

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Basile Kerleroux

Né(e) le 15/02/1990 à Annecy (74)

TITRE

L'imagerie de perfusion pour la sélection des patients victimes d'un AVC avec large volume d'ischémie, traités par thrombectomie mécanique. Étude multicentrique coopérative du JENI

Présentée et soutenue publiquement le **02 Septembre 2020** date devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Denis Herbreteau, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine –Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Philippe Cottier, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Olivier Naggara, Service d'Imagerie Morphologique et Fonctionnelle, GHU Site Saint Anne, Université de Paris – Paris

Docteur Mariam Annan, Neurologie, PH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Grégoire Boulouis, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

TITRE DE LA THÈSE

L'imagerie de perfusion pour la sélection des patients victimes d'un AVC avec large volume d'ischémie, traités par thrombectomie mécanique. Étude multicentrique coopérative du JENI

RÉSUMÉ**Rationnel**

Les patients ayant un large volume d'infarctus cérébral (LVI) à la présentation, sont exclus le plus souvent de la thrombectomie mécanique (TM), malgré des données convergentes sur le bénéfice de la TM pour ces patients. L'imagerie de perfusion a le potentiel d'identifier un sous-groupe parmi ces patients à haut risque d'évolution défavorable sans TM.

Objectif

Evaluer l'influence du mismatch diffusion/perfusion sur l'issue clinique de patients avec un LVI traités par TM par comparaison au traitement médical seul.

Matériels et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique (8 CHU Français / 1 CHU Suisse) incluant des patients si 1/ plus de 18ans ; 2/ occlusion proximale de la circulation antérieure ; 3/ LVI défini par un volume en diffusion ≥ 70 cc ; 4/ une séquence perfusion injectée type T2* et pour le groupe TM, un traitement par TM après 2015. Le groupe contrôle a été constitué à partir de la base prospective de l'Hôpital Saint Anne de patients remplissant ces critères, mais traités par traitement médical seul. Les données ont été traitées de manière centralisée. Un mismatch ratio significatif était défini par : volume d'hypoperfusion critique ($T_{max} > 6$) / volume d'ischémie en diffusion $\geq 1,8$. Le critère de jugement principal était l'issue clinique favorable, définie comme un score de Rankin modifié, mRs ≤ 3 .

Résultats

Cent-quatre-vingt-six patients ont été inclus (140 TM et 46 contrôles). Les deux groupes étaient comparables exceptés pour l'âge $67,01 \pm 14,77$ ans pour le groupe TM vs $77,75 \pm 13,44$ ($p < 0,001$); la prise d'anticoagulants, 7,8% vs 0% ($p = 0,018$); la thrombolyse intraveineuse 50% vs 100% ($p < 0,001$); le volume d'hypoperfusion critique $145,5 \pm 52,2$ ml vs $167,5 \pm 62,7$ ml ($p = 0,03$). Sur l'ensemble de la cohorte le bénéfice de la TM n'était pas significatif $p = 0,60$.

Chez les patients présentant un mismatch ratio $\geq 1,8$ la TM était significativement associée à un meilleur pronostic à 3 mois (aOR : 8,87 ; 95% IC [1,29-60,56] ; $p = 0,02$). A contrario le bénéfice de la TM n'était pas significatif chez les patients avec un mismatch ratio $< 1,8$; $p > 0,05$.

Conclusion

Pour les patients se présentant avec un infarctus cérébral et un LVI, il existe un bénéfice de la TM versus management médical s'il existe un mismatch ratio significatif avec un pronostic favorable de l'ordre de 30 à 40% dans ce sous-groupe de patients.

MOTS CLÉS

Accident vasculaire cérébral aiguë ; Accident vasculaire ischémique ; Thrombectomie ; Traitement endo-vasculaire ; Imagerie de perfusion

THESIS TITLE

Perfusion imaging to select patients with large ischemic core for mechanical thrombectomy.

ABSTRACT**Background & Purpose**

Patients with acute ischemic stroke, proximal vessel occlusion and a large ischemic core at presentation are commonly not considered for mechanical thrombectomy (MT).

Objective

We tested the hypothesis that in patients with baseline large infarct cores, identification of remaining penumbral tissue using perfusion imaging would translate to better outcomes after MT.

Methods

Multicenter, retrospective, core lab adjudicated, cohort study of adult patients with proximal vessel occlusion, a large ischemic core volume (DWI volume $\geq 70\text{ml}$), with pre-treatment MRI perfusion, treated with MT (2015-2018) or medical care alone (controls; before 2015). Primary outcome measure was 3-months favorable outcome (defined as a modified Rankin scale, mRs of 0-3). Core Perfusion Mismatch Ratio (CPMR) was defined as the volume of critically hypo-perfused tissue ($T_{\text{max}} > 6\text{s}$) divided by the core volume. Multivariable logistic regression models were used to determine factors that were independently associated with clinical outcomes. Outputs are displayed as adjusted Odds Ratios (aOR) and 95% CI.

Results

A total of 172 patients were included (MT $n=130$; Control $n=42$; mean age 69.0 ± 15.4 years; 36% females). Mean core-volume and CPMR were 102.3ml ($\pm\text{SD } 36.7$) and 1.8 ± 0.7 respectively. As hypothesized, receiving MT was associated with increased probability of favourable outcome and functional independence, as CPMR increased, a difference becoming statistically significant above a mismatch-ratio of 1.72. Similarly, receiving MT was also associated with favourable outcome in the subgroup of 74 patients with $\text{CPMR} > 1.7$ (aOR 8.12, 95%CI [1.24-53.11], $p=0.028$). Overall (prior to stratification by CPMR), 73 (42.4%) patients had a favourable outcome at 3 months, with no difference amongst groups.

Conclusions

In patients currently deemed ineligible for MT due to large infarct ischemic cores at baseline, CPMR identifies a subgroup strongly benefiting from MT. Prospective studies are warranted.

KEYWORDS

Acute Stroke; Ischemic Stroke; Thrombectomy; Endovascular- treatment; Perfusion-Imaging

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr 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. MORAIN – 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 – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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
DESOUBEAUX 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
HAILLLOT 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	Ophthalmologie
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

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

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
NICOGLOU 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
à 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.

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Denis Herbreteau, je vous remercie avant tout de m'avoir donné ma chance dans cette belle spécialité qui est la nôtre. Je resterai marqué bien sûr par votre talent, mais aussi par la justesse de l'équilibre que vous vous efforcez de préserver entre vie familiale et vie professionnelle. Nous savons tous combien cela est difficile, tant cette discipline est prenante et passionnante. Je m'efforcerai de toujours suivre ce cap dans ma vie future. Merci pour tous les bons moments passés dans ce service qui ne manque pas de bonne humeur. Merci pour votre humour toujours très fin... enfin presque ! Enfin je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le président de ma thèse. Veuillez recevoir, Chef, l'expression de ma considération et de mon grand respect.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Grégoire Boulouis, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as appris. Merci aussi Grégoire pour tes conseils, ta bienveillance, ta justesse dans les relations humaines et ta générosité. Tu portes un vent de fraîcheur à cette spécialité, sans toi la fine équipe du JENI n'existerait pas ! Tu es pour moi un grand frère, un modèle, un ami.

A Monsieur le Professeur Olivier Naggara, je te remercie Olivier pour l'opportunité exceptionnelle que tu m'as offerte en m'acceptant 6 mois en inter-CHU à Saint Anne. En plus d'être un opérateur exceptionnel, j'ai été marqué par la grande intelligence avec laquelle tu traites les patients, jamais rien n'est laissé au hasard. Tu es aussi un manager hors pair, comme en témoigne l'équipe qui t'entoure. Merci pour ta bienveillance auprès des jeunes. Enfin, merci de m'avoir choisi comme chef de clinique, je ferai tout mon possible pour être à la hauteur. Je te prie de croire, Olivier, en l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean Philippe Cottier, merci pour le bien que vous avez fait à la Radiologie Tourangelle en tant que coordinateur de DES. Merci pour votre gentillesse et votre ouverture d'esprit. La précision de vos diagnostics et votre connaissance de la spécialité m'ont toujours beaucoup impressionnés et je regrette de ne pas avoir pu passer 6 mois comme interne à vos côtés. Enfin, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et je vous prie de croire, Monsieur, en l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Mariam Annan, je te remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse. J'espère sincèrement travailler avec des confrères neurologues aussi agréables et consciencieux que toi dans ma pratique future. Je te prie de croire, Mariam, en l'expression de ma profonde gratitude.

Aux médecins qui ont marqués mon internat :

A mon maître et ami, le Docteur Richard Bibi, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci pour ta bonne humeur, ton extrême bienveillance et ta sagesse. Merci d'avoir toujours été là pour nous dans les moments de doute. Nous avons vécu de supers moments avec le petit blond et toute la bande. Merci pour les vendredis d'anthologie sur Bob Marley. Tu es notre père spirituel. Je te prie de croire, Richard, en l'expression de ma profonde gratitude.

A l'équipe de Neuroradiologie de Saint Anne, merci d'abord à Christine, sans qui je ne vous aurai jamais rencontrés. Merci aussi Christine pour ta bonne humeur et tes conseils. Merci Wagih et Denis pour ce que vous m'avez appris et les bons moments passés avec vous. Merci à la super équipe de manipulateurs ! Merci à tous de me faire confiance pour la suite. J'ai une chance immense d'intégrer votre équipe et je ferai tout pour être à la hauteur.

Au docteur Baptiste Morel, merci Baptiste d'avoir pris le temps de m'apprendre à écrire un article scientifique. Merci pour ton dynamisme et ta gentillesse, c'était vraiment un plaisir de passer 6 mois dans ton service tant sur le plan professionnel que personnel. Tu portes un vent de fraîcheur enthousiasmant sur la radiologie pédiatrique Tourangelles. Je te souhaite de constituer une super équipe à ton image.

Au docteur Hervé Brunel, merci Hervé de m'avoir donné ma chance pendant ces 6 mois passés à tes côtés. J'ai été autant marqué par ta dextérité et ta grande expérience que par ta sagesse et ton humilité. Merci pour ton accueil et ta simplicité, c'était vraiment un grand plaisir d'apprendre à tes côtés. Je te prie de croire, Hervé, en l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur Nadine Girard, merci pour votre accueil et pour tout ce que vous m'avez appris et particulier en Neuroradiologie pédiatrique, domaine que j'affectionne particulièrement. C'était vraiment un grand plaisir de passer 6 mois dans votre service. J'ai été très impressionné par votre expérience et par la passion dont vous faites preuve pour votre métier. Je vous prie de croire, Madame, en l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Catherine Oppenheim, pour son accueil, ses conseils et pour nous avoir donné accès à la base de données de patients thrombolysés sans laquelle cet article n'aurait jamais vu le jour.

Merci à tous les médecins Tourangeaux, Orléanais, Parisiens et Marseillais qui ont participé à ma formation.

Je tiens à remercier mes proches :

Ma doudou, bien sûr ! Merci pour ton amour, tes conseils, ton soutien. Merci pour toutes ces discussions qui nous ont permis d'avancer dans la bonne direction. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me remotiver dans les moments de doute. Merci pour ta sincérité, ta bienveillance qui font de moi un homme meilleur. Merci d'avoir mis au monde notre petit Théo, je suis tellement fier de notre petite famille.

Mes parents, merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Merci d'avoir été des parents extrêmement présents. Vous êtes pour moi des modèles. Un grand merci en particulier pour votre aide en première année de médecine. Je vous aime très fort

Maël, merci d'avoir été le meilleur compagnon de mon enfance. Engins télécommandés en tout genre, VTT, wakeboard et voilier, tu étais toujours de la partie ! Tu es pour moi un modèle de courage et de détermination ! Merci d'être un super Tonton-Parrain ! Je t'aime fort Frérot.

Papy et Mamie, vous êtes depuis toujours des supers grands-parents. Merci pour les supers vacances passées avec vous quand nous étions petits, merci papy pour les discussions et les débats qui m'ont fait grandir. Enfin merci de m'avoir très gentiment hébergé pendant mon internat, sans vous cette aventure entre Tours et Paris n'aurait pas été possible. Je vous embrasse très fort.

Sabina, merci pour ta gentillesse et ton soutien. Merci de prendre soin de mon frère. Je suis très content que tu fasses partie de notre famille.

Mes beaux-parents, Anne et Olivier, merci de m'avoir accueilli chez vous pendant les révisions de l'internat. Merci pour votre soutien sans faille. Je suis très heureux de faire partie de votre famille, merci pour votre tolérance et votre gentillesse. Je vous embrasse très fort.

Mes belles-sœurs, Jeanne, Louise et Juliette. Merci pour votre soutien, votre accueil, tous ces bons moments passés avec vous depuis maintenant 8 ans, le mariage bien sûr mais aussi tellement d'autres. Je ne pouvais pas mieux tomber, je vous adore !

Michel et Yohann, merci pour votre soutien et les bons moments passés ensemble.

Mamine, merci pour votre accueil et votre bienveillance. Merci d'être toujours là pour nous dans les moments qui comptent.

Je remercie également le reste de ma famille, mon oncle Pascal, ma tante Sophie, Sacha, mes cousines Margot et Coline, et l'ensemble de ma belle famille, oncles, tantes, cousins et cousines, qui m'ont soutenu pendant ces longues années d'études.

Les amis qui ont marqué mes années médecine

Nathan, tu as révélé ton potentiel dès le stage infirmier, et depuis je n'ai jamais été déçu ! Merci pour ta bonne humeur et ton grand cœur. Merci pour ta singularité, si tu n'existais pas il faudrait t'inventer !

Victor, merci pour tous ces beaux moments partagés pendant nos années de médecine. Mon compagnon des 400 coups, ce voyage en Europe restera gravé. Merci d'être un ami sur qui on peut toujours compter. Ne change rien à ton esprit de contradiction, en vrai j'adore !

Toute la bande des Marseillais : Charlotte, Fanny S., Ludo, Ugo, Fanny B. Lisa, Karim.

Kévin, mon acolyte de la NRI Tourangelle, merci pour tous ces supers moments, pour tes conseils et ton soutien ! T'es un mec super, vivement les retrouvailles en congrès avec tous les copains du JENI !

Pauline, la Team anti-déprime du premier semestre au GIM! merci ta bonne humeur et ton humour !

Héloïse, la brillante NRiste tourangelle **Et tous les co-internes Tourangeaux**

Et tous les copains du JENI sans qui cet article n'aurait jamais été possible.

Jean-François, le Frate de la NRI marseillaise !

Audrey et Ludo, nos amis les chtis, super rencontre des années Parisiennes à qui je souhaite bon vent pour leur nouvelle vie dans le Sud-Ouest!

Sophie, de la team B.

Merci aussi à mes amis de toujours, Quentin, Pierre, Pierre-Yves, Camille, Thomas, Ingrid et Anne sur qui je sais que je pourrais toujours compter.

RÉSUMÉ SUBSTANTIEL

Introduction :

La thrombectomie mécanique (TM) a révolutionné la prise en charge thérapeutique de l'AVC ischémique (AIC) en améliorant de manière significative l'évolution clinique [1]. Ainsi, moins de 3 patients sont nécessaires pour permettre l'amélioration clinique de l'un d'entre eux lorsque la TM est réalisée dans les 8 heures après l'apparition des symptômes [2]. Les thérapies de revascularisation, TM et fibrinolyse intraveineuse (IV-tPA), ont pour objectif de rétablir le flux sanguin dans le tissu cérébral hypoperfusé mais encore viable (pénombre ischémique, PI), avant qu'il n'évolue vers l'ischémie constituée (IC), définitive. Préalable indispensable pour poser l'indication de ces traitements, l'imagerie cérébrale et en particulier l'IRM joue un rôle clef pour identifier les patients éligibles. Un bilan précis de l'étendue respective de l'ischémie constituée et de la pénombre ischémique est donné, respectivement, par la séquence de diffusion (DWI-MRI) et la séquence de perfusion cérébrale (PWI-MRI). La combinaison de ces techniques permet d'apprécier le mismatch radiologique correspondant à la différence entre le volume de l'IC et le volume de la PI. Les essais randomisés évaluant la TM et utilisant ce mismatch comme critère d'inclusion sont ceux ayant montré le bénéfice le plus net dans la fenêtre thérapeutique des 6-8 premières heures [2,3]. De plus, l'utilisation de ce mismatch comme critère d'inclusion a permis d'étendre la fenêtre thérapeutique jusqu'à 24h après le début des symptômes) [4,5].

Un certain nombre de situations cliniques restent toutefois irrésolues. Ainsi, un large volume d'infarctus (LVI), défini par un volume d'IC initial >70 ou 100 cc ou un score ASPECTs < 6, était un critère d'exclusion des études évaluant la TM. Par conséquent ces patients sont volontiers exclus d'emblée de la TM en pratique clinique [Forestier G, Boulouis G, Rouchaud A, on behalf of the JENI-RC: Mechanical thrombectomy practices evolution in France : a collaborative nationwide survey]. Ces AVC avec LVI représentent 20-30 % des AVC ischémiques avec occlusion vasculaire proximale soit 2 à 3 millions de patients chaque année en France. Des données récentes suggèrent l'existence d'un bénéfice de la TM chez environ 25% des patients avec LVI [5]. Identifier ces patients présentant un profil réputé « malin » et associé à une mortalité de plus de 50% est donc un enjeu majeur. L'imagerie de perfusion IRM pourrait permettre d'identifier parmi ces patients souffrant d'un LVI ceux présentant un mismatch et donc du tissu cérébral encore sauvable par la recanalisation.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'influence du mismatch diffusion/perfusion sur l'issue clinique de patients avec un large volume d'ischémie traités par thrombectomie mécanique par comparaison au traitement médical seul.

Matériel et Méthodes :

Ce travail était basé sur les données de la cohorte rétrospective multicentrique «LVI-Mismatch» dans laquelle ont été inclus 146 patients (groupe de recherche collaborative JENI-RC) à partir des données de 8 CHU français (Paris Saint-Anne, Tours, Marseille, Bordeaux, Nancy, Montpellier, Limoges et Nantes) et le CHU Suisse de Berne (Engagement de conformité CNIL en date du 23 Avril 2018). Les critères d'inclusion étaient : 1/patients de plus de 18ans ; 2/ occlusion proximale de la circulation antérieure ; 3/ un LVI défini par un volume en diffusion ≥ 70 cc ; 4/ une séquence perfusion injectée type T2* et traitement par thrombectomie mécanique après 2015. Une dépendance préexistante (score de Rankin modifié pré-AIC ≥ 2) constituait un critère d'exclusion. Un groupe contrôle a été constitué à partir de la base prospective de l'Hôpital Saint Anne de patients remplissant les mêmes critères que la cohorte LVI-Mismatch, mais traités par traitement médical seul. Un mismatch ratio significatif était

défini par : volume pénombre ($T_{max} > 6$) / volume d'ischémie en diffusion $\geq 1,8$. Le critère de jugement principal était le score de Rankin modifié dichotomisé, avec l'issue favorable définie par un score ≤ 3 . Les critères de jugement secondaires étaient : la distribution du score de Rankin modifié entre le groupe TM et le groupe contrôle, la mortalité, la transformation hémorragique et le delta-NIHSS défini par la différence entre le score clinique NIHSS à l'entrée et à la sortie de l'unité neurovasculaire.

Le post traitement et l'interprétation des imageries ont été réalisés en aveugle du critère de jugement principal, après anonymisation des données. Une segmentation semi-automatisée des lésions en diffusion et en perfusion était réalisée avec le logiciel Mango® après calcul des cartographies de perfusion avec le logiciel Oléa Sphère® V11. L'évolution clinique était cotée de manière indépendante par un neurologue non impliqué dans la réalisation de la TM, par le mRS à 3 mois. Le Chi-square test, le Fisher exact test, le t test, et le Mann-Whitney test ont été utilisés pour la réalisation des analyses multivariées en prenant en compte les autres variables significativement associées au pronostic de l'AIC.

Résultats :

Cent-quatre-vingt-six patients ont été inclus (140 TM et 46 contrôles). Les deux groupes étaient comparables exceptés pour l'âge $67,01 \pm 14,77$ ans pour le groupe TM vs $77,75 \pm 13,44$ ($p < 0,001$); la prise d'anticoagulants, 7,8% vs 0% ($p = 0,018$); la thrombolyse intraveineuse 50% vs 100% ($p < 0,001$); le volume d'hypoperfusion critique $145,5 \pm 52,2$ ml vs $167,5 \pm 62,7$ ml ($p = 0,03$). Sur l'ensemble de la cohorte le bénéfice de la TM n'était pas significatif $p = 0,60$.

Chez les patients présentant un mismatch ratio $\geq 1,8$ la TM était significativement associée à un meilleur pronostic à 3 mois (aOR : 8,87 ; 95% IC [1,29-60,56] ; $p = 0,02$). A contrario le bénéfice de la TM n'était pas significatif chez les patients avec un mismatch ratio $< 1,8$; $p > 0,05$.

Conclusion :

Pour les patients se présentant avec un infarctus cérébral et un LVI, il existe un bénéfice de la TM versus management médical s'il existe un mismatch ratio significatif avec un pronostic favorable de l'ordre de 30 à 40% dans ce sous-groupe de patients.

References :

- [1] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016;387:1723–31. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [2] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–18. doi:10.1056/NEJMoa1414792.
- [3] Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138–47. doi:10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
- [4] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.
- [5] Gautheron V, Xie Y, Tisserand M, Raoult H, Soize S, Naggara O, Bourcier R, Richard S, Guillemin F, Bracard S, Oppenheim C. Outcome After Reperfusion Therapies in Patients With Large Baseline Diffusion-Weighted Imaging Stroke Lesions: A THRACE Trial (Mechanical Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Alteplase Alone After Stroke) Subgroup Analysis. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):750-75

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	- 16 -
METHODS	- 17 -
<i>STUDY DESIGN</i>	- 17 -
<i>ETHICS</i>	- 17 -
<i>INCLUSION CRITERIA</i>	- 17 -
<i>IMAGING ANALYSIS AND MISMATCH DEFINITION</i>	- 18 -
<i>ASSESSMENT CRITERIA</i>	- 18 -
<i>STATISTICAL ANALYSIS</i>	- 18 -
RESULTS	- 20 -
<i>STUDY POPULATION</i>	- 20 -
<i>FIGURE 1: FLOW CHART</i>	- 20 -
<i>TABLE 1: BASELINE CHARACTERISTICS OF INCLUDED PATIENTS</i>	- 21 -
<i>CORE AND PENUMBRA</i>	- 21 -
<i>OUTCOMES</i>	- 22 -
<i>TABLE 2: OUTCOME OF INCLUDED PATIENTS</i>	- 23 -
<i>TABLE 3: MULTIVARIABLE MODELS FOR OUTCOME</i>	- 23 -
<i>FIGURE 2: MODIFIED RANKIN SCORE AT 3 MONTHS AND INITIAL DWI CORE VOLUME AND MISMATCH RATIO PER GROUP.</i>	- 24 -
<i>FIGURE 3: PROBABILITY OF FAVOURABLE FUNCTIONAL OUTCOME (mRS 3) OR FUNCTIONAL INDEPENDENCE (mRS 0-2) BY MISMATCH RATIO, IN EACH GROUP</i>	- 25 -
<i>FIGURE 4: mRS DISTRIBUTION IN PATIENTS RECEIVING MT AND THOSE NOT RECEIVING MT, STRATIFIED BY CORE PERFUSION MISMATCH RATIO.</i>	- 26 -
DISCUSSION.....	28
CONCLUSION.....	33
REFERENCES	34
ANNEXES	
SUPPLEMENTAL MATERIAL	38
PREMIÈRE DE COUVERTURE DE L'ARTICLE.....	39

Perfusion imaging to select patients with large ischemic core for mechanical thrombectomy

Running title: Perfusion imaging in patients with large ischemic cores

Basile KERLEROUX¹ MD, Kevin JANOT¹ MD-MSc, Cyril DARGAZANLI² MD-MSc, Dimitri DALY ERAYA² MD, Wagih BEN HASSEN³ MD-MSc, François ZHU⁴ MD-MSc, Benjamin GORY⁴ MD-PhD, Jean François HAK⁵ MD-MSc, Charline PEROT⁶ MD, Lili DETRAZ⁷ MD-MSc, Romain BOURCIER⁷ MD-PhD, Aymeric ROUCHAUD⁸ MD-PhD, Géraud FORESTIER⁸ MD, Joseph BENZAKOUN³ MD, Gaultier MARNAT⁹ MD, Florent GARIEL⁹ MD, Pasquale MORDASINI¹⁰ MD, Johannes KAESMACHER¹⁰ MD, Grégoire BOULOUIS^{3*} MD-MSc-FESO, On behalf of the JENI-RC Research Collaborative.

¹ Diagnostic and Therapeutic Neuroradiology, CHRU de Tours, 2 bd Tonnelé, Tours France

² Department of Interventional Neuroradiology, University Hospital Center of Montpellier, Gui de Chauliac hospital, Montpellier, France

³ Centre Hospitalier Sainte Anne, Neuroradiology Department, Paris University, INSERM U1266, Institut des Neurosciences Psychiatrie de Paris

⁴ University Hospital of Nancy, Department of Diagnostic and Therapeutic Neuroradiology, INSERM U1254, IADI, F-54000, Nancy, France

⁵ Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Timone Hospital, Aix Marseille University, APHM, Cedex, France

⁶ Neurology Department, Timone Hospital, Aix Marseille University, APHM, Cedex, France.

⁷ Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Guillaume et René Laennec University Hospital, Nantes, France

⁸ Department of interventional neuroradiology, Dupuytren University Hospital, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France.

⁹ Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Pellegrin Hospital - University Hospital of Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France.

¹⁰ Institute of Diagnostic, Interventional and Pediatric Radiology and Institute of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Bern, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland

INTRODUCTION

In recent years, mechanical thrombectomy (MT) has demonstrated its compelling efficacy in reducing mortality and functional dependence for patients with acute ischemic stroke (AIS) due to anterior proximal vessel occlusion (PVO).(1,2) Patients with an unfavourable imaging profile at baseline, assessed using MRI diffusion weighted imaging volume (DWI, core ≥ 70 ml),(1) or the CT-based-Alberta-Stroke-Program-Early-CT-score (ASPECTS < 6 , were excluded in 4 of the 7 randomized clinical trials that validated MT in AIS-PVO,(3) precluding to draw strong conclusions in this subgroup. Hence they are typically not offered MT in clinical practice,(1) despite converging evidence suggesting a benefit of MT despite large ischemic core (LIC), with almost 25% of patients experiencing favorable functional outcome after MT.(3–9) Perfusion imaging is used in the diagnostic work up of AIS to identify hypo-perfused yet not infarcted (e.g. ‘at-risk’ or ‘salvageable’) brain tissue,(10) and to estimate the core/perfusion mismatch ratio (CPMR).(2) Nonetheless, perfusion data remain very scarce in patients with LIC before MT, while they are critically needed to pragmatically design future randomized trials, and better select patients for MT until then.

We hypothesized that perfusion imaging may enhance the effective selection of AIS-PVO patients with LIC by determining those likeliest to benefit from revascularization and tested this hypothesis in a cohort study using data from a multicenter cohort, by comparing the rates of favourable functional outcome, symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), and case-fatality in patients with DWI assessed baseline LIC (> 70 ml) and perfusion who received MT versus patients who were treated with i.v. thrombolysis only. The hypothesis driving this analysis was that in patients with baseline large infarct cores, identification of significant remaining penumbral tissue, as assessed using CPMR, would translate to better outcomes after MT

METHODS

Study Design

The study was a multicenter, core-lab adjudicated, observational retrospective cohort study. The “Jeunes en Neuroradiologie Interventionnelle Research Collaborative” (JENI-RC), is a recently launched trainee-led research network .(11) Local JENI-RC members were asked to provide de-identified data for patients with DWI ASPECTs 0-6 otherwise meeting study inclusion criteria (see below). Case Report Form (CRF) items included demographics, relevant past medical history, sICH, and 3-months functional outcome. Imaging data were centralized by the internal core lab, for central assessment. Nine academic centers contributed data (Eight in France, and one in Switzerland). This report was prepared according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement.(12)

Ethics

As for all non-interventional retrospective studies of de-identified data in France, written informed consent was waived and a commitment to compliance (Reference Methodology CPMR-3) was filed to the French National Information Science and Liberties Commission prior to data centralization, in respect to the General Data Protection Regulation.

Inclusion criteria

In the MT group, we included consecutive adult patients with AIS after 2015 if they had an occlusion of the intracranial internal carotid artery or of the M1 segment of the middle cerebral artery; had a large pretreatment ischemic core volume defined as 70ml or more on MR-DWI as assessed centrally; had no preexisting handicap as defined by a modified Rankin Scale score (mRs) of 2 or higher; underwent MT; and if pre-treatment MR-T2* perfusion sequence had been performed. The control group was constituted by retrospectively querying the prospective i.v.tPA stroke data base at a single university hospital, to identify patients treated before MT related guidelines in 2015 who met the same criteria but did not receive MT due to guidelines compliance.

Imaging analysis and mismatch definition

The post-processing and images interpretation were performed centrally after complete de-identification, by an internal core-lab (BK and GB), blinded to clinical data.

Ischemic core volumes (DWI volume) were calculated using Olea-Sphere® 3.0 software, by the semi-automated segmentation of brain tissue ipsilateral to the occlusion with Apparent Diffusion Coefficient (ADC) of $0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ or less. Perfusion maps were generated using the Olea-Sphere® 3.0 software (olea-medical.com) then used to calculate critically hypo-perfused brain tissue, with an inferior threshold set, according to recent literature,(13) at $T_{\text{max}} > 6$ seconds. As in previous large studies investigating core penumbral mismatch,(14,15) we defined penumbral tissue as the volume of critically hypo-perfused tissue minus the DWI volume. Similarly, we defined the CPMR, as the volume of critically hypo-perfused tissue divided by the DWI volume, and defined a target mismatch as patients with a CPMR of 1.8 or above.

Assessment criteria

The primary endpoint was functional outcome assessed at 3 months, using the mRs, with a favorable outcome defined by a score of 3 or less, taking into account the inherent severity of AIS with baseline LIC, and in line with recent literature. Secondary end points included functional independence defined as mRs of 0-2. 90 days mortality, and the rate of symptomatic intracerebral hemorrhage within 7 days (according to ECASS II criteria).(16) Substantial reperfusion was defined as a modified TICI score of 2B, 2C or 3.(17)

Statistical analysis

Baseline characteristics of patients has been compared between MT group and control group. Continuous variables were summarized using means (SDs) or medians (interquartile ranges [IQRs]) where appropriate, and discrete variables were summarized using counts (percentages). Chi-square test, Fisher-exact test, t test, Mann-Whitney test were used as appropriate for the univariate analysis, with a p-value < 0.05 as the threshold for statistical significance.

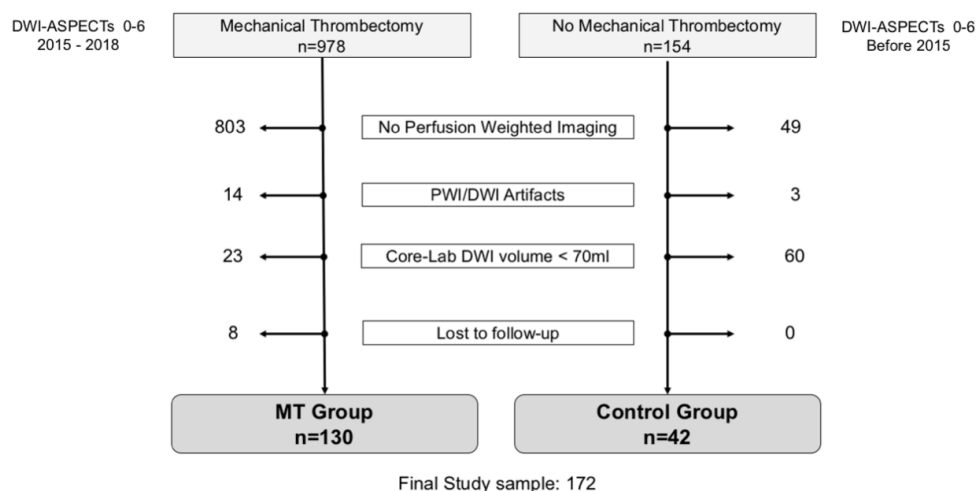
Clinical outcomes were compared between MT group and control group. First, multivariable logistic regression models were used to determine factors that were independently associated with clinical outcomes. Variables associated with the outcome in univariate analysis ($p \leq 0.1$) were entered into nominal logistic models, with a prespecified adjustment for age, infarct core, and CPMR. Backward elimination was then used to remove non-significant variables ($p > 0.05$). The adjusted odds ratios (*aOR*) and 95% CI of having favourable outcome (model 1) and functional independence (model 2) were reported. Then, a sensitivity analysis was performed to assess for changes in the results in patients with a predefined CPMR cutoff of 1.8, as was reported in previous cornerstone studies analyzing the pertinence of CPMR in AIS-LVO patients.(13,18) Finally, a shift analysis of mRS score (of 0-6 points) based on the proportional odds model has been performed. All analyses were done using JMP Pro 14 (SAS Institute Inc. 2015. JMP® Pro 14. Cary, NC: SAS Institute Inc) software. Where needed, we derived 95%CI by bootstrapping (5000 occurrences) statistical results.(19)

RESULTS

Study population

Between January 2015 and July 2018, in the MT group a total of 971 patients with AIS-PVO and ASPECTs 0-6 were screened for inclusion. After applying inclusion criteria, 168 patients were evaluated by the core lab, of which 130 were finally included and analyzed in the MT group. Before 2015, a total of 154 patients with DWI-ASPECTs 0-6 were screened for inclusion in the control group, and 42 met study criteria (Figure 1). A total of 172 were finally included in the present analysis (36% females, mean age 69.0 years $\pm$ 15.4. See Table 1 for baseline clinical-imaging characteristics). Patients in the MT group were more frequently females (41% vs 21%; $p=0.03$), less frequently received i.v.tPA (48.5 % vs 100%; $p<0.01$), were more frequently referred from an outside primary stroke center hospital (25.4 % vs 0%; $p<0.01$), were younger (66.2 $\pm$ 14.9 years-old vs 77.7 $\pm$ 13.5; $p<0.01$). They did not differ otherwise in terms of baseline clinical parameters, notably for delay between onset and qualifying imaging ($p=0.58$) and occlusion site ($p=0.82$). Substantial recanalization was achieved in 111/140 patients in the MT group (79.3%).

Figure 1: Flow chart



Abbreviations: DWI, Diffusion Weighted Imaging; ASPECTs, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; PWI, Perfusion Weighted Imaging; MT, Mechanical Thrombectomy

Table 1: Baseline Characteristics of included patients

Variable	All (n=172)	Control (n=42)	MT (n=130)	p
Age (in years)	69.0±15.4	77.7±13.5	66.2±15	<0.001
Female Gender	62 (36%)	9 (21.4%)	53 (40.8%)	0.03
Dyslipidemia	69 (40.1%)	18 (42.9%)	51 (39.2%)	0.72
Diabetes Mellitus	26 (15.1%)	7 (16.7%)	19 (14.6%)	0.81
Tobacco use (current or past)	56 (32.6%)	14 (33.3%)	42 (32.3%)	1
Hypertension	97 (56.4%)	24 (57.1%)	73 (56.2%)	1
NIHSS	18.5±4.5	18±5.1	18.7±4.2	0.44
Left sided stroke	75 (43.6%)	16 (38.1%)	59 (45.4%)	0.47
i.v. tPA	105 (61%)	42 (100%)	63 (48.5%)	<0.001
Drip and Ship	33 (19.2%)	0 (0%)	33 (25.4%)	<0.001
ICA occlusion	31 (18%)	7 (16.7%)	24 (18.5%)	0.27
Delay till imaging (in minutes)	161.3±129	152.7±108.5	164±135.2	0.58
T max < 6s (volume, in ml)	172.2±69.6	145.5±52.5	180.8±72.4	<0.001
Mismatch Ratio	1.8±0.7	1.5±0.5	1.8±0.7	<0.001
Core Volume (in ml)	102.3±36.7	96.7±33	104±37.7	0.23

Values are expressed as mean ± standard deviation, or absolute value (percentage). Abbreviations: NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; MT, Mechanical Thrombectomy ; iv. tPA, intravenous tissue plasminogen activator; ICA, internal carotid artery; mRs, modified Rankin score

Core and Penumbra

Mean core DWI volume was 102.3ml (±SD 36.7) and did not differ between groups. The volume of critically hypo-perfused tissue was larger in the MT group (mean 180.8±72.4 vs 145.5±52.5; $p<0.01$), which consequently demonstrated larger penumbral volumes (mean 76.8ml±63.7 vs 48.8ml±40.9; $p<0.01$) as well as higher CPMRs (mean 1.8±0.7 vs 1.5±0.5; $p<0.01$). A total of 90 (52%), 65 (38%) and 53 (31%) patients had CPMRs above 1.6, 1.8, and 2.0 respectively (See Figure 1, in the Supplemental Material for detailed CPMR distribution in the cohort)

Outcomes

Functional outcomes

At 3 months, 73 (42.4%) patients had a favourable functional outcome (mRs 0-3), with no difference amongst groups prior to stratification by CPMR (43.1% in the MT vs 40.5; $p=0.86$). Forty-one patients (23.8%) were functionally independent and 54 (31.4%) were deceased ($p=1$) (Table 2). Unfavorable outcome was associated with higher age, higher baseline NIHSS, history of hypertension, and diabetes mellitus (Supplemental Table 1)

Independent of, as well as within, treatment groups both larger core and larger penumbral volumes were associated with poor functional outcome in univariable analysis (185 ± 67.9 ml in patients with mRs 4-6 vs 154 ± 68.4 ml in those with mRs 0-3; $p<0.01$; and 76 ± 59 versus 67 ± 60 ; $p=0.04$, Figure 2).

In the entire population, there was no difference in favourable outcome between treatment groups ($p=0.68$, Table 1). After adjusting for age, hypertension, diabetes, core volume, CPMR, delay to imaging, intravenous tPA before MT, and occlusion site, there was a significant interaction between MT effect and CPMR in both models (Model 1: aOR: 0.29; $p=0.008$, and Model 2: aOR: 0.4 $p=0.047$), indicating an increasing benefit of MT as CPMR increases, (see Table 3). In the same model, with mismatch ratio dichotomized as a nominal variable (below or above 1.8) the odds ratio of the interaction term between treatment arm and mismatch ratio (>1.8), was 0.42 (95%CI [0 - 0.82]; $p=0.02$).

Table 2: Outcome of included patients

Variable	All (n=172)	Control (n=42)	MT (n=130)	p
Substantial recanalization	/	/	111 (79.3%)	/
90 day, mRs 0-2	41 (23.8%)	11 (26.2%)	30 (23.1%)	0.68
90 day, mRS 0-3	73 (42.4%)	17 (40.5%)	56 (43.1%)	0.86
90 day, Mortality	54/172 (31,4%)	13 (30,9%)	41 (31,5%)	1
sICH	31/161(19,3)	5/35 (14.3%)	26/126(20.26%)	0.48

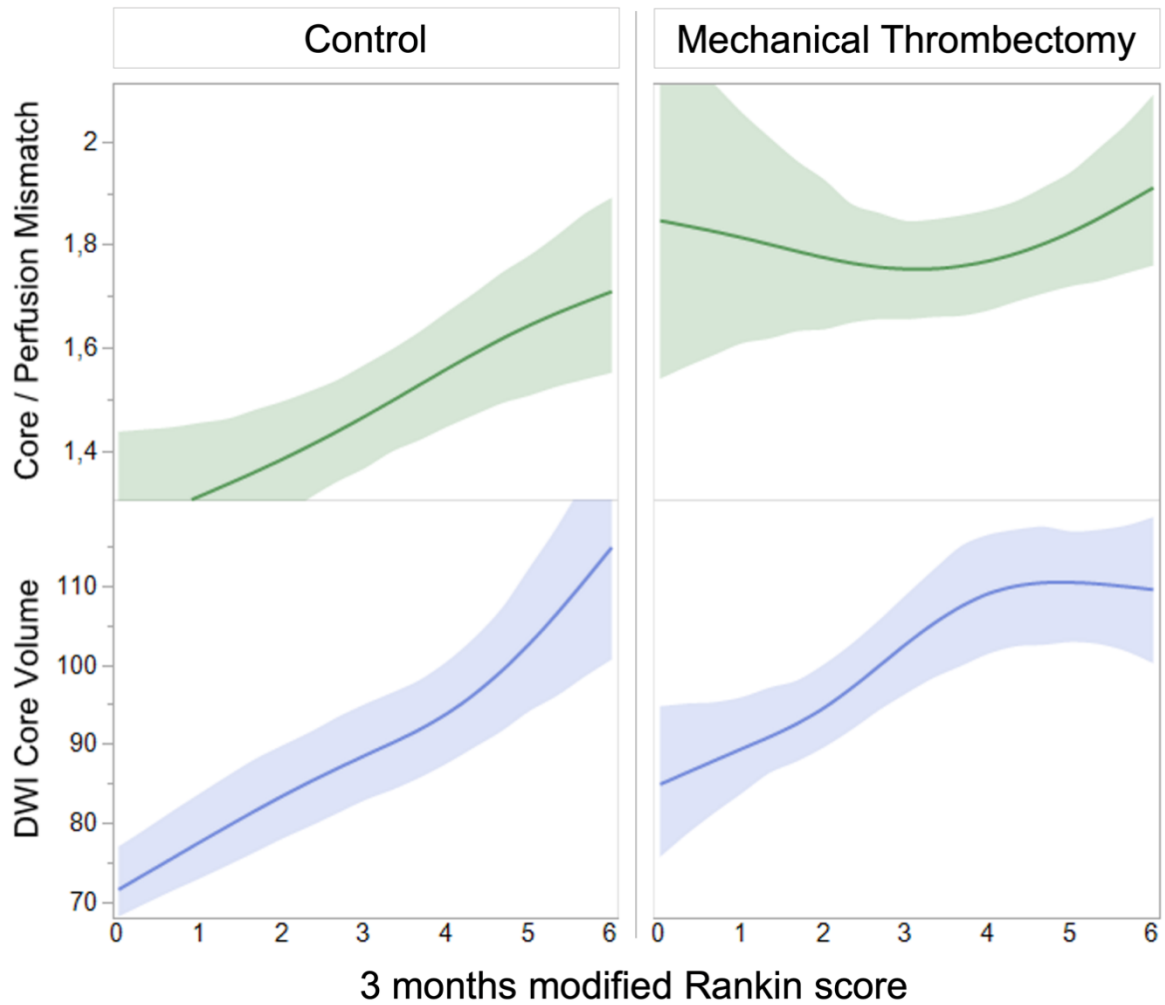
Values are expressed as absolute value (percentage). Abbreviations: MT, Mechanical Thrombectomy; mRs, modified Rankin score; sICH, symptomatic intra-cranial hemorrhage.

Table 3: Multivariable models for outcome

Variable	For favourable outcome			For functional independence		
	aOR	95%CI	p	aOR	95%CI	p
Age (in years)	0.95	0.92 - 0.98	<0.001	0.97	0.94 - 1	0.048
Diabetes	0.33	0.11 -1.02	0.05	0.36	0.09 -1.45	0.15
Hypertension	0.85	0.39 -1.82	0.67	0.79	0.33 -1.88	0.59
iv. tPA	1.74	0.76 -3.96	0.19	2.1	0.83 -5.36	0.12
Delay till imaging (in minutes)	1	1 - 1	0.93	1	1 - 1	0.75
ICA occlusion	0.75	0.28 -2	0.57	0.6	0.18 -1.94	0.39
Volume Core (for each 10ml)	0.79	0.69 - 0.89	<0.001	0.74	0.62 - 0.89	<0.001
Core Perfusion Mismatch (per unit)	0.19	0.06 - 0.56	<0.001	0.34	0.12 - 0.97	0.026
Received MT	1.95	0.62 - 6.07	0.25	1.64	0.48 - 5.6	0.43
Interaction Mismatch * Group	/	/	0.0086	/	/	0.047

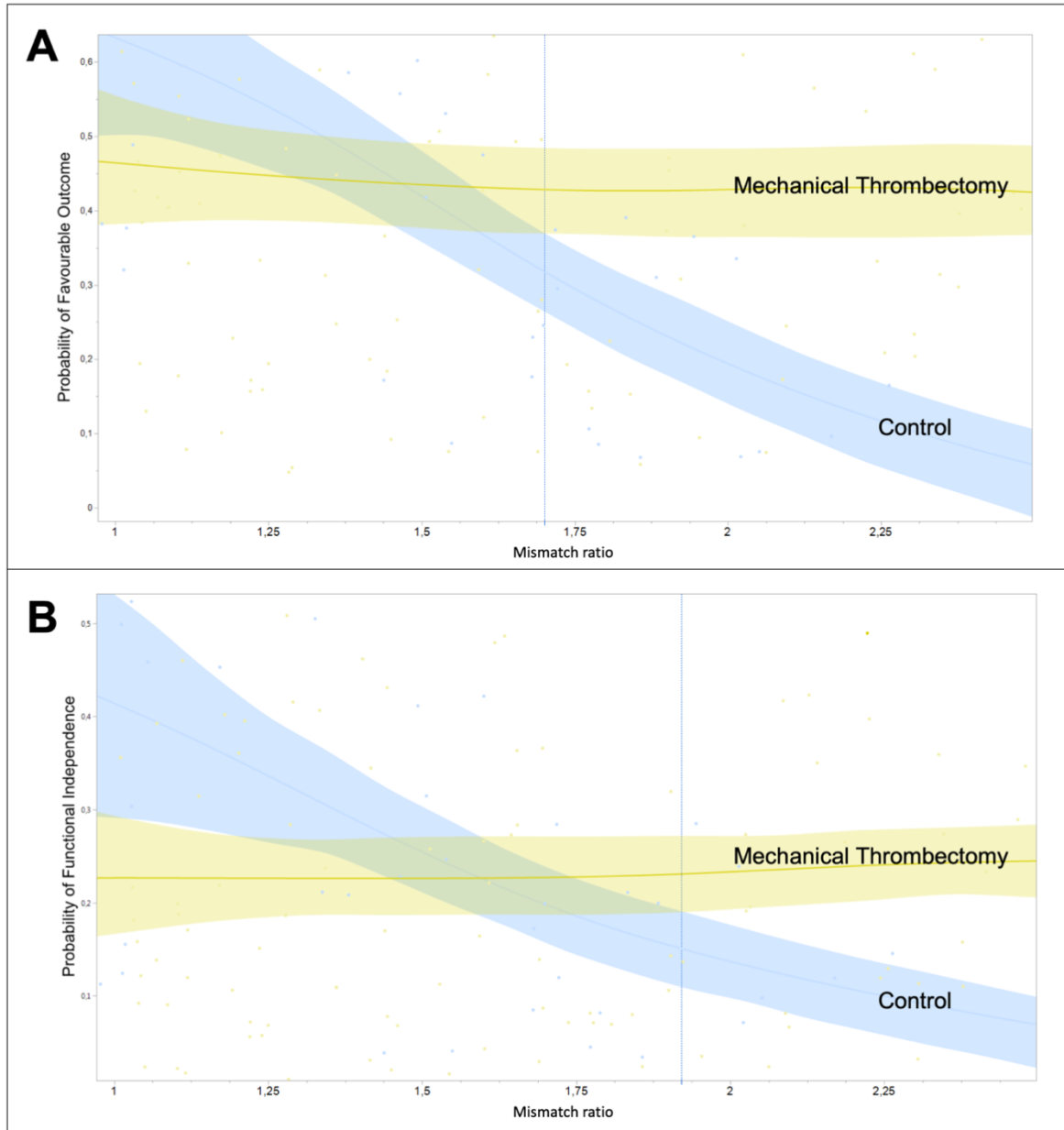
Abbreviations: Mechanical Thrombectomy; iv. tPA, intravenous tissue plasminogen activator; ICA, internal carotid artery;

Figure 2: Modified Rankin score at 3 months and initial DWI core volume and mismatch ratio per group.



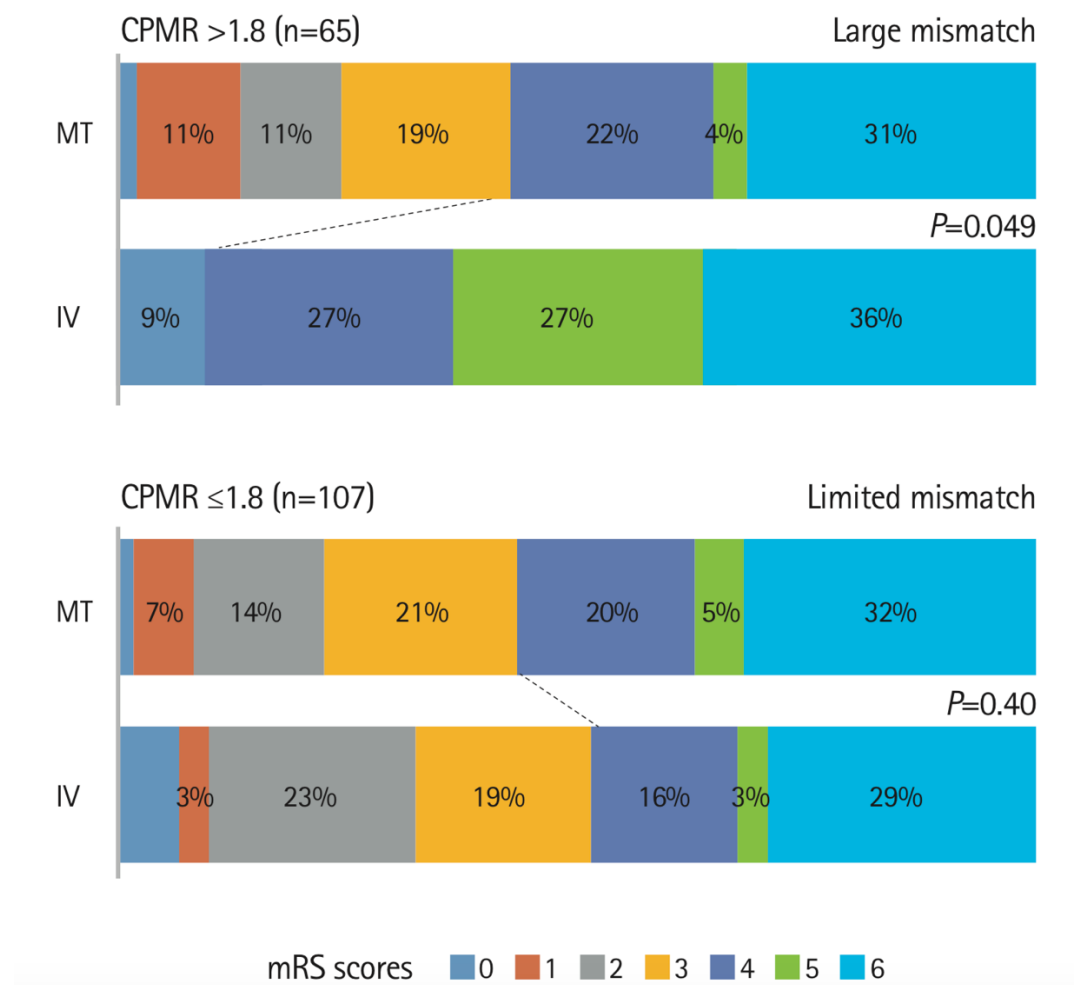
Analyzing the probability for favourable outcome in the fully adjusted model plotted against CPMR, we showed that receiving MT (versus not receiving MT) was associated with increased probability of favourable outcome and functional independence, as CPMR increased, a difference becoming statistically significant above a CPMR of 1.72 for favourable outcome, and above 1.93 for functional independence (See Figure 3).

Figure 3: Probability of favourable functional outcome (mRs 3) or functional independence (mRs 0-2) by mismatch ratio, in each group



As a sensitivity analysis, when stratifying by CPMR; in the sample of 65 patients with a CPMR of 1.8 or above, after adjusting for group specific outcome predictors (Age, Core Volume, i.v. tPA, and CPMR), receiving MT was associated with a significant increase in the rate of favourable outcome (aOR: 999, 95%CI [999-Infinite]). Similarly, in the subgroup of 74 patients for which CPMR exceeded 1.7 (42% of favourable outcome in the MT group, vs 20% in the control group; $p=0.031$, receiving MT was associated with a significantly increased rate of favourable outcome (aOR 8.12, 95%CI [1.24-53.11], $p=0.028$). Using ordinal regression, receiving MT was associated with overall favorable shift in mRs distribution (common RR: 1,83 95%CI [1.01- 3,44], $p=0;049$), (See Figure 4).

Figure 4: mRs distribution in patients receiving MT and those not receiving MT, stratified by Core Perfusion Mismatch Ratio.



Finally, when restricting the sample to patients in the MT group, we found substantial recanalization to be associated with significantly higher odds of favourable outcome and of 3 months functional independence, in fully adjusted models (aOR: 53.7 95%CI [5.0 – 573], $p<0.001$, and aOR infinite, $p=0$ respectively). Lower age ($p<0.001$), lower Mismatch Ratio ($p=0.03$) and lower core volume ($p<0.001$) were also associated with higher odds of favourable outcome, but the interaction between CPMR and substantial recanalization only tended towards significance ($p=0.058$).

Secondary outcomes

At 3 months, 54 patients were deceased (31.5% in the MT vs 30.9% in the control group, $p=1$). Fully adjusted model identified older age, larger core volume, higher CPMR and diabetes mellitus as being associated with significantly higher mortality (all $p<0.01$) (Table 2). Treatment group did not influence 3 months mortality rate (Supplemental Tables 2 & 3).

A total of 31/161 patients with available data suffered from a symptomatic intracranial hemorrhage, (20.6% in the MT group vs 14.3%, $p=0.48$) (Table 2). In our sample, receiving MT was not associated with higher odds of sICH (aOR: 1.94; 95%CI [0.6 – 6.26]; $p=0.26$). While larger infarct core was associated with more frequent sICH (aOR: 1.01 for each ml increase in core volume; 95%CI [1-1.03]; $p=0.02$), higher CPMR was not (Supplemental Table 4 & 5). In the MT group, substantial recanalization was not associated with decreased odds of sICH ($p=0.49$).

DISCUSSION

In this multicenter collaborative study we showed that 1) MT is strongly beneficial on clinical outcome of patients with large infarct core at baseline, and persisting core/penumbral mismatch (CPMR>1.72 in our sample and by extension > 1.8), with no heterogeneity in treatment effect across strata of CPMR; and 2) that MT does not increase the odds of sICH and mortality.

The question of the best treatment approach for AIS-PVO patients with large infarct at baseline remains unanswered, despite being amongst the most timely and relevant in acute stroke care. There is indeed a critical need to assess treatment opportunities expansion to those patients that were excluded from princeps MT trials (especially patients with LIC, that are at critical risk of poor functional outcomes and for which guidelines remain ambiguous), and may in turn not be offered MT, despite a potential benefit. Until the results of dedicated trials such as IN EXTREMIS – LASTE (Exploration of the limits of mechanical thrombectomy indications in a single action - Large Stroke Therapy Evaluation) or TENSION (Efficacy and Safety of Thrombectomy in Stroke With Extended Lesion and Extended Time Window) become available, the community faces a challenge in the treatment strategy for this subgroup.

Expectedly, our results are in line with previous studies (3,4,7,20–22) demonstrating the direct correlation between larger infarct core sizes decreased odds of favourable functional outcome. In our sample as a whole, for every 10ml increase in core volume, there was a 22% increase in the risk of unfavorable outcome, and a 26% increase in the risk of 90 days functional dependence. Our results, in that sense, confirm that presenting with a large infarct at baseline is of poorer prognosis and do support careful expectations' management with families and caregivers.

Less intuitively, but substantiating our working hypothesis, increasing CPMR was also associated with lower chance of favourable outcome, with an odd decrease of 81% for every mismatch unit increase. This finding was not unexpected, since patients with higher CPMRs

are at inherent higher risk for infarct progression within the hypo-perfused area, until recanalization or if recanalization doesn't occur, or not fast enough. In our sample, the benefit of mechanical thrombectomy over the control group became significant above a CPMR of 1.72 corresponding to a minimal penumbral volume of 50.4ml (e.g. if the patient has a core volume of exactly 70ml) and was stable in the stratified subgroup of patients with CPMRs above 1.7. Although the conceptual framework supporting the benefit of MT in patients with PVO and target mismatch has been substantiated by a large number of publications, including the cornerstone studies from the DEFUSE group,(13,18) there is still limited dedicated studies in the specific subgroup of patients with larger infarcts at baseline. Rebello et al,(5) demonstrated in a sample of 24 patients with large infarct cores assessed using CT perfusion (CBF < 30%; 70ml) and an penumbra volumes (Tmax >6s) above 40-50ml that MT was associated with significant reduction in final infarct volumes (mean [SD], 110 [65] vs 319 [147] mL; p<.001) but only a nonsignificant improvement in the overall distribution of mRS scores favoring the treatment group (p=0.18). These neutral results with regards to clinical outcome, are likely due to insufficient power, in this subgroup limited by a binary design that excluded patients with limited mismatch, precluding to further test interaction between MT effects and CPMR. More recently, Campbell and colleagues showed in post hoc analyses of individual patient level data from the HERMES collaboration, that amongst the 583 patients with CTP, the interaction between CPMR and endovascular treatment effect was not significant (p=0.15), but statistical power was strongly limited by the small number of patients not meeting criteria (less than 5% with a CPMR < 1.8 amongst the 583 patients with CTP). In this study, CTP mismatch volume was negatively associated, in univariate analysis, with functional improvement (cOR per 10 mL 0.96 [95%CI 0.93 to 0.99], p=0.009) reinforcing the conceptual balance paradox by which larger mismatch volumes are associated with decreased favourable outcomes due to increased possibilities of infarct progression, and in turn explaining the increasing benefit of MT as

CPMR increases, a notion that had not been confirmed before our study in patients with larger infarct cores.

In secondary analyses, we did not show a significant association between MT and the risk of sICH, and there was conversely a positive interaction between infarct core volume and treatment group, in favor of MT. There's been several reports on the risk of sICH after MT in LIC, none of which showed an increase in the risk of sICH after MT except in the HERMES collaboration(3) where, for patients with ASPECTS 0-4, symptomatic intracranial hemorrhage was more frequent in the EVT group, although not significantly, (adjusted cOR 3.94. 95%CI 0.94-16.49; p interaction=0.025), and not reproduced when restricting the sample to patients with DWI volume ≥ 70 mL were no significant difference of sICH between EVT (1/23 4.3%) and BMT (2/37 5.4%) was found.(3,15) Of critical note, the most important predictor of sICH and parenchymal hemorrhage is core volume, independent of treatment modality,(3,7,20,21,23) likely explaining that successful reperfusion was associated with lower SIH in many "real life" recent studies.(7,20,21) Whether the benefits of not revascularizing a patient to prevent sICH, outweigh those of revascularization to prevent infarction extension is unknown, but very unlikely, especially in patients with important mismatch, at highest risk for infarct progression and progression to malignant infarction. Our study was neither powered nor designed to answer this question.

There's a long ongoing debate on optimal imaging modality (CT or MRI) for AIS-PVO patients' selection for revascularization strategies.(24–26) The main risk of patients' selection in the context of AIS is over-selection, that is, to decline a patient a treatment that may have been beneficial. For patients with LIC, the question of over-selection is amongst the timeliest in modern stroke care. The first level of over selection may happen at the core assessment level (e.g. dismissing a patient because of large infarct). Interestingly, in the HERMES collaboration,(3) the treatment benefit in patients with ASPECTs 0-4 derived from the

aggregation of CT and MRI ASPECTs data, and was likely contingent on the disproportionately larger effect size seen in the MRI subgroup (aOR: 3.57; 95%CI 1.22–10.39 vs 1.68; 95%CI 0.58–4.87 in the CT group). Similarly, Campbell et al demonstrated that CTP was associated with significantly halved proportion of patients functional independence (OR 0.47 [0.30–0.72], $p=0.0007$), and also with less functional improvement (cOR 0.51 [0.36–0.72], $p=0.0001$) when compared to MRI,(15) both studies reinforcing the notion that MRI may better select patients for MT, but at the inherent risk of overselecting. In that sense, our study provides critical answers with regards to outcome in patients with LIC by the use of MRI with known higher conspicuity and reproducibility to detect and measure infarct core when compared to CT (especially when ASPECTs is used).(27) The second level of selection, accounting that patients are considered for MT even with a LIC, is perfusion imaging. Our study showed, using strict post processing method, that patients with a CPMR above 1.72 (and by extension, over 1.8) demonstrated more favourable outcomes when treated with mechanical thrombectomy but the benefit increase was expectedly linear and not sudden at a discrete threshold of 1.72. While this finding suggests that patients with lower CPMR are likely to also benefit from MT, more subjects would be needed to demonstrate it, the benefit would likely be lesser, and this would need to be confirmed in a larger scale study. Importantly, we did not demonstrate any harm derived from MT in patients with lower CPMR.

Altogether, by comforting patho-physiologically plausible and statistically stable answers the question of the benefit of MT in patients with LIC at baseline and persisting salvageable tissue, our study raises ethical and philosophical considerations. There is growing evidence that by withholding MT by fear of potential harm for some patients, we may actually dismiss a much larger of patients that may have benefited from revascularization. In that sense, by demonstrating the continuum of unfavourable outcome paralleling the increases in core as well as mismatch volumes, and by showing the increasing benefit of MT with increasing CPMR, we

actually fuel the argument that perfusion imaging is not needed as it may delay revascularization in eligible patients (and be used to decline MT to patients with CPMRs in the lower ranges, despite potential benefit). With no evidence of harm from MT in any of the explored configurations in our sample and the above-mentioned continuums in treatment benefit increases, it may be reasonable not to withhold treatment based on strict-cut offs (e.g. the study specific 1.72, applicable only to our sample, or the more common 1.8), but to adjust treatment decisions to both outcome and patients/families' centered expectations. Results from future trials may yield more definite answers to these questions, although the authors are not aware of any ongoing large randomized study using perfusion imaging as a selection criterion in patients with LIC.

Our study has limitations, most inherent to its design. It was a retrospective analysis, with a high risk of selection bias in included cases and important number of excluded cases due to the limited penetration of perfusion imaging for AIS amongst French centers and to the yet unusual use of MT in patients with LIC. For similar reasons, our sample size did not allow for a split into a derivation and a validation cohort, but we aimed at substantiating our estimates by various sensitivity analyses, which proved to be stable. We acknowledge that our control group was biased, by the fact that it included only patients who received i.v. tPA, and that this bias may have yielded underestimated estimates of the benefit of MT over best medical management. Lastly, using CPMR instead of CT allowed for more precise estimates of ischemic infarct cores, but make our results less generalizable beyond the pathophysiological rationale it provides.

CONCLUSION

In patients currently deemed ineligible for MT due to large infarct ischemic cores at baseline, CPMR identifies patients strongly benefiting from MT. These findings provide a data-driven framework supporting both the relevance of CPMR Perfusion assessment at the acute phase of AIS due to PVO in patients with LIC, and the notion that there is no strict plausible cutoff in core or penumbral volumes above or below which MT may become harmful by comparison to best medical treatment alone. Our results may help at informing the design of future randomized trials and may, further, help inform clinical practice for more individualized decision making in this subgroup until higher level evidence becomes available.

Funding None

Conflict of Interest: None

REFERENCES

1. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, Adeoye Opeolu M., Bambakidis Nicholas C., Becker Kyra, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 1 mars 2018;49(3):e46-99.
2. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J NeuroInterventional Surg*. 1 mars 2019;neurintsurg-2018-014569.
3. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. oct 2018;17(10):895-904.
4. Desilles J-P, Consoli A, Redjem H, Coskun O, Ciccio G, Smajda S, et al. Successful Reperfusion With Mechanical Thrombectomy Is Associated With Reduced Disability and Mortality in Patients With Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score ≤ 6 . *Stroke*. 2017;48(4):963-9.
5. Rebello LC, Bousslama M, Haussen DC, Dehkharghani S, Grossberg JA, Belagaje S, et al. Endovascular Treatment for Patients With Acute Stroke Who Have a Large Ischemic Core and Large Mismatch Imaging Profile. *JAMA Neurol*. 1 janv 2017;74(1):34-40.
6. Gautheron V, Xie Y, Tisserand M, Raoult H, Soize S, Naggara O, et al. Outcome After Reperfusion Therapies in Patients With Large Baseline Diffusion-Weighted Imaging Stroke Lesions: A THRACE Trial (Mechanical Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Alteplase Alone After Stroke) Subgroup Analysis. *Stroke*. 2018;49(3):750-3.
7. Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, Meisterernst J, Klinger-Gratz PP, Schroth G, et al. Younger Stroke Patients With Large Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesions

May Benefit From Endovascular Treatment. *Stroke*. sept 2015;46(9):2510-6.

8. Mourand I, Abergel E, Mantilla D, Aygnac X, Sacagiu T, Eker OF, et al. Favorable revascularization therapy in patients with ASPECTS ≤ 5 on DWI in anterior circulation stroke. *J Neurointerventional Surg*. janv 2018;10(1):5-9.
9. Sarraj A, Hassan AE, Savitz S, Sitton C, Grotta J, Chen P, et al. Outcomes of Endovascular Thrombectomy vs Medical Management Alone in Patients With Large Ischemic Cores: A Secondary Analysis of the Optimizing Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT) Study. *JAMA Neurol*. 29 juill 2019;
10. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, et al. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke*. juin 2003;34(6):1425-30.
11. JENI Research Collaboration. A call for junior interventional neuroradiologists to join the JENI-Research Collaboration. *J Neuroradiol* [Internet]. 15 juill 2018 [cité 18 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1226575>
12. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. oct 2007;370(9596):1453-7.
13. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. oct 2012;11(10):860-7.
14. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 23 avr 2016;387(10029):1723-31.
15. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic

stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol.* 1 janv 2019;18(1):46-55.

16. Fiorelli M, Bastianello S, Kummer R von, Zoppo GJ del, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke.* 1 nov 1999;30(11):2280-4.

17. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J NeuroInterventional Surg.* mars 2014;6(2):83-6.

18. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 22 2018;378(8):708-18.

19. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap.* CRC Press; 1994. 456 p.

20. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, Mordasini P, Michel P, Hajdu SD, et al. Mechanical Thrombectomy in Ischemic Stroke Patients With Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score 0-5. *Stroke.* avr 2019;50(4):880-8.

21. Panni P, Gory B, Xie Y, Consoli A, Desilles J-P, Mazighi M, et al. Acute Stroke With Large Ischemic Core Treated by Thrombectomy. *Stroke.* mai 2019;50(5):1164-71.

22. Phan K, Saleh S, Dmytriw AA, Maingard J, Barras C, Hirsch JA, et al. Influence of ASPECTS and endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J NeuroInterventional Surg.* 10 nov 2018;neurintsurg-2018-014250.

23. Marsh EB, Llinas RH, Schneider ALC, Hillis AE, Lawrence E, Dziedzic P, et al. Predicting Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 15 janv 2016 [cité 18 oct 2018];95(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718251/>

24. Albers GW. Endovascular thrombectomy in patients with large infarctions: reasons for restraint. *Lancet Neurol.* oct 2018;17(10):836-7.
25. Kim J-T, Cho B-H, Choi K-H, Park M-S, Kim BJ, Park J-M, et al. Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography Angiography Based Selection for Endovascular Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* févr 2019;50(2):365-72.
26. Provost C, Soudant M, Legrand L, Ben Hassen W, Xie Y, Soize S, et al. Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* mars 2019;50(3):659-64.
27. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Poppe AY, Daneault N, Durocher AP, et al. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology.* 19 juill 2016;87(3):249-56.

ANNEXES

*I/ SUPPLEMENTAL MATERIAL for***Perfusion imaging to select patients with large ischemic core for mechanical thrombectomy**

This material contains: 5 Supplemental Table

Supplemental Table 1 : Univariate analysis of outcome predictors (mRs 0-3)

Variable	Unfavourable (n=99)	Favourable (n=73)	p
Age (in years)	72.9±14.2	63.8±15.5	<0.001
Female Gender	36 (36.4%)	26 (35.6%)	1
Dyslipidemia	49 (49.5%)	20 (27.4%)	0.003
Diabetes Mellitus	20 (20.2%)	6 (8.2%)	0.005
Tobacco use (current or past)	28 (28.3%)	28 (38.4%)	0.19
Hypertension	65 (65.7%)	32 (43.8%)	0.005
NIHSS	19.3±4.5	17.5±4.3	0.01
Left sided stroke	46 (46.5%)	29 (39.7%)	0.355
iv. tPA	56 (56.6%)	49 (67.1%)	0.205
Drip and Ship	22 (22.2%)	11 (15.1%)	0.327
ICA occlusion	21 (21.2%)	11 (15.1%)	0.329
Delay till imaging (in minutes)	167.3±137.9	153.1±116.4	0.468
T max < 6s (volume, in ml)	185.1±68	154.7±68.4	0.004
Mismatch Ratio	1.8±0.7	1.7±0.6	0.166
Core Volume (in ml)	108.4±41.7	94±26.6	<0.001
Received MT	74 (74.7%)	56 (76.7%)	0.851

Values are expressed as mean ± standard deviation, or absolute value (percentage). Abbreviations: NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; MT, Mechanical Thrombectomy; iv. tPA, intravenous tissue plasminogen activator; ICA, internal carotid artery; mRs, modified Rankin score

Supplemental Table 2: Univariable analysis of 90 Day mortality

Variable	Dead (n= 54)	Alive (n=118)	p value
Female Gender	19 (35.2%)	43 (36.4%)	1
Age	77.63±11.99	65.09±15.21	<0.001
Baseline NIHSS	19.78±4.7	17.96±4.25	0.019
Dyslipidemia	27 (50%)	42 (35.6%)	0.094
Diabetes	15 (27.8%)	11 (9.3%)	0.003
Hypertension	37 (68.5%)	60 (50.8%)	0.033
Tobacco use	11 (20.4%)	45 (38.1%)	0.023
ICA occlusion	10 (18.5%)	22 (18.6%)	1
Delay till imaging	164.87±155.96	159.61±115.33	0.825
Drip and Ship	12 (22.2%)	21 (17.8%)	0.534
iv TPA	30 (55.6%)	75 (63.6%)	0.40
Volume Core	111.3±43.4	98.11±32.49	0.025
Volume T max > 6s	192.02±64.11	163.13±70.38	0.009
Mismatch Ratio	1.86±0.75	1.7±0.65	0.17
MT	41 (31.5%)	89 (68.5%)	vs Control, 1
Control	13 (30.9%)	29 (69.1%)	

Values are expressed as mean ± standard deviation, or absolute value (percentage). Abbreviations: NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; MT, Mechanical Thrombectomy ; iv. tPA, intravenous tissue plasminogen activator; ICA, internal carotid artery; mRs, modified Rankin score

Supplemental Table 3: Multivariable model of 90 Day mortality predictors (pre specified adjustment for Core Volume, Mismatch Ratio and treatment group)

Variable	aOR	95%CI	p value
Age	1.11	1.07 - 1.16	<0.001
Diabetes	4.34	1.54 - 12.3	0.006
Volume Core (each 10ml)	1.32	1.16 - 1.5	<0.001
Core Perfusion Mismatch	2.38	1.26 - 4.47	0.006
MT vs Control	0.5	0.19 - 1.37	0.18

Abbreviations: MT, Mechanical Thrombectomy.

Supplemental Table 4 : Univariable analysis of sICH (ECASS II) predictors

	sICH (n=31)	no sICH (130)	p value
Female Gender	9 (29%)	50 (38.5%)	0.409
Age (in years)	72.89±12.15	67.74±15.98	0.051
Baseline NIHSS	18.53±3.46	18.6±4.67	0.925
Dyslipidemia	12 (38.7%)	51 (39.2%)	1
Diabetes Mellitus	9 (29%)	14 (10.8%)	0.002
Hypertension	22 (71%)	67 (51.5%)	0.068
Tobacco use	6 (19.4%)	45 (34.6%)	0.133
ICA occlusion	7 (22.6%)	22 (16.9%)	0.44
Delay till imaging	149.71±113.66	163.7±131.43	0.55
Drip and Ship	7 (22.6%)	24 (18.5%)	0.61
iv TPA	19 (61.3%)	78 (60%)	1
Volume Core	112.43±38.47	100.6±35.67	0.126
Volume T max > 6s	188.75±59.87	171.58±72.5	0.175
Mismatch Ratio	1.8±0.72	1.76±0.7	0.795
MT (p for versus control)	26 (20.6%)	100 (76.4%)	0.475
Control	5 (14.3%)	30 (86%)	id

Values are expressed as mean ± standard deviation, or absolute value (percentage). Abbreviations: NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; MT, Mechanical Thrombectomy ; iv. tPA, intravenous tissue plasminogen activator; ICA, internal carotid artery; mRs, modified Rankin score

Supplemental Table 5 : Multivariable model of sICH predictors (pre specified adjustment for Core Volume, Mismatch Ratio and treatment group)

Variable	aOR	95%CI	p value
Age (in years)	1.03	1- 1.07	0.051
Hypertension	1.15	0.43-3.03	0.77
Diabetes	3.58	1.21-10.64	0.02
Volume Core (each 10ml)	1.01	1-1.03	0.02
Core Perfusion Mismatch	1.29	0.68-2.46	0.43
MT vs control	1.94	0.6-6.26	0.26

Abbreviations: MT, Mechanical Thrombectomy ;

Perfusion Imaging to Select Patients with Large Ischemic Core for Mechanical Thrombectomy

Basile Kerleroux,^a Kevin Janot,^a Cyril Dargazanli,^b Dimitri Daly-Eraya,^b Wagih Ben-Hassen,^c François Zhu,^d Benjamin Gory,^d Jean François Hak,^e Charline Perot,^f Lili Detraz,^g Romain Bourcier,^g Aymeric Rouchaud,^h Géraud Forestier,^h Joseph Benzakoun,^c Gaultier Marnat,ⁱ Florent Gariel,ⁱ Pasquale Mordasini,^j Johannes Kaesmacher,^j Grégoire Boulouis,^c on Behalf of the JENI Research Collaborative

^aDiagnostic and Therapeutic Neuroradiology, CHRU de Tours, Tours, France

^bDepartment of Interventional Neuroradiology, University Hospital Center of Montpellier, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France

^cCentre Hospitalier Sainte Anne, Neuroradiology Department, Paris University, INSERM U1266, Psychiatry and Neurosciences Institute of Paris, Paris, France

^dUniversity Hospital of Nancy, Department of Diagnostic and Therapeutic Neuroradiology, INSERM U1254, Nancy, France

^eDepartment of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Timone Hospital, Aix Marseille University, Marseille, France

^fNeurology Department, Timone Hospital, Aix Marseille University, Marseille, France

^gDepartment of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Guillaume et René Laennec University Hospital, Nantes, France

^hDepartment of Interventional Neuroradiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, France

ⁱDepartment of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Pellegrin Hospital-University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France

^jInstitute of Diagnostic, Interventional and Pediatric Radiology and Institute of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Bern, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland

Background and Purpose Patients with acute ischemic stroke, proximal vessel occlusion and a large ischemic core at presentation are commonly not considered for mechanical thrombectomy (MT). We tested the hypothesis that in patients with baseline large infarct cores, identification of remaining penumbral tissue using perfusion imaging would translate to better outcomes after MT.

Methods This was a multicenter, retrospective, core lab adjudicated, cohort study of adult patients with proximal vessel occlusion, a large ischemic core volume (diffusion weighted imaging volume ≥ 70 mL), with pre-treatment magnetic resonance imaging perfusion, treated with MT (2015 to 2018) or medical care alone (controls; before 2015). Primary outcome measure was 3-month favorable outcome (defined as a modified Rankin Scale of 0–3). Core perfusion mismatch ratio (CPMR) was defined as the volume of critically hypo-perfused tissue ($T_{max} > 6$ seconds) divided by the core volume. Multivariable logistic regression models were used to determine factors that were independently associated with clinical outcomes. Outputs are displayed as adjusted odds ratio (aOR) and 95% confidence interval (CI).

Results A total of 172 patients were included (MT $n=130$; Control $n=42$; mean age 69.0 ± 15.4 years; 36% females). Mean core-volume and CPMR were 102.3 ± 36.7 and 1.8 ± 0.7 mL, respectively. As hypothesized, receiving MT was associated with increased probability of favorable outcome and functional independence, as CPMR increased, a difference becoming statistically significant above a mismatch-ratio of 1.72. Similarly, receiving MT was also associated with favorable outcome in the subgroup of 74 patients with CPMR > 1.7 (aOR, 8.12;

Correspondence: Grégoire Boulouis
Centre Hospitalier Sainte Anne, Neuro-radiology Department, Paris University, INSERM U1266, Psychiatry and Neurosciences Institute of Paris, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France
Tel: +33-145658574
Fax: +33-145658574
E-mail: gregoireboulouis@gmail.com

Received: October 25, 2019

Revised: March 30, 2020

Accepted: April 28, 2020

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de Radiologie et d'Imagerie Médicale

Présentée et Soutenue le 02 Septembre 2020

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : KERLEROUX

Prénoms : Basile

Date de naissance : 15 Février 1990

Nationalité : Française

Lieu de naissance : Annecy, Haute-Savoie (74)

Domicile : 08 Rue Saint-Nicolas, 75012 Paris

Téléphone : 0783085381

Directeur de Thèse : Docteur Grégoire BOULOUIS, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Titre de la Thèse : L'imagerie de perfusion pour la sélection des patients victimes d'un AVC avec large volume d'ischémie, traités par thrombectomie mécanique. Etude multicentrique coopérative du JENI

JURY

Président du Jury :

Professeur Denis Herbreteau, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine –Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Philippe Cottier, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Olivier Naggara, Service d'Imagerie Morphologique et Fonctionnelle, GHU Site Saint Anne, Université de Paris – Paris

Docteur Mariam Annan, Neurologie, PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Grégoire Boulouis, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

**Avis du Directeur de Thèse
À Tours, le 16 juin 2020**

Signature



**Avis du Directeur de l'U.F.R. Tours
à Tours, le**

Signature

Vu, le Directeur de Thèse

À Tours, le 16 juin 2020

Signature

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'S' followed by a horizontal line and a small flourish.

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

Kerleroux Basile

44 pages – 3 tableaux – 4 figures

Résumé :

Rationnel : Les patients ayant un large volume d'infarctus cérébral (LVI) à la présentation, sont exclus le plus souvent de la thrombectomie mécanique (TM), malgré des données convergentes sur le bénéfice de la TM pour ces patients. L'imagerie de perfusion a le potentiel d'identifier un sous-groupe parmi ces patients à haut risque d'évolution défavorable sans TM.

Objectif : Evaluer l'influence du mismatch diffusion/perfusion sur l'issue clinique de patients avec un LVI traités par TM par comparaison au traitement médical seul.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique (8 CHU Français / 1 CHU Suisse) incluant des patients si 1/ plus de 18ans ; 2/ occlusion proximale de la circulation antérieure ; 3/ LVI défini par un volume en diffusion ≥ 70 cc ; 4/ une séquence perfusion injectée type T2* et pour le groupe TM, un traitement par TM après 2015. Le groupe contrôle a été constitué à partir de la base prospective de l'Hôpital Saint Anne de patients remplissant ces critères, mais traités par traitement médical seul. Les données ont été traitées de manière centralisée. Un mismatch ratio significatif était défini par : volume d'hypoperfusion critique ($T_{max} > 6$) / volume d'ischémie en diffusion $\geq 1,8$. Le critère de jugement principal était l'issue clinique favorable, définie comme un score de Rankin modifié, mRs ≤ 3 .

Résultats : Cent-quatre-vingt-six patients ont été inclus (140 TM et 46 contrôles). Les deux groupes étaient comparables exceptés pour l'âge $67,01 \pm 14,77$ ans pour le groupe TM vs $77,75 \pm 13,44$ ($p < 0,001$); la prise d'anticoagulants, 7,8% vs 0% ($p = 0,018$); la thrombolyse intraveineuse 50% vs 100% ($p < 0,001$); le volume d'hypoperfusion critique $145,5 \pm 52,2$ ml vs $167,5 \pm 62,7$ ml ($p = 0,03$). Sur l'ensemble de la cohorte le bénéfice de la TM n'était pas significatif $p = 0,60$.

Chez les patients présentant un mismatch ratio $\geq 1,8$ la TM était significativement associée à un meilleur pronostic à 3 mois (aOR : 8,87 ; 95% IC [1,29-60,56] ; $p = 0,02$). A contrario le bénéfice de la TM n'était pas significatif chez les patients avec un mismatch ratio $< 1,8$; $p > 0,05$.

Conclusion : Pour les patients se présentant avec un infarctus cérébral et un LVI, il existe un bénéfice de la TM versus management médical s'il existe un mismatch ratio significatif avec un pronostic favorable de l'ordre de 30 à 40% dans ce sous-groupe de patients.

Mots clés :

Accident vasculaire cérébral aigüe ; Accident vasculaire ischémique ; Thrombectomie ; Traitement endo-vasculaire ; Imagerie de perfusion

Jury :

Président du Jury :	Professeur Denis Herbreteau
Directeur de thèse :	Docteur Grégoire Boulouis
Membres du Jury :	Professeur Jean-Philippe Cottier
	Professeur Olivier Naggara
	Docteur Mariam Annan
Date de soutenance :	02 Septembre 2020