEIFs à l'internat de radiologie à Tours, en passant par Paris 5! From TLV to TLV, heureuse d'être à présent ta collègue.

Clémence, il n'est jamais trop tard pour faire de supers rencontres. Toujours quelque chose à se raconter de nos vies qui aspirent à un peu de stabilité... Tu as le cœur sur la main, tu es très attachée aux traditions. Tu forces le respect par ton investissement dans ton travail auprès des enfants, sans compter tes heures. J'espère que tu vas rester à Tours le plus longtemps possible! A cette soirée inoubliable... "On rentre pas tard!!!"

Je suis une licorne avec des pouvoirs magiques

Samirah, princesse Keita Banks, ta vivacité d'esprit, ton énergie, ton courage, ta détermination, ton humour m'impressionnent beaucoup. Je suis sûre que ton long voyage te mènera à la destination de tes rêves. Merci d'avoir été là pour Shalom, merci d'avoir été là au bon moment pour moi, je suis là pour toi. Tu es la reine de la Hallah et de la tchatchouka... bientôt tu sauras cuisiner à merveille le tiéboudien et le mafé revisité à la sauce séfarade.

וירושלים יון צארץ, בארצנו חופשי עם להיות

A Menouha et Isaac, ainsi que la communauté de Tours qui ont su nous accueillir dans un cadre chaleureux et convivial, une deuxième famille.

I'll be there for you...

Alors je ne veux pas créer de polémique en décernant la palme de la meilleure colloc... vous avez toutes été géniales ! La collocation, c'est une des plus belles choses qui me soit arrivé durant l'internat, et c'est grâce à vous. Si ça ne tenait qu'à moi, j'aurais signé pour 10 ans ! ;)

Il n'y avait pas plus belle et exotique manière de finir qu'avec un dégât des eaux nommé Niagara. On avait un super concept de télé-réalité: la colloc Koh-Lanta/ nuit polaire.

Merci les filles d'avoir été les tatas les plus géniales que pouvait espérer le plus féroce de tous les fauves.

Odile/ Odilouuuu, mention spéciale pour l'amie du tout début, les bébés internes de Treuch sont devenues grandes ! Des soirées chartraines qu'on ne racontera pas, se pleurer dans les bras en quittant Bourguès... et se retrouver pour les plus géniales années de notre vie à Tours !! Oui, je pourrais faire un paragraphe sur ta gourmandise, tes conseils sur les meilleurs brunchs de Tours, Paris ou Séoul... mais j'insisterai sur ta grande grande générosité, ton humour, ton dynamisme, ta fidélité en amitié, ta curiosité, ton caractère bien trempé. Tu m'as inspiré pour cette année de pause, je t'ai vue heureuse en étant libre, je ne regrette rien ! Et à présent qu'on ne vit plus sous le même toit, il est temps de me joindre à toi pour une petite escapade dont toi seule a le secret !!
Tick Tick Boom !

Pauline/ Poulain, mon âme sœur du rangement, toi seule peux me comprendre et je suis heureuse d'avoir trouvé une adversaire à ma hauteur. Ta rigueur professionnelle et ton perfectionnisme m'impressionneront toujours, tu as bien mérité cette année de master pour souffler un peu et t'aider à choisir quelle direction prendre. Bourguès, la Source puis deux saisons de collocation, ça crée des liens. J'aime ton humour et ta vision du monde décalés, avec toi je peux parler d'écologie, d'alimentation bio, de notre passion commune pour les olives, de randonnée, de soupe of ze day. Merci d'être si douce avec Shalom Cohen le chat le plus gentil et le plus doux qui s'appelle Shalom et qui habite au 120 rue François Richer.

Winter is coming...

Marie-Charlotte/MCB, une étoile, une rock star, une alimentation fascinante, qui demande une compréhension subtile que seule la collocation permet d'approfondir. Tes expressions mythiques, tout affectivement originales sont ta marque de fabrique. Tu es unique, un concept à toi toute seule, d'une grande gentillesse, tu es toujours prête à rendre service. Les débuts de la colloc, c'est avec toi, aménager la terrasse, y déguster des bons diners, assister en direct à des matchs de rugby... Te voici maintenant dans la ville de nos débuts, en attendant d'aller (peut-être ?) à Saumur! J'espère qu'un jour, les intraveineuses de Coca-Cola seront possibles.

Our whole universe was in a hot dense state...

Marie-Angel, toi aussi tu es un concept ! Première co-interne, j'ai découvert le monde des geeks et redécouvert Disneyland grâce à toi. Ta douceur et ta gentillesse sont proportionnelles à ta longueur de cheveux. Plein de belles choses à Epernon avec Jojo !!

Matteo, tu as eu l'honneur d'être le seul représentant de la gent masculine dans cette collocation. Tu as été une crème avec nous ! Ton parcours et ta motivation sont impressionnants, je vous souhaite tout le bonheur et la réussite possibles en Normandie avec Noëlla.

Habibi Tel Aviv

A Tel Aviv, d'où j'ai conclu et envoyé ma thèse, au soleil, lorsque la France était sous la neige. A Tel Aviv et Israël, où j'ai vécu parmi les plus beaux moments de ma vie... et ce n'est pas fini.

Marionoush, la plus israélienne des françaises, la survivante de la promo! Ta curiosité, ton ouverture d'esprit, ta sagesse sont d'une grande inspiration ! C'est toi qui m'as fait découvrir le kafé tourki, l'arak eshkoliot, le soumsoum et j'espère qu'un jour je parlerai hébreu aussi bien que toi... Je te souhaite beaucoup de réussite en Israël... ou ailleurs ;)

רק ישראלב

Orelloush, tu es la seule avec qui je peux manger de la glace au nutella entre deux cookies sans complexe, alliée de poids dans la faune exaspérante du 114 Allenby, on a prolongé le plaisir place de Breteuil ;) Tu es l'étoile de Jéricho, l'étoile de Notre-Dame, je te souhaite une carrière à la hauteur de ton talent, de ta sensibilité et des émotions que tu sais nous transmettre en chantant.

אהי רק וצהר ודרקל

Aurélioush, l'oulpan ani gara bé tel aviv, les connexions de Paris, Tel Aviv à Tours, en passant par Nice et la Baule. Toujours le peps, toujours le petit mot drôle et parfois un peu cynique. Je nous promets d'autres grandes randonnées en sac à main et jolies jupes, des moments spirituels toi en Minnie, moi en canard, des bonnes limonades au café de la mer...

Johannoush, l'amie la plus douée pour raconter les histoires (et surtout ne pas les finir !), d'Istanbul à Beyrouth, de Tel Aviv à Athènes, de Eilat à Bethléem, de Nice à Paris : on en a encore des aventures à partager !! Alliée indispensable pour sortir en boîte de nuit et ne pas trop se faire embêter, tu me fais rire, tu es un rayon de soleil, un peu naïve, beaucoup de rigolades, je suis sûre que tu es une boss au top chez Carita-Nizza la bella.
Elle a les yeux revolvers, elle a le regard qui tue

Charloush, avoir le courage de laisser les grandes boîtes de pub et le costard pour la guitare, la veste en jean, et le potager toulousain. Tranquillité légendaire, mais un côté déjanté qui nous permet de fêter Pourim toi en danseuse de charleston, moi en panda.

Monaco, Danse, Laissez parler les fous... je ne sais pas laquelle je préfère

JBoush, on se rencontre dans le désert, et on finit par se voir dans les bars parisiens... ou bien déguisés en bédouins ! Grande intelligence, grande finesse, beaucoup d'humour : tu as tous les ingrédients pour continuer de peaufiner tes mythiques techniques de drague, ou comment dire « eyfo ashérouitim » langoureusement...
Yabidabida yabidabidou I just wanna be a disco boy...

Alphabet.

On n'choisit pas ses parents...

A mon père, les actes, pas les paroles. Parfois insaisissable, je sais que tu es toujours là pour les moments importants. Etre proches, ça ne se mesure pas en kilomètres. De toi j'ai hérité un humour... que tout le monde comprend pas. Tu m'as transmis ton amour pour le travail, le professionnalisme, le tout en affichant une sérénité maximale.

In un mondo che non ci vuole più, il mio canto libero, sei tu

A ma mère, merci d'être un exemple pour moi. Tu as toujours su mener ta vie, être sur tous les fronts, d'ailleurs, on finit par prendre un peu trop l'habitude de se reposer sur toi. Merci de m'avoir encouragée, d'être mon fan club, d'aimer tes chatons comme tu le fais. Moi qui n'assumais pas de faire « comme ma mère », je ne regrette pas du tout d'être radiologue et de pouvoir aller ensemble aux JFR ou au RSNA.

Take a walk on the wild side.

A grand-mère Sylvette, femme courageuse et douce, d'une extrême gentillesse.

A Victor, dont j'aurais aimé hériter du talents pour les langues.

A Lionel, un sacré numéro.

Je regrette de ne pas vous avoir connus plus longtemps.

A Doll, merci à Jaco et toi de nous avoir élevés comme des parents. Pérignon, Neuilly-sur-Eure, Juan-les-Pins, Saint-Tropez, tant de souvenirs partagés, tant d'attentions, de temps consacré, d'amour prodigué. Tu m'as toujours encouragé dans mes initiatives, tu m'as donné le courage nécessaire et la confiance grâce à tes « certificats ». J'espère faire perdurer les traditions que tu as pris le temps et l'énergie de nous transmettre, grâce aux grandes fêtes familiales et aux bonnes recettes. De nature généreuse mais aussi exigeante, je ne suis pas sûre d'être un jour à la hauteur de tes attentes capillaires...

A mes cousins Sarah, Charles, Gabrielle et Victoire, à ma tante Sophie.

A Claudia, pétillante, marrante, artiste très douée, que de bons moments passés à Paris puis Tel Aviv! Tu es très généreuse, attentionnée, tu as pris la relève de Claudine et elle doit être fière de toi. Tu es mon binôme de cuisine préféré. Je te souhaite beaucoup de réussite, tu as beaucoup de talent et je te souhaite de prendre le temps de pouvoir l'exprimer autant que tu pourras.

A Sarah, sensible, rêveuse, une bonne dose d'humour aussi. J'espère qu'un jour, j'arriverai à m'habiller aussi bien que toi ;) Je te souhaite tout le bonheur et l'équilibre que tu mérites.

A Chantal, toujours prête à rire, bonne vivante, solaire, enjouée, tu es une tante très attentionnée. Tu sais toujours rebondir, je te souhaite beaucoup de bonheur.

A Roger et Alain.

A Marc, le patriarche dont le charisme est difficile à surpasser, et Claudine, grand-mère juive par excellence, les recettes sont inimitables, mais on essaiera de faire aussi bien. Vous nous manquez beaucoup.

Daï daïenou, daï daïenou, daïenou daïenou

A Paulette, ta gentillesse, ta générosité, ton affection pour les gens qui t'entourent son hors du commun. Tu as été comme une grand-mère pour nous. A Maisons-Alfort, lors d'escapades à la Villette, puis à Nice, nous avons beaucoup de souvenirs avec toi. Toujours un mot gentil, rassurant et réconfortant, tu sais nous porter vers le haut. Je te souhaite de garder cette belle énergie le plus longtemps possible.

A Doud, et oui! Tu resteras toujours le petit frère!! Très proches et à la fois très différents, notre fraternité restera toujours inscrite sur nos visages. Je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprends, de choisir une voie qui te convient, quitte à prendre le temps de la choisir. Ta sensibilité et ta différence sont des forces qu'il faut apprendre à assumer, mais qui te feront aller loin. Dans tous les cas, je te prédis une renommée internationale grâce à la shouldothérapie.

Tout a commencé là-bas dans la ville qu'on appelle Maisons-Alfort

A Alice, ma soeur, "ma soeur!!", toujours plus proches avec les années malgré les kilomètres qui nous séparent, nos petites escapades en Suède, dans le Queyras, à Juanos-les-pinos sont précieuses. Ton instinct, ta finesse, ta sensibilité, ta capacité à rebondir sont autant de qualités qui font ta force. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites. Tu sais que je serai toujours là si tu as besoin d'un bon coiffeur, mademoiselle Shalimar/ Chanel n°5. *Ma préférence à moi.*

Shalom, miaou, miaouuuu, rrrrr, miaou, mouaou?

מיאווייווייווייווי

Je dédie ma thèse à mon grand père Jaco-Le Costo- Sonigo.

Allons enfants...

Table des matières

RÉSUMÉ	4
SERMENT D'HIPPOCRATE	11
REMERCIEMENTS	13
ABREVIATIONS	26
RAPPELS sur l'AVC AIGU	27
Comprendre l'AVC.....	27
Diagnostiquer l'AVC	29
Traiter l'AVC ischémique	33
INTRODUCTION	44
MANUSCRIT ORIGINAL	45
INTRODUCTION	45
MATERIAL and METHODS	46
<i>First step: AIS diagnosis and thrombus' analysis on MRI</i>	49
<i>Second step: TD-MRI and TD-DSA measurements, ΔTD calculation</i>	49
RESULTS	52
Primary outcome measures.....	54
Secondary outcomes measures.....	57
DISCUSSION	64
CONCLUSION	67
REFERENCES	68
ANNEXES	70

ABREVIATIONS

Français	Anglais (USA)
ACM : Artère Cérébrale Moyenne →	MCA : Middle Cerebral Artery
AVC : Accident Vasculaire Cérébral →	AIS : Acute Ischemic Stroke
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique →	MRI : Magnetic Resonance Imaging
MigT : Migration du Thrombus →	ThrMi : Thrombus Migration
TM : Thrombectomie Mécanique →	MT : Mechanical Thrombectomy

AIC : Accident Ischémique Constitué

AVCi : Accident Vasculaire Cérébral ischémique

ARM : Angiographie par Résonance Magnétique

DSA : Digital Substracted Angiography

t-PA : tissue-type plasminogen activator

TD : Thrombus Distance

TIA : Thrombolyse Intra-artérielle

TIV : Thrombolyse Intraveineuse

Scores :

CBS : Clot Burden Score

NIHSS : National Institute of Health Stroke Score

mRS : modified Rankin Scale

TICI : Thrombolysis In Cerebral Infarction

AVC AIGU : un enjeu de santé publique, un challenge diagnostique et thérapeutique

COMPRENDRE L'AVC¹

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal, suite à une atteinte des vaisseaux cérébraux. C'est une pathologie fréquente et potentiellement grave, qui constitue une urgence médicale, et parfois chirurgicale.

L'AVC, un enjeu de santé publique:

En France, les AVC affectent **entre 150 000 et 180 000 nouveaux patients par an**, dont environ un quart de récurrence. Au total, cela concerne 800 000 personnes. Il n'existe pas de réduction de la prévalence ou de l'incidence, en raison d'une population vieillissante et d'une augmentation des chiffres chez les personnes jeunes. Les AVC représentent:

- La **2ème cause de mortalité** en France après les maladies cardiovasculaires et la **1ère cause chez la femme**. Le cancer est la première cause de décès prématuré avant 65ans.
- La **1ère cause de handicap** acquis.
- La **2ème cause de démence** après la maladie d'Alzheimer.

Les AVC regroupent l'ensemble des pathologies vasculaires cérébrales d'origine artérielle ou veineuse ¹:

- **80% sont des ischémies** cérébrales artérielles, transitoires (AIT: accident ischémique transitoire), ou constituées (AIC: accident ischémique constitué).
- **15% d'hémorragies intraparenchymateuses**.
- **5% d'hémorragies sous arachnoïdiennes** non traumatiques.
- Thromboses veineuses cérébrales (rares, environ 1%).

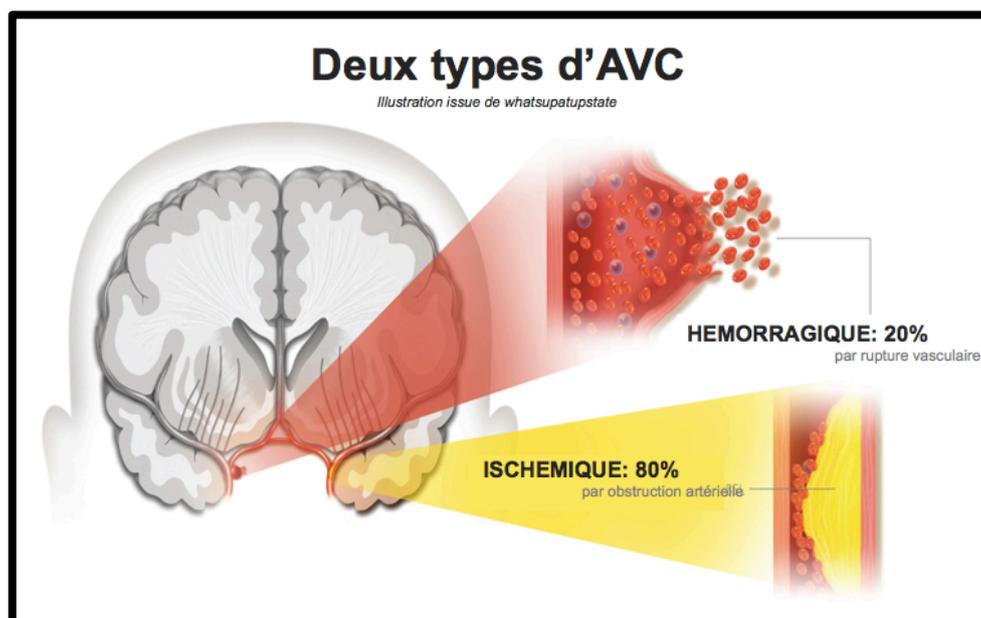


Illustration whatsupatupstate¹

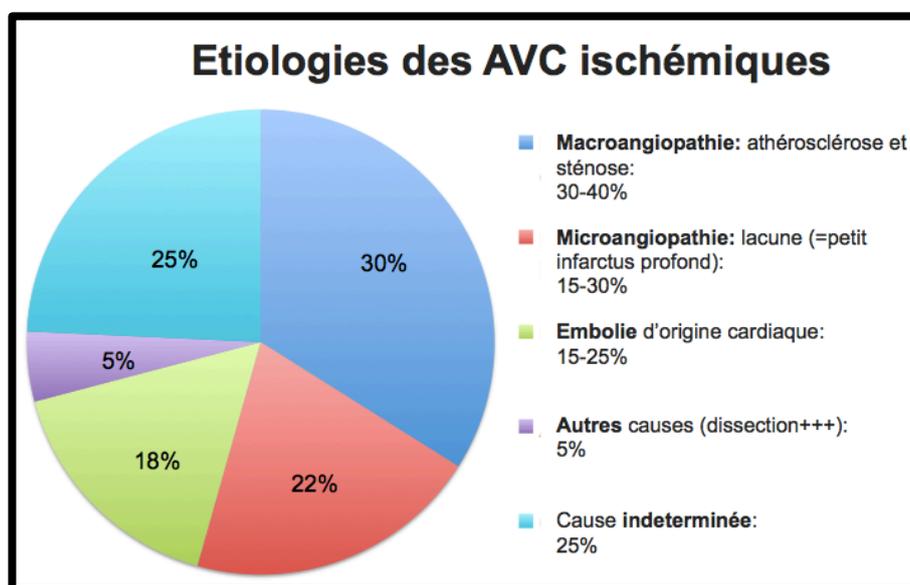
AVC ischémiques (AVCi), mécanismes et étiologies:

L'ischémie cérébrale peut être la conséquence de deux mécanismes différents:

- thrombotique (40%) ou thromboembolique (15-25%), responsable d'une occlusion artérielle.
- hémodynamique (rare), en raison de la chute de la perfusion cérébrale, sans occlusion, suite à l'effondrement de la pression artérielle. La pression artérielle peut diminuer localement (sténose ou dissection d'une artère à destinée cérébrale), ou de manière systémique suite à un arrêt cardiaque.

Les étiologies des AVCi se répartissent ainsi ¹:

- **30-40% d'athérosclérose, par macroangiopathie:** l'ischémie est due à une thrombose au niveau de la plaque d'athérome, ou bien due à des emboles produits par une plaque située en amont. La localisation la plus fréquente des plaques d'athérome est à la bifurcation carotidienne (atteinte de l'artère carotide commune distale et des 2 premiers centimètres de l'artère carotide interne). Les autres localisations fréquentes sont le siphon carotidien et la portion proximale des artères cérébrales moyenne et antérieure.
- **15-30% de lacune, par microangiopathie:** infarctus de petite taille (<15 mm), typiquement dans les noyaux gris centraux et les thalami. Les infarctus lacunaires sont souvent multiples, ils sont dus à des lésions d'origine embolique, athéromateuse ou thrombotique dans les artérioles distales comprenant les artères lenticulo-striées et thalamo-perforantes. Les autres localisations fréquentes sont la capsule interne, la corona radiata et le pont.
- **15-25% d'embolie d'origine cardiaque.** Les facteurs de risques comprennent la fibrillation atriale (de loin la plus fréquente, à hauteur de 50%) ou le flutter, l'infarctus du myocarde, l'anévrisme ventriculaire, la cardiomyopathie, les valvulopathies.
- **5% d'autres causes,** parmi lesquelles la dissection artérielle.
- 25% de cause indéterminée.



POINT CLE- COMPRENDRE L'AVC

- Les AVC touchent entre 150000 et 180000 personnes par an en France. C'est la première cause de handicap acquis, 2^{ème} cause de mortalité et de démence.
- **Types :** 80% des AVC sont ischémiques (AVCi), 20% sont hémorragiques
- **Etiologies** des AVCi: athérosclérose (≈30%) > lacunes (≈25%)>causes indéterminées (≈25%)> embolie d'origine cardiaque (≈20%)> autres causes (dissection) (≈5%)

DIAGNOSTIC de L'AVC¹

Diagnostic clinique de l'AVC, "Time is brain"²

Savoir évoquer le diagnostic d'AVC le plus précocement possible est primordial. En effet, **le pronostic dépend de la rapidité du diagnostic puis de la prise en charge** à la phase aiguë, ainsi que de la qualité de la prévention primaire et secondaire.

On doit évoquer un AVC devant:

- un **déficit neurologique**: on ne prend en compte que les pertes de fonction, une manifestation productive (douleur, clonies, phosphènes...) doit faire remettre en cause le diagnostic.
- **focal**: les symptômes présentés sont corrélés au territoire vasculaire atteint (cf. tableau)
- **d'apparition brutale**: généralement, il n'y a pas de prodrome et les symptômes sont d'emblée maximaux. Parfois, on retrouve une fluctuation initiale, une aggravation rapide sur quelques minutes ou encore une symptomatologie en paliers d'aggravation successive.

Tableau: Principales manifestations cliniques des AVC ischémiques en fonction des territoires artériels (d'après le Collège des Enseignants de Neurologie¹)

Circulation antérieure	Artère ophtalmique	Cécité monoculaire
	Artère cérébrale antérieure	Déficit moteur à prédominance crurale Syndrome frontal
	Artère cérébrale moyenne superficielle	Déficit moteur à prédominance brachiofaciale Aphasie ou hémiparésie
	Artère cérébrale moyenne profonde	Hémiplégie proportionnelle
Circulation postérieure	Artère cérébrale postérieure	Hémianopsie latérale homonyme Hémianesthésie
	Territoire vertébrobasilaire	Syndrome alterne (ex: Wallenberg) Syndrome cérébelleux Infarctus médullaire cervical

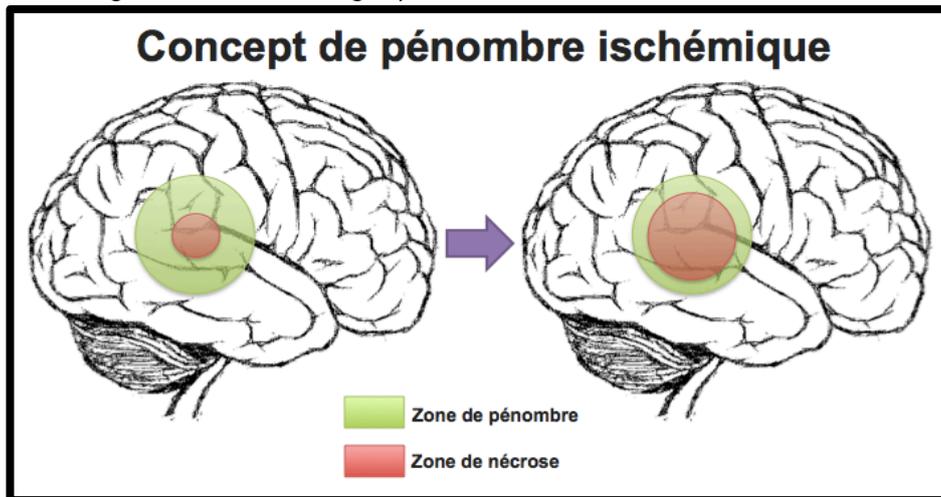
Evaluation clinique :

Le score clinique NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)³, permet d'évaluer la gravité des patients ayant un accident ischémique cérébral en phase aiguë (cf. document en annexe). Le score clinique mRS (modified Rankin Scale)⁴ permet de quantifier le degré de handicap et de dépendance dans la vie quotidienne. Généralement, il est établi à la sortie d'hospitalisation après un AVC, puis à la consultation de suivi à 3 mois, et dans le suivi à long terme. Les scores NIHSS et mRS sont communément utilisés pour évaluer les patients dans les études sur les AVC.

Concept de pénombre ischémique :

L'ischémie cérébrale est le résultat d'une baisse significative du flux sanguin dans un territoire vasculaire donné ou dans l'ensemble du cerveau. L'AVCi évolue en plusieurs stades, de l'ischémie à l'infarctus constitué. Dans la situation la plus fréquente, il y a un noyau central fortement ischémique, nécrosé, et une zone de "pénombre" périphérique, avec une ischémie moins marquée (souvent lors de l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM)). Le noyau central est généralement endommagé de manière irréversible, à moins que la reperfusion cérébrale ne soit très rapidement rétablie; en parallèle, les cellules au sein de la zone de pénombre peuvent rester viables pendant plusieurs heures, mais toujours à risque d'infarctus constitué au fur et à mesure que le temps avance. Les thérapeutiques des AIC visent à sauver les cellules au sein des zones de pénombre.

Evolution de la zone de l'ischémie cérébrale en l'absence de recanalisation (d'après le Collège des Enseignants de Neurologie¹)



AVC, approche radiologique

Les symptômes ne permettent pas de présager du caractère ischémique ou hémorragique de l'AVC. L'imagerie cérébrale est indispensable, à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique. En France, l'IRM est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'AVC, un scanner sera réalisé en cas de contre-indication ou de non accessibilité.

L'IRM :

Le protocole d'urgence de l'IRM comporte 4 séquences indispensables:

- **Diffusion Weighted Imaging (DWI):** cette séquence de diffusion est très sensible pour visualiser l'infarctus cérébral constitué, dès les premières minutes de l'AVC; elle est basée sur l'analyse de la diffusion des molécules d'eau dans le parenchyme cérébral. Dans le parenchyme sain, les protons des molécules d'eau sont mobiles et entraînent une diminution du signal ; dans le parenchyme ischémié, les protons sont immobiles et n'entraînent pas de modification du signal isointense sur la séquence de diffusion. Le coefficient d'atténuation de la diffusion (ADC, attenuated diffusion coefficient) est diminué en cas d'ischémie, il est représenté en hyposignal sur les cartographies, relativement au parenchyme sain.
- **T2/ FLAIR T2:** cette séquence est utile pour dater l'ischémie. En effet, elle entraîne un hypersignal dans le parenchyme ischémié généralement 3 heures après le début de l'occlusion artérielle. Ainsi, elle permet classiquement de différencier les AVC suraigus (<3 heures) des AVC aigus (>3 heures) lorsque le début des symptômes n'est pas connu. *Time is brain... and MRI is the clock!* C'est aussi un outil qui aide à la décision thérapeutique. Néanmoins, cette barrière des 3 heures est très théorique car d'autres facteurs interviennent dans la visualisation de l'œdème vasogénique sur la séquence pondérée T2 FLAIR comme la collatéralité. D'autres anomalies sont visibles sur la séquence FLAIR, comme le ralentissement vasculaire témoignant de la sollicitation du réseau collatéral, la leucopathie d'origine vasculaire, ou les séquelles d'AVC, permettant de faire un bilan plus global du terrain du patient.
- **T2* ou Susceptibility Weighted Imaging (SWI):** les éléments ferromagnétiques (contenus dans les hématies) apparaissent en hyposignal. Ainsi deux types d'anomalies sont visualisées: les hémorragies intracérébrales (intra ou extra-parenchymateuses) en cas d'AVC hémorragique, ou le thrombus au sein de l'artère occluse en cas d'AVC ischémique. La séquence SWI est plus sensible, mais présente donc plus de faux positifs, en particulier pour les radiologues peu expérimentés.
- **Time Of Flight (TOF):** basée sur le marquage des molécules d'eau, elle permet de visualiser le flux au sein du polygone artériel intracrânien ("polygone de Willis"), sans

injection de produit de contraste. En temps normal, le sang artériel est visible en hypersignal, en cas d'occlusion on observe une interruption ou un ralentissement du flux dans l'artère pathologique.

D'autres séquences peuvent s'avérer utiles en complément:

- **Perfusion:** elle nécessite l'injection de produit de contraste et consiste en des acquisitions répétées et rapprochées sur moins d'une minute afin de fournir des informations sur le flux sanguin cérébral, le volume sanguin cérébral, le temps de transit du produit de contraste jusqu'au parenchyme. Cette séquence est utile pour distinguer la pénombre (zone hypoperfusée sans anomalie sur la séquence de diffusion, le flux sanguin est présent mais ralenti) de la nécrose (parenchyme détruit en hypersignal diffusion, le flux sanguin cérébral est absent ou très faible). On obtient ainsi des cartographies de "mismatch" diffusion/ perfusion permettant de distinguer le parenchyme pouvant profiter d'une recanalisation artérielle du parenchyme déjà nécrosé. La séquence de perfusion est utile pour la prise de décision thérapeutique, par exemple lorsque la clinique contraste avec les anomalies de diffusion en IRM.
- **Angio-IRM des Troncs Supra-Aortiques (ARM-TSA) avec injection de gadolinium:** Après injection de produit de contraste, l'acquisition au temps artériel (acquisition des images de l'ordre de 2 minutes) aboutit à une cartographie des troncs supra-aortiques. L'ARM-TSA permet de confirmer et de localiser plus précisément l'occlusion que la séquence TOF (en s'affranchissant des artéfacts de flux), de détailler la configuration de la crosse aortique, l'aspect du bulbe et de l'ensemble du réseau artériel, éventuellement en vue d'un geste endovasculaire, pour anticiper les difficultés sur la voie d'abord jusqu'à l'artère occluse. Actuellement, l'ARM-TSA n'est pas toujours réalisée; dans certains centres, elle l'est presque systématiquement pour les personnes de plus de 80 ans chez qui on envisage un geste endovasculaire.
- **Arterial Spin Labelling (ASL):** la séquence permet la quantification absolue du débit sanguin cérébral par marquage des noyaux d'hydrogène du sang artériel par des impulsions radiofréquences. Elle ne nécessite pas l'injection de produit de contraste et l'acquisition dure autour de 4 minutes. La perfusion ASL est utile en cas de doute diagnostique (AVC vs période post-critique, aura migraineuse), en cas de mismatch clinique/ diffusion, en cas de contre-indication à l'injection de gadolinium pour remplacer la séquence de perfusion injectée classique.

Le scanner :

Le scanner est moins informatif. **Il permet surtout d'éliminer une hémorragie intracérébrale** (sous la forme d'une hyperdensité spontanée), ou de rechercher un éventuel diagnostic différentiel. En cas d'infarctus cérébral, le scanner peut être normal, ou présenter des signes précoces d'ischémie:

- Hyperdensité intra-artérielle (correspondant au thrombus, en raison de l'agrégation d'hématies hyperdenses).
- Dédifférenciation entre la substance blanche et la substance grise, entre les noyaux gris centraux et les capsules interne et externe.
- Effacement des sillons corticaux en raison de l'oedème cytotoxique.
- Après 6 heures, l'infarctus cérébral est constitué, l'hypodensité s'accroît et s'étend à l'ensemble du territoire artériel infarci.
- Après plusieurs mois, l'infarctus entraîne une destruction du parenchyme cérébral, parfois cavitaire (lacune, cavité porencéphalique), avec une atrophie séquellaire.

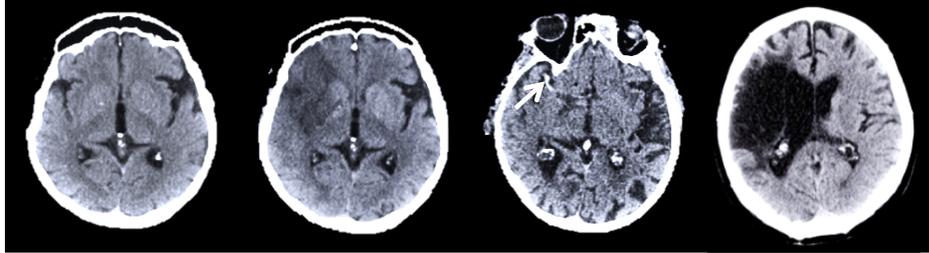
POINT CLE- DIAGNOSTIC DE L'AVC

- L'AVC est un déficit neurologique brutal focal. Le pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge : « **Time is brain** ».
- Le **score NIHSS** évalue la sévérité au moment du diagnostic, le **score mRS** évalue le handicap et la dépendance lors du suivi.
- L'objectif du traitement est de **préserver la zone de pénombre**: hypoperfusée sans nécrose constituée.
- **L'IRM est l'outil de choix** pour le diagnostic. La séquence diffusion confirme l'ischémie, la séquence FLAIR aide à dater l'AVC, la séquence T2* (ou SWI) détecte le thrombus, la séquence TOF aide à localiser l'occlusion.

IMAGERIE des AVC

SCANNER

AVC ischémique



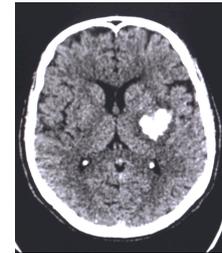
Normal

Dédifférenciation et hypodensité

Trop belle artère cérébrale moyenne

Séquelle porencéphalique

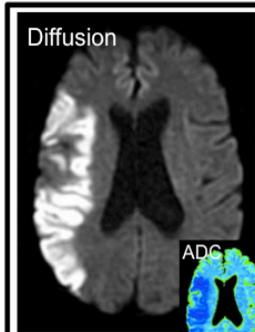
AVC hémorragique



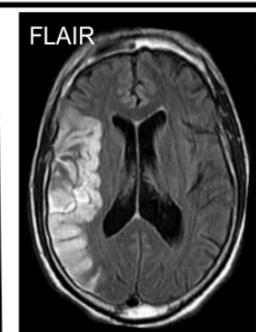
Hyperdensité spontanée

IRM

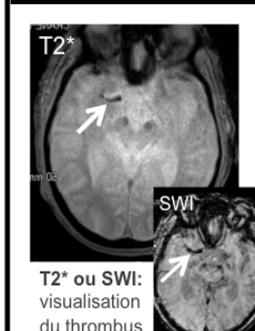
Séquences indispensables



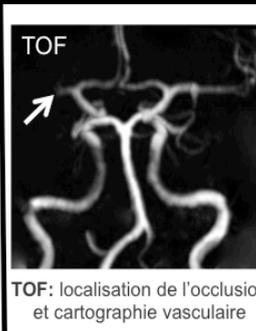
Diffusion et ADC: diagnostic de l'ischémie



FLAIR: datation de l'AVC subaigu (positif > 3h environ)

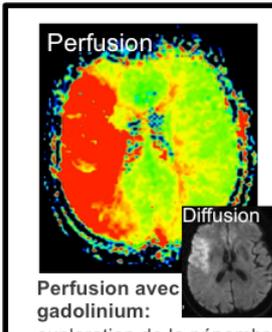


T2* ou SWI: visualisation du thrombus

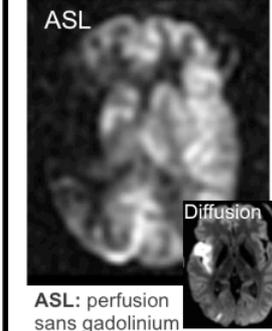


TOF: localisation de l'occlusion et cartographie vasculaire

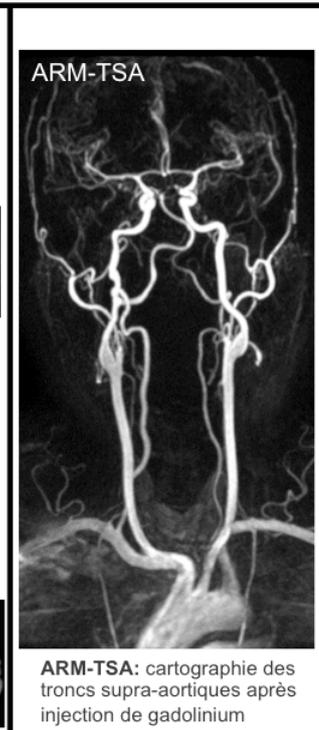
Séquences complémentaires



Perfusion avec gadolinium: exploration de la pénombre et mismatch diffusion/perfusion



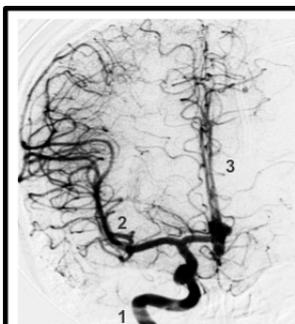
ASL: perfusion sans gadolinium



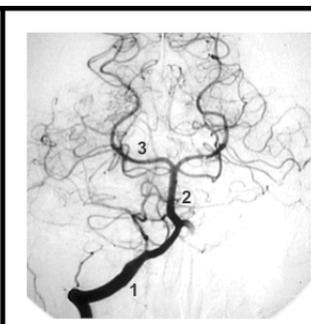
ARM-TSA: cartographie des troncs supra-aortiques après injection de gadolinium

ANGIOGRAPHIE (DSA : Digital Subtracted Angiography)

Normal (incidences de face)

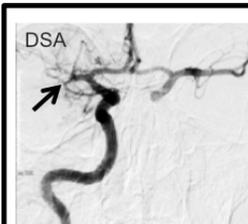


Système carotidien droit:
1: carotide interne
2: artère cérébrale moyenne
3: artère cérébrale antérieure

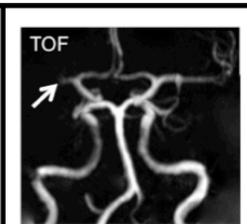


Système vertébro-basilaire :
1: artère vertébrale droite
2: tronc basilaire
3: artère cérébrale postérieure droite

Pathologique



Occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite (ACM, portion proximale M1): absence d'opacification de l'artère par interruption du flux juste en amont du thrombus. En comparaison, l'ACM gauche est perméable.



Sur l'IRM réalisée au préalable, la séquence TOF objective aussi une interruption du flux. Le thrombus semble être à la même place (segment M1 de l'ACM).

TRAITEMENT des AVC ischémiques

AVCi, traitement médical¹

UNV: Unité neurovasculaire : tout patient présentant un AVC, ischémique ou hémorragique, doit être hospitalisé en UNV, unité spécialisée qui comporte des lits de soins intensifs. L'hospitalisation en UNV permet de réduire la morbi-mortalité liée aux AVC (un décès évité pour 22 patients hospitalisés en UNV, un patient dépendant évité pour 16 patients hospitalisés : NNT : Number Needed to Treat=16)⁵.

Mesures générales: pour tout AVC, la prévention des ACSOS (Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique) est la base du traitement (surveillance rapprochée neurologique, cardiovasculaire, de la glycémie, température, saturation en oxygène...).

Thrombolyse intraveineuse (TIV)^{6,7}:

Historique de la TIV:

En 1995, l'étude NINDS⁸ démontre un bénéfice fonctionnel de la thrombolyse intraveineuse (TIV) par rt-PA (recombinant tissue Plasminogen Activator) lors d'un AIC cérébral moyen de moins de 3 heures. Un scanner sans injection était réalisé pour éliminer une hémorragie intra-cérébrale et éventuellement détecter des signes d'AVC. **Généralement, les patients thrombolysés quittent l'hôpital plus tôt et nécessitent moins une réhabilitation prolongée** (333 patients, bénéfice absolu= 13%, NNT=8).

En 2003, le thrombolytique Alteplase obtient l'AMM en Europe (la FDA l'autorise en 1996 aux USA) pour un AIC de moins de 3 heures, délivré par un neurologue dans une UNV (en France), avec respect des contre-indications détaillées dans l'étude NINDS.

En 2008, l'étude ECASS III⁹ démontre un bénéfice de la TIV lorsqu'elle est administrée entre 3 heures et 4h30 après le déficit (821 patients, bénéfice absolu=7%, NNT=14). La dose de rt-PA dans ces études était de 0,9mg/kg jusqu'à une dose maximale de 90 mg. Au CHU de Tours, le protocole de TIV est de 0,9mg/kg dont 10% de la dose en IV direct puis le reste en IV à la seringue électrique avec une dose maximale de 90 mg.

En 2009, l'HAS (Haute Autorité de Santé) **publie les nouvelles recommandations concernant la prise en charge des AVC, la TIV par rt-PA est recommandée jusqu'à 4h30 après l'apparition des premiers symptômes** (hors AMM), et doit être réalisée le plus tôt possible¹⁰. En effet, plus le rt-PA est administré tôt, meilleur est le pronostic à 3 mois¹¹.

Limites de la thrombolyse IV:

- **Risque hémorragique** : Le risque de complication hémorragique induite par la thrombolyse IV est redouté lorsqu'un patient est traité pour un AVC. La transformation hémorragique d'un AVCi est un phénomène spontané, mais elle est aggravée par le rt-PA, qui augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Le risque relatif de présenter une complication hémorragique est toujours supérieur chez les patients thrombolysés, il varie en fonction des études, mais le bénéfice reste toujours en faveur de la thrombolyse IV¹². Généralement, le risque hémorragique augmente avec la sévérité de l'AVC. Actuellement, on considère que les transformations hémorragiques cliniquement parlantes (symptomatic intracranial hemorrhage (sICH)) sont à prendre en compte, plutôt que toute petite lésion hémorragique visible en imagerie¹³.
- **Indications restrictives** : peu de patients peuvent bénéficier de la thrombolyse IV (en France: entre 5 et 10% des patients présentant un AVC), en raison des nombreuses contre-indications, du délai incertain ou de plus de 4h30 entre le début des symptômes et le début de la prise en charge. (Cf document en annexe: liste des contre-indications à la thrombolyse IV).

- **Résultats cliniques modérés : la thrombolyse IV présente un effet clinique modéré mais significatif.** A 3 mois, le score fonctionnel modifié de Rankin (mRS), gradant la dépendance et le handicap de 0 (personne autonome) à 5 (dépendance totale) reste supérieur ou égal à 3 chez 45 à 50% des patients¹⁴. Le taux de recanalisation est faible, autour de 8% pour l'artère carotide interne, 25% pour la portion M1 de l'artère cérébrale moyenne, 35% pour la portion M2¹⁵.

Thrombolyse intra-artérielle (TIA) :

Dans les années 2000, la thrombolyse intra-artérielle, qui consiste en l'injection in situ de fibrinolytique au contact du thrombus, était réalisée au cas par cas dans des centres spécialisés de neuroradiologie interventionnelle, dans les 6 heures suivant le début des symptômes. Le bénéfice en terme de récupération clinique avait été démontré¹⁶. Avec la généralisation de la TIV et l'avènement de la TM, la TIA est rarement réalisée actuellement.

Traitements anti-thrombotiques :

Ils sont prescrits dès l'admission des patients ou après un délai de 24h en cas de thrombolyse. En prévention secondaire afin d'éviter une récurrence précoce, l'anti-agrégation plaquettaire par aspirine au long cours est le traitement de choix, par clopidogrel en cas de contre-indication. Les traitements anticoagulants à dose hypocoagulante sont discutés au cas par cas (fibrillation atriale ou autre cardiopathie emboligène, dissection des troncs supra-aortiques).

Le traitement neurochirurgical est rarement nécessaire:

- la craniectomie décompressive est proposée chez les sujets jeunes présentant un infarctus malin.
- en cas d'hypertension intracrânienne ou de compression du tronc cérébral suite à un hématome ou un infarctus cérébelleux.

AVCi, traitement interventionnel^{17,18}

La thrombectomie mécanique consiste à retirer le thrombus responsable de l'AIC en introduisant une sonde dans l'artère obstruée. Ce geste technique est réalisé par un neuroradiologue interventionnel dans un service agréé par l'ARS. A la fin des années 1990, lors des manoeuvres de thrombolyse intra-artérielle, certains neuroradiologues interventionnels ont d'abord essayé de fragmenter le thrombus en manipulant le micro-guide à son contact. En donnant une forme de "J" ou de "C" au micro-guide, et en traversant le thrombus à plusieurs reprises, la manoeuvre était parfois efficace et recanalisait l'artère occluse. En 2001, l'angioplastie par cathéter-ballon, initialement conçue pour l'angioplastie vasculaire puis pour sécuriser l'embolisation des anévrysmes par coils, est proposée¹⁹. Il s'agissait d'obtenir une fragmentation du thrombus par des angioplasties répétées directement en son sein.

Première génération :

En 2004, le "Merci retriever" (Concentric Medical, Mountain View, California, USA) devient le premier dispositif dédié à la TM autorisé par la FDA aux USA. Ce dispositif en forme de "tire bouchon" est déployé au sein du thrombus, et permet, lorsque cela est possible, de retirer le thrombus en bloc pour obtenir la recanalisation. Le système Merci est utilisé en association avec un cathéter-ballon, gonflé à la bifurcation en amont de la thrombose. Ceci entraîne une inversion temporaire du flux artériel, et permet de retirer le dispositif Merci dans le guide en limitant le risque d'embolisation distale du thrombus. Malgré tout, le système présente des inconvénients, puisqu'il nécessite de faire parcourir une distance non négligeable au thrombus jusqu'au cathéter, avec une force à appliquer pour retirer le thrombus et des contraintes mécaniques sur l'artère occluse et l'artère porteuse²⁰. Les taux de recanalisation dans les études concernant le dispositif Merci varient entre 43 et 55%^{21,22}.

Deuxième génération : Le **système d'aspiration Penumbra** (Penumbra, Alameda, California, USA), **introduit en 2008**, implique la macération du thrombus sur un guide, qui est retiré en plusieurs fois sous un système d'aspiration directe pour éviter une pluie d'embolies. L'aspiration est plus facile et plus rapide lorsque la lumière du cathéter est large, ce qui implique un diamètre de cathéter plus grand, et ainsi une moins bonne navigation en distalité. L'un des avantages par rapport au dispositif Merci est la possibilité de rester au contact du thrombus lorsque le cathéter est en place dans le vaisseau cible. En effet, il n'est pas nécessaire de faire plusieurs passages, alors que les va-et-vient avec le dispositif Merci au sein du thrombus nécessitent de se repositionner à chaque fois.

Troisième génération : La **famille des stentrievers** (mot combinant "stents" et "retrievers"), est développée à **partir des années 2010**. L'histoire d'une sérendipité qui a révolutionné la neuroradiologie interventionnelle et la prise en charge des AVC ischémiques. En effet, l'anecdote est rapportée par un neuroradiologue interventionnel espagnol de Barcelone qui, lors du traitement d'un anévrysme par coiling assisté d'un stent, est confronté à la survenue d'une complication thromboembolique au contact du matériel. Ceci impose le retrait du thrombus pour éviter un AVC massif; le NRIste tente le tout pour le tout en capturant le thrombus, pris dans les mailles du stent.

Lors de la procédure, un micro-cathéter est d'abord positionné au travers et après le thrombus, et le stentriever est ensuite déployé au sein du thrombus lui-même. La force radiale délivrée par le stentriever permet de capturer le thrombus. Une fois que le thrombus est pris dans les mailles du stent, celui-ci est retiré au sein du cathéter-guide. L'application d'une aspiration durant le retrait (manuellement par une seringue ou mécaniquement par un système dédié) favorise le retrait du thrombus et limite l'embolisation distale de fragments de thrombus.

L'avènement de la thrombectomie mécanique :

Le système stentriever présente plusieurs avantages: un très bon taux de recanalisation (entre 75 et 90%), un système en micro-filet en nitrinol à mémoire de forme et un système totalement rétractable, permettant plusieurs passages et tentatives, et évitant les traitements anti-thrombotiques au long cours. De plus, durant toute la procédure, le flux artériel du territoire initialement ischémié est partiellement restauré, le stent fonctionnant comme un "by-pass" endovasculaire. Ces avantages font que le stentriever a rapidement et largement été adopté. Le système Solitaire (ev3 Endovascular, Plymouth, Minnesota, USA) a été le premier à être commercialisé, suivi de Trevo (Stryker Neurovascular, Kalamazoo Michigan, USA). Les systèmes diffèrent par la largeur et le design des mailles du stent, sa lubrification, sa portion distale...

En 2013, trois essais évaluant le traitement endovasculaire, IMS III, MR Rescue et Synthesis²³, ont montré que la TM avait des résultats équivalents au traitement par TIV. Ces études ont suscité d'importantes controverses lors de leur publication. L'absence de supériorité de la TM pouvait s'expliquer par la sélection des patients (l'occlusion artérielle n'était pas toujours démontrée en imagerie), l'utilisation de dispositifs obsolètes, un délai long entre l'apparition des symptômes et le traitement.

En décembre 2014, l'étude hollandaise MR CLEAN²⁴ prospective randomisée multicentrique publiée dans le NEJM **montre un net bénéfice de la TM** (\pm associée à la TIV) sur la TIV seule en terme d'évolution neurologique favorable (définie par un mRS<3 à 3 mois). En effet, 32,6% des patients du groupe TM \pm TIV (233 patients) avaient une évolution favorable contre 19,1% dans le groupe TIV (267 patients) (odds ratio ajusté : 2,16, IC95% [1,39-3,38]), avec un NNT=7,4. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant la mortalité.

Ces résultats sont confortés par la publication en février 2015 des études ESCAPE²⁵ et EXTEND-IA²⁶, puis REVASCAT²⁷ et SWIFT-PRIME²⁸ en avril 2015, dans the New England Journal of Medicine. Ces études prospectives randomisées ont inclus des patients entre 2009 et 2014, fait rare dans l'histoire de la médecine, elles sont toutes quatre interrompues prématurément par les comités de surveillance en raison de résultats intermédiaires positifs en faveur de la supériorité de la TM sur la TIV seule (après seulement 70 patients randomisés pour l'étude EXTEND-IA). L'étude française THRACE²⁹ publiée en octobre 2016 dans le Lancet Neurology trouve des résultats similaires.

Recommandations et critères d'inclusion pour la TM :

En décembre 2015, l'ESO (European Stroke Society) en association avec l'ESMINT (European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy) et l'ESNR (European Society of Neuroradiology) publient les recommandations concernant les bonnes pratiques pour la TM³⁰. La même année, l'ASA/AHA publie les mises à jour des recommandations éditées en 2013³¹.

Les **indications consensuelles pour la TM** sont :

- atteinte de la circulation intracrânienne antérieure
- occlusion de l'artère carotide interne, du T carotidien ou de la portion M1 de l'artère cérébrale moyenne (ACM)
- score clinique de sévérité NIHSS \geq 6, sans limite supérieure
- délai symptômes-TM \leq 6h
- score ASPECT en diffusion \geq 6
- absence de limite supérieure d'âge
- la TM doit être réalisée avec un stent, et en association avec la TIV en l'absence de contre indication.

Complications de la TM :

Les complications de la thrombectomie sont peu fréquentes, mais peuvent être lourdes de conséquences, d'où la nécessité d'opérateurs très expérimentés :

- oedème ou hémorragie de reperfusion, parfois non symptomatiques.
- perforation vasculaire responsable d'une hémorragie intra-cérébrale souvent sévère.
- migration d'un embole dans un territoire sain
- dissection ou vasospasme de l'artère porteuse.
- rarement : occlusion du stent.

La formation des neuroradiologues est devenue standardisée, la technique est nouvelle et le matériel évolue rapidement, les outils de formation en robotique et en réalité virtuelle se développent. Désormais, la devise est « jamais la première fois sur le patient », afin de prévenir au maximum les complications pour les jeunes opérateurs³².

POINT CLE- TRAITEMENT DE L'AVC ischémique

- Tout patient présentant un AVC est **hospitalisé en UNV**, unité neurovasculaire.
- **Depuis 2003, la thrombolyse intraveineuse (TIV)** est le traitement de référence. En 2008, le délai pour administrer la TIV est étendu de 3 heures à 4h30 après le début des symptômes. Les contre-indications à la TIV sont nombreuses.
- **En 2015, la thrombectomie mécanique (TM)** réalisée dans les 6 heures après le début des symptômes prouve son bénéfice sur la TIV seule. Des conférences de consensus sont éditées la même année dans le monde entier pour valider et encadrer sa pratique.

Problématiques actuelles concernant la TM :

Extension du délai au delà de 6 heures?

En novembre 2017, l'étude DAWN³³ montre un bénéfice de la TM sur le traitement médical seul pour les patients traités de 6 à 24 heures après le début des symptômes d'AIC. En effet, l'évolution neurologique est favorable (mRS 0-2) pour 48,6% des patients du groupe TM, contre 13,1% dans le groupe avec traitement médical seul, NNT=2,8. Plus les patients sont traités rapidement, meilleure est leur évolution. Malgré tout, il ressort que la présence d'un mismatch entre le tableau clinique et l'ischémie constituée en diffusion est un fort facteur prédictif de l'effet de la TM, indépendamment du délai symptômes-TM, avec une probable influence du réseau vasculaire collatéral dans le territoire ischémié. L'étude conclut que des fenêtres thérapeutiques trop strictes ne respectent pas les variations physiologiques individuelles et limitent le nombre de patients présentant un AIC qui pourraient bénéficier d'une TM.

Plus généralement, les nouvelles approches basées sur la physiologie de l'AIC, adaptées à chaque patient, devraient conduire à une hausse conséquente des candidats potentiels à la TM.

Des besoins croissants pour la thrombectomie³⁴

En France, de 2014 à 2016, le nombre d'AVC ischémiques traités par thrombectomie est passé de 1222 à 4589 (pour environ 40 000 AVC avec occlusion artérielle chaque année). Il existe 37 centres de neuroradiologie interventionnelle; en 2016, il existait 113 neuroradiologues interventionnels titulaires et 27 neuroradiologues interventionnels en formation. L'urgence de la thrombectomie requiert un système d'astreintes médicales, et l'on comprend la nécessité de former un nombre important de radiologues, sachant que la formation théorique et pratique est de 3 ans au minimum.

Thrombectomie et occlusion de la circulation artérielle postérieure

Les recommandations actuelles concernent l'occlusion de la circulation artérielle antérieure (comprenant l'artère carotide interne, et les différents segments des artères cérébrales moyenne et antérieure). La TM est couramment utilisée pour les occlusions artérielles vertébro-basilaires, avec des critères d'inclusions moins consensuels (âge, sévérité du déficit, délai souvent élargi à 12 heures), en raison du mauvais pronostic et du haut taux de mortalité de ces occlusions en l'absence de traitement³⁵.

Evolution de la TM

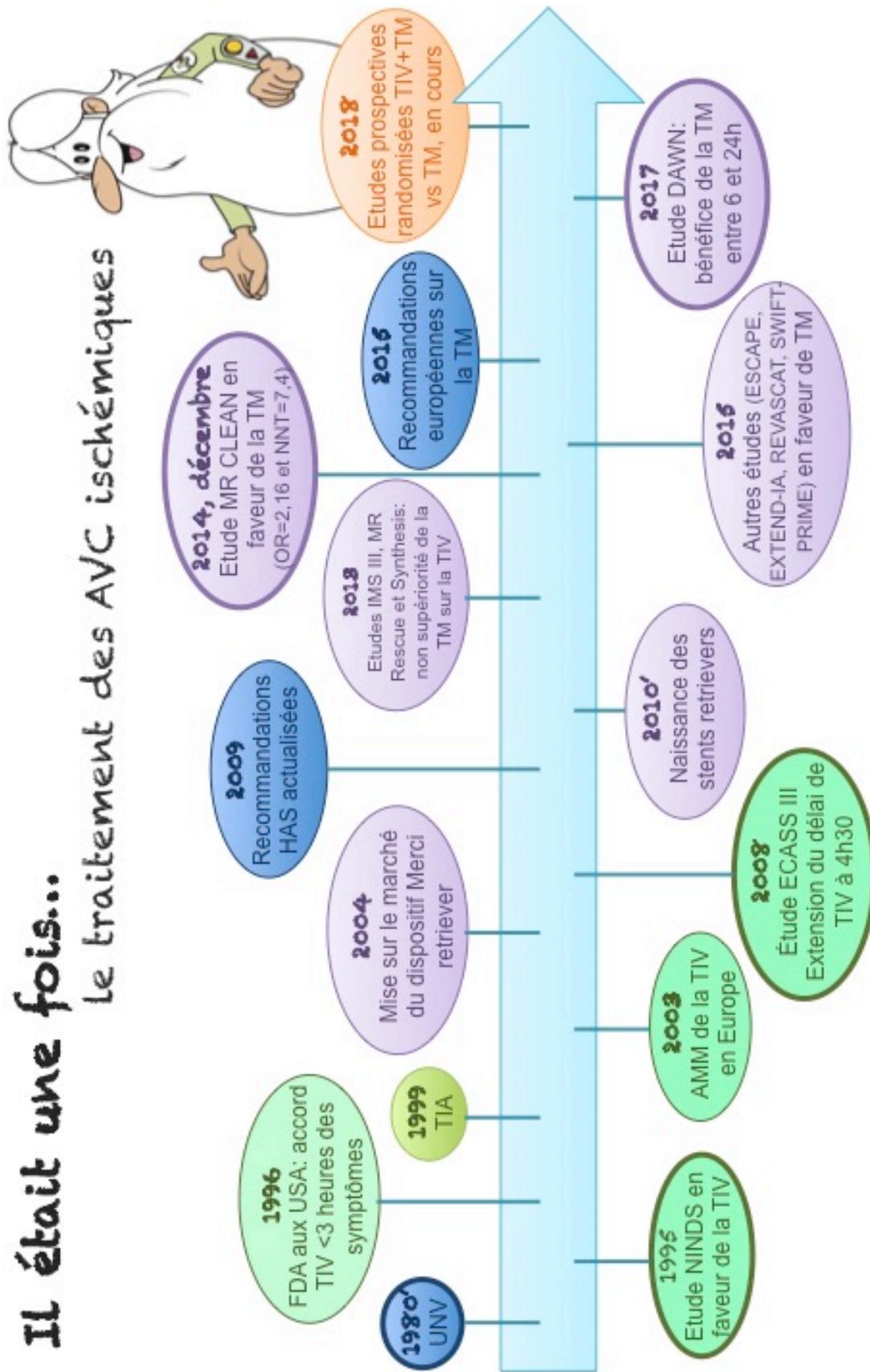
Les techniques et les outils de TM évoluent rapidement. La TM par stentriever est associée soit à un support par un cathéter guide-ballon (BGC, balloon guide catheter), soit à une aspiration (technique Solombra). Actuellement, de nombreuses études évaluent l'efficacité de la technique ADAPT (A Direct first pass Aspiration Technique) vs stentriever. Cette technique d'aspiration au contact direct du thrombus présenterait l'intérêt d'un risque diminué de fragmentation du thrombus au moment de son retrait. En cas d'échec de l'aspiration, la thrombectomie par stent est proposée.

POINT CLE- PROBLEMATIQUES ACTUELLES

- **En 2018**, de nombreuses questions concernant la TM et la TIV restent en suspens. Faut-il élargir les indications de la TM au delà de 6 heures ? Faut-il adapter le traitement à chaque patient, en fonction de son réseau collatéral ? Quelle est la place de la TIV ? Le risque hémorragique est-il inférieur au bénéfice clinique apporté ?
- **Des études prospectives randomisées TM vs TIV+TM sont en cours.**

Il était une fois...

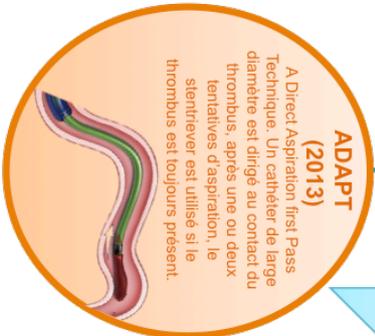
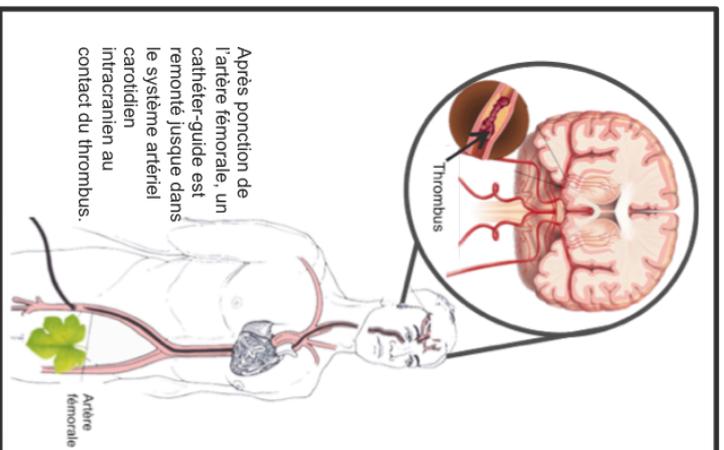
le traitement des AVC ischémiques



Légende : UNV : Unité Neurovasculaire ; TIV : Thrombolyse Intraveineuse ; FDA : Food and Drug Administration ; TIA : Thrombolyse Intra-artérielle ; HAS : Haute Autorité de Santé

Evolution des dispositifs de thrombectomie

d'après Spiotta AM et al., JNIS 2015



Iconographie: wiki.uow.edu, neuros.net, penumbrainc.com, safestroke.eu, strokecenter.org (cf. bibliographie détaillée)

BIBLIOGRAPHIE des rappels sur l'AVC

1. Accidents vasculaires cérébraux. *Collège Enseign Neurol*. 2016 Sep 21. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20accidents-vasculaires-cerebraux>
2. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006;37:263–6.
3. Brodt T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–70.
4. Swieten JC van, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–7.
5. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ* 1997;314:1151–9.
6. Prise en charge médicale de l'infarctus cérébral à la phase aiguë. Guillaume Turc. DIU de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle. Paris VI Marie et Pierre Curie. 2017.
7. Avancées majeures des indications de la thrombolyse des infarctus cérébraux. Valérie Wolff. UNV CHU Strasbourg 2011. <http://rdv-urgence.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/JAMU2011/06.pdf>.
8. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
10. Recommandations HAS mai 2009. AVC: prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf.
11. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet Lond Engl* 2004;363:768–74.
12. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:925–33.
13. Lokeskrawee T, Muengtawepong S, Patumanond J, et al. Prediction of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: The Symptomatic Intracranial Hemorrhage Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2017;06.030.
14. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, et al. Association of Early National Institutes of Health Stroke Scale Improvement With Vessel Recanalization and Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;42:1638–43.
15. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78–86.
16. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003–11.
17. Consensus sur la thrombectomie mécanique dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu. SFNR 2015. <http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/la-thrombectomie/adaptation-francaise-consensus-europeen>.
18. Thrombectomie mécanique : un nouveau paradigme dans le traitement des accidents ischémiques cérébraux aigus avec occlusion artérielle proximale. SFR 2015. <http://www.sfrnet.org/sfr/professionnels/01-articles-scientifiques/juin15/article.phtml?id=rc%2forg%2fsfrnet%2fhtm%2fArticle%2f2015%2f20150709-093346-142>.
19. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, et al. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001;48:1282–8; discussion 1288–90.
20. Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, et al. Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: a technical review. *J NeuroInterventional Surg* 2015;7:2–7.
21. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007;38:1274–80.
22. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432–8.
23. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. *J Vasc Interv Neurol* 2014;7:56–75.
24. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
25. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–30.
26. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–18.
27. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–306.
28. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2015;10:439–48.

29. Bracad S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138–47.
30. Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke – ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR.
31. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association 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;46:3020–35.
32. Charte des conditions de réalisation de la thrombectomie mécanique en France. SFNR. <http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/charte-thrombectomie>
33. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2017;12:641–52.
34. La Thrombectomie. SFNR. <http://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/la-thrombectomie>
35. Cho T-H, Nighoghossian N, Tahon F, et al. Brain stem diffusion-weighted imaging lesion score: a potential marker of outcome in acute basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:194–8.

Iconographie détaillée

i : Deux types d'AVC :

https://whatsupatupstate.files.wordpress.com/2014/05/stroke_illustration_blog.jpg

ii : Imagerie des AVC :

Radiopaedia/Stroke/Thrombectomy: https://www.youtube.com/watch?time_continue=23&v=Rb2YPGwwing

Imaios : <https://www.imaio.com/fr/e-Anatomy/Tete-et-cou/Arteres-de-l-encephale-Angiographie>

Médiathèque SFR : <http://lamediathèque.radiologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediald=5630&channel=3277>

Cours DIU Neuroradiologie Paris 6: F. Clarençon (Anatomie) C. Oppenheim (Diffusion), O. Naggara (Dissections)

iii : Evolution des dispositifs de thrombectomie :

wiki.uiowa.edu:<https://wiki.uiowa.edu/display/neuowe/Ischemic+Stroke?preview=/119083206/119342492/merci%20mechanical%20clot%20removal.jpg>

neuros.net : http://neuros.net/wp-content/uploads/angiography_brain.gifhttp://neuros.net/wp-content/uploads/angiography_brain.gif

penumbrainc.com : <https://www.youtube.com/watch?v=lyfzNgrVOOk>

penumbrainc.com : <https://www.youtube.com/watch?v=lyfzNgrVOOk>

safestroke.eu : http://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2016/09/ht_141217_stent_retriever_800x600.jpg

strokecenter.org : <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/ischemic-stroke/>

Accidents Ischémiques Cérébraux : La thrombolyse intraveineuse influence-t-elle la position du thrombus ?

Comparaison de la localisation du thrombus en angio-RM et en angiographie conventionnelle chez les patients thrombolysés avant la thrombectomie vs chez les patients thrombectomisés sans thrombolyse préalable

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal, suite à une atteinte des vaisseaux cérébraux. C'est une pathologie fréquente et potentiellement grave, qui constitue une urgence thérapeutique médicale, et parfois chirurgicale. Le patient doit être hospitalisé en UNV, afin de prévenir les ACSOS. Outre les mesures générales indispensables, les deux traitements de l'AVC ischémique (AVCi) efficaces recommandés sont la thrombolyse intraveineuse (TIV) et la thrombectomie mécanique (TM)¹⁻³. Rarement, le traitement chirurgical par craniectomie décompressive est envisagé en cas d'œdème cérébral malin.

La TIV est restée le traitement de référence des AVCi de nombreuses années, mais son rôle est débattu depuis l'avènement de la TM. En effet, par son action thrombolytique, la TIV augmente le risque hémorragique, dont les conséquences cliniques peuvent être variables (de l'hémorragie intracrânienne asymptomatique au décès). Le délai symptômes-TIV augmenté et la sévérité clinique sont des facteurs favorisant les complications hémorragiques⁴. En parallèle, l'hémorragie intracrânienne est une complication connue de la TM. La TIV associée à la TM reste le traitement de référence des AVCi, plusieurs études font le point sur les avantages et inconvénients de combiner ou non TIV et TM⁵⁻⁷. Par ailleurs, plusieurs études prospectives randomisées sont en cours pour évaluer l'efficacité de la TM seule vs TIV+TM chez les patients ne présentant pas de contre-indication à la TIV.

Fischer et al. a souligné le risque de migration du thrombus (MigT) en raison de l'effet thrombolytique de la TIV, suite à une fragmentation et une embolisation distale du thrombus⁸. D'autres études suggèrent que la TIV pourrait faciliter la TM en réduisant le nombre de passages du dispositif de TM, et que la combinaison TIV-TM améliorerait le pronostic des patients présentant un AVCi^{9,10}. Peu de travaux se sont intéressés au statut clinique ou à l'imagerie entre le moment du diagnostic de l'AVCi et la TM. Le score clinique NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) peut varier avant la TM, parfois amélioré par la TIV, et la position du thrombus peut aussi changer par rapport à l'imagerie initiale au moment du diagnostic, en raison de la possibilité de fragmentation, migration ou de la disparition du thrombus¹¹⁻¹³.

En raison du peu de travaux concernant la MigT, il nous est apparu pertinent d'apporter des données observationnelles supplémentaires dans ce domaine, la possibilité d'une migration de thrombus étant une donnée importante à considérer par le neuroradiologue interventionnel. Notre base de données a été constituée à partir de l'étude rétrospective des patients ayant eu une artériographie en vue d'une TM dans le service de neuroradiologie interventionnelle du CHU de Tours entre mai 2014 et mai 2017.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence de la thrombolyse intraveineuse sur la migration du thrombus en étudiant la variation de position du thrombus entre l'angioMR diagnostique et l'angiographie conventionnelle avant TM, dans un groupe traité par TIV puis TM et dans un groupe traité par TM seule.

MANUSCRIPT ORIGINAL

Does IV tPA induce thrombus migration? A retrospective study comparing IV tPA-thrombectomy and thrombectomy alone

INTRODUCTION

Intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator (IV-tPA) associated to mechanical thrombectomy (MT) is the gold standard treatment for acute ischemic stroke (AIS)³ as benefit over standard medical therapy was clearly demonstrated^{5-7,14}. A recent study suggested that delay from AIS onset to MT could be extended from 6 hours to 24 hours which can significantly change AIS protocols and extend indications for MT¹⁵. IV-tPA is limited to 4.5 hours from stroke onset as it may increase the risk of hemorrhagic complications^{4,9} over this therapeutic window. A growing number of studies are evaluating the beneficence of administering IV-tPA before MT^{10,16-18}. Fischer et al. recently evocated advantages and disadvantages of combining IV-tPA and MT⁸. Concerning disadvantages of IV-tPA before MT, a higher risk of thrombus migration (ThrMi), thrombolytic effect on thrombus composition with consequent fragmentation and distal embolism were underlined. Another studies suggest that IV-tPA could facilitate MT and improve outcome of patients treated with bridging thrombolysis^{10,19,20}. Few studies focused on the clinical or the imaging status between AIS diagnosis and the ET: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) can vary before ET, sometimes improved by IV-tPA, and thrombus positioning can also be different from initial imaging diagnosis, with the possibility of fragmentation, migration or disappearance before ET^{12,13}. We aimed to evaluate the occurrence of ThrMi prior to MT in a bridging group (tPA-MT) versus MT group comparing thrombus location on angio-MR at the time of AIS diagnosis and on digital subtracted angiography (DSA) right before MT.

MATERIAL and METHODS

Population

Data from AIS patients with occlusion of internal carotid artery (ICA) and/or first and second segments of middle cerebral artery (MCA) diagnosed by MRI and treated by MT from May 2014 to May 2017 were retrospectively collected. Patients with poor image quality because of motion artifacts and for whom proximal extremity of the thrombus was not covered by MRI field of view were excluded (Figure 1). Demographic, clinical and radiological data including age, sex, NIHSS (initial, 24 hours after MT and at the last hospitalization's day), mRS (modified Rankin Scale¹¹) at 3 months, time intervals (stroke onset to MRI, stroke onset to thrombolysis, stroke onset to MT and intervention duration), reason of exclusion from thrombolysis, occlusion's side and site were collected. All imaging and clinical data were generated during routine clinical workup. Institutional Review Board approval was obtained without necessity of consent for retrospective and anonymous data collection.

MRI Parameters

MRI was performed with a 3.0T system (Verio Tim; Siemens AG, Erlangen, Germany) using a 12-channel head coil, within the first 6 hours after the onset of symptoms and before treatment. AIS was defined as the sudden onset of neurological symptoms associated to MRI findings of restricted diffusion on apparent diffusion coefficient images.

The following sequences were performed:

- **DWI** (diffusion weighted imaging): isotropic single-shot echo-planar sequence with the following parameters: repetition time/echo time=12.600/87 ms, matrix 115×128 pixels, FOV=4 cm, $b=1000$ s/mm², slice thickness: 5mm with an interslice gap of 1.5mm.
- **FLAIR** (axial fluid-attenuated inversion recovery): axial orientation, repetition time/echo time=9000/123 ms, inversion time=500 ms, matrix 115×128 pixels, FOV=24x25 cm, slice thickness: 5mm, 25 slices, interslice gap: 1.5mm.

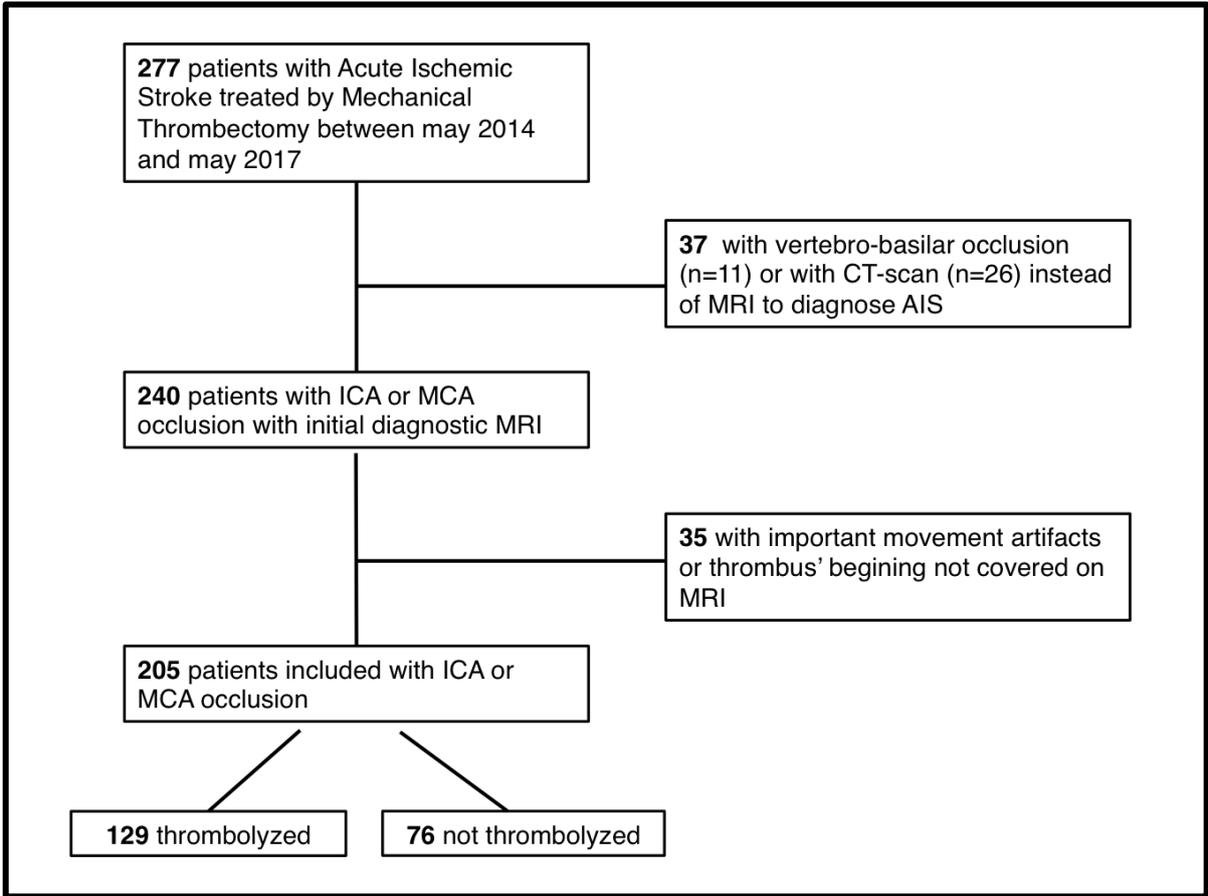


Figure 1: Flow chart. AIS indicates acute ischemic stroke; CT-scan, computed tomographic scan; ICA, internal carotid artery ; MCA, middle cerebral artery ; MRI, magnetic resonance imaging

- **SWI** (susceptibility-weighted imaging): axial orientation, repetition time/echo time=36/18 ms, flip angle: 15°, matrix 192×256 pixels, FOV=26.5 cm, slice thickness: 2mm, 88 slices, interslice gap: 0.4mm, partial Fourier's plan acquisition of 6/8 images. Minimum-intensity projection post processing was performed with a slice thickness of 16mm and an interslice gap of 2mm with the post-treatment software of the manufacturer. *GE-T2* (gradient echo- T2): axial orientation, repetition time/echo time=488/10 ms, matrix 115×128 pixels, FOV=25.6 cm, flip angle: 15°, slice thickness: 2.5mm, 35 slices.
- **TOF-MRA** (time of flight-magnetic resonance angiography): axial orientation, repetition time/echo time=20/3,6 ms, matrix 115×128 pixels, FOV=18 cm, flip angle: 18°, slice thickness: 0.7mm, 4x36 slices, concatenation of 4.
- **Gadolinium- enhanced MRA**: this sequence was sometimes performed for patients with internal carotid artery occlusion, with the gadolinium contrast agent Multihance (Bracco Imaging, Évry, France): fluoro-3D pre and post-gadolinium, coronal orientation, repetition time/echo time=3,59/1,34 ms, matrix 115×128 pixels, FOV=34 cm, flip angle: 25°, slice thickness: 0.8mm, one volume of 120 slices.

DSA Parameters

All procedures were performed with femoral artery approach under general anaesthesia or conscious sedation, image-guidance by a biplan neuro-X-ray system (General Electric Healthcare Innova IGS 650, USA, MA), contrast agent (Xenetix 300, Guerbet, France). Intra-arterial treatment consisted of arterial catheterization with a micro-catheter to the level of occlusion and the use of a retrievable stent with balloon catheter and/ or thrombo-aspiration. Successful revascularization of the target territory was defined as TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction) score ≥ 2 ²¹.

Imaging Analysis

Mesurements of ThrMi

Thrombus distance (TD) was defined as the distance in millimeters between the vessel origin and the thrombus beginning. As a consensus, vessel origin was considered as the origin of ICA, M1 or M2 for a thrombus located respectively in one of this segments. Migration (Δ TD) was defined as the difference between TD measured on MRI (TD-MRI) at the time of AIS diagnosis, and TD measured on DSA (TD-DSA) at the beginning of the endovascular procedure.

First step: AIS diagnosis and thrombus' analysis on MRI

AIS was diagnosed with MRI showing restricted diffusion on apparent diffusion coefficient images. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) on DWI and FLAIR signal corresponding to the hyperintensities in diffusion were retrieved^{22,23}. Thrombus localization was analyzed on SWI sequence through the susceptibility vessel sign, precised and confirmed by comparing TOF-MRA and SWI. Gadolinium-enhanced MRA was performed and analyzed for ICA thrombi. Thrombus length (TL) was measured in millimeters on SWI (usually for MCA thrombi). Clot Burden Score and thrombus' morphology were reported, as previously described²⁴⁻²⁶.

Second step: TD-MRI and TD-DSA measurements, ΔTD calculation

Figure 2 illustrates how MRA (TOF or gadolinium-enhanced) were adjusted to overlay DSA working position during MT (with the same anatomical parameters, usually frontal view) to measure TD-MRI and TD-DSA. MRA sequence was analyzed with MIP (maximum intensity projection) maximal thickness of the view modality. Fusion software was not used. TD-MRI and TD-DSA were measured using a curved tool with two measurements for each imaging, one in the vessel's center and another on the MCA superior edge or ICA internal edge. TD-MRI measurements were obtained in millimeters and TD-DSA in pixels. DSA pixels were converted to millimeters using three large vessels diameters measured in millimeters on MRA, named m1-m2-m3 (usually on ICA) and the corresponding diameters in on the DSA, named d1-d2-d3. Three ratios were then calculated: $r1=m1/d1$, $r2=m2/d2$, $r3=m3/d3$. A global ratio, named R was calculated as the mean of r1, r2 and r3. TD-DSA was then converted from pixels to millimeters with the ratio R. ΔTD was then calculated subtracting TD-MRI to converted TD-DSA in millimeters.

DSA and CT-scan analysis

TICI score was assessed for each patient at the beginning and the end of MT. Number of device passes to reach thrombectomy was also reported.

Potential hemorrhagic transformation after 24 to 48 hours was diagnosed on a CT-scan (performed for 200 patients), with the mono-energy Philips Brilliance 40 CT Scanner (Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands) or with the Gemston Spectral Imaging (GSI) dual energy GE Discovery CT750 HD (General Electric Healthcare USA, Boston, MA).

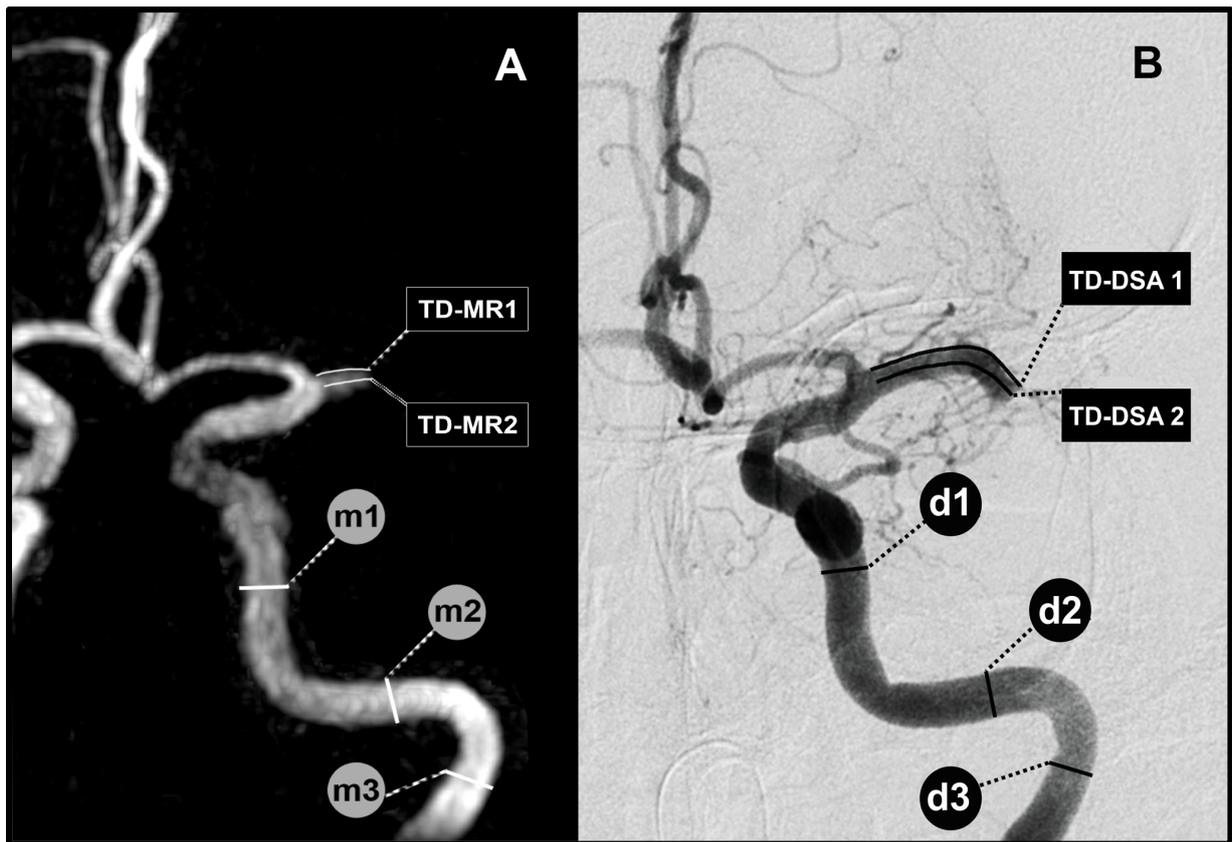


Figure 2: Method to calculate the main outcome Δ TD.

TD: Thrombus Distance, defined as the distance in millimeters between the vessel origin and the thrombus' beginning (TD-MRI in MRI, TD-DSA in DSA).

Δ TD: TD-DSA minus TD-MRI.

First step: adjust the MRI sequence (in Maximum Intensity Projection TOF or gadolinium-enhanced angio-MRI (MRA)) as the first sequence of DSA, with the same anatomical parameters. Measure and calculate TD-MRI, which is the mean of TD-MRI1 (on the vessel's superior edge) and TD-MRI2 (in the vessel's center) in millimeters (A).

Second step: to convert DSA's pixels to millimeters, measure three large vessels' diameters in millimeters on MRA, named m1, m2, m3 (A) and the corresponding diameters in pixels on DSA, named d1, d2, d3 (B). Three ratios are then calculated: $r1=m1/d1$, $r2=m2/d2$, $r3=m3/d3$. R is a global ratio corresponding to the mean of r1, r2 and r3. TD-DSA, mean of TD-DSA1 and TD-DSA2 (B), is converted from pixels to millimeters with the ratio R. Δ TD is then easily calculated, subtracting TD-MRI to converted TD-DSA.

Example: in this figure, on the TOF sequence: TD-MRI1=5.16mm, TD-MRI2=4.64mm; on DSA: TD-DSA1=107.5px, TD-DSA2=100.16px; m1=4.21mm, m2=4.54mm, m3=4.91mm, d1=27.58px, d2=28.03px, d3=28.17px, $R=(m1/d1+m2/d2+m3/d3)/3=0.1630$, which leads to a converted TD-DSA= $R((TD-DSA1+TD-DSA2)/2)=16.93$ mm.

Δ TD=12.03mm, which confirms the visually assessed thrombus migration.

Reliability and Validity of the Radiological Data

Three radiologists (C.C., M.D., K.G.) independently reviewed 98 MRI and DSA results on a Carestream Vue-PACS (picture archiving and communication system) workstation, blinded about previous IV-tPA or not. All discordant measures > 5% between radiologists led to a coupled reading. Final measurements were taken as the means of the reviewers' values. A single radiologist (C.C.) reviewed the other 107 patients, after the interobserver reliability about the different measurements was proven to be excellent or good for the previous patients (see Results).

Statistical Analysis

Data are presented as mean, standard deviation (SD) or median, interquartile range (IQR) for continuous variables and count (percentage) for categorical variables. Normality was tested with the Kolmogorov-Smirnov normality test. Equality of variances was tested with the F-test. Student's t-test was performed to analyse interobserver reliability on each outcome and to compare general characteristics, main and secondary outcomes for tPA-MT and MT groups. Pearson's chi-squared test was used to compare the different migration groups and to perform univariate analysis on main and secondary outcomes on migration. Finally, multiple linear regression analysis was used in a multivariate analysis of the migration study. For each value of the independent variable, the distribution of the dependent variable was normal. A two-tailed p value < 0.05 was considered statistically significant and the significance threshold was adjusted for multiple comparisons with a Bonferroni correction. Statistical analyses were performed using STATA version 11 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

RESULTS

The interobserver reliabilities about the measurements of TD-MRI and TD-DSA in millimeters, Δ TD, CBS (clot burden score), thrombus' morphology, thrombus' length on SWI or GE-T2, calculated ratio R and ASPECTS on DWI were excellent or good (respectively, $p < 0.916$; 0.807 ; 0.730 ; 0.586 ; 0.413 ; 0.377 ; 0.281 ; 0.088).

Patients characteristics (Table 1)

A total of 205 patients were included, 129 in a bridging thrombolysis (62.9%, tPA-MT group) and 76 were treated by stand-alone MT (37.1%, MT group), according to the guidelines¹. Contraindications for thrombolysis were delay/ FLAIR positivity ($n=27$), coagulation troubles, elevated INR or current efficient anticoagulation ($n=17$), NIHSS >25 ($n=7$), recent surgery ($n=6$), logistical reasons with immediate availability of MT ($n=6$), recent AIS ($n=5$), brain hemorrhagic lesion on MRI ($n=3$), minor or improving symptoms ($n=1$), other ($n=4$).

Mean age was 70.4 years (SD 11.9 years) in the tPA-MT group and 67.4 years (SD 13 years) in the MT group, median baseline NIHSS score was 14.53 (SD 6.46) in the tPA-MT group and 15 (SD 6.39) in the MT group, with no significant difference (Table 1).

Mean times between symptoms onset and MRI for groups, symptoms onset and thrombolysis and thrombolysis and MT for the tPA-MT group, MRI and MT for the MT group are summarized in Table 1. Mean time between MRI and MT for the MT group was 103 ± 50 minutes. Mean time between thrombolysis and MT for the tPA-MT group was 104 ± 61 minutes, with a mean time between MRI and thrombolysis of 35 ± 19 minutes. 100 thrombi were located on the right side (48.8%) and 105 (51.2%) on the left side.

About the occluded segment, ICA was involved in 24 patients (11.8%), M1 in 112 (54.6%) patients, M2 in 62 (30.2%) patients, M1-M2 in 6 (2.9%) patients and A1-M1 in one (0.5%) patient, with no difference between the two groups ($p < 0.733$).

		Group tPA-MT: Thrombolized patients	Group MT: Non-Thrombolized patients	P Value
Variable		N=129, 62.9%	N=76, 37.1%	-
Age, y		70 (12)	67 (13)	0,615
Female sex		52 (40,3)	36 (47,4)	0,200
Baseline NIH		15 (6,39)	14,53 (6,46)	0,609
Thrombus on MRI				
	Left Side	66 (51,2)	39 (51,3)	0,578
	ICA	13 (10,0)	11 (14,5)	0,733
	MCA M1- A1	70 (54,3)	42 (55,3)	-
	MCA M1-M2	5 (3,9)	2 (2,6)	-
	MCA M2	41 (31,8)	21 (27,6)	-
Mean Durations (minutes)				
	Symptoms Onset – to- MRI	153 (124)	178 (97)	0,098
	Symptoms Onset – to - Thrombectomy	281 (85)	280 (94)	0,180
	MRI – to - Thrombectomy	140 (65)	103 (50)	0,002
	Symptoms Onset – to - Thrombolysis	176 (61)	-	-
	MRI – to - Thrombolysis	35 (19)	-	-
	Thrombolysis – to - Thrombectomy	105 (61)	-	-
	Thrombectomy duration	34 (31)	40 (36)	0,325

Table 1: Comparison of baseline characteristics of thrombolized (tPA-MT group) and non-thrombolized patients (MT group).

Data are number (%), mean (SD) unless otherwise indicated. ET indicates endovascular treatment, NIHSS indicates National Institute of Health Stroke Score, ICA indicates internal cerebral artery, MCA indicates middle cerebral artery (first, second and third segments are respectively M1, M2, M3).

Primary outcome measures (Table 2)

Primary measures are reported in Table 2. Δ TD was significantly different in tPA-MT and MT groups ($p < 0.0001$). Five sub-categories were determined:

- **Δ TD \leq 5mm**: no significant ThrMi between MRI and DSA (*NM* category: no migration)
- **$5 < \Delta$ TD \leq 10mm**: moderate but significant ThrMi (*MM* category: moderate migration)
- **Δ TD $>$ 10mm or migration to another segment**, usually M3 or M4 (*DM* category: distal migration) (Figures 2 and 3).
- **Recanalization** with thrombus' disappearance, defined as a $TICI \geq 2B$ at the beginning of the endovascular procedure, was *R* category
- **Thrombus' extension** considered for a Δ TD strongly negative (≤ -10 mm, *E* category).

In the tPA-MT group, 82 patients (63.6%) had no significant thrombus migration, 27 patients (20.9%) had a moderate thrombus migration included between 5 and 10 millimeters, 11 patients (8.5%) patients had a thrombus migration of more than 10 millimeters or to another segment, 9 patients (7%) presented recanalization, no patient had a thrombus extension.

In the MT group, 69 patients (90.8%) had no significant thrombus migration, 5 patients (6.6%) had a thrombus migration included between 5 and 10 millimeters, 2 patients (2.6%) had a thrombus extension, no patient presented distal migration or recanalization. Figures 3 and 4 display two patterns of thrombus migration.

For the statistical analysis concerning the main outcome, two larger categories were created:

- **no migration category (ThrMi- group)** gathered no migration and extension sub-categories ($n=153$, 74.6% of total cases studied)
- **total migration category (ThrMi+ group)** gathered moderate migration, distal migration and recanalization sub-categories ($n=52$, 25.4% of total cases studied).

In the tPA-MT group, 47 patients (36.4%) had a ThrMi and 82 patients (63.6%) did not have ThrMi. In the MT group, 5 patients (6.6%) had a ThrMi and 71 patients (93.4%) did not have a ThrMi, with a significant difference ($p < 0.0001$). Mean TD-MRI was 10.0 mm (SD 12.6) in the tPA-MT group and 14.2 mm (SD 25.7) in the MT group ($p < 0.03$). Mean TD-DSA in millimeters was 14.7 mm (SD 18.8) in the tPA-MT group and 13.9 mm (SD 22.6) in the MT group ($p < 0.801$). Mean Δ TD was, 4.1 mm (SD 7.2) in the tPA-MT group and 1.2 mm (SD 4.001) in the MT group, with a significant difference ($p < 0.006$).

		Group tPA-MT	Group MT	P Value
Variable		(N=129)	(N=76)	-
Main Outcome				
Main Categories				
	ThrMi+ group	47 (36.4)	5 (6.6)	<0.0001
	ThrMi- group	82 (63.6)	71 (93.4)	-
Sub-categories				
	No Migration	82 (63.6)	69 (90.8)	-
	Moderate Migration	27 (20.9)	5 (6.6)	-
	Distal Migration	11 (8.5)	0	-
	Recanalization	9 (7)	0	-
	Extension	0	2 (2.6)	-
Thrombus Distances (millimeters)				
	Mean TD-MRI	9.98 (12.6)	14.2 (25.7)	<0.03
	Mean calculated TD-DSA	14.7 (18.82)	13.9 (22.6)	<0 .801
	Δ TD	4.11 (7.231)	1.23 (4.001)	<0.006
Secondary Outcomes				
	NIHSS at discharge	5.73 (5.99)	7.16 (6.73)	0.170
	mRS at 90 days	2.39 (2.24)	2.5 (2.15)	0.799
	Death <90days (mRS=6)	14 (11.1)	10 (12.6)	0.656

Table 2: Results on Thrombus Migration (ThrMi) and clinical secondary outcomes.

Data are number (%), mean (SD).

TD: Thrombus Distance= distance in millimeters between the vessel origin and thrombus' beginning (TD-MRI in MRI, TD-DSA in DSA).

Δ TD: TD-DSA minus TD-MRI.

ThrMi+group includes the sub-categories Distal Migration (DM), Moderate Migration (MM) and Recanalization (R).

ThrMi-group includes the sub-categories No Migration (NM) and thrombus' Extension (E).

Sub-categories definitions: DM: Δ TD>10mm or migration to another segment, MM:

5< Δ TD \leq 10mm, R: TICI \geq 2B at the beginning of the endovascular procedure, NM: Δ TD \leq 5mm, E: Δ TD \leq -10mm. mRS: modified Rankin Scale.

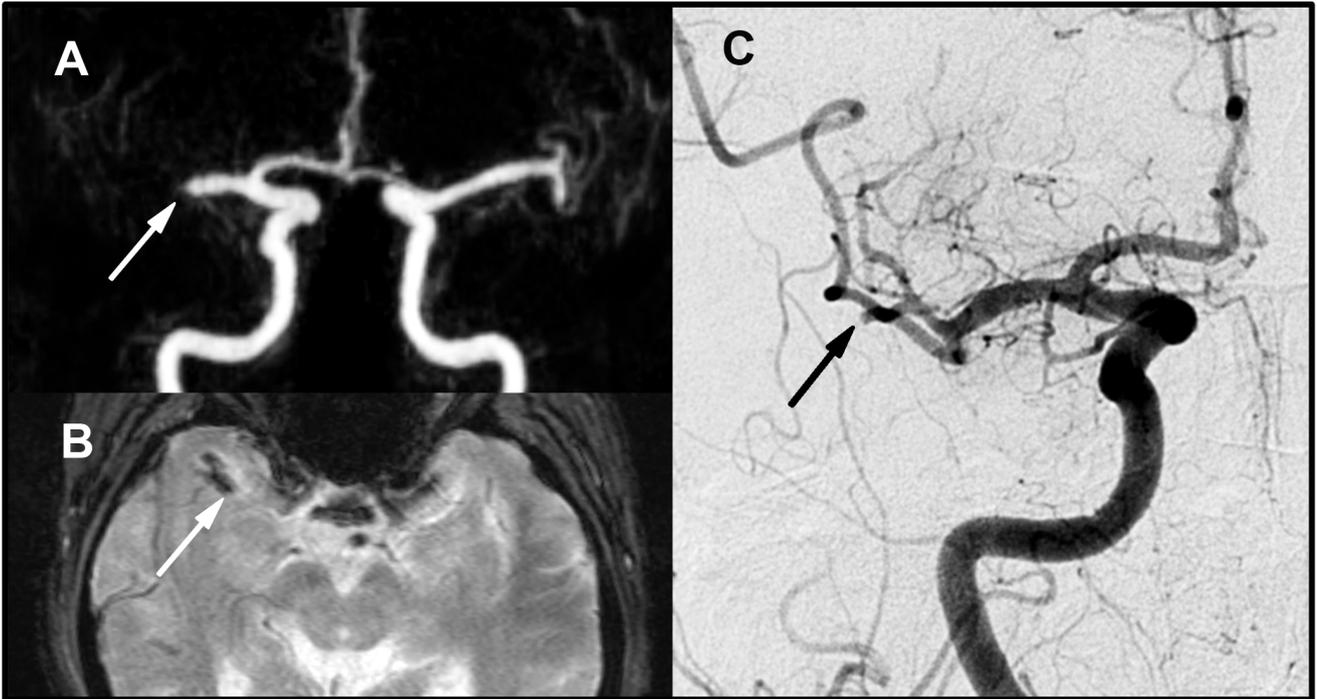


Figure 3: Pattern of distal thrombus migration for a thrombolized patient.

Distal TM, from mid M1 (A, white arrow, MRI-TOF sequence) to a distal M2 branch (C, black arrow, DSA). The initial thrombus's localization is always confirmed on the T2 GE or SWI sequence, localizing the magnetic susceptibility artifact (C, white arrow, T2 GE sequence).

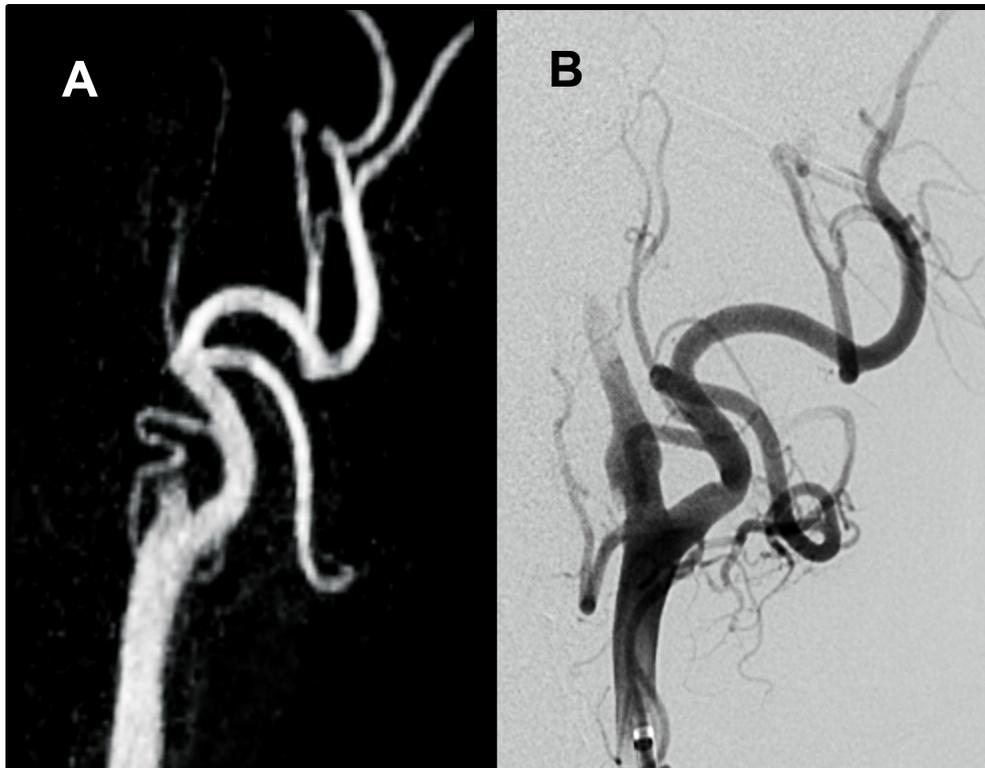


Figure 4: Pattern of thrombus migration in proximal internal cerebral artery.

Gadolinium enhanced MRI (A) showing thrombus in proximal ICA, shortening from MRA (A) to DSA (B). Δ TD was 22.4mm.

Secondary outcomes measures (Table 3)

Univariate analysis of secondary outcomes on TM was performed.

Thrombus length (TL)

TL was measurable for 190 patients. In the tPA-MT group, mean TL was 13.5 mm (SD 6.7) and in the MT group, mean TL was 13.9 mm (SD 7.9), with no difference ($p < 0.144$). According to the literature, four subgroups were created for the univariate analysis on TL and ThrMi: $TL \leq 10$ mm, $10 < TL \leq 15$ mm, $15 < TL \leq 20$ mm, $TL > 20$ mm. In the ThrMi+ group, 19/52 (36.5%) had a $TL \leq 10$ mm, 17 (32.7%) had a $10 < TL \leq 15$ mm, 7 (13.5%) had a $15 < TL \leq 20$ mm and 9 (17.3%) had a $TL > 20$ mm. In the ThrMi- group, 52/138 (37.7%) had a $TL \leq 10$ mm, 41 (29.7%) had a $10 < TL \leq 15$ mm, 17 (12.3%) had a $15 < TL \leq 20$ mm and 28 (20.3%) had a $TL > 20$ mm, with no difference between ThrMi+ and ThrMi- groups ($p < 0.841$).

Thrombus morphology

Thrombus morphology was analyzed for 187 patients. In the tPA-MT group, 48/115 patients (41.7%) had a type 1 thrombus (straight without branching), 30 (26.1%) a type 2 (curved without branching), 4 (3.5%) a type 3 (branching without curvature) and 33 (28.7%) a type 4 (with both curvature and branching). In the MT group, 28/72 patients (38.9%) had a type 1 thrombus, 26 (36.1%) a type 2, 1 (1.4%) a type 3 and 17 (23.6%) a type 4, with no difference between the two groups ($p < 0.436$). In the ThrMi+ group 17/50 patients (34%) had a type 1 thrombus, 12 (24%) a type 2, 2 (4%) a type 3 and 19 (38%) a type 4. In the ThrMi- group, 59/137 patients (43%) had a type 1 thrombus, 44 (32.5%) a type 2, 3 (2%) a type 3 and 31 (22.5%) a type 4.

Considering migration depending on thrombus type, significant difference in migration was shown for type 4 thrombi ($p < 0.041$), but not for the other thrombi' types ($p < 0.314$ for type 1, $p < 0.367$ for type 2 and $p < 0.611$ for type 3).

Thrombus' location

In the tPA-MT group, 13/129 patients (10.0%) had a thrombus located in the ICA, 69 (53.5%) in M1, 1 (0.8%) in M1-A1, 5 (3.9%) in M1-M2, 41 (31.8%) in M2. In the MT group, 11/76 patients (14.5%) had a thrombus located in the ICA, 42 (55.3%) in M1, 2 (2.6%) in M1-M2, 21 (27.6%) in M2, with no difference between the two groups ($p < 0.733$). For further analysis, three larger groups were created: ACI, M1 (gathering M1 and A1-M1 segments),

M2 (gathering M2 and M1-M2 segments). In the ThrMi+ group, 4/52 patients (7.7%) had a thrombus located in the ICA, 25 (48.1%) in M1, 23 (44.2%) in M2. In the ThrMi- group, 20/153 patients (13.1%) had a thrombus located in the ICA, 88 (57.5%) in M1, 45 (29.4%) in M2, with no difference between the two groups ($p < 0.125$).

Clot Burden Score (CBS)

CBS was assessed for 193 patients. According to the literature, three subgroups were used to analyze CBS results: 0-4 points, 5-7 points, 8-10 points. In the tPA-MT group, 6/120 patients (5%) had a score between 0 and 4 points, 63 (52.5%) between 5 and 7 points and 51 (42.5%) between 8 and 10 points. In the MT group, 4/73 patients (5.5%) had a score between 0 and 4 points, 34 (46.6%) between 5 and 7 points, and 35 (47.9%) between 8 and 10 points, with no difference between the two groups ($p < 0.726$). In the ThrMi+ group, 3/50 patients (6%) had a score between 0 and 4 points, 27 (54%) between 5 and 7 points and 20 (40%) between 8 and 10 points. In the ThrMi- group, 7/143 patients (4.9%) had a score between 0 and 4 points, 70 (49%) between 5 and 7 points, and 66 (46.1%) between 8 and 10 points, with no difference between ThrMi+ and ThrMi- groups ($p < 0.451$).

ASPECT score

According to the literature, three subgroups were used to analyze the ASPECT diffusion score results: 0-4 points, 5-7 points, 8-10 points. In the tPA-MT group, 19/129 patients (15.2%) had a score between 0 and 4 points, 65 (50.4%) between 5 and 7 points and 45 (34.9%) between 8 and 10 points. In the MT group, 10/74 patients (13.5%) had a score between 0 and 4 points, 45 (61.6%) between 5 and 7 points, and 19 (25.7%) between 8 and 10 points, with no difference between the two groups ($p < 0.324$). In the ThrMi+ group, 6/52 patients (11.5%) had a score between 0 and 4 points, 28 (53.9%) between 5 and 7 points and 18 (34.6%) between 8 and 10 points. In the ThrMi- group, 23/151 patients (15.2%) had a score between 0 and 4 points, 82 (54.4%) between 5 and 7 points, and 46 (30.4%) between 8 and 10 points, with no influence of the ASPECT diffusion score on migration ($p < 0.457$).

Number of passes

Mean number of passes to reach thrombectomy was 1.40 (SD 0.959) in the tPA-MT group and 1.88 (SD 1.443) in the MT group, bordering significance ($p < 0.064$). Mean number of passes to reach thrombectomy was 1.40 (SD 1.390) in the ThrMi+ group and 1.63 (SD 1.09) in the ThrMi- group, bordering significance ($p < 0.060$).

TICI score

In the tPA-MT group, TICI score before thrombectomy was 0 for 107/128 patients (83.6%), 1 for 2 (1.6%) patients, 2A for 5 (3.9%) patients, 2B for 10 (7.8%) patients, 3 for 4 (3.1%) patients; in the same group after MR, TICI score was 0 for 5/129 patients (3.9%), 1 for 1 patient (0.08%), 2A for 10 patients (7.8%) patients, 2B for 45 (34.9%), 3 for 68 (52.7%) In the MT group, TICI score before thrombectomy was 0 for 75 patients (98.7%), and 2B for 1 patient (1.3%), with no TICI scores of 1, 2A or 3; in the same group after MT, TICI score was 0 for 6/75 patients (8%), 1 for 1 patient (1.3%), 2A for 8 patients (10.7%), 2B for 28 (37.3%), 3 for 32 (42.7%). There was a significant difference in the TICI score before thrombectomy ($p<0.033$), but not after recanalization ($p<0.434$).

In the ThrMi+ group, TICI score before thrombectomy was 0 for 37/51 patients (72.5%), 1 for 1 patient (2%), 2A for 2 patients (4%), 2B for 7 (13.7%), 3 for 4 (7.8%); in the same group after MT, TICI score was 0 for 2/52 patients (3.8%), 1 for 1 patient (1.9%), 2A for 4 patients (7.7%), 2B for 23 (44.2%), 3 for 22 (42.3%). In the ThrMi- group, TICI score before thrombectomy was 0 for 9/153 patients (58.8%), 1 for 1 patient (0.7%), 2A for 3 patients (2%), 2B for 4 (2.6%); in the same group after MT, TICI score was 0 for 9/152 patients (6%), 1 for 1 patient (0.6%), 2A for 14 patients (9.2%), 2B for 50 (32.7%), 3 for 78 (51.0%). There was a significant difference in the TICI scores before thrombectomy ($p<0.0001$), but not after recanalization ($p<0.634$).

Hemorrhagic complication

CT-scan 24 to 48 hours after the diagnosis of AIS to check the potential hemorrhagic complication was not available for few patients because of their transfer to peripheral hospital right after the MT. In the tPA-MT group, 32/127 patients (25.2%) presented hemorrhagic complication; with ThrMi in 10 patients. In the MT group, 15/73 patients (20.5%) presented hemorrhagic complication, with ThrMi in 2 patients. No significant difference between the two groups was shown ($p<0.493$), and ThrMi was not a risk factor of hemorrhagic complication ($p<0.999$). Among the secondary outcomes, CBS between 5 and 7 and a thrombus length \leq 10 mm were risk factors of hemorrhagic complication ($p<0.001$ and $p<0.007$ respectively), with no influence of onset-MT duration, MT duration or number of device passes ($p<0.709$, $p<0.512$ and $p<0.295$).

NIHSS

In the tPA-MT group, mean baseline NIHSS, post-thrombectomy NIHSS and NIHSS at discharge were respectively 14.5 (SD 6.5), 11.5 (SD 7.0) and 5.7 (SD 6.0) in the MT group, mean baseline NIHSS, post-thrombectomy NIHSS and NIHSS at discharge were respectively 15 (SD 6.4), 12.4 (SD 6.6) and 7.2 (SD 6.7), with no difference (p respectively <0.615, 0.482 and 0.170). In the ThrMi+ group, mean baseline NIHSS, post-thrombectomy NIHSS and NIHSS at discharge were respectively 13.98 (6.67), 11.13 (7.08) and 5.63 (5.86) in the ThrMi- group, mean baseline NIHSS, post-thrombectomy NIHSS and NIHSS at discharge were respectively 14.95 (6.26), 12.07 (6.84) and 6.47 (6.32), with no difference (p respectively <0.347, 0.507, 0.457).

Modified Rankin score (mRS) and death at 90 days

Mean mRS at 90 days was 2.39 (SD 2.24) in the tPA-MT group, including 14 deaths (10,8%), and 2.5 (SD 2.15) in the MT group, including 10 deaths (13.2%) (p<0.799 for mRS and p<0.656 for mortality at 90 days). High ASPECT diffusion score, baseline and post-thrombectomy NIHSS scores were associated with higher mortality risk (p<0.0002, p<0.005 and p<0.001), and high CBS was bordering significance (p<0.06).

Table 4 summarizes results on univariate analysis on ThrMi.

The multivariate analysis showed no significant parameter influencing ThrMi.

		Group tPA-MT	Group MT	P Value
Variable		(N=129)	(N=76)	-
Thrombus' Length (mm)		13.53 (6.67)	13.88 (7.88)	0.144
Thrombus' Morphology	1	48 (41.7)	28 (38.9)	0.436
	2	30 (26.1)	26 (36.1)	-
	3	4 (3.5)	1 (1.4)	-
	4	33 (28.7)	17 (23.6)	-
ASPECT diffusion score	0-4points	19	10	0.324
	5-7points	65	45	-
	8-10points	45	19	-
Clot Burden Score	0-4points	6 (5)	4 (5.5)	0.726
	5-7points	63 (52.5)	34 (46.6)	-
	8-10points	51 (42.5)	35 (47.9)	-
Pre/post procedure'sTICI score	0	107 (83.6) / 5 (3.9)	75 (98.7)/ 6 (8)	0.033/0.434
	1	2 (1.6)/ 1 (0.08)	0 / 1 (1.3)	-
	2A	5 (3.9)/ 10 (7.8)	0/ 8 (10.7)	-
	2B	10 (7.8)/ 45 (34.9)	1 (1.3)/ 28 (37.3)	-
	3	4 (3.1)/ 68 (52.7)	0/ 32 (42.7)	-
Number of device passes		1.40 (0.959)	1.88 (1.443)	0.064
Baseline NIHSS		15 (6.39)	14.53 (6.46)	0.609
NIHSS after thrombectomy		11.55 (7.01)	12.42 (6.64)	0.483
Hemorrhagic complication		32 (25.2)	15 (20.5)	0.493

Table 3: Results on secondary outcomes.

TICI: Thrombolysis In Cerebral Infarction, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Score

		ThrMi+	ThrMi-	P Value
Variable		(N=52, 25.4%)	(N=153, 74.6%)	-
Thrombus' Location	ICA	4 (7.7)	20 (13.1)	0.125
	M1	25 (48.1)	88 (57.5)	-
	M2	23 (44.2)	45 (29.4)	-
Thrombus' Length (mm)	≤10	19 (36.5)	52 (37.7)	0.841
	10<TL≤15	17 (32.7)	41 (29.7)	-
	15<TL≤20	7 (13.5)	17 (12.3)	-
	>20	9 (17.3)	28 (20.3)	-
Thrombus' Morphology	1	17 (34)	59 (43)	-
	2	12 (24)	44 (32.5)	-
	3	2 (4)	3 (2)	-
	4	19 (38)	31 (22.5)	-
ASPECT diffusion score	0-4points	6 (11.5)	23 (15.2)	-
	5-7points	28 (53.9)	82 (54.4)	-
	8-10points	18 (34.6)	46 (30.4)	-
Clot Burden Score	0-4points	3 (6)	7 (4.9)	0.451
	5-7points	27 (54)	70 (49)	-
	8-10points	20 (40)	66 (46.1)	-
Pre/post procedure'sTICI score	0	37 (72.5)/2 (3.8)	140 (91.5)/ 9 (6)	0.0001/0.634
	1	1 (2)/ 1 (1.9)	6 (4) / 1 (0.6)	-
	2A	2 (4)/ 4 (7.7)	3 (2) /14 (9.2)	-
	2B	7 (13.7)/ 23 (44.2)	4 (2.5)/50 (32.7)	-
	3	4 (7.8)/ 22 (42.3)	0 /78 (51.0)	-
Number of device passes		1.40 (1.390)	1.63 (1.09)	0.060
Baseline NIHSS		14.0 (6.7)	15.0 (6.3)	0.347
NIHSS after thrombectomy		11.1 (7.1)	12.1 (6.8)	0.507
NIHSS at discharge		5.6 (5.86)	6.5 (6.3)	0.457
Hemorrhagic complication		12 (23.5)	35 (23.5)	0.999

Table 4: Univariate analysis on thrombus migration (ThrMi).

DISCUSSION

Thrombus migration rates and intravenous thrombolysis' influence

In this retrospective study ThrMi occurred in 36.4% of patients that received IV thrombolysis before MT and 6.6% when treated by MT alone, with a marked significant difference. Overall migration occurred in one fourth of our population. Very few studies focused on thrombus migration after AIS diagnosis and before MT using imaging approach. Early improvement assessed by NIHSS was proven to be higher in bridging thrombolysis²⁷, and thrombolysis alone was the gold standard treatment for AIS until 2015. Kaesmacher et al.¹² focused on periprocedural migration visually and directly proven on DSA. The authors found that migration occurred in about 30% of their 325 patients, with no difference between IV bridging thrombolysis or only MT. This retrospective analysis had a different method, as AIS diagnosis and thrombus location was obtained by CTA and focused on MCA occlusion. Migration in our study was about the same frequency, but seems to be associated to thrombolysis. Further studies would be necessary to confirm this data.

Physiopathology of thrombus migration

The physiopathology of thrombus migration is not precisely explained or even not considered real, assuming that the bio-mechanical effect of tPA on the thrombus proximal extremity leads to progressive shortening of the thrombus, without a displacement in a distal artery but sometimes leading secondarily to a thrombus detachment of the artery's wall and a distal embolization. In order to evaluate this displacement, MRI after thrombolysis and before MT to assess thrombus' proximal and distal extremities would be desirable, to check if the thrombus is shortened or migrated, but clearly not feasible in a routine practice. Spontaneous thrombolysis is known and proven²⁸, and this might be an explanation for difference between our results and those of the Kaesmacher et al. study.

Study cohort compared to literature

Concerning different delays and MRI as first imaging tool, our cohort was similar to the literature based on CT-scan, especially concerning median onset-to-thrombectomy and thrombolysis-to-thrombectomy times^{29,30}, with a longer time for onset-to-MRI eventually due to the vast geographic area our institution for the stroke unit recruitment.

Influence of thrombus type and length on thrombus migration

Type 4 thrombi (with branching and curvature) were shown to migrate more than the straight ones in our study, which is not consistent with literature²⁶, and might be explained by the fact that many type 4 thrombi were located in M1-M2, with an eventual mechanical effect of IV-tPA because of vessel bifurcation. No other influence of the secondary parameters was shown. Especially shorter thrombi did not migrate more than the thrombi >20 mm. This is not consistent with the literature suggesting that shorter thrombi facilitates recanalization and are associated with a better clinical outcome. This might be partly due to missing data about TL for 15 patients in the ThrMi- group, mainly as the thrombi were not measurable because of their location in the ICA, with important magnetic susceptibility artefacts due to skull base bones. Longer delay between thrombolysis and MT did not facilitate migration, whereas we could have supposed that effectiveness of thrombolysis and therefore ThrMi was proportional to this delay.

Number of device passes tends to reduce with intravenous thrombolysis

In our study, thrombolysis tended to reduce the number of device passes comparing to stand-alone MR, bordering significance ($p < 0.064$). This is in concordance of the recent meta-analysis of Mistry et al. demonstrating that thrombolysis is associated with a lower number of device passes¹⁰. This is an important data to consider: first, operators lead to manage the discrepancy between thrombus' location on diagnostic MRI and during intervention, with sometimes a distal thrombus in M3 or more, unattainable for thrombectomy; second, it seems that thrombolysis has a global tendency to « facilitate » thrombectomy by decreasing the number of device passes. In the same way, thrombus migration tended to decrease the number of device passes, bordering significance ($p < 0.06$). This goes against the experience-based feeling of certain operators that thrombolysis is susceptible to make the thrombus harder to catch with usual devices. Increased risk of per procedural thrombus' fragmentation and distal embolization should be an important data to analyse. Thus, thrombolysis seems to decrease number of device passes but increases migration.

Imaging and clinical outcomes

Successful recanalization assessed by the TICI score was not different between tPA-MT/ MT groups and ThrMi+/ThrMi- groups. Thrombolysis was not a risk factor of hemorrhagic complication, which is consistent with the recent literature³¹.

Considering clinical evaluation, baseline and post-thrombectomy NIHSS at discharge, mRS and mortality at 90 days were concordant with the literature. NIHSS at discharge was slightly higher, as about one third of our cohort patients were transferred to peripheral hospitals few days after MT.

Limitations

Main limitations are due to retrospective data analysis and sample bias. Exclusion criteria were movement artefacts or an uncovered thrombus on MRI, which could include those patients with more severe occlusion and infarction than patients included in this study. All data about main outcome were available and part of data concerning secondary outcomes such as TL, thrombus' morphology, hemorrhagic complication on CT-scan and mRs at 3-6 months were missing. No histological analysis of the thrombi was performed, as MRI and DSA for MT were done in a routine practice. As we did not identify other factors influencing migration except for thrombolysis, histological composition including fibrin, platelets and calcifications would have been an important data to collect³². Similarly, pre-treatment collateral status was not reported in our study and might influence thrombus displacement^{33,34}.

Our method to compare thrombus' location on MRI and DSA might not reflect the exact reality. Indeed, TD-MRI was usually measured on the TOF sequence, thus measuring an artifact, without giving the precise beginning of the thrombus and possibly underestimating the TD-MRI. To assess the precision of our method, we could imagine to compare TD-MRI of both TOF and MRA-Gadolinium sequences for each patients, but gadolinium injection was not performed for all our patients. Similarly, measuring the thrombus' length on T2* or SWI sequence is approximative as we measure a susceptibility artifact. On the other hand, one consider that our method is sustainable, as we use it the same way to compare two populations.

We included patients with internal carotid occlusion, which might be not relevant as the thrombus' location in this artery is not precise enough. A further study including middle cerebral artery occlusion only will be undertaken.

Another limitation is that we did not take into account the possibility of thrombus' migration caused by contrast injection at the beginning of the MT procedure, due to the mechanical effect of transient increased blood pressure in the occluded artery.

Population bias could be found between the tPA-MT and MT groups that might explain an important difference on ThrMi results: many patients did not receive IV-tPA because of stroke onset-to-MRI delay was unknown or >4 hours, or because of FLAIR positivity in correspondence to the ischemic region on DWI, more difficult to distinguish in CT-scan. We could assume that for those late diagnosed patients, thrombus could be more adhesive to the artery wall, thus reducing migration rates.

CONCLUSION

Thrombus migration before MT occurs frequently, mainly for patients receiving IV-tPA, without negative impact on clinical issues such as survival, hemorrhage or NIHSS/Rankin scores. Thrombolysis tended to reduce number of device passes, and migration, favored by thrombolysis, also tended to decrease number of device passes. This is an important data to be considered by operators even though migration was not associated with higher complication rates or lower final TICI scores. IV thrombolysis was the only risk factor for thrombus migration in this study.

Further studies analyzing thrombus' histology and collaterality and their impact on thrombus displacement might complete our work. Prospective randomized studies are about to begin to compare MT alone versus IV-tPA; this will clarify the role of IV-tPA in the treatment of AIS, and might help understand thrombus migration phenomenon.

REFERENCES

1. Recommandations HAS mai 2009. AVC: prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf.
2. Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke – ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR.
3. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association 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;46:3020–35.
4. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:925–33.
5. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke J Cereb Circ* 2008;39:1205–12.
6. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–95.
7. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2015;314:1832–43.
8. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, et al. Direct Mechanical Thrombectomy Versus Combined Intravenous and Mechanical Thrombectomy in Large-Artery Anterior Circulation Stroke: A Topical Review. *Stroke* <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017208>.
9. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerventional Surg* 2015;7:16–21.
10. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. *Stroke* <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320>.
11. Swieten JC van, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–7.
12. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, et al. Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:991–8.
13. Kaesmacher J, Maegerlein C, Kaesmacher M, et al. Thrombus Migration in the Middle Cerebral Artery: Incidence, Imaging Signs, and Impact on Success of Endovascular Thrombectomy. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
14. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
15. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2017;12:641–52.
16. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg* <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.040>.
17. Park H-K, Chung J-W, Hong J-H, et al. Preceding Intravenous Thrombolysis in Patients

Receiving Endovascular Therapy. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2017;44:51–8.

18. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Endovascular thrombectomy with or without systemic thrombolysis? *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:151–60.
19. Behme D, Kabbasch C, Kowoll A, et al. Intravenous Thrombolysis Facilitates Successful Recanalization with Stent-Retriever Mechanical Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2016;25:954–9.
20. Guedin P, Larcher A, Decroix J-P, et al. Prior IV Thrombolysis Facilitates Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2015;24:952–7.
21. Higashida RT, Furlan AJ. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;34:e109–37.
22. Lassalle L, Turc G, Tisserand M, et al. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Assessment of the Perfusion-Diffusion Mismatch. *Stroke* 2016;47:2553–8.
23. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet Lond Engl* 2000;355:1670–4.
24. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2008;3:230–6.
25. Legrand L, Naggara O, Turc G, et al. Clot Burden Score on Admission T2*-MRI Predicts Recanalization in Acute Stroke. *Stroke* 2013;44:1878–84.
26. Yan S, Hu H, Shi Z, et al. Morphology of susceptibility vessel sign predicts middle cerebral artery recanalization after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014;45:2795–7.
27. Balucani C, Levine SR, Khoury JC, et al. Acute Ischemic Stroke with Very Early Clinical Improvement: A National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Trials Exploratory Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2016;25:894–901.
28. Vanacker P, Lambrou D, Eskandari A, et al. Improving the Prediction of Spontaneous and Post-thrombolytic Recanalization in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 2015;24:1781–6.
29. Jeon S-B, Ryoo SM, Lee DH, et al. Multidisciplinary Approach to Decrease In-Hospital Delay for Stroke Thrombolysis. *J Stroke* 2017;19:196–204.
30. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, et al. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke* <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016456>.
31. Hao Y, Yang D, Wang H, et al. Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017;48:1203–9.
32. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke* 2017;48:2206–10.
33. Leng X, Fang H, Leung TWH, et al. Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2016;41:27–34.
34. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, et al. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy. *Stroke* 2014;45:2036–40.

ANNEXES

Category	Score/Description	Date/Time	Date/Time	Date/Time	Date/Time	Date/Time
		Initials	Initials	Initials	Initials	Initials
1a. Level of Consciousness (Alert, drowsy, etc.)	0 = Alert 1 = Drowsy 2 = Stuporous 3 = Coma					
1b. LOC Questions (Month, age)	0 = Answers both correctly 1 = Answers one correctly 2 = Incorrect					
1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist/let go)	0 = Obeys both correctly 1 = Obeys one correctly 2 = Incorrect					
2. Best Gaze (Eyes open - patient follows examiner's finger or face)	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation					
3. Visual Fields (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants)	0 = No visual loss 1 = Partial Hemianopia 2 = Complete Hemianopia 3 = Bilateral Hemianopia (Blind)					
4. Facial Paresis (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes shut)	0 = Normal 1 = Minor 2 = Partial 3 = Complete					
5a. Motor Arm - Left 5b. Motor Arm - Right (Elevate arm to 90° if patient is sitting, 45° if supine)	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left				
		Right				
6a. Motor Leg - Left 6b. Motor Leg - Right (Elevate leg 30° with patient supine)	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left				
		Right				
7. Limb Ataxia (Finger-nose, heel down shin)	0 = No ataxia 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs					
8. Sensory (Pin prick to face, arm, trunk, and leg - compare side to side)	0 = Normal 1 = Partial loss 2 = Severe loss					
9. Best Language (Name item, describe a picture and read sentences)	0 = No aphasia 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute					
10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by patient repeating listed words)	0 = Normal articulation 1 = Mild to moderate elurring of words 2 = Near to unintelligible or worse X = Intubated or other physical barrier					
11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing to identify neglect or double simultaneous stimuli testing)	0 = No neglect 1 = Partial neglect 2 = Complete neglect					
TOTAL SCORE						
INITIAL	SIGNATURE	INITIAL	SIGNATURE	INITIAL	SIGNATURE	

180307-1084

Annexe 1 : Score NIHSS : National Institute of Health Stroke Score. Score de sévérité clinique établi à l'admission des patients atteints d'un AVC puis utilisé pour le suivi.
Source : <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/550/818/jnn550818.fig1.gif>

SCORE	DESCRIPTION
0	Absence de symptômes
1	Absence de handicap significatif malgré les symptômes; capacités à réaliser l'ensemble des activités habituelles
2	Handicap léger; Incapacité à assumer toutes les activités antérieures, mais capacité à gérer les tâches principales sans assistance
3	Handicap modéré; Nécessité d'une aide, mais possibilité de marcher sans assistance
4	Handicap de sévérité modérée; Incapacité à marcher sans assistance et incapacité à assurer les besoins de base sans aide
5	Handicap sévère; Alitement, incontinence et nécessité d'un nursing permanent
6	Décès

Annexe 2 : Score de Rankin modifié (mRS) : score pronostique évaluant le handicap, généralement à distance de l'épisode aigu.

Annexe 3 : Contre-indications à la Thrombolyse Intra-Veineuse (d'après la SFNV)

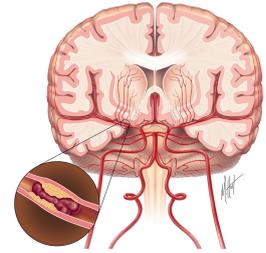
1. Anticoagulant oral en cours ou INR>1,7
2. Héparine au cours des 24 heures précédentes et allongement du TCA
3. Plaquettes<100 000/mm³
4. AVC ou un traumatisme crânien sévère au cours des 3 mois précédents
5. PAS > 185 ou PAD > 110 mmHg au moment d'administrer le traitement
6. Déficit neurologique en voie de régression
7. Déficit neurologique mineur tel que déficit sensitif isolé, ataxie isolée, dysarthrie isolée ou déficit moteur minime
8. Antécédent d'hémorragie intracrânienne
9. Glycémie < 0,5 g/l ou >4g/l
10. Crise d'épilepsie lors de l'installation de l'accident ischémique cérébral
11. Hémorragie digestive ou urinaire au cours des 21 jours précédents
12. Infarctus du myocarde récent
13. Ponction récente d'un vaisseau incompressible
14. Score NIHSS>22 ou coma profond
15. Atténuation de densité ou effet de masse dans plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne
16. Age>80 ans
17. Femme enceinte et âge<18 ans
18. Heure de début des symptômes incertaine



PARTIE 1

OBJET de la thèse

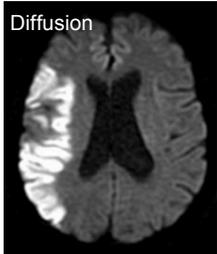
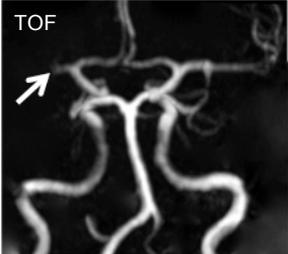
- **AVC ischémique = AVCi** : accident vasculaire cérébral causé par l'occlusion brutale d'une artère intracérébrale par un thrombus.
- AIC : accident ischémique constitué (par opposition à l'accident ischémique transitoire).
- AIS : acute ischemic stroke (in english !).



BASES sur les AVC ischémiques

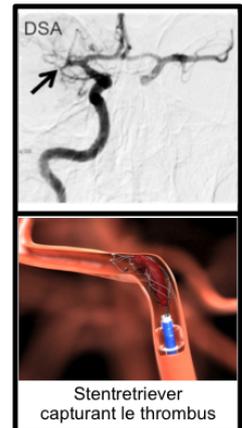
- Diagnostic des AVCi

- o **Clinique** : déficit neurologique brutal focal
- o **IRM** = Imagerie par Résonance Magnétique

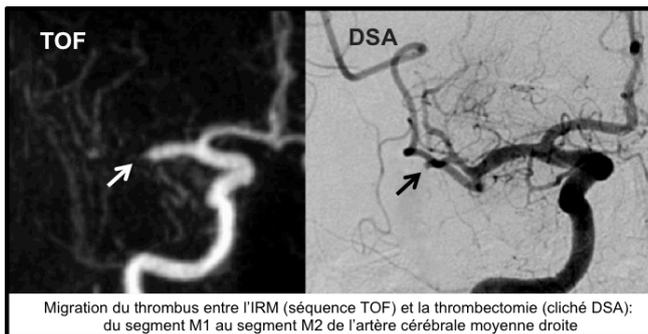
Diffusion	T2* ou SWI	TOF
Confirme l'ischémie, précise l'étendue du territoire infarcté	Visualisation du thrombus	Visualisation du réseau artériel intracrânien et de l'occlusion
		

- Traitement des AVCi

- o Hospitalisation en unité spécialisée : **UNV = Unité NeuroVasculaire**
- o **Traitement médical** :
 - **Thrombolyse Intraveineuse = TIV** : lyse du thrombus après injection intraveineuse de rt-PA (recombinant tissue- Plasminogen Activator) jusqu'à 4h30 après le début des symptômes. C'est le traitement de référence des AVCi en Europe depuis 2003.
- o **Traitement en neuroradiologie interventionnelle** :
 - **Thrombectomie Mécanique = TM** : après ponction de l'artère fémorale, à l'aide d'un cathéter on remonte jusqu'aux artères intracrâniennes au contact du thrombus responsable de l'AVCi. Ce geste se fait sous contrôle angiographique en temps réel, par **DSA = Digital Subtracted Angiography**.



PROBLEMATIQUE de la thèse



- La thrombolyse intraveineuse entraîne une lyse du thrombus, et permet parfois la recanalisation artérielle. Depuis 2015, la thrombectomie mécanique est systématiquement envisagée pour traiter les AVCi.
- **D'une part, la TIV avant la TM est susceptible d'entraîner une fragmentation du thrombus** et éventuellement une migration de celui-ci en distalité, pouvant compliquer le geste de TM pour le neuroradiologue interventionnel. **D'autre part, certaines études suggèrent que la TIV avant la TM peut faciliter le geste de retrait du thrombus.**
- Peu d'études se sont concentrées sur la migration du thrombus avant la TM.

OBJECTIF de la thèse

- **Notre but est d'évaluer dans quelles proportions le thrombus est susceptible de migrer** lors d'un AVCi **entre le diagnostic à l'IRM et le traitement par TM**, en comparant les patients qui ont une TIV avant la TM versus les patients avec TM seule en raison d'une contre-indication à la TIV.
- Ceci afin d'apporter des données observationnelles supplémentaires, mais aussi afin d'évaluer l'influence éventuelle de la TIV sur la migration du thrombus.



PARTIE 2

POPULATION

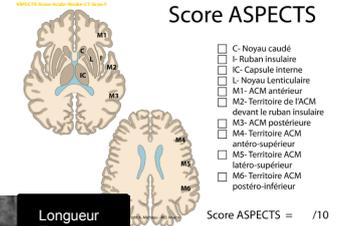
- **205 patients** du CHU de Tours inclus rétrospectivement=
 - o **129 thrombolysés** (62,9%)= **groupe tPA-MT**
 - o **76 non thrombolysés** (37,1%)= **groupe MT**

METHODE

Nous avons établi une méthode pour estimer la distance entre le début de l'artère et le début du thrombus, en se basant sur des critères anatomiques pour comparer l'IRM et l'angiographie.

- Etape 1 : Diagnostic de l'AVCi et analyse du thrombus en IRM

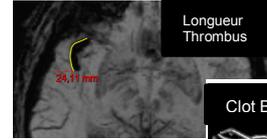
- o L'ischémie est diagnostiquée sur la séquence de diffusion
 - Le **score ASPECT** reflète l'étendue de l'ischémie
- o Le thrombus est analysé sur les séquences T2*/SWI et TOF /ARM injectée on relève :
 - Sa **localisation**, sa **morphologie**, sa **longueur** et son **type**
 - Le **Clot Burden Score**, qui reflète l'étendue du thrombus en fonction des segments artériels atteints



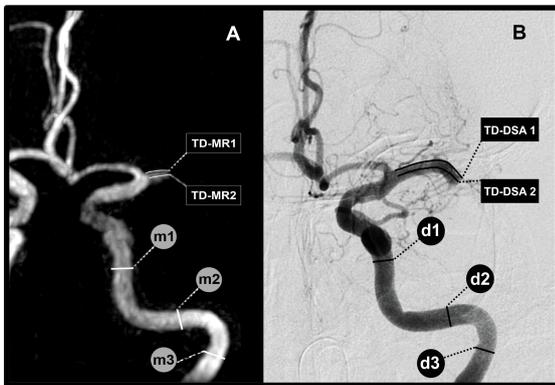
Score ASPECTS

- C- Noyau caudé
- I- Ruban insulaire
- IC- Capsule Interne
- L- Noyau Lenticulaire
- M1- ACM antérieur
- M2- Territoire de l'ACM devant le ruban insulaire
- M3- ACM postérieure
- M4- Territoire ACM antéro-supérieur
- M5- Territoire ACM latéro-supérieur
- M6- Territoire ACM postéro-inférieur

Score ASPECTS = /10



- Etape 2 : mesure de TD-MRI et TD-DSA



o Pour **comparer l'IRM (A sur la figure) et l'artériographie (DSA) (B)**, nous avons proposé de les ajuster en les **superposant en fonction de critères anatomiques**, pour obtenir des cartographies vasculaires en 2 dimensions, généralement en vue coronale.

o Ensuite, la mesure **TD=thrombus distance** entre l'origine du vaisseau et le début supposé du thrombus se fait avec un **outil curviligne**. On note **TD-MRI en IRM**, et **TD-DSA en artériographie**.

- Etape 3 : calcul de ΔTD

- o TD-MRI est en millimètres, **TD-DSA est en pixels à convertir en mm**.
- o Pour la conversion, le patient est sa propre échelle métrique.
- o **Trois diamètres** sont mesurés en **IRM (m1, m2, m3)**,

généralement sur l'artère carotide interne, les trois mêmes diamètres sont mesurés en **DSA (d1, d2, d3)**

o **Trois ratios** sont calculés : m1/d1, m2/d2, m3/d3, et un **ratio global R**, moyenne des 3 ratios est établi

o **ΔTD= (TD-DSA) - (TD-MRI)**, et reflète la migration éventuelle du thrombus, considérée comme significative si **ΔTD>5mm**

RESULTATS

Variable	Groupe tPA-MT Thrombolysés (N=129)	Groupe MT Non Thrombolysés (N=76)	P Value
Résultats sur le critère de jugement principal			
Catégories Principales			
Groupe Migration (ThrMi+)	47 (36.4)	5 (6.6)	<0.0001
Groupe Absence de Migration (ThrMi-)	82 (63.6)	71 (93.4)	-
Sous-Catégories			
Pas de Migration: ΔTD≤5 mm	82 (63.6)	69 (90.8)	-
Migration Modérée: 5<ΔTD≤10mm	27 (20.9)	5 (6.6)	-
Migration Distale: ΔTD>10mm ou autre segment	11 (8.5)	0	-
Recanalisation: TIC1≥2B (score de perméabilité)	9 (7)	0	-
Extension du thrombus: ΔTD≤-10mm	0	2 (2.6)	-
Thrombus Distances (millimètres)			
TD-MRI moyenne	9.98 (12.6)	14.2 (25.7)	<0.03
TD-DSA moyenne calculée	14.7 (18.82)	13.9 (22.6)	<0.801
ΔTD	4.11 (7.231)	1.23 (4.001)	<0.006
Résultats sur certains critères de jugement secondaires			
NIHSS à la sortie d'hospitalisation	5.73 (5.99)	7.16 (6.73)	0.170
mRS à 90 jours	2.39 (2.24)	2.5 (2.15)	0.799
Décès <90 jours (mRS=6)	14 (11.1)	10 (12.6)	0.656
Complication hémorragique à 24-48 heures	32 (25.2)	15 (20.5)	0.493
Nombre de passages du dispositif de thrombectomie	1.40 (0.959)	1.88 (1.443)	0.064

DISCUSSION

- Dans notre étude, la migration de thrombus (MigT) est présente chez **36,4% des patients thrombolysés et chez 6,6% des patients non thrombolysés**. En dehors de la thrombolysé (TIV), pas d'autre facteur influençant la MigT a été identifié. Peu d'études sur la migration ont été publiées.

Le taux de migration moyen de notre étude est proche de celui de la littérature (une étude, Kaesmacher et al.: environ 30%, mais sans différence entre la population thrombolysée et celle sans thrombolysé).

- Le pronostic et les complications hémorragiques ne sont pas différents entre les deux groupes, et les taux sont ceux de la littérature.

- La TIV a eu tendance à réduire le nombre de passages pour la thrombectomie mécanique (TM).

- Les limites de l'étude sont le caractère rétrospectif, les critères d'exclusions, des biais d'échantillon, une méthode « artisanale » avec le risque de ne pas localiser précisément le thrombus.

- D'autres paramètres tels que l'histologie, la collatéralité, l'hémostase seront à analyser dans des prochaines études.

CONCLUSION

Dans notre étude, la TIV a favorisé la MigT, donnée importante à prendre en compte par les neuroradiologues interventionnels avant la TM.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Clara Cohen

78 pages – 4 Tableaux – 4 Figures- 4 Annexes

Résumé :

Introduction : La thrombectomie mécanique (TM) associée à la thrombolyse intraveineuse (TIV) est le traitement de référence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi). La migration du thrombus (MigT) spontanée ou après TIV est connue mais peu étudiée. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence de la TIV sur la MigT en étudiant la variation de position du thrombus entre l'angiMR diagnostique et l'angiographie (DSA) avant la TM, dans un groupe traité par TIV puis TM (groupe tPA-TM) et un groupe traité par TM seule en cas de contre-indication à la TIV (groupe TM).

Matériel et Méthode: 205 patients atteints d'AVCi ayant bénéficié d'une DSA avant TM (sans ou avec TIV) ont été inclus dans cette étude rétrospective. La distance entre l'origine de l'artère occluse et le début du thrombus en IRM (séquence TOF ou angiMR-gadolinium) et en DSA a été mesurée en millimètres (mm) en utilisant l'outil curviligne et des paramètres anatomiques identiques. Les pixels (px) en DSA ont été convertis en millimètres en mesurant 3 diamètres de carotide interne en IRM puis en DSA et en établissant un ratio de conversion px/mm.

Résultats: 129 patients ont été inclus dans le groupe tPA-TM, avec une MigT dans 36.4%, et 76 dans le groupe TM, avec une MigT dans 6.6% ($p < 0.0001$). Dans le groupe tPA-TM, 27 (20.9%) patients ont eu une migration modérée entre 5 et 10mm, 11 (8.5%) patients ont eu une migration distale de plus de 10mm ou à un autre segment et 9 (7%) ont eu une recanalisation spontanée définie par un score TICI $\geq 2B$. Dans le groupe TM, 69 (90.8%) patients n'ont pas eu de MigT, une migration modérée dans 6.6%, une extension du thrombus dans 2.6%; aucun patient n'a présenté une migration distale ou une recanalisation.

Conclusion : Dans notre étude, la TIV a favorisé la MigT, donnée importante à prendre en compte par les neuroradiologues interventionnels avant la TM.

Mots Clés: Accident vasculaire cérébral ischémique, thrombectomie mécanique, thrombolyse intraveineuse, thrombus, migration

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Docteur Ana-Paula NARATA

Membres du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU

Professeur Frédéric PATAT

Docteur Kathleen GAILLOT

Docteur Marie GAUDRON

Docteur Christophe MAGNI

Date de soutenance : vendredi 16 mars 2018