

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Arnaud BRETONNIERE

Né le 22 mai 1991 à L'Isle d'Espagnac (16)

**Profil clinico-radiologique et évolution fonctionnelle des patients victimes d'infarctus
cérébraux sans thrombus intra-artériel décelable à l'IRM**

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Jean-Philippe NEAU, Neurologie, Faculté de Médecine – Poitiers

Docteur Marie GAUDRON-ASSOR, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Mariam ANNAN, Neurologie, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Marie GAUDRON-ASSOR, Neurologie, PH, CHU - Tours

RESUME

INTRODUCTION : La détection et la localisation d'une occlusion artérielle sont actuellement des éléments importants dans la prise en charge thérapeutique des patients victimes d'infarctus cérébraux (IC). Toutefois, dans de nombreux cas, l'imagerie ne permet pas de mettre en évidence le thrombus. Il existe peu de travaux étudiant le profil de ces patients et l'éventuel intérêt d'un traitement fibrinolytique. L'objectif principal de cette étude est de décrire l'aspect clinique et radiologique ainsi que l'évolution fonctionnelle des patients ayant un IC sans occlusion artérielle décelable sur l'IRM.

METHODES : Nous avons étudié de façon rétrospective tous les patients admis en alerte thrombolyse dans l'Unité Neurovasculaire du CHRU de Tours, du 01/01/2017 au 31/12/2017, dont l'IRM cérébrale à l'admission n'objectivait pas de thrombus intra-artériel. Nous avons recueilli des données démographiques, anamnestiques, cliniques et radiologiques et avons évalué l'évolution fonctionnelle au cours de l'année suivant l'IC par le score de Rankin modifié (mRS). Puis nous avons comparé les patients traités par thrombolyse à ceux n'ayant pas reçu de traitement fibrinolytique.

RESULTATS : Parmi les 725 patients admis en urgence pour un IC sur la période étudiée, 207 patients n'avaient pas de thrombus décelable à l'IRM. Cent-quatre-vingt-un patients remplissaient les critères d'inclusion, avec un âge moyen de 70 ans et un NIHSS médian à 3. Les IC étaient de localisation profonde et < 20 mm dans 31% des cas, profonde et > 20 mm dans 17% des cas, de localisation corticale dans 37% des cas et situés en fosse postérieure (mésencéphale et cervelet) pour 17% des patients. L'évolution était favorable ($mRS \leq 2$) pour 68% des patients dans la première année suivant l'IC. Un traitement fibrinolytique avait été administré chez 45 patients. L'existence d'un mismatch diffusion/perfusion en IRM était le seul facteur significativement plus élevé dans le groupe des patients traités par thrombolyse. L'évolution fonctionnelle était, en revanche, comparable entre les 2 groupes.

CONCLUSION : Dans notre centre, 29% des patients n'avaient pas de thrombus objectivable à l'IRM à l'admission. Ils étaient peu sévères et avaient le plus souvent une évolution fonctionnelle favorable à 1 an. L'existence d'un mismatch diffusion/perfusion était le seul critère qui différait entre les patients ayant eu ou non une thrombolyse, soulevant l'intérêt de cette séquence pour déterminer des sous-groupes de patients où la thrombolyse serait plus efficace. L'évaluation de la réalisation systématique de la perfusion chez ces patients semble une piste intéressante à développer.

MOT-CLES: infarctus cérébral, thrombus intra-artériel, thrombolyse

ABSTRACT

INTRODUCTION: The detection and localization of an arterial obstruction are important elements in therapeutic management of patients with acute ischemic strokes (IS). However, in many cases, imaging does not show any intra-arterial clot. There are few published studies focusing on the clinical profile of those patients and the efficiency of fibrinolytic treatments. The primary outcome of our study was to describe the clinical and radiological aspect and the functional outcome of patients suffering of acute ischemic stroke without arterial obstruction on the initial MRI.

METHODS: We studied retrospectively all the patients admitted in our Stroke Centre for acute stroke procedure between January and December 2017, whose initial MRI did not show arterial obstruction. We collected demographic, anamnestic, clinical and radiological data and evaluated the functional outcome by the modified Rankin Scale over a year following the IS. We also compared the patients treated with thrombolytic agents to those who were not treated.

RESULTS: Among the 725 patients admitted in our Stroke Unit over the study period, 207 had no arterial occlusion on initial imaging. 181 fulfilled the inclusion criteria, with an average age of 70, and a median NIHSS of 3. IS were small deep supra or infratentorial infarcts in 31% of cases, large deep infarcts in 17%, cortical infarcts in 37% and midbrain or cerebellar infarcts for 17% of patients. The outcome was favourable ($mRS \leq 2$) for 68% of patients. Fibrinolytic treatment had been administered to 45 patients. The initial NIHSS and presence of a DWI/PWI mismatch on MRI were the only factors significantly higher in the group of treated patients. But the functional outcome was comparable between these two groups.

CONCLUSION: In our centre, 25% of patients did not have any detectable occlusion on initial MRI. They were not severely affected and had a good outcome at 1 year. Initial clinical severity and presence of a DWI/PWI mismatch were the only criteria that differed between patients who received or not a thrombolytic agent, asking the question of the interest of this sequence to determine subgroups of patients better responder to fibrinolysis. Evaluation of systematic realisation of the perfusion sequences in those cases could be interesting in the future.

KEY WORDS: ischemic stroke, intra-arterial occlusion, thrombolysis

**UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
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 Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
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
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
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
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
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
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	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
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
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	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BERHOUE Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
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
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien 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
A corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A mes maîtres, membres du jury

A Monsieur le Professeur CORCIA : Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre implication dans la recherche, votre soutien aux internes et la confiance que vous nous accordez.

A Monsieur le Professeur COTTIER : Je vous remercie d'apporter votre expertise radiologique à ce jury. Votre gentillesse, vos conseils et vos nombreuses explications ont énormément contribué à mon apprentissage de la neurologie.

A Monsieur le Professeur NEAU : Je vous remercie d'avoir accepté d'ajouter un jugement extérieur sur ce travail. C'est un honneur pour moi de pouvoir bénéficier de votre expérience en neurologie vasculaire aujourd'hui.

A Madame le Docteur ANNAN : Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ton accompagnement durant ces quatre années a beaucoup compté dans ma formation et mon désir de me consacrer à la neurologie vasculaire.

A Madame le Docteur GAUDRON-ASSOR : Merci de m'avoir proposé et d'avoir encadré ce travail. Merci pour tes corrections et ta patience, notamment quand le temps commençait à manquer. C'était un plaisir de travailler avec toi, j'ai énormément appris à tes côtés. J'ai hâte de poursuivre cette collaboration.

Remerciements

Aux équipes paramédicales et aux secrétaires des unités de neurologie du CHU, pour vos compétences et vos conseils qui ont grandement participé à mon apprentissage. Vos rires, sourires et petites attentions sont le ciment de la cohésion de ce service, ne les perdez pas.

A mes co-internes passés ou présents, Coline, Astrid, Anne-Sophie, Nathalie, Emilie, Elisabeth, Lucile, Juliette, Alexandre, Christophe, Céline, Ines, Sofiane, Auriane, Rémi, Clémence, Cynthia, Matthieu, Solène, Pauline, Guillaume, bref la NeuroTeam, pour votre soutien et votre bonne humeur. Vous serez toujours tellement plus que des collègues de travail.

Aux Docteurs Balageas, Beltran, Belin, Biberon, Debiais, Limousin, Maurousset, Motica pour vos conseils et votre encadrement durant ces quatre années. Je suis fier de pouvoir continuer ma pratique et mon apprentissage à vos côtés.

Aux équipes de MPR de Blois et de Réanimation médicale du CHU de Tours, merci de m'avoir permis de partager vos disciplines. Ce que vous m'avez appris fera de moi un bien meilleur médecin et un meilleur neurologue.

A ma Maman, pour ta présence, ton écoute, tes conseils et ton dévouement depuis toujours. Je ne serai jamais arrivé jusque-là sans toi.

A mon Papa, pour ce lien indéfectible malgré les épreuves. Tu auras toujours tant de choses à m'apporter.

A mes frères et sœur : A Pierre-Antoine, ta force morale et tes idées folles m'ont tant aidé à grandir (et merci pour les précieuses relectures) ; à Claire, tu as été et seras toujours un modèle personnel et professionnel ; à Hubert, ce lien si particulier qui nous relie est tellement important pour moi (et un immense merci pour les stats et les graphes de mes travaux).

A Christophe, Françoise et aux cousins, le soutien que vous m'avez apporté toutes ces années ont façonné celui que je suis aujourd'hui.

Au Gang de la Roche, j'aurais tellement à vous dire... Merci pour votre présence depuis toutes ces années. Plus que des amis, vous êtes ma deuxième famille.

Au Limoges Crew, au Gang Malaise et aux nouveaux copains Tourangeaux, vous avez aidé à faire de ces années de médecine une des plus belles périodes de ma vie.

A Anne-Lise, j'avais « besoin de toi comme d'une infirmière » (tu connais la suite). J'ai maintenant besoin de toi pour tellement plus encore. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	13
MATERIEL ET METHODES.....	14
1. Patients	14
2. Données radiologiques	15
3. Objectifs de l'étude.....	16
4. Analyses statistiques.....	16
RESULTATS.....	17
1. Profil clinique et radiologique des patients	17
<i>a- Données démographiques</i>	17
<i>b- Aspects cliniques</i>	18
<i>c- Aspects radiologiques</i>	19
<i>d- Devenir des patients</i>	21
<i>e- Etiologies retenues</i>	21
<i>f- Recherche d'un lien entre présentation clinique initiale, localisation et étiologie de l'IC</i>	22
2. Identification de facteurs pronostiques de la récupération fonctionnelle	23
3. Comparaison des patients ayant reçu la thrombolyse à ceux ne l'ayant pas reçue.....	24
DISCUSSION	26
1. Les IC sans thrombus intra-artériel visible ont-ils un profil particulier ?.....	27
2. La prise de traitement anti-thrombotique explique-t-elle l'absence de thrombus ?.....	27
3. L'IC sans thrombus est-il équivalent à l'IC mineur ?.....	28
4. Les IC sans occlusion artérielle ont-ils une localisation préférentielle ?.....	29
5. Pourquoi existe-t-il des IC sans thrombus visible en imagerie ?.....	30
6. La thrombolyse a-t-elle un intérêt chez ces patients ?.....	31
7. Limites de l'étude	32
8. Perspectives	33
CONCLUSION.....	34
ANNEXES.....	35
REFERENCES.....	39

ABREVIATIONS

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CARASIL: Cerebral Autosomic Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

DWI: Diffusion-weighted resonance Imaging (imagerie de diffusion)

ECG: Electrocardiogramme

FLAIR: Fluid-Limited Attenuation Inversion Recovery (séquence par atténuation et inversion du signal des liquides)

FRV: Facteurs de Risque Vasculaire

HLH : Hémianopsie Latérale Homonyme

HTA: Hypertension Artérielle

IC: Infarctus Cérébral

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

mRS: modified Rankin Scale

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

PMSI: Programme de Modélisation des Systèmes d'Information

rt-PA: recombinant tissue-Plasminogen Activator

TDM: Tomodensitométrie

TOF: Time Of Flight (temps de vol, ou imagerie de flux)

SWI: Susceptibility Weighted Imaging (sequence de susceptibilité magnétique)

UNV: Unité de Neurologie Vasculaire

USINV: Unité de Soins Intensifs Neuro-Vasculaires

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), en particulier les infarctus cérébraux (IC), sont une des premières causes de mortalité et de handicap dans le monde (1–3).

Depuis la fin des années 1990, la thrombolyse intraveineuse a considérablement amélioré le pronostic des patients (4–8). La confirmation de l'efficacité de la thrombectomie mécanique à partir de 2015 a encore permis de réduire le handicap chez les patients ayant une occlusion artérielle proximale (9–13).

Dans de nombreux pays, dont la France, le diagnostic d'IC à la phase aiguë repose sur l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multimodale (14–18). Les séquences de diffusion (Diffusion-weighted resonance Imaging, DWI) associées à la cartographie du coefficient apparent de diffusion (ADC) sont utilisées pour détecter la lésion ischémique aiguë (19,20). Grâce à l'amélioration des séquences T2* et des séquences de susceptibilité magnétique (SWI ou SWAN selon les constructeurs), couplées aux images d'angiographie en temps de vol, l'IRM permet de détecter la présence d'une occlusion artérielle dans des temps d'acquisition très courts (21–23). D'autres pays préconisent l'utilisation du scanner en première intention. L'absence d'hyperdensité spontanée chez un patient présentant des symptômes d'AVC, en éliminant l'AVC hémorragique, suffit à poser l'indication de la thrombolyse. Une séquence de perfusion peut également être pratiquée pour déterminer le degré de pénombre ischémique. La détection du thrombus intracrânien est possible, quant à elle, grâce à un angioscanner cérébral.

Beaucoup de patients ayant un IC n'ont pas d'occlusion vasculaire sur les séquences dédiées. Dans sa méta-analyse de 2002, reprenant 6 études, Kassem-Moussa estime cette proportion à 28% dans les 6 premières heures (24). Les travaux s'intéressant au profil et au devenir de ces patients sont peu nombreux, leur but visant surtout à évaluer l'efficacité de la thrombolyse. Il semble que la gravité initiale soit faible (NIHSS < 10) et, qu'à l'instar des IC dits « mineurs », le pronostic soit relativement bon (25–27), même indépendamment du traitement. Cependant, l'indication des traitements de recanalisation dans ces sous-groupes reste incertaine, du fait de résultats contradictoires (25–28).

Dans les recommandations françaises de 2009, l'existence ou non d'un thrombus intracrânien ainsi que la gravité clinique ne font pas partie des critères décisionnels à la réalisation de la thrombolyse (14). Les recommandations américaines sont plus prudentes et

préconisent qu'une thrombolyse peut être entreprise en cas de symptômes mineurs mais invalidants (29). Toutefois, le critère de détection du thrombus n'y est pas mentionné non plus.

Dans ce contexte, nous avons souhaité détailler le profil et l'évolution fonctionnelle des patients atteints d'un infarctus cérébral aigu sans occlusion artérielle décelable à l'imagerie initiale. Dans un deuxième temps, nous avons tenté de déterminer des facteurs pronostiques de la récupération fonctionnelle et enfin, nous avons analysé l'effet de la thrombolyse chez ces patients.

MATERIEL ET METHODES

1. Patients

Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective, observationnelle et descriptive.

Les données ont été recueillies à partir des codages du PMSI (Programme de Modélisation des Systèmes d'Information). Tous les patients admis sur l'unité de soins intensifs de neurologie vasculaire (USINV) du CHRU de Tours, de plus de 18 ans, avec le codage « AVC ischémique » (codage I63), du 1^{er} janvier au 31 décembre 2017 ont été extraits. Les patients ayant bénéficié d'un geste endovasculaire pour une thrombectomie (codage 01K03) ont été exclus d'emblée puisqu'ils avaient nécessairement un thrombus proximal sur l'imagerie initiale.

Tous les autres dossiers ont été examinés pour déterminer s'ils remplissaient les critères d'inclusion suivants :

- patients admis en USINV dans le cadre d'une procédure « d'alerte thrombolyse » selon les recommandations françaises (symptômes présumés de moins de 4h30 ou d'heure de début inconnue).
- et ayant bénéficié d'une IRM cérébrale confirmant le diagnostic d'IC sur la séquence de diffusion et ne mettant pas en évidence d'occlusion artérielle intracrânienne.

L'absence d'occlusion artérielle intracrânienne était définie par l'absence d'hyposignal au sein des structures artérielles sur la séquence en écho de gradient (T2*) ou la séquence de susceptibilité magnétique (SWI), associée à l'absence d'interruption du flux sur l'angiographie en temps de vol (TOF).

Le seul critère d'exclusion était des séquences d'IRM incomplètes ou non utilisables (artéfacts).

Les données suivantes étaient recueillies pour chaque patient :

- l'âge et le sexe.
- les facteurs de risque vasculaire (FRV) : hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, diabète, tabagisme actif, obésité.
- le niveau d'autonomie avant l'IC, côté selon le score de Rankin modifiée (mRS) (Annexe 1).
- la prise d'un traitement anti-thrombotique avant l'admission.
- la sévérité clinique à l'admission évaluée selon le NIHSS (Annexe 2).
- la réalisation ou non d'une thrombolyse.
- le délai entre le début des symptômes et la thrombolyse.
- l'étiologie de l'IC selon la classification TOAST ((Annexe 3), 30).
- le score de Rankin lors de la première évaluation de suivi au cours de l'année suivant l'IC.

Nous retenions la présence des FRV lorsque les patients le déclaraient, qu'ils étaient traités pour ces pathologies ou que leur médecin référent (médecin généraliste ou cardiologue notamment) le signalait dans leurs antécédents. Les patients sans suivi médical étaient considérés comme n'ayant pas de facteur de risque.

Le bilan étiologique comportait, pour tout patient, un bilan biologique des facteurs de risque vasculaire, une imagerie des troncs supra-aortiques, un bilan cardiologique comportant échographie transthoracique et holter ECG (électrocardiogramme) d'au moins 24h. Dans certains cas, notamment chez les sujets de moins de 55 ans, des analyses complémentaires étaient réalisées (recherche de toxiques, échocardiographie transœsophagienne, holter longue durée, recherche de pathologies inflammatoires systémiques ou carcinologiques, recherches génétiques).

2. Données radiologiques

Une IRM cérébrale était réalisée à l'admission, sur une IRM Siemens 1,5T Magnetom Aera ou Siemens Magnetom Verio 3T comportant au minimum les séquences suivantes:

- diffusion couplée à une cartographie d'ADC.
- T2 FLAIR (Fluid-Limited Attenuation Inversion Recovery).
- angiographie en temps de vol.
- T2* ou SWI.

Dans certains cas, une séquence de perfusion était réalisée. Les patients traités par thrombolyse avaient systématiquement un scanner cérébral dans les 24 heures suivant le traitement.

Les données radiologiques suivantes étaient recueillies :

- la présence ou non d'un signe de lutte vasculaire correspondant à un hypersignal FLAIR en aval de l'artère cérébrale occluse.
- la présence ou non d'un mismatch diffusion/perfusion.
- l'existence ou non, pour les patients ayant eu une thrombolyse, d'une transformation hémorragique sur le scanner de contrôle.

La localisation de l'IC était classée en 4 catégories (selon Lahoti et al., Stroke, 2014, Annexe 4) :

- cortical.
- sous-cortical, thalamique ou pontique de plus de 20mm.
- mésencéphalique ou cérébelleux.
- sous corticaux, thalamiques ou pontiques de moins de 20mm.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques cliniques et radiologiques des patients ainsi que leur évolution neurologique fonctionnelle dans l'année suivant l'IC par le score de Rankin modifié.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'identifier des facteurs pronostiques de la récupération fonctionnelle selon le score de Rankin modifié ; celle-ci était classé en « favorable » lorsque le mRS était compris entre 0 et 2 ou « défavorable » lorsque le mRS était ≥ 3 .
- de comparer le profil et le devenir des patients ayant bénéficié d'une thrombolyse à ceux n'ayant pas eu ce traitement d'urgence.

4. Analyses statistiques

Pour la comparaison des patients en sous-groupes, les données qualitatives ont été évaluées selon le test du χ^2 ou un test exact de Fisher. Les variables quantitatives, n'ayant pas une distribution normale, ont été comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel BiostaTGV pour les tests du χ^2 , de Fisher et de Mann-Whitney.

Les analyses concernant la sévérité clinique ont été réalisées par des tests de Mann-Whitney comparant, dans les sous-groupes évalués, le nombre de patients ayant chaque NIHSS.

Lors de la comparaison entre les patients recevant un traitement fibrinolytique et ceux n'en recevant pas, nous avons fait le choix de regrouper tous les patients ayant un NIHSS élevé. En effet, leur très faible nombre pouvait fausser l'interprétation des tests statistiques. Pour la représentation graphique, les proportions étant les mêmes dans les 2 groupes, nous avons décidé de les exclure pour ne pas horizontaliser faussement la droite.

RESULTATS

Entre le 1 janvier et le 31 décembre 2017, 725 patients ont été admis en USINV pour un IC. Parmi eux, 207 n'avaient pas de thrombus visible à l'imagerie, soit 29%. Vingt-six patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion (admis en dehors d'une procédure d'urgence, absence d'IRM). Finalement, 181 patients ont été retenus et analysés dans l'étude.

1. Profil clinique et radiologique des patients

a- Données démographiques

Les patients étaient le plus souvent de sexe masculin (sex-ratio à 1,6) et avaient une moyenne d'âge de 69,9 ans, avec des extrêmes allant de 29 à 95 ans.

La majorité des patients étaient autonomes avant l'IC, puisque 86,7% avaient un score de Rankin modifié < 2. Le score de Rankin médian était à 0.

Seuls 16 patients (8,8%) n'avaient aucun facteur de risque vasculaire modifiable connu avant l'IC, 40 (22,1%) n'en avaient qu'un seul. Les autres en cumulaient au moins 2.

Le facteur de risque le plus fréquent était l'hypertension artérielle, présente chez 60,2% des sujets. Une dyslipidémie était retrouvée chez 43,1% des patients et 22,7% étaient tabagiques. Un diabète était retrouvé dans 17,7% des cas.

Les données d'indice de masse corporelle (IMC) étaient les suivantes : les sujets obèses (IMC > 30kg/m²) représentaient 19,9% des patients, les patients en surpoids (IMC entre 25 et 30kg/m²) correspondaient à 35,4% de notre population. Environ 1 patient sur 2 avaient donc ce facteur de risque (55,3%).

La moitié des patients (50,3%) étaient sous traitement anti-thrombotique avant l'IC, le plus souvent sous antiagrégants plaquettaires (38,7%). Douze pourcents prenaient un traitement anticoagulant et 2,8% (soit 5 patients) avaient les 2 associés.

b- Aspects cliniques

La plupart des patients avaient une symptomatologie peu sévère au moment de l'admission. Le NIHSS médian était à 3 et 93% des sujets avaient un NIHSS ≤ 8 . Cependant, quelques patients arrivaient avec un tableau neurologique plus sévère : 7 patients avaient un NIHSS ≥ 10 et 3 étaient ≥ 15 (figure 1).

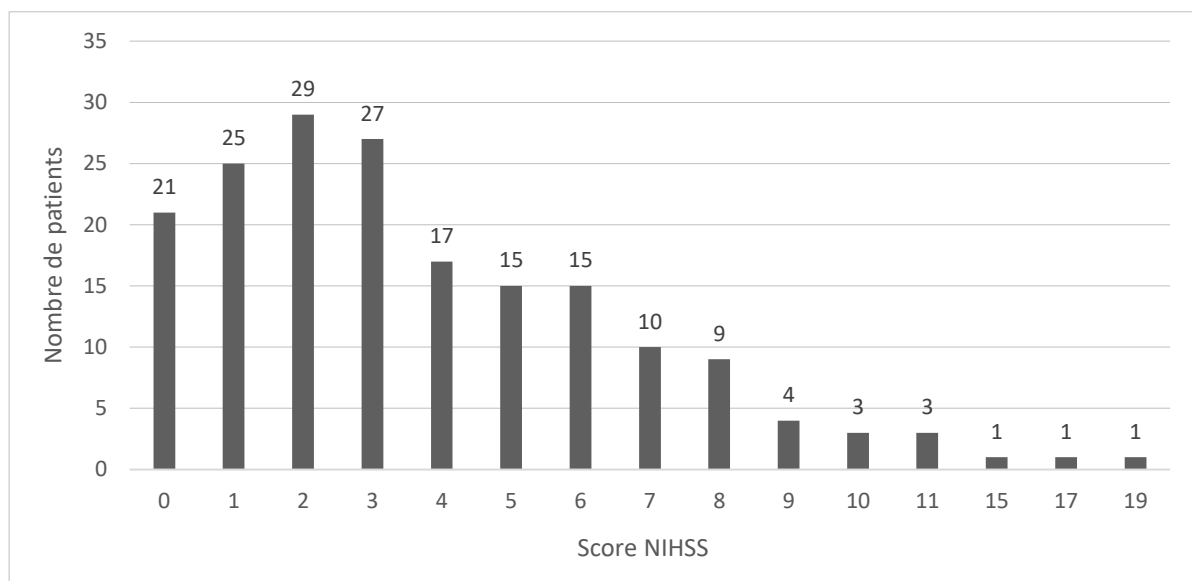


Figure 1: Répartition des patients en fonction de leur NIHSS.

Les patients avaient majoritairement des symptômes moteurs (59,7%) à type de monoparésie (21%) ou d'hémi-parésie (38,7%), parfois associés à une atteinte faciale (33,7%). La paralysie faciale était le seul symptôme moteur dans 13,8% des cas. L'ataxie était notée chez 24,3% des sujets. Des symptômes visuels étaient présents chez 15,5% des patients. L'aphasie était répertoriée chez 14,4% des patients et 46,5% étaient décrits dysarthriques. On observait des troubles sensitifs chez 26% d'entre eux (négatifs pour la plupart) et une héminégligence chez 8,8%.

D'autres symptômes neurologiques plus ou moins focaux étaient observés de façon anecdotique (confusion, vertiges, dysphonies, céphalées).

Parmi les 132 patients ayant une symptomatologie dite «mineure» (NIHSS ≤ 5), 21 avaient totalement récupéré au moment de l'examen initial ou avaient des symptômes minimes sans cotation sur le NIHSS. Soixante-trois patients avaient des symptômes moteurs (48%) dont

25% une monoparésie. Des troubles phasiques étaient notés dans 12,1% des cas et des troubles visuels chez 15,2% des patients (16 diplopies, 4 HLH (hémianopsie latérale homonyme)). Seuls 23 patients avaient une symptomatologie pouvant être considérée comme non invalidante (dysarthrie, paralysie faciale, troubles sensitifs sans déficit moteur ni ataxie, vertiges, céphalées).

c- Aspects radiologiques

Près de deux-tiers (61,3%) des IC se faisaient aux dépens de la circulation carotidienne, dont 48% du territoire cérébral moyen, et 6,6% en territoires jonctionnels. Les IC infratentoriels représentaient 27,6% de notre population.

Selon la classification de Lahoti et al., 36,5% étaient des IC corticaux, 32% des IC profonds ou du tronc cérébral de petite taille (< 20mm), 16,6% des IC profonds ou du tronc cérébral de grande taille (> 20mm) et 14,9% des IC mésencéphaliques ou cérébelleux.

La répartition était similaire dans le sous-groupe des IC avec déficit mineur (NIHSS \leq 5).

La séquence de perfusion était réalisée chez 94 patients (51,9%), le plus souvent pour des IC corticaux (41,5%) ou des IC profonds de grande taille (20,2%). La sévérité clinique était la même, que la séquence de perfusion ait été réalisée ou non.

Un mismatch diffusion/perfusion était mis en évidence dans près d'un quart des cas. Celui-ci était significativement plus fréquent en cas d'IC corticaux (65,2%, $p=0,008$) et significativement moins observé pour les IC profonds ou infratentoriels de petite taille (2 patients, soit 8,7%, $p=0,015$). L'association entre la sévérité du déficit neurologique à l'admission et la présence d'un mismatch tendait à la significativité ($p=0,07$). Nous retrouvions moins d'IC de cause lacunaire en cas de mismatch (0 patient contre 12 patients, $p=0,04$). Il n'y avait pas de différence significative entre les autres causes.

Nous observions des signes de lutte vasculaire sur la séquence FLAIR chez 18 patients (9,9%). Lorsque la séquence de perfusion était réalisée chez ces patients, il y avait significativement plus de mismatch diffusion/perfusion (54,5% contre 20,5%, $p=0,02$). Cliniquement, il n'y avait pas de différence significative en termes de sévérité (selon le NIHSS à l'admission), bien qu'aucun des patients « graves » (NIHSS > 10) n'ait de signes de lutte vasculaire.

Des exemples d'imageries sont présentées sur la figure 2.

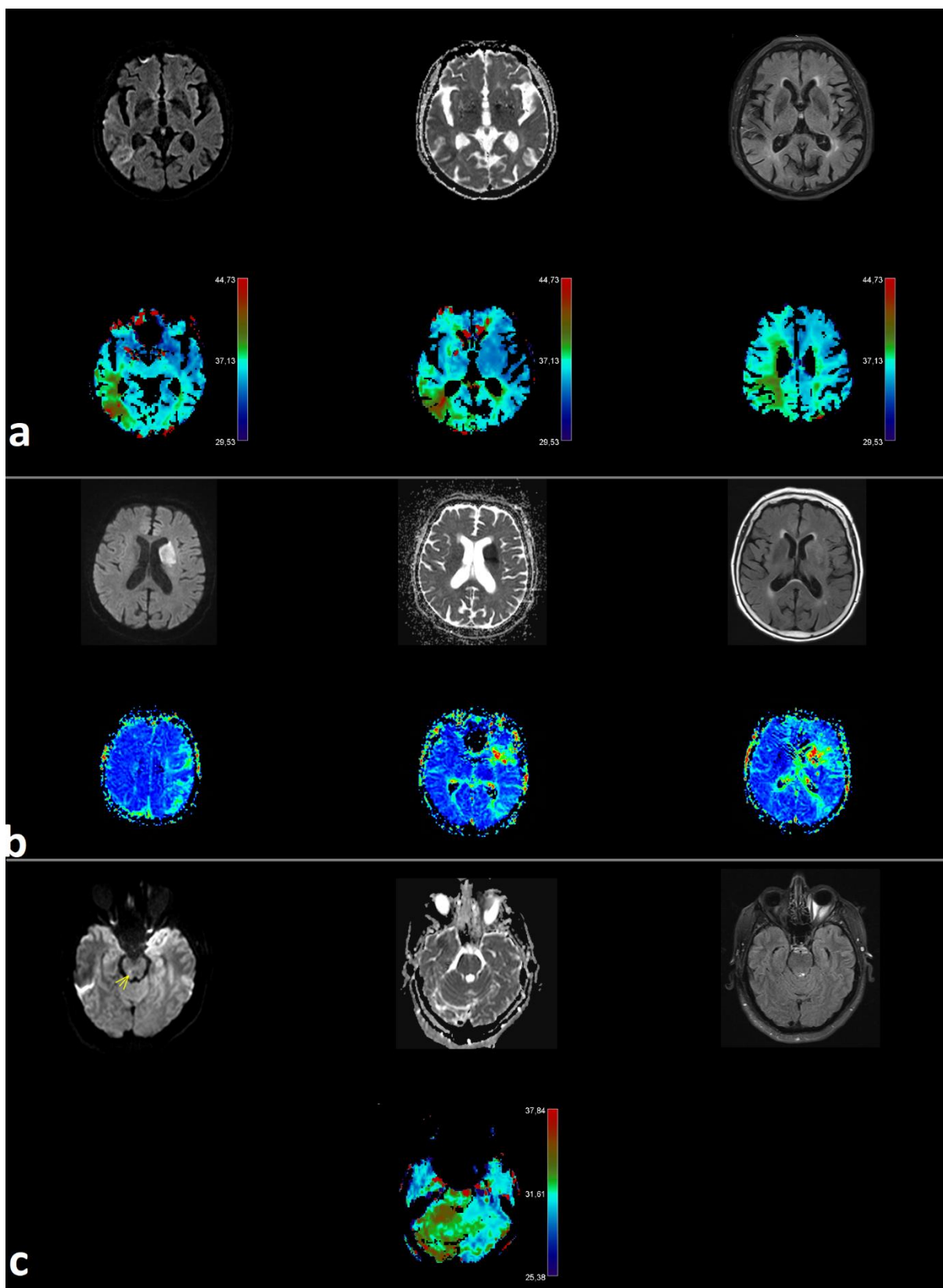


Figure 2: Exemples de patients avec un mismatch diffusion/perfusion en IRM.

IRM montrant un IC sylvien droit cortical (a), un IC sylvien gauche profond (b) et un IC mésencéphalique droit (c).

L'ischémie apparaît en hypersignal sur la séquence de diffusion (en haut à gauche) avec un hyposignal concordant sur la cartographie d'ADC (au milieu) mais n'est pas visible sur la séquence FLAIR (à droite). Sur la séquence de perfusion (en bas), nous observons une zone hypoperfusée plus importante (en vert foncé) que l'hypersignal en diffusion, rendant compte du mismatch diffusion/perfusion.

d- Devenir des patients

Dans l'analyse du suivi, nous avons recensé 17 perdus de vue. Pour les 164 autres patients, le délai moyen de suivi était de 6 mois +/- 5 mois.

La récupération fonctionnelle était favorable pour la plupart des patients (figure 3), 68% avaient un mRS < 3 et le mRS médian était à 1. Six patients sont décédés au cours des 6 premiers mois, dont 3 durant l'hospitalisation. Les causes des 3 décès intra-hospitaliers étaient : pneumopathie d'inhalation associée à des troubles ioniques sur déshydratation, limitation des thérapeutiques devant des troubles de vigilance, choc septique à 6 semaines de l'IC.

Parmi les 26 patients qui nécessitaient une aide à la marche au décours de l'IC, 6 étaient déjà dans cette situation avant l'admission. Seuls 2 d'entre eux ont vu leur niveau d'autonomie se dégrader après l'IC.

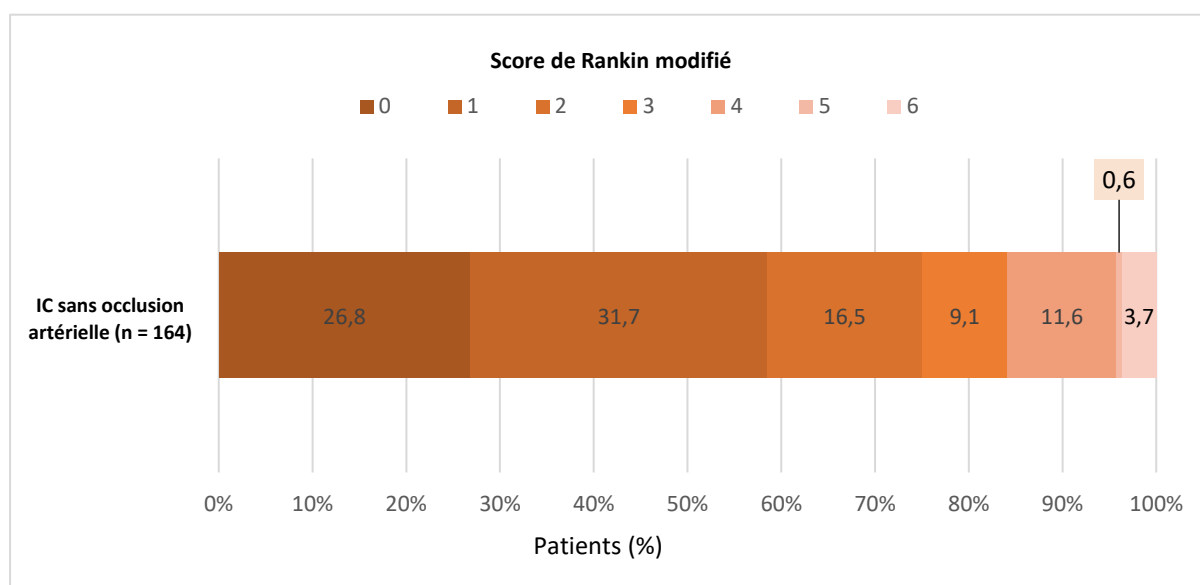


Figure 3: Distribution du score de Rankin modifié au cours de l'année suivant l'IC

e- Etiologies retenues

Pour cette analyse, de nombreuses données étaient manquantes, soit du fait de l'absence de suivi par un neurologue soit du fait de l'absence de réalisation des examens complémentaires recommandés. Ainsi, sur les 75 patients considérés comme de cause inconnue par la classification TOAST, seuls 37 l'étaient après avoir réalisé un bilan complet (figure 4).

Parmi les causes rares, nous retrouvions un anticoagulant circulant lupique, un diaphragme carotidien, 3 dissections des artères cervicales, 1 CARASIL (Cerebral Autosomic Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), 1 cancer, 1 hémoglobinurie paroxystique nocturne, 1 vascularite cérébrale primitive, 1 plaque ulcérée de la crosse aortique.

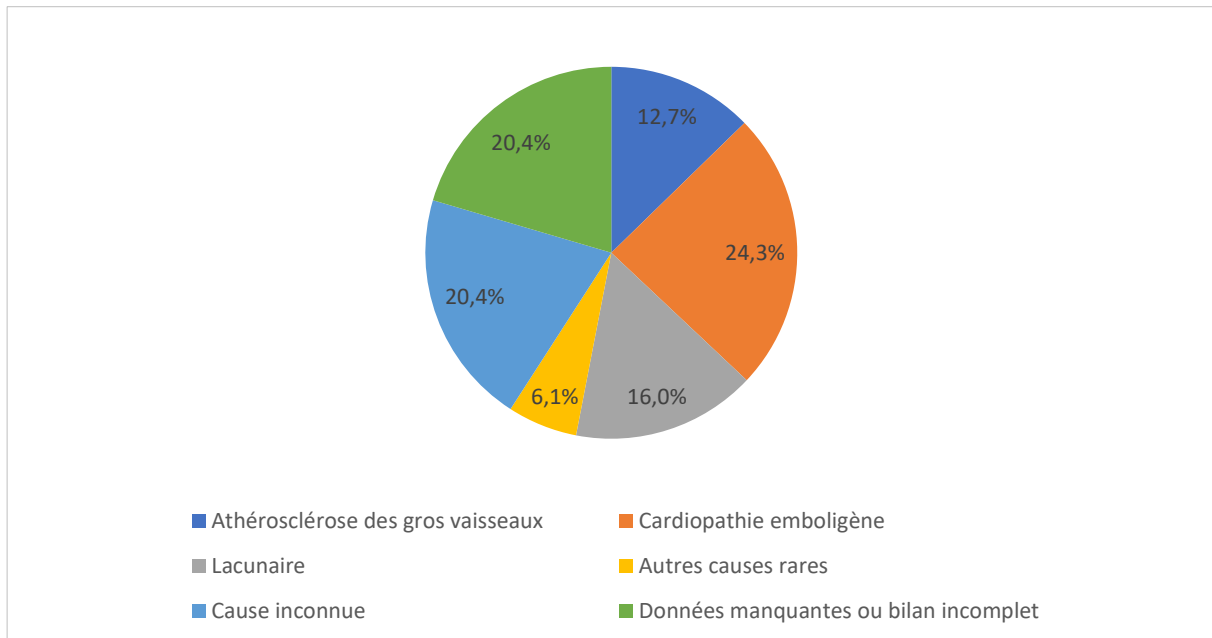


Figure 4: Etiologies selon la classification TOAST des infarctus cérébraux de notre population

f- Recherche d'un lien entre présentation clinique initiale, localisation et étiologie de l'IC

Les profils cliniques ont été étudiés en fonction de la localisation des ischémies à l'imagerie. Le détail de ces données est représenté sur la figure 5.

Les IC corticaux avaient pour la plupart une symptomatologie motrice (68,2%), et de façon moins fréquente, des troubles sensitifs (30,3%) ou phasiques (22,7%). Une héminégligence était observée chez 9 patients.

Les patients victimes d'infarctus profonds ou bulbaires de grande taille étaient également le plus souvent moteurs (83,3%), avec un déficit touchant la face dans 60% des cas. Les IC cérébelleux et mésencéphaliques étaient, comme attendu, souvent ataxiques (55,6%) et dysarthriques (70,4%) au premier plan.

Enfin, les petits infarctus bulbaires ou profonds se présentaient avec des symptômes plus variés : 49% évoquaient un des 5 tableaux cliniques d'AVC lacunaires décrits par Fisher (31), une diplopie était présente dans un quart des cas, évoquant d'emblée une ischémie infratentorielle (24,6%). Des tableaux plus complets associant troubles moteurs, sensitifs,

ataxie et dysarthrie étaient observés, et certains IC mimaient également des infarctus supratentoriels avec une aphasie (5 patients) ou une hémiparésie (3 patients).

L'exposition aux FRV ou la prise d'antithrombotiques ne différaient pas selon la localisation ou l'étiologie de l'IC.

Les IC corticaux étaient significativement plus souvent de cause cardioembolique ou de cause indéterminée et moins souvent lacunaires (respectivement 36,3%, $p=0,05$, 37,9%, $p=0,04$ et 1,5%, $p < 0,01$). A l'inverse, les IC profonds ou infratentoriels de petite taille étaient le plus souvent lacunaires (39,6%, $p < 0,01$) et moins souvent de cause athéromateuse (5,1%, $p=0,03$). Il n'y avait pas d'association significative entre les autres localisations et les différentes étiologies.

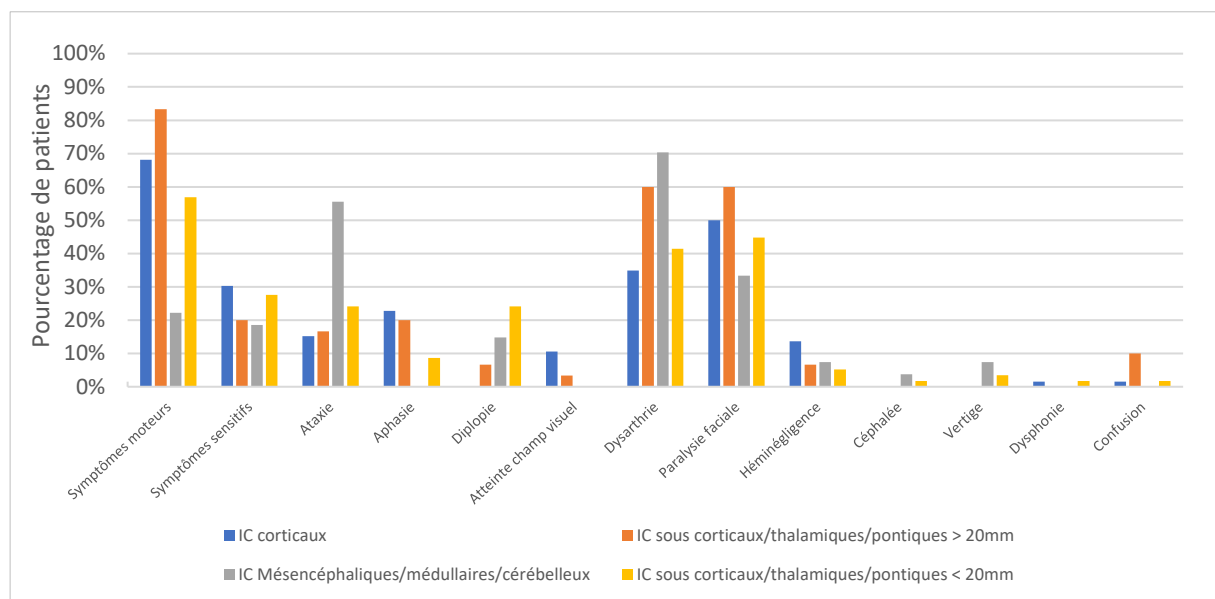


Figure 5: Signes cliniques à l'admission en fonction de la localisation de l'infarctus cérébral.

2. Identification de facteurs pronostiques de la récupération fonctionnelle

Nous avons comparé les patients ayant une évolution « favorable » ($mRS \leq 2$) à ceux ayant une évolution « défavorable » ($mRS > 2$).

Deux facteurs étaient significativement associés à la récupération fonctionnelle :

- la sévérité clinique initiale, basée sur le NIHSS, avec 86,2% de patients ayant un NIHSS ≤ 5 dans le groupe « évolution favorable » contre 36,6% dans l'autre groupe ($p < 0,01$).
- la localisation de l'IC, avec davantage d'IC sous corticaux, thalamiques ou pontiques de plus de 20mm dans le groupe de patients évoluant défavorablement ($p=0,01$).

Ces deux facteurs étaient cependant liés, avec un NIHSS significativement plus élevé chez les IC profonds de grande taille ($p=0,01$) et significativement plus bas dans le groupe des IC mésencéphaliques et cérébelleux ($p=0,048$).

Les autres données analysées (réalisation de la fibrinolyse, présence d'un mismatch diffusion/perfusion, étiologie de l'IC) étaient similaires entre les deux groupes.

3. Comparaison des patients ayant reçu la thrombolyse à ceux ne l'ayant pas reçue

Parmi les 181 patients inclus, 45 ont été traités par thrombolyse (25%) avec un délai moyen d'administration de 193 minutes, \pm 110 minutes. Le taux de transformation hémorragique global était de 6,7% avec 2% d'hémorragies symptomatiques (1 patient).

Les motifs de non-réalisation de la thrombolyse étaient le plus souvent multiples. Le détail est représenté sur la figure 6. Le facteur le plus fréquemment mentionné était un délai incertain (IC du réveil ou d'heure de début indéterminée) ou connu mais dépassé au moment d'initier le traitement. La visualisation de l'IC sur la séquence FLAIR était mentionnée dans 18,4% et était la seule justification dans 5,9% des cas. Les risques hémorragiques correspondaient à une prise de traitement anticoagulant, des antécédents hémorragiques ou de troubles de la coagulation. L'absence de thrombus n'était jamais la seule raison avancée pour ne pas initier la fibrinolyse mais faisait partie de la justification dans 10,3% des cas.

Les autres arguments avancés pour surseoir à la thrombolyse étaient des chiffres tensionnels trop élevés, une glycémie $> 4g/l$, la présence d'une leucopathie vasculaire marquée et le mécanisme probablement hémodynamique d'un IC jonctionnel.

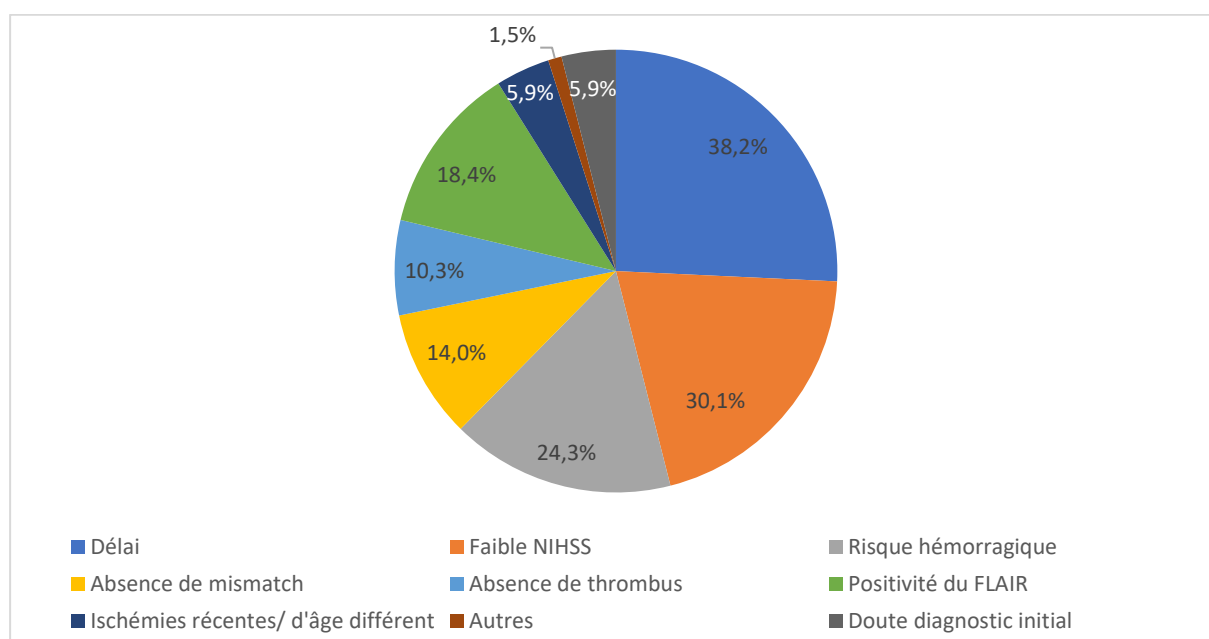


Figure 6: Raisons justifiant l'absence de thrombolyse (n=136).

Parmi les 11 patients qui n'ont pas eu de thrombolyse mais qui avaient un mismatch diffusion/perfusion, 5 étaient sous traitement anticoagulant. Trois étaient asymptomatiques ou faiblement symptomatiques, 2 étaient hors délai et le dernier avait des ischémies d'âge différent, faisant craindre un surrisque hémorragique du traitement.

Nous avons comparé les 45 patients ayant reçu une thrombolyse aux 136 patients n'ayant pas eu de thrombolyse. Aucune différence n'était notée entre ces 2 groupes, sur les données démographiques, l'exposition aux FRV ou la prise de traitement antithrombotique avant l'IC.

Le degré d'autonomie ne semblait pas être un facteur influençant la prise de décision, puisque 91,1% des patients avaient un mRS < 2 dans le groupe « thrombolyse » contre 85,3% dans l'autre groupe ($p=0,67$).

Cliniquement, la comparaison du NIHSS à l'admission entre les 2 groupes tendait à la significativité ($p=0,052$), avec une proportion de patients ayant un NIHSS élevé plus importante dans le groupe « thrombolyse ». Lorsque nous regroupions les NIHSS très élevés (NIHSS > 15), très peu nombreux dans les 2 groupes, cette association devenait significative ($p=0,02$, figure 7). Pour ces patients avec un déficit sévère à l'arrivée, les raisons de non-thrombolyse étaient justifiées par le délai dépassé ou un risque hémorragique considéré trop important.

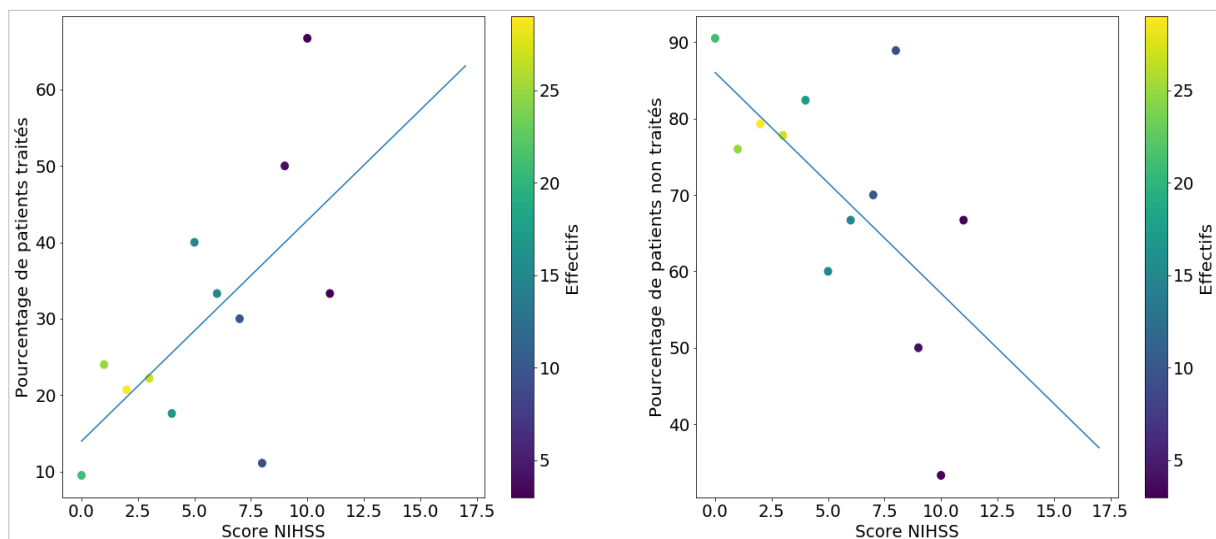


Figure 7: Répartition du nombre de patients par score NIHSS dans les groupes des patients traités (à gauche) et non traités (à droite) par thrombolyse.

Les patients les plus sévèrement atteints, en effectif négligeables, ont été retirés.

Sur le plan radiologique, la localisation des IC était répartie de la même manière entre les groupes.

La séquence de perfusion était plus fréquemment réalisée dans le groupe « thrombolyse » (64,4% contre 47,8%, $p=0,05$), et il y avait significativement plus de mismatch diffusion/perfusion chez ces patients (41,4% contre 17,1%, $p=0,01$).

L'évolution fonctionnelle était comparable entre les 2 groupes, sous réserve d'un nombre de perdus de vue plus important dans le groupe « sans thrombolyse » (4,4% de mRS manquants dans ce groupe contre 11% dans l'autre). Le mRS médian était à 1 dans les 2 groupes avec des proportions de patients ayant une récupération favorable ou défavorable qui n'étaient pas statistiquement différentes dans les 2 groupes ($p=0,56$). Bien que les analyses aient été effectuées sur de très faibles effectifs, il ne semblait pas y avoir d'impact de la thrombolyse sur le devenir entre les patients ayant un mismatch et ceux n'en ayant pas (75% de mRS favorable dans le groupe « thrombolyse » contre 82% dans le groupe « sans thrombolyse », $p=0,64$).

DISCUSSION

Nous avons observé dans cette étude que 29% des patients admis en urgence en USINV pour un infarctus cérébral n'avaient pas de thrombus visible à l'IRM. Ces patients étaient neurologiquement peu sévères (NIHSS médian à 3) et évoluaient favorablement dans l'année suivant l'IC (mRS médian à 1). D'un point de vue radiologique, les IC étaient plus souvent de localisation corticale (36%) ou profonde mais de grande taille (32%) et environ 10% des patients avaient des signes de lutte vasculaire en FLAIR. Une thrombolyse était réalisée dans 25% des cas avec un taux de transformation hémorragique symptomatique à 2% (1 patient). La cause la plus fréquemment retenue de ces IC était cardioembolique. La sévérité clinique à l'admission (NIHSS) et l'existence d'un mismatch diffusion/perfusion semblaient être des facteurs influençant la prise de décision d'une thrombolyse. Cependant, nous n'avons pas démontré de meilleur pronostic lorsque la thrombolyse était réalisée. La localisation de l'IC apparaît comme le seul facteur influençant l'évolution fonctionnelle.

Le taux d'IC sans thrombus visible retrouvé dans notre étude est similaire à celui de la méta-analyse de Kassem-Moussa qui en retrouvait 28% (24), mais sur des études basées uniquement sur des critères scanographiques ou artériographiques et non en IRM.

D'autres études retrouvent des chiffres très variables d'IC sans thrombus, allant de 19 à 54%, expliqués par des critères d'inclusion différents des nôtres, par l'utilisation d'autres modalités

d'imagerie avec l'absence de différenciation entre TDM et IRM (27,32), l'utilisation de l'artériographie (33,34) ou du scanner seul (26) et enfin par une définition imprécise de l'occlusion artérielle (25–27) ou une classification TIMI basée sur l'artériographie (32,35). Deux études utilisaient uniquement l'IRM avec une définition d'occlusion artérielle proche de celle que nous avons utilisée, mais contrairement aux autres travaux précités, il n'y avait aucune description clinique et du devenir de ces patients (28,36).

1. Les IC sans thrombus intra-artériel visible ont-ils un profil particulier ?

Les données épidémiologiques, tels que l'âge moyen (69,9 ans dans notre étude) et le sex-ratio (1,6) étaient similaires à celles observées dans la population globale des IC en France et en Europe (2,37,38). Parmi les études mentionnant les IC sans thrombus visible, ces données sont plus variables, avec une moyenne d'âge variant de 55 à 76 ans et un sex-ratio compris entre 0,99 et 2,9 (25,34).

Les FRV retrouvés dans notre étude sont également superposables à ceux observés dans la population globale des IC (39–42) et dans les études sur les IC sans thrombus (25,27,28,32,34,43). Nous retrouvons cependant moins de patients avec une dyslipidémie que dans les cohortes d'AIT et d'IC mineurs (44,45). Seules les déclarations du patient ou la prise d'une statine étaient prises en compte dans notre étude pour retenir la dyslipidémie, et non le bilan lipidique réalisé pendant l'hospitalisation, expliquant peut-être cette différence.

Un peu plus de la moitié de nos patients étaient en surpoids ou obèses. Or il a été démontré que ce facteur, lorsqu'il est associé aux autres FRV et notamment à l'HTA, augmentait de façon importante le risque d'IC (42). Il nous semblait donc important de colliger les données d'IMC dans notre étude, bien que cette donnée ne soit pas retrouvée dans les études s'intéressant spécifiquement aux IC sans thrombus.

Le recueil de données sur l'exposition au tabac peut souffrir d'un biais de sélection. En effet, nous n'avons considéré comme tabagiques que les patients ayant une consommation de tabac au moment de l'IC, sans prendre en compte le sevrage récent ni le niveau de consommation. Or les méta-analyses les plus récentes retiennent un accroissement du risque avec le niveau de consommation et une persistance d'un surrisque même après l'arrêt (46–48).

2. La prise de traitement anti-thrombotique explique-t-elle l'absence de thrombus ?

Les traitements antithrombotiques font partie de l'arsenal thérapeutique de prévention des IC. Il est désormais clairement établi que les antiagrégants plaquettaires, aspirine ou

clopidogrel, réduisent le risque d'accident ischémique cérébral de 13 à 19% (49,50) et sont à utiliser en prévention secondaire après un premier épisode non cardioembolique. Les traitements anticoagulants sont essentiellement recommandés dans la prise en charge des pathologies cardiaques emboligènes. Cependant, les risques de récurrence existent et des travaux récents évoquent des phénomènes de résistance aux antiagrégants (51).

Sans avoir séparé les premiers épisodes ischémiques des récurrences, ni avoir recueilli de données sur l'indication des traitements antithrombotiques, nous observons une proportion de 50% de patients sous traitement dans notre étude, des chiffres similaires à ceux de l'étude EXPRESS (cohorte de patients victimes d'IC mineurs ou d'AIT, (52)) mais plus élevés que ceux observés dans d'autres travaux tels que ceux d'Amarenco et al. en France ou de Park et al. en Corée du Sud (28% dans ces 2 études) (44,45). Cette donnée n'est pas référencée dans les études sur les IC sans thrombus. Toutefois, des travaux prouvent que les traitements antiagrégants diminuent certes le risque de récurrence mais également la gravité du premier événement cérébrovasculaire (53,54). Nous pouvons donc nous demander si le fort taux de patients sous traitement dans notre étude pourrait expliquer l'absence de thrombus et la faible sévérité clinique. En revanche, ces mêmes auteurs observent un lien entre prise d'antiagrégants plaquettaires et cause des IC, avec plus d'IC lacunaires et cardioemboliques chez ces patients, ce que nous ne retrouvons pas dans notre travail.

3. L'IC sans thrombus est-il équivalent à l'IC mineur ?

Une des principales observations de notre travail est la prédominance d'IC de faible gravité clinique avec un NIHSS médian à 3 et la très faible proportion d'IC graves (NIHSS > 10). Même si la comparaison de notre étude avec celles étudiant les IC dits mineurs (classiquement définis par un NIHSS \leq 5-6) semble intuitive, celle-ci doit se faire avec prudence. La définition des IC mineurs sur le simple NIHSS est en effet très réductrice. Certains de ces patients peuvent avoir des symptômes invalidants, et les nombreuses données sur ces IC prouvent que l'évolution n'est pas toujours favorable, parfois en raison d'une occlusion artérielle proximale (55). La définition d'un IC non invalidant n'est pas si évidente, mais de manière générale, les symptômes moteurs, phasiques et visuels sont souvent responsables d'un retentissement important sur l'autonomie. Nous retrouvons ainsi que près de 80% des patients avaient ce type de symptômes dans notre étude.

La description clinique précise des patients n'est jamais retrouvée dans les études concernant les IC mineurs ou les IC sans occlusion artérielle. Il est donc intéressant d'observer dans notre travail la diversité des présentations cliniques, même si les symptômes moteurs

étaient majoritaires. D'autres symptômes, tels que les troubles cognitifs, la fatigue, les troubles de déglutition ou les troubles praxiques par exemple n'ont pas été analysés dans notre étude et sont pourtant potentiellement pourvoyeurs de handicaps lourds. De plus, nous n'avions pas différencié les scores cliniques en fonction du siège antérieur ou postérieur de l'IC, malgré le fait que les ischémies de la circulation postérieure évoluent moins favorablement que les ischémies carotidiennes à NIHSS égal (56).

L'évolution fonctionnelle de ces patients avec IC sans thrombus visible est le plus souvent favorable. Dans la littérature, il est observé, à 3 mois, que 66 à 75% des patients ont une excellente récupération ($mRS \leq 2$), ce qui est comparable à nos données où 68% de nos patients étaient autonomes dans la 1^{ère} année suivant l'IC (25,27,43). Les IC sans thrombus ont une meilleure évolution que le reste des IC (25,27,28,43,57), probablement dû au fait que les patients ont un déficit peu sévère à l'admission. Ces chiffres sont comparables à ceux observés dans les cohortes d'IC mineurs (58,59). Or, il est bien établi que le NIHSS initial est un facteur pronostic majeur de l'évolution clinique (60). Toutefois, dans notre étude, la récupération fonctionnelle semblait être influencée principalement par la localisation de l'IC, plus que par le NIHSS initial. En effet, nous retrouvions une évolution significativement moins favorable chez les patients victimes d'un IC profond ou infratentorial de grande taille, cliniquement plus sévères à l'admission. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature mais sont cependant à pondérer : même si la taille et la localisation profonde sont importantes dans le devenir des patients (61), des données telles que la latéralisation de l'IC ou les fonctions touchées sont également primordiales pour évaluer l'évolution des patients, ceci impliquant peut-être l'utilisation d'échelles d'évaluation différentes (62). L'absence même de thrombus explique aussi probablement cette évolution favorable. Coutts et al. ont démontré que l'occlusion artérielle était un facteur pronostic de mauvaise évolution dans les IC mineurs, indépendamment du traitement par thrombolyse (58).

4. Les IC sans occlusion artérielle ont-ils une localisation préférentielle ?

Il nous semblait intéressant de connaître la répartition anatomique des IC sans thrombus. Nous observions une majorité d'IC de la circulation antérieure, ce qui est habituellement retrouvé dans les IC en général (63,64). En revanche, nous avons noté que ces IC pouvaient s'observer dans toutes les localisations, superficielles ou profondes, supra ou infratentorielles. Nous pouvions supposer que l'absence d'occlusion visible était l'apanage des IC dits lacunaires puisque leur mécanisme résulte d'occlusion de vaisseaux non visibles à l'imagerie ou des IC

sur sténoses athéromateuses dont le mécanisme peut être hémodynamique. Or les causes lacunaires ne représentaient que 16% de nos patients, l'athérosclérose 20% alors que les IC d'origine cardioembolique comptaient pour 25% de notre population. Cependant, cette observation est à pondérer par le nombre important de patients perdus de vue ou dont les bilans étaient incomplets.

Nous avons choisi d'utiliser la classification radiologique employée dans l'étude de Lahoti & al, car de façon simple, elle permet de classer les IC en fonction d'une atteinte présumée des gros vaisseaux ou des artères de plus petit calibre, pouvant ainsi rendre compte de mécanismes physiopathologiques et étiologiques différents. Dans notre travail, la corrélation entre localisation et étiologie est observée, avec des IC corticaux plus fréquemment cardioemboliques (36,4%) et des IC profonds ou infratentoriels de petites tailles plus fréquemment lacunaires (39,6%). Certaines études sur les IC mineurs retrouvent davantage d'IC par occlusion d'artères perforantes que de causes cardioemboliques ou athéromateuses (65). L'utilisation d'une autre classification, comme celle de l'Oxfordshire Community Stroke Project qui regroupe les IC en 8 catégories différentes (IC étendus, modérés ou limités du territoire de l'artère cérébrale moyenne, IC jonctionnels entre les territoires des artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures, grands et petits IC sous-corticaux, IC du territoire de l'artère cérébrale postérieure, et IC sous tentoriels), aurait été possible, mais n'aurait pas mieux rendu compte des différentes étiologies suspectées (66,67).

5. Pourquoi existe-t-il des IC sans thrombus visible en imagerie ?

Bien que de plus en plus performantes, les techniques d'imagerie utilisées en pratique courante n'identifient pas toutes les ischémies et toutes les occlusions artérielles. Nous avons choisi de ne sélectionner que les patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale en phase aiguë, comme le préconisent les recommandations françaises. L'IRM permet en effet d'associer une bonne détection de l'ischémie dès les premières heures et d'identifier une occlusion artérielle avec une bonne sensibilité. Même si les performances de l'angioscanner cérébral sont satisfaisantes dans la détection d'une occlusion artérielle proximale (21,68,69), ses capacités dans la détection des occlusions distales est moins bien connue, et ses performances dans la localisation précise de l'IC également.

Une lyse spontanée du thrombus, estimée à 24,1% dans la méta-analyse de Rha et al. (70) ou un défaut de sensibilité des techniques d'imagerie pourraient expliquer l'absence d'occlusion visible dans les ischémies non lacunaires. L'hyposignal intra-artériel visible sur les

séquences de susceptibilité magnétique est dû à la désoxyhémoglobine érythrocytaire du caillot. Des auteurs ont prouvé qu'il était moins fréquemment retrouvé lorsque les thrombi étaient fibrineux mais davantage retrouvé dans les occlusions d'origine cardioembolique (71,72). Et bien que les études prouvent les bonnes performances des séquences IRM non injectées dans la détection des occlusions artérielles (22,68,73), il peut exister des faux négatifs, révélés par des techniques d'imagerie injectées telles que l'angioIRM, l'angioscanner ou l'artériographie (21,72,74).

Concernant l'intérêt du FLAIR, plusieurs travaux ont démontré que la présence de signes de lutte vasculaire sur cette séquence était corrélée à l'existence d'une occlusion proximale et à la mise en jeu d'une circulation collatérale mais qu'ils pouvaient aussi être présents en cas de thrombus plus distaux ou même sans thrombus visible (pouvant aller jusqu'à 21% d'occlusion distales (75,76)). Nous retrouvons ces anomalies chez 10% de nos patients. Cette donnée est à mettre en parallèle de nos observations sur le mismatch perfusionnel qui était retrouvé chez 25% des patients sans thrombus, et 55% des patients avec signes de lutte vasculaire. Les études évaluant la perfusion chez les patients sans occlusion artérielle sont rares mais retrouvent également un mismatch malgré l'absence de thrombus visible, dans des proportions allant parfois jusqu'à 54% (28,36). Nous ne retrouvons aucun mismatch perfusionnel lorsque l'IC était lacunaire, et significativement moins lorsque l'IRM retrouvait un IC profond ou infratentorial de petite taille, ce qui peut sembler cohérent au vue du territoire limité inhérent à ces artères perforantes. Cependant l'étude de Förster et al. et des modèles animaux défendent l'utilisation des séquences de perfusion dans les IC radiologiquement « lacunaires » car un certain nombre d'entre eux ont des mismatch diffusion/perfusion (19%) et le bénéfice de la thrombolyse reste incertain (77,78).

6. La thrombolyse a-t-elle un intérêt chez ces patients ?

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative sur l'évolution fonctionnelle selon l'administration ou non d'une thrombolyse, y compris dans le sous-groupe de patients ayant un mismatch perfusionnel. Les quelques travaux ayant étudié l'effet de la thrombolyse sur les patients sans occlusion artérielle ne suffisent pas pour répondre clairement à la question. En effet, leurs résultats sont discordants : Lahoti et al. (27) retrouvent un effet bénéfique de la thrombolyse uniquement dans le groupe des IC non lacunaires avec 51% d'évolution favorable lorsque la thrombolyse était entreprise contre 30% lorsqu'elle ne l'était pas ($p=0,01$). Mais ce n'est pas le cas de De Silva et al. (25) qui ne montrent pas de différence significative sur le mRS à 3 mois entre les patients traités et non traités (66% contre 42%,

IC95% 0,59-12,9). Cette interrogation concernant l'intérêt ou non de la thrombolyse des patients sans occlusion artérielle semble rejoindre celle des IC mineurs où l'on observe également des résultats discordants. Même si de nombreuses études et méta-analyses mettent en lumière l'efficacité du rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) dans les IC dits mineurs (79,80), l'étude PRISMS, qui s'était focalisée sur les patients avec un déficit non invalidant (et non sur le seul critère du NIHSS), n'a pas démontré de différence significative en terme de devenir (81).

Nous observons que les raisons pour ne pas réaliser le traitement fibrinolytique étaient principalement le délai d'admission du patient, inconnu ou dépassé après ré-interrogatoire du patient et la faible gravité clinique. Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans la littérature (82–84). L'absence d'occlusion artérielle était évoquée dans les raisons justifiant l'abstention thérapeutique dans 10% des cas. Cette information n'est pas mentionnée dans les autres études portant sur les motifs de non-réalisation du traitement fibrinolytique. A l'inverse, l'âge avancé (>80 ans), fréquemment cité dans les études comme un facteur limitant l'accès au traitement de recanalisation, n'était jamais retrouvé dans notre travail.

Les patients non traités en raison d'une heure de début inconnue et d'un IC déjà visible sur la séquence FLAIR étaient nombreux. Cette attitude est maintenant validée, notamment par l'étude WAKE-UP, parue en 2018 après la période de recueil de nos données (85–88). Des travaux réalisés sur les délais d'apparition des hypersignaux FLAIR suggèrent cependant qu'il faut être prudent dans son utilisation pour dater une ischémie cérébrale. En effet, il existe des variations dans leur vitesse d'apparition, notamment en fonction de l'existence d'une circulation collatérale (89,90).

Lorsqu'elle était réalisée, la thrombolyse ne provoquait d'hémorragie que chez 3 patients, et 1 seul était symptomatique. Ces chiffres sont superposables à ceux des études sur les IC sans thrombus, allant de 0% à 4% (27,28,34), et inférieurs à ceux retrouvés dans la grande méta-analyse validant l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse dans les IC (6-8% d'hémorragies symptomatiques). Bien que nous ne puissions comparer ce taux à ceux des patients non traités (ne bénéficiant donc pas de scanner de contrôle systématique), la thrombolyse semble donc peu dangereuse chez les patients sans occlusion artérielle.

7. Limites de l'étude

Notre étude comportait un certain nombre de limites. Tout d'abord, l'utilisation des données du PMSI avec les possibles erreurs de codage, expose à un biais de sélection et peut

ainsi avoir influé sur l'exhaustivité d'inclusion des patients. Le caractère rétrospectif de l'étude expose, de par sa nature, à un biais d'information, même s'il est limité par l'existence d'une observation informatique standardisée pour tout patient admis dans notre USINV.

La classification TOAST a été utilisée car elle est la plus fréquemment utilisée dans la littérature. Elle est cependant discutable, par sa définition des IC lacunaires (limitée par une taille inférieure à 1,5cm et la nécessaire présence d'antécédents de diabète ou d'HTA) et le fait que de nombreux patients sont classés comme des ischémies de cause inconnue alors qu'une explication physiopathologique pourrait être retenue (IC lacunaires déclarés comme de cause indéterminés car de taille trop importante ou IC de causes multiples classés comme de cause inconnue). Certains auteurs défendent l'utilisation d'autres classifications, comme la classification ASCO par exemple (91,92).

Le NIHSS est le score clinique de référence internationale des études portant sur les AVC du fait de sa reproductibilité et de sa rapidité de réalisation. Cependant, sa précision pour déterminer la gravité des patients est imparfaite, notamment dans le cadre des IC de fosse postérieure. L'utilisation d'échelles alternatives, comme le e-NIHSS proposé par Olivato et al., qui ajoute au NIHSS standard des items spécifiques des IC de la circulation postérieure, pourrait être intéressante (93).

8. Perspectives

Afin de mieux guider la décision d'un traitement fibrinolytique chez les patients avec IC sans occlusion artérielle, d'autres études les comparant aux patients ayant une occlusion distale, notamment dans la réponse au traitement fibrinolytique, semblent aujourd'hui nécessaires. En effet, si les études montrant l'effet de la thrombolyse sur les IC sans occlusion sont divergentes, c'est que les modalités de comparaison sont variables mais comprennent le plus souvent les occlusions proximales dans les groupes contrôles. Et, si les études montrent une évolution majoritairement favorable des patients n'ayant pas d'occlusion visible, la question du rôle réel des thrombi distaux sur leur devenir reste inconnu.

Des études comparant spécifiquement des sous-groupes de patients selon la localisation de l'IC incluant un nombre supérieur de patients seraient également intéressantes afin de déterminer s'il existe des sous populations pour lesquelles la thrombolyse serait plus efficace. En effet nous avons montré que la décision de traitement est influencée par de nombreux critères autres que la présence d'un thrombus et il semble donc impossible de réaliser des essais randomisés évaluant l'efficacité de la fibrinolyse.

Nous avons également montré qu'un certain nombre de patients avaient des mismatch perfusionnels et des signes de lutte vasculaire. Des études plus approfondies de ces patients, en termes de clinique, de caractéristiques radiologiques et de devenir seraient intéressantes afin d'évaluer le réel intérêt des séquences de perfusion dans cette situation.

CONCLUSION

Notre étude est, à notre connaissance, la première qui décrit aussi précisément le profil des patients ayant un IC sans thrombus visible à l'IRM, alors qu'ils représentent un quart des patients admis en USINV. Ces patients sont cliniquement peu sévères et ont une évolution le plus souvent favorable. La thrombolyse apparaît « sécuritaire » mais son efficacité reste incertaine dans cette indication. La localisation de l'infarctus cérébral apparaît comme le seul facteur prédictif de la récupération fonctionnelle avec une évolution défavorable en cas d'ischémie profonde et de grande taille (> 20mm).

Des études complémentaires sont nécessaires pour définir des sous-groupes de patients dans lesquels la thrombolyse aurait un intérêt plus marqué. L'évaluation du défaut perfusionnel, des signes de lutte vasculaire en FLAIR ou de la localisation des infarctus semblent notamment des pistes intéressantes.

ANNEXES

Symptômes	Description	Points
Aucun symptôme		0
Pas d'incapacité en dehors des symptômes	Activités et autonomie conservées	1
Handicap faible	Incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie	2
Handicap modéré	Besoin d'aide mais marche possible sans assistance	3
Handicap modérément sévère	Marche et gestes quotidiens impossibles sans aide	4
Handicap majeur	Alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent	5
Décès		6

Annexe 1 : Echelle de Rankin modifiée.

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

Explication des scores X :

Annexe 2 : Score NIHSS de la Société Française de Neurologie Vasculaire.

Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*

Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*

Small-vessel occlusion (lacune)*

Stroke of other determined etiology*

Stroke of undetermined etiology

- a. Two or more causes identified
 - b. Negative evaluation
 - c. Incomplete evaluation
-

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

***Possible or probable depending on results of ancillary studies.**

Annexe 3 : Classification TOAST, d'après Adams HP et al., Stroke, 1993

- Patients with cortical infarcts.
- Patients with subcortical, thalamic, pontine infarcts with maximum diameter >20 mm.
- Patients with midbrain, medullary, and cerebellar infarcts.
- Patients with subcortical, thalamic, and pontine infarcts with maximum diameter <20 mm.

Annexe 4 : Localisation des infarctus cérébraux, d'après Lahoti al., Stroke, 2017

Item 4, NIHSS		Item 4, e-NIHSS	
Horizontal eye movements	0 = normal 1 = partial gaze palsy (gaze is abnormal in 1 or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present) 2 = forced deviation or total gaze (paresis not overcome by the oculoccephalic maneuver)	Horizontal and vertical eye movements	0 = normal 1 = partial gaze palsy (gaze is abnormal in 1 or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present) 1 = nystagmus and/or Horner's syndrome 2 = forced deviation or total gaze (paresis not overcome by the oculoccephalic maneuver)
Item 6, NIHSS		Item 6, e-NIHSS	
Facial palsy	0 = normal 1 = minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling) 2 = partial paralysis (total or near-total paralysis of the lower face) 3 = complete paralysis of 1 or both sides (absence of facial movement in the upper and lower parts of the face).	Facial, hypoglossal and glossopharyngeal palsy	0 = normal 1 = minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling) 2 = partial paralysis (total or near-total paralysis of the lower face) 3 = complete paralysis of 1 or both sides (absence of facial movement in the upper and lower parts of the face). 3 = deficit of IX nerve (soft palate paralysis) 3 = deficit of XII nerve
Item 11, NIHSS		Item 11, e-NIHSS	
Limb ataxia	0 = absent or untestable 1 = present in 1 limb 2 = present in 2 limbs	Limb and trunk ataxia	0 = absent or untestable 1 = present in 1 limb 1 = imbalance in Romberg position 2 = present in 2 limbs 2 = trunk ataxia or retro- or lateropulsion
Abbreviations: e-NIHSS, expanded NIHSS; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.			

Annexe 5 : Comparaison des items du NIHSS et du e-NIHSS, d'après Olivato et al, J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016.

REFERENCES

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 3 mai 1997;349(9061):1269-76.
2. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. *Stroke*. 2017;48(11):2939-45.
3. King's College London. The burden of stroke in Europe. Stroke Alliance For Europe (SAFE); 2018.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 14 1995;333(24):1581-7.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 4 oct 1995;274(13):1017-25.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 17 oct 1998;352(9136):1245-51.
7. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. févr 2002;33(2):493-5.
8. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1 déc 1999;282(21):2019-26.
9. Campbell BCV, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, et al. A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. janv 2014;9(1):126-32.
10. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
11. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
12. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):904-13.
13. Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn R-JB, MR CLEAN Registry investigators. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *BMJ*. 09 2018;360:k949.

14. Haute Autorité de Santé. FRENCH CLINICAL PRACTICE GUIDELINES - Stroke: early management (alert, prehospital phase, initial hospital phase, indications for thrombolysis). 2009 mai.
15. Haute Autorité de Santé. Place de l'imagerie dans la prise en charge de l'AVC [Internet]. 2014 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975129/fr/place-de-l-imagerie-dans-la-prise-en-charge-de-l-avc
16. Nael K, Khan R, Choudhary G, Meshksar A, Villablanca P, Tay J, et al. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke: pushing the boundaries. *Stroke*. juill 2014;45(7):1985-91.
17. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*. févr 2005;36(2):388-97.
18. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello JA, Derdeyn CP, Hetts SW, et al. Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. *J Am Coll Radiol JACR*. nov 2013;10(11):828-32.
19. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. sept 2002;33(9):2206-10.
20. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. juin 1998;18(6):583-609.
21. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2005;26(5):1012-21.
22. Park M-G, Yoon CH, Baik SK, Park K-P. Susceptibility Vessel Sign for Intra-arterial Thrombus in Acute Posterior Cerebral Artery Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. juin 2015;24(6):1229-34.
23. Warach S, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Acute cerebral ischemia: evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR angiography. *Radiology*. janv 1992;182(1):41-7.
24. Kassem-Moussa H, Graffagnino C. Nonocclusion and spontaneous recanalization rates in acute ischemic stroke: a review of cerebral angiography studies. *Arch Neurol*. déc 2002;59(12):1870-3.
25. De Silva DA, Churilov L, Olivot J-M, Christensen S, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Greater effect of stroke thrombolysis in the presence of arterial obstruction. *Ann Neurol*. oct 2011;70(4):601-5.
26. Sylaja PN, Dzialowski I, Puetz V, Eliasziw M, Hill MD, Krol A, et al. Does intravenous rtPA benefit patients in the absence of CT angiographically visible intracranial occlusion? *Neurol India*. déc 2009;57(6):739-43.
27. Lahoti S, Gokhale S, Caplan L, Michel P, Samson Y, Rosso C, et al. Thrombolysis in ischemic stroke without arterial occlusion at presentation. *Stroke*. sept 2014;45(9):2722-7.

28. Ma L, Gao P-Y, Lin Y, Xue J, Wang X-C, Wang Y-J, et al. Can baseline magnetic resonance angiography (MRA) status become a foremost factor in selecting optimal acute stroke patients for recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis beyond 3 hours? *Neurol Res.* mai 2009;31(4):355-61.
29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-110.
30. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* janv 1993;24(1):35-41.
31. Fisher CM. LACUNES: SMALL, DEEP CEREBRAL INFARCTS. *Neurology.* août 1965;15:774-84.
32. Fiebach JB, Al-Rawi Y, Wintermark M, Furlan AJ, Rowley HA, Lindstén A, et al. Vascular occlusion enables selecting acute ischemic stroke patients for treatment with desmoteplase. *Stroke.* juin 2012;43(6):1561-6.
33. Barber PA, Davis SM, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, et al. Absent middle cerebral artery flow predicts the presence and evolution of the ischemic penumbra. *Neurology.* 12 avr 1999;52(6):1125-32.
34. Shi M-C, Chu F-N, Li C, Wang S-C. Thrombolysis in acute stroke without angiographically documented occlusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(7):1509-13.
35. Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke.* oct 2002;33(10):2438-45.
36. Staroselskaya IA, Chaves C, Silver B, Linfante I, Edelman RR, Caplan L, et al. Relationship between magnetic resonance arterial patency and perfusion-diffusion mismatch in acute ischemic stroke and its potential clinical use. *Arch Neurol.* juill 2001;58(7):1069-74.
37. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Médicale.* 1 déc 2016;45(12, Part 2):e391-8.
38. Guéniat J, Brenière C, Graber M, Garnier L, Mohr S, Giroud M, et al. Increasing Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry (1987-2012). *Neuroepidemiology.* 2018;50(1-2):47-56.
39. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens.* mars 2006;24(3):423-30.
40. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet Lond Engl.* 3 mai 2008;371(9623):1513-8.

41. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* mars 2012;11(3):261-71.
42. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):970-83.
43. Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Fischer U, Remonda L, Schroth G, et al. Outcome of acute stroke patients without visible occlusion on early arteriography. *Stroke.* mai 2004;35(5):1135-8.
44. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 7 juin 2018;378(23):2182-90.
45. Park H-K, Kim BJ, Han M-K, Park J-M, Kang K, Lee SJ, et al. One-Year Outcomes After Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack: Korean Multicenter Stroke Registry Analysis. *Stroke.* 2017;48(11):2991-8.
46. Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC, Thamarangsi T, Agarwal N, Parascandola M, et al. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tob Control.* 2018;27(1):35-42.
47. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA, et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke.* 2018;49(5):1276-8.
48. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke.* oct 2013;44(10):2821-8.
49. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
50. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1996;60(2):197-9.
51. Zhang N, Wang Z, Zhou L. Aspirin resistance are associated with long-term recurrent stroke events after ischaemic stroke. *Brain Res Bull.* sept 2017;134:205-10.
52. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke.* oct 2013;44(10):2854-61.
53. Jung J-M, Cha J, Choi J, Eun M-Y, Seo W-K, Oh K, et al. Prestroke Antiplatelet Agents in First-Time Ischemic Stroke Are Related to Subtypes. *Eur Neurol.* 2016;75(1-2):89-95.
54. Yi X, Han Z, Wang C, Zhou Q, Lin J. Statin and Aspirin Pretreatment Are Associated with Lower Neurological Deterioration and Platelet Activity in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* févr 2017;26(2):352-9.

55. Kim J-T, Park M-S, Chang J, Lee JS, Choi K-H, Cho K-H. Proximal arterial occlusion in acute ischemic stroke with low NIHSS scores should not be considered as mild stroke. *PloS One*. 2013;8(8):e70996.
56. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LH. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2014;37(4):251-5.
57. Verro P, Tanenbaum LN, Borden N, Eshkar N, Sen S. Clinical application of CT angiography in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. févr 2007;109(2):138-45.
58. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke*. nov 2012;43(11):3018-22.
59. Ferrari J, Krebs S, Sykora M. Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in patients with minor or rapidly improving neurological deficits. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):13-8.
60. Kim D-H, Lee D-S, Nah H-W, Cha J-K. Clinical and radiological factors associated with unfavorable outcome after intravenous thrombolysis in patients with mild ischemic stroke. *BMC Neurol*. 15 mars 2018;18(1):30.
61. Miyai I, Blau AD, Reding MJ, Volpe BT. Patients with stroke confined to basal ganglia have diminished response to rehabilitation efforts. *Neurology*. janv 1997;48(1):95-101.
62. Etherton MR, Rost NS, Wu O. Infarct topography and functional outcomes. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(9):1517-32.
63. Frid P, Drake M, Giese AK, Wasselius J, Schirmer MD, Donahue KL, et al. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. *J Neurol*. mars 2020;267(3):649-58.
64. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M, Michel P. Differences in Ischemic Anterior and Posterior Circulation Strokes: A Clinico-Radiological and Outcome Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. mars 2019;28(3):710-8.
65. Zhou J, Zhang Y, Guo Y-J, He L. [A Study of Etiology Classification of Minor Stroke Based on TOAST and ASCO Systems]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. mai 2017;48(3):493-6.
66. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol*. mars 1996;243(3):274-9.
67. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire community stroke project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2000;68(5):558-62.
68. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, et al. Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2002;23(1):93-101.

69. Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A. Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurol.* oct 2000;247(10):760-6.
70. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke.* mars 2007;38(3):967-73.
71. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke.* mai 2011;42(5):1237-43.
72. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Aymerich X, Grivé E, et al. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology.* août 2004;232(2):466-73.
73. Stock KW, Radue EW, Jacob AL, Bao XS, Steinbrich W. Intracranial arteries: prospective blinded comparative study of MR angiography and DSA in 50 patients. *Radiology.* mai 1995;195(2):451-6.
74. Boujan T, Neuberger U, Pfaff J, Nagel S, Herweh C, Bendszus M, et al. Value of Contrast-Enhanced MRA versus Time-of-Flight MRA in Acute Ischemic Stroke MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(9):1710-6.
75. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology.* 31 mars 2009;72(13):1134-9.
76. Yoshioka K, Ishibashi S, Shiraishi A, Yokota T, Mizusawa H. Distal hyperintense vessels on FLAIR images predict large-artery stenosis in patients with transient ischemic attack. *Neuroradiology.* févr 2013;55(2):165-9.
77. Förster A, Kerl HU, Wenz H, Brockmann MA, Nölte I, Groden C. Diffusion- and perfusion-weighted imaging in acute lacunar infarction: is there a mismatch? *PloS One.* 2013;8(10):e77428.
78. Tanaka Y, Imai H, Konno K, Miyagishima T, Kubota C, Puentes S, et al. Experimental model of lacunar infarction in the gyrencephalic brain of the miniature pig: neurological assessment and histological, immunohistochemical, and physiological evaluation of dynamic corticospinal tract deformation. *Stroke.* janv 2008;39(1):205-12.
79. You S, Saxena A, Wang X, Tan W, Han Q, Cao Y, et al. Efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in mild ischaemic stroke: a meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol.* mars 2018;3(1):22-7.
80. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke.* 2016;47(9):2373-9.
81. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 10 2018;320(2):156-66.

82. Liu Y, Zhao H, Zhou J, Wang Q, Chen Z, Luo N. Mild stroke and advanced age are the major reasons for exclusion from thrombolysis in stroke patients admitted within 4.5 hours. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* juill 2014;23(6):1571-6.
83. Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emerg Med J EMJ.* avr 2017;34(4):219-26.
84. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology.* 24 avr 2001;56(8):1015-20.
85. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* nov 2011;10(11):978-86.
86. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas J-L, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology.* déc 2010;257(3):782-92.
87. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 16 2018;379(7):611-22.
88. Witkowski G, Piliszek A, Sienkiewicz-Jarosz H, Skierczyńska A, Poniatowska R, Dorobek M, et al. The usefulness of diffusion-weighted/fluid-attenuated inversion recovery imaging in the diagnostics and timing of lacunar and nonlacunar stroke. *Neuroradiology.* oct 2014;56(10):825-31.
89. Wouters A, Dupont P, Christensen S, Norrving B, Laage R, Thomalla G, et al. Association Between Time From Stroke Onset and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Lesion Intensity Is Modified by Status of Collateral Circulation. *Stroke.* avr 2016;47(4):1018-22.
90. Ostwaldt A-C, Rozanski M, Schmidt WU, Nolte CH, Hotter B, Jungehuelsing GJ, et al. Early time course of FLAIR signal intensity differs between acute ischemic stroke patients with and without hyperintense acute reperfusion marker. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2014;37(2):141-6.
91. Xin X-Y, Cheng L, Yang Z, Zhang Y, Zeng L-L, Liu J-R. Comparison Study of ASCO and TOAST Classification System in Chinese Minor Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2019;47(1-2):95-100.
92. Desai JA, Abuzinadah AR, Imoukhuede O, Bernbaum ML, Modi J, Demchuk AM, et al. Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2014;38(2):121-6.
93. Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, Casoni F, Nichelli PF, Zini A. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* déc 2016;25(12):2953-7.

Vu, le Directeur de Thèse

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

Arnaud BRETONNIERE

Titre : Profil clinico-radiologique et évolution fonctionnelle des patients victimes d'infarctus cérébraux sans thrombus intra-artériel décelable à l'IRM

48 pages - 7 figures - 5 annexes

RESUME

INTRODUCTION : La détection et la localisation d'une occlusion artérielle sont actuellement des éléments importants dans la prise en charge thérapeutique des patients victimes d'infarctus cérébraux (IC). Toutefois, dans de nombreux cas, l'imagerie ne permet pas de mettre en évidence le thrombus. Il existe peu de travaux étudiant le profil de ces patients et l'éventuel intérêt d'un traitement fibrinolytique. L'objectif principal de cette étude était de décrire l'aspect clinique et radiologique ainsi que l'évolution fonctionnelle des patients ayant un IC sans occlusion artérielle décelable sur l'IRM.

METHODES : Nous avons étudié de façon rétrospective tous les patients admis en alerte thrombolyse dans l'Unité Neurovasculaire du CHRU de Tours, du 01/01/2017 au 31/12/2017, dont l'IRM cérébrale à l'admission n'objectivait pas de thrombus intra-artériel. Nous avons recueilli des données démographiques, anamnestiques, cliniques et radiologiques et avons évalué l'évolution fonctionnelle au cours de l'année suivant l'IC par le score de Rankin modifié (mRS). Nous avons ensuite comparé les patients traités par thrombolyse à ceux n'ayant pas reçu de traitement fibrinolytique.

RESULTATS : Parmi les 725 patients admis en urgence pour un IC sur la période étudiée, 207 patients n'avaient pas de thrombus décelable à l'IRM. Cent-quatre-vingt-un patients remplissaient les critères d'inclusion, avec un âge moyen de 70 ans et un NIHSS médian à 3. Les IC étaient de localisation profonde et <20 mm dans 31% des cas, profonde et >20 mm dans 17% des cas, de localisation corticale dans 37% des cas et situés en fosse postérieure (mésencéphale et cervelet) pour 17% des patients. L'évolution était favorable ($mRS \leq 2$) pour 68% des patients dans la première année suivant l'IC. Un traitement fibrinolytique avait été administré chez 45 patients. L'existence d'un mismatch diffusion/perfusion en IRM était le seul facteur significativement plus élevé dans le groupe des patients traités par thrombolyse. L'évolution fonctionnelle était, en revanche, comparable entre les 2 groupes.

CONCLUSION : Dans notre centre, 25 % des patients n'avaient pas de thrombus objectivable à l'IRM à l'admission. Ils étaient peu sévères et avaient le plus souvent une évolution fonctionnelle favorable à 1 an. L'existence d'un mismatch diffusion/perfusion était le seul critère qui différait entre les patients ayant eu ou non une thrombolyse, soulevant peut-être l'intérêt de cette séquence pour déterminer des sous-groupes de patients où la thrombolyse serait plus efficace. Cependant, notre étude manquait de puissance avec des effectifs parfois insuffisants et une perte de données liée au caractère rétrospectif du recueil. L'évaluation de la réalisation systématique de la perfusion chez ces patients semble une piste intéressante à développer.

MOT-CLES : infarctus cérébral, thrombus intra-artériel, thrombolyse

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe CORCIA

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER

Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

Madame le Docteur Marie GAUDRON-ASSOR

Madame le Docteur Mariam ANNAN

Thèse soutenue le : 17 septembre 2020