Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

ANNEE 2021

N°

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE APRES UN TRAITEMENT COMBINE PAR THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE ET THROMBECTOMIE MECANIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS CEREBRAL

RISK FACTORS OF SYMPTOMATIC INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER A COMBINED TREATMENT OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 29 SEPTEMBRE 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par SIMON AMARAL

Née le 01 JUILLET 1993

à CHENOVE, FRANCE

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

ANNEE 2021

N°

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE APRES UN TRAITEMENT COMBINE PAR THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE ET THROMBECTOMIE MECANIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS CEREBRAL

RISK FACTORS OF SYMPTOMATIC INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER A COMBINED TREATMENT OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 29 SEPTEMBRE 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par SIMON AMARAL

Née le 01 JUILLET 1993

à CHENOVE, FRANCE

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

Année Universitaire 2021-2022
au 1er **Septembre 2021**

Doyen : **M. Marc MAYNADIÉ**
Assesseurs : M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	**ALBERINI**	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	**AUDIA**	Médecine interne
M.	Marc	**BARDOU**	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	**BASTIE**	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	**BAULOT**	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	**BEDANE**	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	**BEJOT**	Neurologie
Mme	Christine	**BINQUET**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	**BONNIAUD**	Pneumologie
M.	Alain	**BONNIN**	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	**BONNOTTE**	Immunologie
M.	Olivier	**BOUCHOT**	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	**BOUHEMAD**	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	**BOZORG-GRAYELI**	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	**BRINDISI**	Nutrition
M.	Alain	**BRON**	Ophtalmologie
Mme	Mary	**CALLANAN (WILSON)**	Hématologie type biologique
M.	Patrick	**CALLIER**	Génétique
Mme	Catherine	**CHAMARD-NEUWIRTH**	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	**CHARLES**	Réanimation
M.	Jean-Christophe	**CHAUVET-GELINIER**	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	**CHEYNEL**	Anatomie
M.	Alexandre	**COCHET**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	**CORMIER**	Urologie
M.	Yves	**COTTIN**	Cardiologie
M.	Charles	**COUTANT**	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	**CREHANGE**	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	**CREUZOT-GARCHER**	Ophtalmologie
M.	Frédéric	**DALLE**	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	**DE ROUGEMONT**	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	**DEVILLIERS**	Médecine interne
Mme	Laurence	**DUVILLARD**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	**FACY**	Chirurgie générale
Mme	Laurence	**FAIVRE-OLIVIER**	Génétique médicale
Mme	Patricia	**FAUQUE**	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	**FRANCOIS-PURSSELL**	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	**GEORGES**	Pneumologie
M.	François	**GHIRINGHELLI**	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	**GUINOT**	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	**HUET**	Pédiatrie
Mme	Agnès	**JACQUIN**	Physiologie
M.	Pierre	**JOUANNY**	Gériatrie
M.	Philippe	**KADHEL**	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	**LADOIRE**	Histologie
M.	Gabriel	**LAURENT**	Cardiologie
M.	Côme	**LEPAGE**	Hépato-gastroentérologie

M.	Romaric	**LOFFROY**	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	**LORGIS**	Cardiologie
M.	Jean-Francis	**MAILLEFERT**	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	**MANCKOUNDIA**	Gériatrie
M.	Sylvain	**MANFREDI**	Hépato-gastroentérologie
M.	Laurent	**MARTIN**	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	**MASSON**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	**MAYNADIÉ**	Hématologie – transfusion
M.	Marco	**MIDULLA**	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	**MOREAU**	Neurologie
Mme	Christiane	**MOUSSON**	Néphrologie
M.	Paul	**ORNETTI**	Rhumatologie
M.	Pablo	**ORTEGA-DEBALLON**	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	**PAGES**	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	**PETIT**	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	**PHILIPPE**	Génétique
M.	Lionel	**PIROTH**	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	**QUANTIN**	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	**QUENOT**	Réanimation
M.	Patrick	**RAY**	Médecine d'urgence
M.	Patrick	**RAT**	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	**REBIBOU**	Néphrologie
M.	Frédéric	**RICOLFI**	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	**SAGOT**	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	**SAMSON**	Médecine interne
M.	Emmanuel	**SAPIN**	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	**SIMON**	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	**STEINMETZ**	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	**THAUVIN**	Génétique
M.	Benoit	**TROJAK**	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	**VABRES**	Dermato-vénéréologie
		(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)	
M.	Bruno	**VERGÈS**	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	**ZWETYENGA**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	**AMOUREUX BOYER**	Bactériologie
Mme	Louise	**BASMACIYAN**	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	**BECHOUA**	Biologie et médecine du développement
		(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)	
M.	Mathieu	**BLOT**	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	**BOUILLET**	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	**CHRETIEN**	Hématologie
Mme	Vanessa	**COTTET**	Nutrition
M.	Damien	**DENIMAL**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	**DERANGERE**	Histologie
Mme	Ségolène	**GAMBERT**	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	**GOIRAND**	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	**GUENANCIA**	Physiologie
M.	Alain	**LALANDE**	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	**LEMAIRE-EWING**	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	**MARIET**	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	**MARTZ**	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	**MOUILLOT**	Physiologie

M.	Alain	**PUTOT**	Gériatrie
Mme	Claire	**TINEL**	Néphrologie
M.	Antonio	**VITOBELLO**	Génétique
M.	Paul-Mickaël	**WALKER**	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	**BESANCENOT**	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	**BONIN**	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	**BRONDEL**	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	**BRUNOTTE**	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	**CAMUS**	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	**CASILLAS-GIL**	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	**CHAVANET**	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	**DIDIER**	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	**DOUVIER**	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	**GIRARD**	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	**GIROUD**	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	**HILLON**	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	**SMOLIK**	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	**TROUILLOUD**	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	**BEAURAIN**	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	**MAZALOVIC**	Médecine Générale
Mme	Claire	**ZABAWA**	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	**CANNET**	Médecine Générale
M.	Clément	**CHARRA**	Médecine Générale
M.	Arnaud	**GOUGET**	Médecine Générale
M.	François	**MORLON**	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	**BEAUGRAND**	Médecine Générale
Mme	Anne	**COMBERNOUX -WALDNER**	Médecine Générale
M.	Benoit	**DAUTRICHE**	Médecine Générale
M.	Alexandre	**DELESVAUX**	Médecine Générale
M.	Rémi	**DURAND**	Médecine Générale
M.	Olivier	**MAIZIERES**	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	**CARNET**	Anglais
Mme	Catherine	**LEJEUNE**	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	**JEGO**	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	**ZELLER**	Physiologie

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	**EVRARD**	Anglais
Mme	Lucie	**MAILLARD**	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	**DE LA GRANGE**	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	**BOULIN**	Pharmacie clinique
M.	François	**GIRODON**	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	**KOHLI**	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	**CRANSAC**	Pharmacie clinique
M.	Philippe	**FAGNONI**	Pharmacie clinique
M.	Marc	**SAUTOUR**	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	**SCHMITT**	Pharmacologie

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur YANNICK BEJOT

Membres : Professeur THIBAULT MOREAU

Docteur BENOIT DELPONT

Docteur JULIEN GUENIAT

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je remercie **Monsieur le Professeur Yannick BEJOT**, professeur des universités – praticien hospitalier, pour avoir accepté d'être le président de ce jury de thèse, de m'avoir guidé dans le choix, la réalisation et la relecture de ce travail. Merci également pour l'enseignement fourni, la transmission des savoirs.

Je remercie **Monsieur le Professeur Thibault MOREAU**, professeur des universités – praticien hospitalier, pour l'ensemble de l'enseignement, pour la volonté de stimuler la réflexion et la curiosité. Merci également de votre volonté à nous initier aux travaux universitaires.

Je remercie **Monsieur le Docteur Benoit DELPONT**, praticien hospitalier, pour avoir accepté d'être le directeur de mon travail de thèse, de l'avoir relu, de l'avoir corrigé et d'y avoir apporté des rectifications et les conseils. Merci pour l'enseignement que tu as partagé, notamment ta volonté de transmettre ton savoir et tes expériences des consultations mémoire.

Je remercie **Monsieur le Docteur Julien GUENIAT**, praticien hospitalier, pour l'ensemble de ce que tu partages, de l'enseignement neurologique et éthique aux leçons d'humilité et d'accompagnement du patient, pour l'écoute active et les conseils.

Je remercie l'ensemble de ma famille, mes parents, Baptiste, Mélanie, Jules.

Je remercie Anastasia pour être un pilier dans ma vie, pour construire avec moi un bel avenir et pour embellir le monde.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de neurologie du CHU de Dijon, Professeur Giroud, Dr Jacquin-Piques, Dr Lemesle-Martin, Dr Aidan, Dr Audry, Dr Baptiste, Dr Beauvais, Dr Blanc-Labarre, Dr Daubail, Dr Dupont, Dr Fromont, Dr Garnier, Dr Graber, Dr Hervieu-Begue, Dr Hussami, Dr Madinier, Dr Mohr, Dr Ndiaye, Dr Osseby.

Je remercie mes amis et co-internes. Merci à Lamarcus Malik, Nicolas, Victor, Albane, Camille, Nicolas, Louis, à Clément, à Vincent B, Hugo, Samuel, Tuan, Anthony, Boris, Perrine, Yanis, à Jean, Gautier, Aurore, Cyril (roux), Vincent, Marie, Quentin, Gauthier, Wafa, Pauline, Adélaïde, Gaël, Ségolène, Chicho, Charlotte, Mégane, Mathilde, Léna, Chanèse, Joy, Loraine.

TABLE DES MATIERES

COMPOSITION DU JURY 6

SERMENT D'HIPPOCRATE 7

REMERCIEMENTS 8

TABLE DES MATIERES 9

TABLE DES TABLEAUX 10

TABLE DES FIGURES 10

LISTE DES ABBREVIATIONS 11

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE APRES UN TRAITEMENT COMBINE PAR THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE ET THROMBECTOMIE MECANIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS CEREBRAL 13

INTRODUCTION 13

Rappels de physiopathologie de la transformation hémorragique 16

ABSTRACT 18

RISK FACTORS OF SYMPTOMATIC INTRACRNIAL HAEMORRHAGE AFTER A COMBINED TREATMENT OF INTRAVEINOUS THROMBOLYSIS AND MECANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS 19

- INTRODUCTION 19
- METHODS 21
  - Subjects 21
  - Data collection 22
  - Statistical analysis 23
- RESULTS 24
  - Patients characteristics 24
  - sICH risk factors 25
  - Prognosis 25
- DISCUSSION 28

BIBLIOGRAPHIE 34

TABLE DES TABLEAUX

Table 1. Demographic variables. 26
Table 2. Prestroke treatments. 26
Table 3. Clinical and imaging variables. 27
Table 4. Biological variables. 28

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Study flowchart 24

LISTE DES ABBREVIATIONS

AIS : Acute Ischemic Stroke

ARB : Angiotensin II Receptor Blocker

ACE : Angiotensin Converting Enzyme

BBB : Blood-Brain-Barrier

BFO : Bad Functional Outcome

BP : Blood Pressure

CMB : Cerebral Microbleed

CRP : C-Reactive Protein

CT : Computed Tomography

DALY : Disability-adjusted life year

DAPT : Dual Anti-Platelet Therapy

DBP : Diastolic Blood Pressure

ECASS : European Cooperative Acute Stroke Study

ECG : Electrocardiogram

ESO : European Stroke Organization

FDA : Food and Drugs Administration

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

GFO : Good Functional Outcome

GRE : Gradient-Recalled Echo

HbA1c : Haemoglobin A1c

HDL : High-Density Lipoprotein

HI : Haemorrhagic Infarction

HT : Haemorrhagic Transformation

ICA : Internal Carotid Artery

ICAC : Intracranial Calcifications

IQR : Interquartile Range

IVT : Intravenous Thrombolysis

LDL : Low-Density Lipoprotein

MMP : Matrix Metalloproteinase

MRI : Magnetic Resonance Imaging

mRS : Modified Rankin Scale

MT : Mechanical Thrombectomy

NIHSS : National Institute of Health Severity Score

NLP : Neutrophil-to-Platelet Ratio

NLR : Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

OR : Odds Ratio

PH : Parenchymal Hematoma

RR : Relative Risk

rt-PA : Recombinant Tissue Plasminogen Activator

SBP : Systolic Blood Pressure

SD : Standard Deviation

SICH : Symptomatic Intracranial Haemorrhage

SNRI : Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor

SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

SWI : Susceptibility Weighted Imaging

TICI : Thrombolysis In Cerebral Infarction

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE APRES UN TRAITEMENT COMBINE PAR THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE ET THROMBECTOMIE MECANIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS CEREBRAL

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont actuellement la seconde cause de mortalité dans le monde, causant 6,3 millions de décès par an (1). Ils sont aussi la seconde cause de handicap (2). En France, on estime à 140 000 le nombre d'AVC par an. Les infarctus cérébraux représentent 80 à 90% des AVC (3). Avec le vieillissement de la population, nous pouvons nous attendre à une augmentation de ces taux lors des prochaines décennies.

En 1995, un essai thérapeutique a démontré l'efficacité sur la mortalité et le handicap de la thrombolyse intraveineuse par rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) chez les patients souffrant d'infarctus cérébral, si administrée dans les 3 heures suivant le début des signes (4). A la suite d'une série d'essais thérapeutiques (5–10), l'ESO (European Stroke Organisation) a publié en 2015 des recommandations à propos de l'utilisation de la thrombectomie mécanique dans les 6 heures suivant le début des symptômes (11).

Actuellement, l'utilisation de la thrombolyse intraveineuse est recommandée jusqu'à 4,5 heures suivant le début des symptômes, et une étude récente a démontré de bons résultats si utilisée entre 4,5 et 9 heures parmi les patients chez qui persiste du parenchyme cérébral en souffrance mais non nécrosé selon une imagerie de perfusion (12). De plus, l'étude DAWN a démontré l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie mécanique dans les 24 premières heures s'il existe un mismatch entre le déficit clinique et le parenchyme cérébral infarci (13).

Si disponible, le traitement recommandé à la phase aiguë de l'infarctus cérébral est

l'utilisation combinée de la thrombolyse intraveineuse et de la thrombectomie mécanique (14).

La complication la plus fréquente et la plus crainte de cette thérapie de revascularisation est l'hémorragie intracrânienne.

Le taux de transformation hémorragique symptomatique est estimé à 6-8% après thrombolyse intraveineuse (15–18) et entre 4% et 7% après thrombectomie mécanique seule (19,20).

L'hémorragie intracrânienne symptomatique a un impact négatif sur le pronostic clinique, son effet étant dépendant de la définition utilisée. L'hémorragie intracrânienne symptomatique selon la définition ECASS-II a un taux de score mRS 5 ou 6 (Modified Rankin Scale) à 3 mois de 11,3% et un taux de mortalité à 3 mois de 9,3% (21). Le pronostic varie également en fonction du type radiologique de la transformation hémorragique, l'hématome parenchymateux de type 2 (PH-2) selon la classification radiologique ECCAS-II est associé à une surmortalité à 3 mois avec un odds ratio de 18,0 (22). En revanche, l'impact des autres types de transformation hémorragique (infarcissements hémorragiques et hématomes parenchymateux de type 1) est incertain, des études n'ayant pas retrouvé d'association avec un pronostic fonctionnel défavorable à 3 mois (23).

Plusieurs facteurs de risque de transformation hémorragique ont été établis pour la thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie mécanique respectivement, mais il existe peu d'études s'intéressant aux facteurs de risque de transformation hémorragique à la suite d'un traitement combiné par thrombolyse et thrombectomie. De plus, la majorité des études ont été réalisées sur des populations asiatiques, qui ont des différences démographiques significatives avec les populations caucasiennes puisqu'il est connu que l'athérome intracrânien est davantage présent dans les sujets asiatiques et que les sujets caucasiens présentent plus

fréquemment de l'athérome extracrânien (24,25), ceci limitant la généralisation des résultats aux populations caucasiennes.

De nombreux facteurs de risque ont été établis avec de fortes preuves, tels que l'hypertension artérielle (26), l'hyperglycémie (27), les signes radiologiques précoces d'infarctus (28), alors que d'autres sont débattus en fonction des études. L'âge est par exemple associé à un surrisque de transformation hémorragique selon certaines études (26,29) tandis que d'autres tendent à infirmer cette association (30,31). L'effet d'un traitement préalable à l'AVC par antiagrégant n'est pas bien établi. L'utilisation de la double anti-agrégation plaquettaire orale est parfois associée à un surrisque important (26,32) alors qu'une large étude européenne rétrospective n'a pas retrouvé d'association avec la survenue d'une transformation hémorragique (33). En fonction des essais, l'utilisation préalable d'une simple anti-agrégation est soit associé à un surrisque modéré, avec des odds ratio variant entre 1,18 (34) et 1,8 (26,35), soit n'est pas associée avec un surrisque (32,36).

Il existe donc de nombreuses incertitudes concernant l'identification des facteurs de risque de transformation hémorragique intracrânienne et un manque de données objectives concernant les complications hémorragiques après un traitement combiné de revascularisation.

Les objectifs de cette étude sont de mieux identifier les facteurs de risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique, son taux de survenue et son effet sur le pronostic clinique à 6 mois d'un traitement combiné par thrombolyse intraveineuse et thrombectomie mécanique à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, dans une population caucasienne.

Rappels de physiopathologie de la transformation hémorragique

Les transformations hémorragiques peuvent être spontanées mais sont le plus souvent la conséquence de la reperfusion. 85 à 90% d'entre elles surviennent dans les 24 heures suivant celle-ci et celles survenant après 36h sont exceptionnellement attribuables au traitement de revascularisation (37). Le principal mécanisme de cette complication est l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui est fortement majorée par la recanalisation (38) et médiée par différentes voies cellulaires et protéiques (39). La BHE est principalement constituée de cellules endothéliales reliées par des jonctions serrées et entourées d'une lame basale, de péricytes et d'astrocytes. Les transformations hémorragiques symptomatiques résultent le plus souvent de la destruction massive des jonctions serrées (40). L'augmentation de la perméabilité de la BHE est observée dès la phase hyperaigue, causée par le stress oxydatif engendré par le phénomène d'ischémie-reperfusion (41). Ce stress oxydatif est responsable de la formation de dérivés réactifs de l'oxygène dont des radicaux libres qui endommagent l'ensemble des composants cellulaires. Les principales sources de ce stress oxydatif sont la NADPH oxydase et les mitochondries (présentes en grande quantité dans les cellules endothéliales et les neurones). Ces dernières sont aussi impliquées dans la nécrose cellulaire : l'ischémie prolongée augmente la perméabilité mitochondriale, entrainant l'entrée de calcium responsable de lésions mitochondriales donc la diminution de la production d'ATP et de la mort des cellules endothéliales (42,43). La reperfusion est également responsable de la fragmentation mitochondriale, causant l'apoptose neuronale (44). Les leucocytes jouent un rôle central dans les hémorragies après revascularisation. Via des signaux chimiotaxiques apparaissant entre 3 et 72 heures suivant la reperfusion, ils adhèrent à l'endothélium et libèrent des métalloprotéinases matricielles (MMP). Ces dernières sont responsables d'une destruction des jonctions serrées et de la lame basale (45,46), à la suite de

laquelle les leucocytes circulants infiltrent le parenchyme cérébral créant une inflammation locale. L'alteplase est connue pour amplifier ce phénomène par augmentation du relargage des MMP-9 (47). Un régulateur important de cette adhérence leucocytaire est la P-sélectine, dont la production est augmentée par les radicaux libres et l'activation plaquettaire.

L'activation plaquettaire est également connue pour générer des radicaux libres et des facteurs pro-inflammatoires, et est partiellement médiée par la sérotonine (48), pouvant expliquer le risque hémorragique de molécules inhibant la recapture de la sérotonine (49).

L'hypertension artérielle, par le biais du système rénine-angiotensine active la production de MMP (50), de dérivés réactifs de l'oxygène (51), et de molécules pro-inflammatoires (52) causant des dommages de la BHE. Elle est également responsable d'une diminution de l'expression de protéines des jonctions serrées (53,54). Le remodelage vasculaire chronique causé par l'hypertension artérielle entraîne une dysfonction endothéliale, une fragilité de la paroi et une raréfaction vasculaire augmentant la pénombre (52).

En dehors de l'augmentation du taux de MMP-9, de la coagulaopathie et de la revascularisation engendrées par l'Alteplase, il est suspecté une toxicité des produits de contraste utilisés en imagerie sur la lame basale (55) et la mitochondrie (56). La thrombectomie mécanique engendre un traumatisme direct sur l'endothélium mais également un risque de rupture artérielle.

La connaissance de ces mécanismes physiopathologiques est une aide à la meilleure compréhension et l'identification des facteurs de risque de transformation hémorragique après un traitement de revascularisation. Des molécules inhibant ces différentes voies pourraient être dans l'avenir des options de prévention et de traitement de la transformation hémorragique (57) .

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

RISK FACTORS OF SYMPTOMATIC INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER A COMBINED TREATMENT OF INTRAVEANOUS THROMBOLYSIS AND MECANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Introduction:
Symptomatic Intracranial Haemorrhage (sICH) is the most frequent complication of revascularisation therapy at the acute phase of brain infarct, and it has a negative impact on the short-term and long-term clinical prognosis. The aim of this study is to better identify the risk factors of sICH after a combined therapy by thrombolysis and thrombectomy, and its effect on the prognosis at 6 months.

Materials and methods:
We prospectively analysed the data from 176 patients who underwent combined revascularisation therapy in the hospital of Dijon, France from January 2016 to June 2019. Demographic, clinical, imaging data (either by MRI or CT-scan) were collected at the hospital admission and during hospitalisation. sICH was assessed according to the ECASS-II definition: clinical deterioration defined by a worsening in NIHSS score of ≥ 4 points or death caused by any haemorrhage on imaging. Mortality at 6 months was assessed. Univariate analyses were performed.

Results:
Fifteen (8.5%) of 176 patients developed sICH. Those patients had a more frequent history of alcohol abuse (30.1% vs 9.7%, p = 0.02), of prestroke dual anti-platelet therapy (14.3% vs 1.3%, p = 0.002), a higher median NIHSS score (20 vs 14.5, p = 0.01), a more frequent alteration of consciousness (33.3% vs 11.4%, p = 0.01), a higher median systolic blood pressure (175 vs 150.5, p = 0.02) and a higher rate of systolic blood pressure ≥ 160mmHg (77.7% vs 36.1%, p = 0.01) than patients without sICH at admission. Leukoaraiosis (100% vs 44.7%, p = .001), intracranial atheroma (75% vs 49.6%, p = 0.02) and intracranial vascular calcifications (86.6% vs 47.7%, p = 0.004) were imaging risk factors of sICH, as well as several biomarkers of inflammation such as median Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (6.1 vs 4.1, p = 0.02) and median Neutrophil-to-Platelets (.81 vs .62, p = 0.04). Mortality rate was much higher amongst patients who developed sICH (60% vs 18%, p < 0.001).

Conclusion :
History of alcohol abuse, prestroke dual anti-platelet therapy, NIHSS score, alteration of consciousness, systolic blood pressure ≥ 160mmHg, leukoaraiosis, intracranial atheroma and biomarkers of inflammation were associated with a greater risk of sICH. The presence of sICH was vastly associated with poor clinical outcomes at 6 months.

KEY-WORDS : STROKE, CEREBRAL INFARCT, INTRAVENOUS THROMBOLYSIS, MECHANICAL THROMBECTOMY, SYMPTOMATIC HEMORRAGIC TRANSFORMATION

RISK FACTORS OF SYMPTOMATIC INTRACRANIAL HAEMORRHAGE AFTER A COMBINED TREATMENT OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

INTRODUCTION

Stroke is the second leading cause of death worldwide, causing an estimate of 6.3 million deaths yearly (1). It is also estimated to be the second cause of disability with 116 million disability-adjusted life-years (DALYs) per year worldwide (2). Those numbers are expected to rise as the population ages. Acute ischemic strokes (AIS) account for 80 to 90% of total strokes (3,58).

In 1995, intravenous thrombolysis (IVT) using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was shown to reduce both mortality and disability at 3 months amongst patients suffering from acute ischemic stroke if treated within 3 hours after the onset of the symptoms (4). Following a series of clinical trials (5–10), the European Stroke Organisation (ESO) published in 2015 recommendations for the use of mechanical thrombectomy (MT) within 6 hours following the onset of symptoms (11).

Currently, thrombolysis is recommended up to 4.5 hours after the onset of the symptoms, and a recent trial has shown good outcomes if used between 4.5 and 9.0 hours amongst patients with salvageable brain tissue according to automated perfusion imaging (12). Furthermore, the DAWN trial has shown efficacy and safety of the thrombectomy within 24 hours if there is a mismatch between the clinical deficit and the infarct (13). If available, the standard of care for an acute ischemic stroke is the combination and IVT and MT (14).

The most common and feared complication of these revascularization therapies is intracranial haemorrhage.

Symptomatic intracranial haemorrhage (sICH) rate is estimated around 6-8% after IVT (15–18) and between 4% and 7% after MT alone (19,20).

SICH is known to have a negative impact on clinical outcome, its effect depending on the definition. ECASS-II definition sICH has the highest 3-month modified Rankin Scale (mRS) 5-6 rate at 11.3% and the highest mortality rate at 3 months at 9.3.% (16). The prognosis also varies according to the radiologic type of haemorrhagic transformation, as parenchymal hematoma type 2 (PH-2) according to ECASS-II classification has an 18.0 OR for mortality at 3 months (22). However, the impact of other types of haemorrhagic transformation (HI and PH-1) is unclear as they don't seem to be associated with a poor functional outcome or death at 3-month (23).

Several risk factors for haemorrhagic transformations have been established for both IVT and MT, but there is less evidence concerning risk factors after a combined treatment of IVT and MT. Moreover, most of the studies have been conducted in the Asian population, which has some remarkable demographic differences with the Caucasian population as a more frequent intracranial arteriosclerosis in contrast to extracranial arteriosclerosis, more common in Caucasians (24,25), therefore limiting studies generalization to Western populations.

Many risk factors of HT after revascularization have been well established, such as hypertension (26), hyperglycemia (27), history and early radiographic signs of stroke (28) and some of them are very debated across studies. Age for example is associated with haemorrhagic transformations according to certain studies (26,29) whereas others tend to refute this association (30,31). Prestroke antiplatelet use effect on thrombolysis is unclear. The use of dual anti-platelet therapy (DAPT) was sometimes vastly associated with a higher risk (26,32) while a retrospective analysis showed no significant association (33). Depending on

studies, the use of a single antiplatelet agent was either reported having a higher risk, with small ORs that varied between 1.18 (34) and 1.8 (26,35), or no risk at all (32,36).

There is a certain number of uncertainties in sICH risk factors identification and a lack of evidence-based data on the haemorrhagic complications following a combined revascularization therapy.

The aim of this study is to better identify the risk factors of sICH after a combined treatment of IVT and MT in acute cerebral infarction, its rate and its effect on the 6-month clinical outcome in a Caucasian population.

METHODS

Subjects

Patients in this study were part of the PARADISE study. The Prognosis After Revascurarisation therApy in the Dijon Ischemic Stroke Evaluation (PARADISE) Study was a single-center prospective observational cohort study conducted from January 2016 to June 2019 at Dijon University Hospital (NCT02856074). Consecutive patients aged 18 years or older were included if they had acute ischemic stroke treated with acute revascularization therapy (either IVT and/or MT). Patients (or their relatives in case of difficulty understanding for patients) received information about the study and gave their oral consent to participate according to the French legislation. The study was approved by a French ethic committee (CCP Est I, IRB number: 2015-A01664-45).

For this current study, we extracted data for patients who underwent a combined therapy of IVT and MT. Patients were divided into two groups: patients developing a sICH and patients

either free from HT or developing HT with no clinical worsening or a clinical worsening resulting in an aggravation of the NIHSS of 3 points or less.

IVT was performed according to the guidelines, using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) at the posology of 0.9mg/kg.

MT was performed by a trained neurointerventionalist, using FDA-approved Retriever stent. If indicated by the interventionist, internal carotid balloon-angioplasty with stenting (using Wallstent stent) was performed. General anaesthesia was performed at the discretion of the interventionalist. The intraarterial rt-PA was not performed.

After treatment, every patient was admitted to a stroke unit.

Data collection

Variables such as prestroke medical history, treatments, habits of life were collected within the first days after the admission from the patient, the patient's family or general practitioner, or by examining medical files. Functional status was assessed according to the premorbid modified Rankin Scale (mRS). The prestroke cognitive status was divided into 3 groups (no cognitive impairment, mild cognitive impairment, and major cognitive impairment).

Stroke severity at onset was defined by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), ranging from 0 to 42. At the hospital admission, patients underwent CT-angiography or MRI 1,5T or MRI 3T depending on availability.

Haemorrhagic transformations (HT) were assessed after a systematic imaging by CT-scan or MRI at 24 hours or an optional imaging depending on the clinical evolution. They were defined according to the ECASS-II classification : small petechiae at the margins of the infarcted area (HI-1), confluent petechiae within the infarct without mass effect (HI-2), hematoma occupying 30% or less of the infarcted area (PH-1) and hematoma in more than

30% of the infarcted area with mass effect (PH-2) (59). Symptomatic intracranial haemorrhage (sICH) was defined as haemorrhage at any site of the brain causing an increase in the NIHSS score of 4 or more points.

Vascular variables were assessed according to CT-angiography and Doppler ultrasonography. The presence of leukoaraiosis was evaluated by MRI with a fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence. Susceptibility weighted imaging (SWI) and gradient-recalled echo (GRE) T2* weighted imaging were used to detect cerebral microbleeds. The presence of vascular calcifications was assessed according to CT-scan.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous variables are expressed as means ± standard deviations (SD) for normal distribution or medians [interquartile ranges (IQRs)] for non-normal distribution. We assessed the normality of continuous variables graphically using histograms and the Shapiro-Wilk test. The association with sICH was assessed with Student's t test or Mann-Whitney U test for continuous variables and using the χ 2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Statistical significance was assessed according to the two-tailed α level of 0.05. Statistical analysis was performed on Stata 13.1.

RESULTS

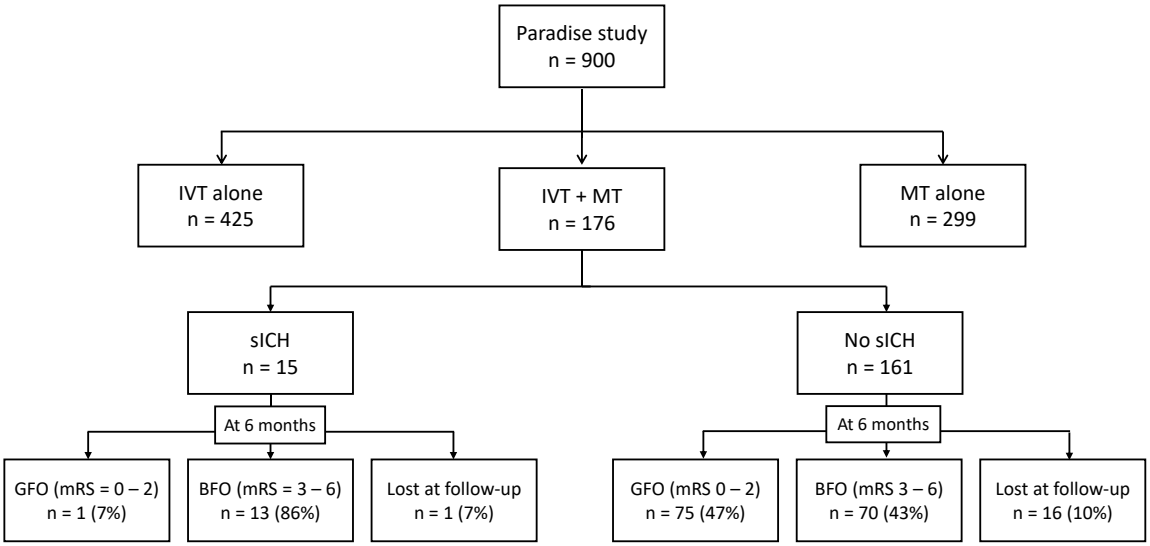

Figure 1. Study flowchart.
BFO : Bad Functional Outcome, GFO : Good Functional Outcome, IVT : Intravenous Thrombolysis, mRS : modified Rankin Scale, MT : Mechanical Thrombectomy, sICH : symptomatic intracranial haemorrhage

Patients characteristics

We recruited 176 patients with an average age of 68.7 +/- 1.2 years. Eighty-four (47.7%) patients were male. Seventy-six (43.1%) received the whole treatment in Dijon hospital, while 100 (56.9%) received Alteplase in a community hospital and MT in Dijon hospital.

Eight (4.7%) patients had an internal carotid artery occlusion, 32 (18.7%) a tandem occlusion, 84 (49.1%) a M1 occlusion, 14 (8.2%) a M1-M2 occlusion, 12 (7%) a M2 occlusion, 20 (11.7%) a basilary artery occlusion and 1 (0.5%) a vertebral artery occlusion.

The mean time-to-needle was 171.3 minutes, the mean time-to-puncture was 308.6 minutes.

Fifteen (8.5%) patients presented a sICH. Every one of those sICH was detected within the first 36 hours after the revascularization. No patient in the sICH group received antiplatelet or anticoagulant therapy before an imaging (either by CT-Scan or MRI) within the first 24 hours after the treatment.

sICH risk factors

Regarding the demographic variables and history of patients (Table 1), only active alcohol abuse (30.1% vs 9.7%, p = 0.023) was associated with a higher risk of sICH. Age and gender were not associated with sICH.

Dual anti-platelet therapy (Table 2) was associated with sICH (14.3% vs 1.3%, p = 0.002), as it occurred in 50% of patients treated with DAPT. It was not the case for mono anti-platelet therapy, both for Aspirin and Clopidogrel. There was a trend towards a higher risk concerning the use of any hypertensive drug (p = 0.08).

At hospital admission (Table 3), patients who developed sICH had a higher median NIHSS (20.5 [14-24] vs 15 [9-20], p = 0.01) and higher rate of consciousness alteration (33.3% vs 11.4%, p = 0.01). Systolic blood pressure (SBP) treated as a continuous variable was also associated with sICH (p = 0.02), as well as a SBP ≥ 160mmHg (p = 0.01).

SICH was associated with markers of cerebral vascular disease such as intracranial calcifications (p = 0.004), leukoaraiosis (p = 0.001) and intracranial atheroma (p = 0.02), and with biomarkers of inflammation (Table 4) such as Neutrophil-to-Lymphocytes ratio (p = 0.02) and the Neutrophil-to-Platelets ratio (p = 0.04).

Prognosis

Mortality at 6 months in patients who developed sICH was very high as 9 (60%) patients died (vs 27 (17%) in the control group, p < 0.001) and only 1 (7%) patient had a good functional outcome defined by a mRS from 0 to 2 (vs 75 (47%) in the control group, p < 0.001). One patient in the sICH group was lost to follow-up at 6 months, vs 10 in the no-SICH group.

Variables	sICH (n=15)	no-sICH (n=161)	*p*
Age (years), mean ± SD	70.7 ± 8.5	68.5 ± 16.6	.60
Male, n (%)	8 (53)	76 (48)	.88
Smoking, n (%)	7 (53.6)	76 (52.7)	.94
Alcohol abuse, n (%)	4 (30.1)	14 (9.7)	**.023**
BMI, median [IQR]	25.5 [22.2-29.7]	26.1 [23.5-29.3]	.62
Hypertension, n (%)	10 (66.6)	89 (56.6)	.45
Diabetes mellitus, n (%)	3 (20)	22 (14)	.54
Dyslipidaemia, n (%)	4 (26.6)	40 (25.6)	.93
Kidney failure, n (%)	1 (6.6)	4 (2.5)	.36
Cardiac failure, n (%)	1 (7.1)	7 (4.7)	.70
Depression, n (%)	3 (20)	17 (11.3)	.32
Stroke history, n (%)	1 (6.6)	13 (8.4)	.81
Sleep apnoea syndrome, n (%)	3 (21.4)	15 (9.7)	.17
Cognitive impairement, n (%)	0 (0)	17 (11.1)	.22
Atrial Fibrillation, n (%)	4 (28.5)	49 (31.6)	.81

Table 1. Demographic variables.

IQR : Interquartile range, SD : Standard Deviation, sICH = symptomatic intracranial haemorrhage.

Variables	sICH (n = 15)	no-sICH (n=161)	*p*
Aspirin alone, n (%)	1 (7.1)	26 (17.1)	.33
Clopidogrel alone, n (%)	0 (0)	2 (1.3)	.66
DAPT, n (%)	2 (14.3)	2 (1.3)	**.002**
Anticoagulants, n (%)	0 (0)	10 (6.5)	.32
Antihypertensive (any), n (%)	12 (85.7)	96 (62.5)	.08
Beta-blockers, n (%)	6 (42.8)	55 (35.4)	.62
ACE inhibitors, n (%)	3 (21.4)	26 (17.1)	.68
Calcic inhibitors, n (%)	4 (28.5)	22 (14.4)	.16
Diuretics, n (%)	5 (35.7)	48 (31.5)	.75
ARBs, n (%)	1 (7.1)	32 (21.0)	.21
Antidiabetics, n (%)	1 (7.1)	10 (6.5)	.93
Statins, n (%)	4 (28.5)	29 (19.0)	.39
SSRIs/SNRIs, n (%)	2 (14.2)	9 (5.8)	.22
Antipsychotics, n (%)	1 (7.1)	4 (2.6)	.33

Table 2. Prestroke treatments.

ARB = Angiotensin receptor blockers, ACE = Angiotensin-converting enzyme, DAPT = Dual Antiplatelet therapy, sICH = symptomatic intracranial haemorrhage, SNRI = Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

Variables	sICH (n = 15)	no-sICH (n=161)	*p*
Wake-up stroke, n (%)	3 (20)	17 (10.7)	.34
Transfer from community hospital, n (%)	10 (66.6)	88 (55.3)	.39
NIHSS, median [IQR]	20 [13-24]	14.5 [8.5-19.5]	**.01**
Alteration of Consciousness, n (%)	5 (33.3)	18 (11.4)	**.01**
Capillary glycemia, median [IQR]	1.23 [1.16-1.39]	1.15 [.99-1.34]	.16
Systolic BP mmHg, median [IQR]	175 [164-181]	150.5 [136-170]	**.02**
Systolic BP ≥ 160mmHg, n (%)	7 (77.7)	39 (36.1)	**.01**
Systolic BP ≥ 150mmHg, n (%)	7 (77.7)	56 (51.8)	.13
Diastolic BP mmHg, median [IQR]	89 [84-92]	81 [70-88]	.053
Diastolic BP ≥ 80 mmHg, n (%)	8 (88.8%)	63 (58.8%)	.07
MRI before treatment, n (%)	8 (53.3)	62 (38.9)	.27
Exact location of occlusion, n (%)			.32
ICA, n (%)	0 (0)	8 (5.1)	
Tandem or T-occlusions, n (%)	5 (33.3)	27 (17.3)	
M1 or M1-M2, n (%)	8 (50)	90 (58.0)	
M2, n (%)	2 (12.5)	10 (6.5)	
Basilar or vertebral artery, n (%)	0 (0)	21 (13.5)	
Anterior circulation vs posterior circulation, n (%)			.12
Anterior, n (%)	15 (100)	134 (86)	
Posterior, n (%)	0 (0)	21 (14)	
Time to needle, median [IQR], min	140 [110-180]	164.5 [134-205]	.36
Time to groin puncture, median [IQR], min	362 [241-456]	293 [185-392]	.41
Procedure time, median [IQR], min	54 [41-90]	50 [39-69]	.31
General anaesthesia, n (%)	7 (46.6)	60 (38.4)	.53
Successful reperfusion (TICI 2b/3), n (%)	9 (75.0)	107 (82.3)	.91
ICA stenting, n (%)	2 (13.3)	13 (8.9)	.51
Presence of cerebral microbleeds, n (%)	0 (0)	8 (7.9)	.41
Presence of Intracranial Calcifications, n (%)	13 (86.6)	69 (47.7)	**.004**
Intracranial atheroma, n (%)	12 (75.0)	73 (49.6)	**.02**
Leukoaraiosis, n (%)	10 (100)	51 (44.7)	**.001**
Extracranial atheroma, n (%)	9 (75)	97 (66.8)	.56
ICA stenosis, n (%)	3 (25.0)	32 (22.5)	.84
Cardio-embolic stroke, n (%)	5 (33.3)	69 (46.0)	.34
Large-artery-atherosclerosis stroke, n (%)	3 (20)	27 (18.4)	.84

Table 3. Clinical and imaging variables.

BP = Blood pressure, ICA = internal carotid artery, IQR = Interquartile range, MRI = Magnetic imaging resonance, NIHSS = National institute of health stroke score, sICH = symptomatic intracranial haemorrhage, TICI = Thrombolysis in cerebral infarction scale.

Variables	sICH (n = 15)	no-sICH (n=161)	*p*
CRP (mg/L), median [IQR]	6.1 [3.5-25.8]	5.4 [2.9-13.4]	.40
Leukocytes, median [IQR]	11.1 [9-14.1]	9.7 [7.8-11.8]	.12
Platelets, median [IQR]	214.5 [193-268]	225 [187-263]	.78
TSH, median [IQR]	.95 [.67-1.78]	1.08 [.60-1.75]	.93
HbA1c, median [IQR]	5.8 [5.6-6.0]	5.8 [5.5-6.2]	.73
Creatinine, median [IQR]	72.5 [59-82]	71.0 [60-82]	.76
Troponin I, mean ± SD	.08 ± .16	.17 ± 84	.75
Monocytes-to-HDL, median [IQR]	.65 [.60-.81]	.54 [.38-.77]	.14
Neutrophil-to-Lymphocytes, median [IQR]	6.1 [3.8-10.2]	4.1 [2.5-6.9]	**.02**
Neutrophil-to-Platelets, median [IQR]	.81 [.71-.87]	.62 [.72-.81]	**.04**
LDL cholesterol, median [IQR]	3.4 [3.1-3.5]	2.8 [2.1-3.6]	.08
HDL cholesterol, median [IQR]	1.23 [1.17-1.35]	1.29 [1.04-1.51]	.90
Total cholesterol, median [IQR]	5.15 [4.89-5.70]	4.64 [3.92-5.57]	.07

Table 4. Biological variables.

CRP = C-reactive protein, HbA1c = Haemoglobin A1c, HDL = High density lipoprotein, LDL = Low density lipoprotein, sICH = symptomatic intracranial haemorrhage, TSH = Thyroid-stimulating hormone.

DISCUSSION

Symptomatic haemorrhagic transformation according to the ECASS-II definition occurred in 8.5% of our patients, which is slightly higher than the 5-8% rate in the clinical trials evaluating IVT or MT (60). A meta-analysis on 4254 patients receiving a combined therapy found a 6.8% rate of sICH (61). This small difference can be explained by the clinical severity as the median NIHSS score in our study was 15 and by the heterogeneity of definitions used in studies, as the ECASS-II definition is not as restrictive as others. Moreover, a recent trial comparing MT alone vs MT and IVT in an Asian population showed a 10% rate of sICH in the combined group (64). We used the ECASS-II definition of sICH as it was demonstrated to be clinically relevant, having a good correlation with clinical outcome (62) and the highest interrater agreement rate (63).

The main risk factors seem to be markers of cerebral vascular disease concerning both large and small vessels, as intracranial calcifications (ICAC), intracranial atheroma and leukoaraiosis are strongly associated with the presence of sICH in our study. This is quite

consistent with the existing literature, as ICAC (65) and leukoaraiosis have been shown to be predictive of haemorrhagic transformation after revascularisation therapy (66) which could be explained by small vessel fragility, damaged blood-brain-barrier (BBB) (67) and platelet hyper-aggregability (68) reducing tissue perfusion after revascularization. There was no difference in sICH incidence according to the severity of leukoaraiosis. Leukoaraiosis is also known to be associated with poor outcome at 90 days independently of revascularisation therapy and haemorrhagic transformation (69,70). Interestingly, extracranial atheroma and ICA stenosis were not correlated with sICH.

Atrial fibrillation is known to increase the risk of HT (71,72) but we did not find any association in this study. This could be explained by the high early mortality rate as 6 patients (40%) in the sICH group died within the first days, therefore not enabling us to perform ECG Holter or echocardiography.

Regarding prestroke treatments, DAPT was associated with a greater risk of sICH but we believe this result should be taken with precaution as only 4 patients in our cohort followed that therapy. Data about DAPT is contradictory in thrombolysis : a meta-analysis performed on 30,000 patients found an OR a 3.2 (26) while another one on 75,000 European patients showed no association (33). As reported before, use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) is associated with a higher risk of haemorrhagic stroke (73).We did not find any association between the use of those drugs and sICH. Statin use has sometimes been associated with a greater risk of developing HT (74), but this was not the case in this study. More interestingly, low LDL cholesterol serum level was shown to be an independent risk factor (75–79) but in our population, patients with sICH actually tended to have higher LDL cholesterol and total

cholesterol serum levels. This could be the result of a confusion bias as patients with cerebrovascular disease are known to have greater LDL-c serum level (80).

We also evaluated several biomarkers of inflammation such as Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Neutrophil-to-Platelet ratio (NPR), as inflammation is believed to play an important role in both intracerebral haemorrhage and haemorrhagic transformation of ischemic stroke (81). As reported before, we found that patients with sICH had higher leukocytes count, NLR (82–84) and NPR (85). Those results could be explained by an inflammatory reaction caused by the parenchymal hypoxia, neutrophils being amongst the first cells to penetrate the infarcted tissue .They are known to damage both the blood-brain-barrier (BBB) and the adjacent parenchyma after a stroke in mice (86). In human models, rt-PA was shown to induce an early neutrophil degranulation of several toxic products : matrix metalloproteinases (MMP) -8 and -9, myeloperoxidase and neutrophil elastase (87). MMP-9 in particular is known to disrupt the BBB by its gelatinolytic activity (46,88) leading to several brain injuries such as HT (82,89) and oedema (90).

Current guidelines about IVT recommend achieving a BP lower than 185/110mmHg before starting the treatment (14). These guidelines also recommend a BP lower than 180/110mmHg during MT based on very limited data (Class IIa recommendation). In our study, it seems that even a lower systolic BP is at risk, as patients having a SBP ≥ 160mmHg had a higher risk of sICH. This result could raise questions about the objectives of blood pressure before administering a combined revascularization therapy. However, it is still unknown if high BP is actually a causal factor of HT or a marker of stroke severity and poor collaterals as spontaneous high BP is a compensatory mechanism to maintain adequate brain perfusion (91). Moreover, a SBP ≥150 mmHg could be beneficial to keep collaterals open while the artery is still occluded (10). The use of transdermal glyceryl trinitrate in the prehospital stage in

patients presenting with acute stroke symptoms has shown to lower BP, with a trend towards a smaller rate of HT, but with no effect on the functional outcome (92). A randomised clinical trial evaluated the benefit of an intensive blood pressure control during and after thrombolysis with an objective of systolic BP between 130 and 140mmHg versus standard care (93). It showed a significantly lower incidence of HT but with no impact on the sICH incidence and the mRS, but the difference of BP was actually small between the two groups (mean SBP 146.2mmHg in the intensive care group vs 152.7mmHg in the standard care group). The underlying mechanisms of HT caused by hypertension are mostly BBB disruption by increase of pro-inflammatory cytokins (94), activation of MMPs (50), decreased endothelial endothelial tight junction proteins (54) and oxidative stress causing endothelial cell dysfunction (51); as well as chronic hypertension leading to vascular remodelling and microvascular rarefaction causing poor collateral circulation (52).

The presence of cerebral microbleeds (CMBs) was not associated in this study with a higher risk of sICH. However, both the rate and the number of CMBs were low in this cohort : none of the patients presented with 10 or more CMBs. A recent meta-analysis on 2407 patients showed that patients with CMBs had an increased risk of sICH with a very moderate RR of 1.51 therefore not pleading in favour of the presence of CMBs being a contraindication of IVT (95). However, a high CMBs burden defined by ≥ 10 CMBs has been found to be strongly associated with sICH as a 2016 meta-analysis found an adjusted OR of 18.17 (96). It is unclear if MRI before treatment could be beneficial for patients to detect CMBs if it delays the revascularization therapy. An algorithm showed a global net benefit of IVT on good functional outcome at 3 months even amongst patients having a high CMB burden, except for patients presenting a very high risk of sICH : age ≥ 80 years and NIHSS ≥ 15, age ≥ 80 years and NIHSS ≥ 5 and IVT delay of ≥ 4 hours, age ≥ 60 years and NIHSS ≥ 15 and IVT delay ≥

2 hours (97). For these high risk patients, delaying revascularisation therapy with MRI acquisition could be justified only if it delays treatment by about 10 minutes or less (97).

Overall, we can identify a general profile of patients developing sICH in our study: patients with active alcohol abuse, elevated systolic BP at the admission, high LDL cholesterol and total cholesterol serum level with signs of cerebral vascular disease in both large vessels with calcifications, and small vessels with the presence of leukoaraiosis on MRI. This should help us better select our patients before using a combined revascularisation therapy and use it with precaution, especially since a recent trial showed no difference in efficacy between MT alone vs MT and IVT in anterior circulation occlusions (63) and since meta-analyses showed contradictory results concerning the 90-day outcome (61,98,99) concerning the 90-day outcome.

The main limits of our study were the single-center design limiting generalization and a small number of patients with sICH preventing us from performing a logistic regression with sufficient power. Moreover, the MRI was not available for every patient as it was performed in only 70% of them. However, we used a “symptomatic” definition of haemorrhagic transformation, to maintain a clinical relevance and to avoid risk of classification bias.

We identified potential risk factors that should be looked at with precaution before administrating a combined revascularisation therapy, as the mortality and disability rates are very high among patients developing sICH. Further studies with a larger population would be necessary to corroborate our findings.

CONCLUSIONS

L'objectif de ce travail était d'étudier les différents facteurs de risque démographiques, cliniques, biologiques et d'imagerie des transformations hémorragiques symptomatiques après un traitement combiné de revascularisation par thrombolyse intraveineuse et thrombectomie mécanique à la phase aiguë des infarctus cérébraux, d'en déterminer la prévalence, de la comparer aux traitements non combinés, et d'en étudier l'impact sur le pronostic clinique 6 mois après l'occlusion artérielle. La réalisation de ce travail était motivée par le faible nombre d'études s'intéressant spécifiquement aux transformations hémorragiques après un traitement combiné de revascularisation et la surreprésentation des populations asiatiques dans les études de l'infarctus cérébral.

Celui-ci a été réalisé à partir de la base de données de l'étude PARADISE, regroupant les données sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement de revascularisation à la phase aiguë d'un infarctus cérébral au CHU de Dijon, de janvier 2016 à mars 2019.

Le taux de transformation hémorragique symptomatique dans notre étude était de 8,5%, concordant avec la littérature existante.
Nous avons pu identifier sur une analyse univariée un ensemble de facteurs de risque : la consommation excessive d'alcool, le traitement par double anti-agrégation plaquettaire, la tension artérielle systolique ≥ 160mmHg à l'admission, un déficit clinique sévère, des troubles de conscience, la présence sur l'imagerie de signes d'athérome intracrânien, de calcifications vasculaires intracrâniennes, de leucoaraïose et les biomarqueurs sanguins d'inflammation.
Nous avons pu déterminer un impact très négatif sur le pronostic clinique à 6 mois des transformations hémorragiques symptomatiques, avec un taux de mortalité très élevée.

La meilleure connaissance de ces différents facteurs de risque pourrait être une aide à une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement combiné de revascularisation, mais le faible effectif dont nous disposons ne nous ayant pas permis de réaliser une analyse multivariée, des études avec des populations plus grandes sont nécessaires pour connaître avec plus de précision le profil des patients victimes de transformations hémorragiques à la suite d'un traitement combiné.

Le Président du jury,

Pr. Y. BEJOT

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 3 SEPTEMBRE 2021
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet Neurology. 2017 Nov;16(11):877–97.

2. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. Semin Neurol. 2018 Apr;38(02):208–11.

3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2021 Sep 8];143(8). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000950

4. Hacke W. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995 Oct 4;274(13):1017.

5. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11–20.

6. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.

7. 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 Mar 12;372(11):1009–18.

8. 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. The Lancet Neurology. 2016 Oct;15(11):1138–47.

9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.

10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.

11. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. International Journal of Stroke. 2016 Jan;11(1):134–47.

12. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med. 2019 May 9;380(19):1795–803.

13. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018 Jan 4;378(1):11–21.

14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Jul 27];50(12). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211

15. Lokeskrawee T, Muengtaweepongsa S, Patumanond J, Tiamkao S, Thamangraksat T, Phankhian P, et al. Prediction of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: The Symptomatic Intracranial Hemorrhage Score. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2017 Nov;26(11):2622–9.

16. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, Saver JL, Numminen H, Meretoja A, et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Stroke Thrombolysis: Comparison of Prediction Scores. Stroke. 2014 Mar;45(3):752–8.

17. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies. The Neurohospitalist. 2011 Jul;1(3):138–47.

18. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. The Lancet. 2012 Jun;379(9834):2352–63.

19. 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 Apr;387(10029):1723–31.

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

21. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. Neurology. 2011 Jul 26;77(4):341–8.

22. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, 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. 1999 Nov;30(11):2280–4.

23. van Kranendonk KR, Treurniet KM, Boers AMM, Berkhemer OA, van den Berg LA, Chalos V, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. J NeuroIntervent Surg. 2019 May;11(5):464–8.

24. Watase H, Shen M, Sui B, Gao P, Zhang D, Sun J, et al. Differences in atheroma between Caucasian and Asian subjects with anterior stroke: A vessel wall MRI study. Stroke Vasc Neurol. 2021 Mar;6(1):25–32.

25. Suri MFK, Johnston SC. Epidemiology of Intracranial Stenosis. Journal of Neuroimaging. 2009 Oct;19(S1):11S-16S.

26. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk Score. Stroke. 2012 Jun;43(6):1524–31.

27. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Corea F, Ageno W, Alberti A, et al. Acute Hyperglycemia and Early Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis. 2009;28(2):119–23.

28. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, Lees KR, et al. Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: The MAST-E Study. Stroke. 1999 Jul;30(7):1326–32.

29. Xu X, Li C, Wan T, Gu X, Zhu W, Hao J, et al. Risk Factors for Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction: A Retrospective Single-Center Study. World Neurosurgery. 2017 May;101:155–60.

30. Costello CA, Campbell BCV, Perez de la Ossa N, Zheng TH, Sherwin JC, Weir L, et al. Age over 80years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis. Journal of Clinical Neuroscience. 2012 Mar;19(3):360–3.

31. Wang R, Zeng J, Wang F, Zhuang X, Chen X, Miao J. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction. QJM: An International Journal of Medicine. 2019 May 1;112(5):323–6.

32. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx G-J, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy at Stroke Onset. Stroke. 2010 Feb;41(2):288–94.

33. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Gdovinova Z, Karliński M, Macleod MJ, et al. Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets: DAPP in IVT for AIS. Ann Neurol. 2018 Jul;84(1):89–97.

34. Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, Hernandez AF, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Risks and Benefits Associated With Prestroke Antiplatelet Therapy Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. JAMA Neurol. 2016 Jan 1;73(1):50.

35. Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior Antiplatelet Agent Use and Outcomes after Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. International Journal of Stroke. 2015 Apr;10(3):317–23.

36. Frey BM, Boutitie F, Cheng B, Cho T-H, Ebinger M, Endres M, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in stroke patients on prior antiplatelet therapy in the WAKE-UP trial. Neurol Res Pract. 2020 Dec;2(1):40.

37. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Sep 10];48(12). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000152

38. Latour LL, Kang D-W, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. Ann Neurol. 2004 Oct;56(4):468–77.

39. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, et al. Pathophysiology of Blood–Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. Front Neurol. 2020 Dec 9;11:594672.

40. Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Lu A, et al. Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke in Animals and Humans. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Feb;34(2):185–99.

41. Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, Yang T, Bennett MVL, Chen J, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. Progress in Neurobiology. 2018 Apr;163–164:144–71.

42. Tarasov AI, Griffiths EJ, Rutter GA. Regulation of ATP production by mitochondrial Ca2+. Cell Calcium. 2012 Jul;52(1):28–35.

43. Jemmerson R, Dubinsky JM, Brustovetsky N. Cytochrome *c* Release from CNS Mitochondria and Potential for Clinical Intervention in Apoptosis-Mediated CNS Diseases. Antioxidants & Redox Signaling. 2005 Sep;7(9–10):1158–72.

44. Chen Y, Guo S, Tang Y, Mou C, Hu X, Shao F, et al. Mitochondrial Fusion and Fission in Neuronal Death Induced by Cerebral Ischemia-Reperfusion and Its Clinical Application: A Mini-Review. Med Sci Monit [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2021 Sep 10];26. Available from: https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/928651

45. Zhang YM, Zhou Y, Qiu LB, Ding GR, Pang XF. Altered expression of matrix metalloproteinases and tight junction proteins in rats following PEMF-induced BBB permeability change. Biomed Environ Sci. 2012 Apr;25(2):197–202.

46. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9–Positive Neutrophil Infiltration Is Associated to Blood–Brain Barrier Breakdown and Basal Lamina Type IV Collagen Degradation During Hemorrhagic Transformation After Human Ischemic Stroke. Stroke. 2008 Apr;39(4):1121–6.

47. Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood–brain barrier disruption in ischemic stroke: Critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator. Neurobiology of Disease. 2010 Jun;38(3):376–85.

48. Li N, Wall??n NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood: Blood Coagulation & Fibrinolysis. 1997 Nov;8(8):517–24.

49. de Abajo FJ. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function: Mechanisms, Clinical Outcomes and Implications for Use in Elderly Patients. Drugs & Aging. 2011 May;28(5):345–67.

50. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, Chatziantoniou C, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Early Hypertensive Vascular Remodeling. Hypertension. 2007 Jul;50(1):212–8.

51. Song K, Li Y, Zhang H, An N, Wei Y, Wang L, et al. Oxidative Stress-Mediated Blood-Brain Barrier (BBB) Disruption in Neurological Diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020 Jul 3;2020:1–27.

52. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2013 Jun 15;304(12):H1598–614.

53. Mohammadi MT, Dehghani GA. Acute hypertension induces brain injury and blood–brain barrier disruption through reduction of claudins mRNA expression in rat. Pathology - Research and Practice. 2014 Dec;210(12):985–90.

54. Fan Y, Yang X, Tao Y, Lan L, Zheng L, Sun J. Tight junction disruption of blood–brain barrier in white matter lesions in chronic hypertensive rats. NeuroReport. 2015 Dec 2;26(17):1039–43.

55. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Neurology. 2012 Sep 25;79(Issue 13, Supplement 1):S52–7.

56. Bower DV, Richter JK, von Tengg-Kobligk H, Heverhagen JT, Runge VM. Gadolinium-Based MRI Contrast Agents Induce Mitochondrial Toxicity and Cell Death in Human Neurons, and Toxicity Increases With Reduced Kinetic Stability of the Agent: Investigative Radiology. 2019 Aug;54(8):453–63.

57. Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke. J Atheroscler Thromb. 2017;24(3):240–53.

58. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. Revue Neurologique. 2016 Jan;172(1):59–68.

59. 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). The Lancet. 1998 Oct;352(9136):1245–51.

60. Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic Transformation: A Review of the Rate of Hemorrhage in the Major Clinical Trials of Acute Ischemic Stroke. Front Neurol [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 24];4. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2013.00069/abstract

61. Fan L, Zang L, Liu X, Wang J, Qiu J, Wang Y. Outcomes of mechanical thrombectomy with pre-intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2021 Jul;268(7):2420–8.

62. Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, Saver JL. Defining Clinically Relevant Cerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: Analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue-Type Plasminogen Activator Trials. Stroke. 2014 Sep;45(9):2728–33.

. Schäfer W, Princk C, Kollhorst B, Schink T.

74. Martinez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, Marín R, Suárez-Calvet M, Sáinz MP, Alejaldre A, et al. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case–control study and a meta-analysis. J Neurol. 2012 Jan;259(1):111–8.

75. Kim BJ, Lee S-H, Ryu W-S, Kang BS, Kim CK, Yoon B-W. Low Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Increases Hemorrhagic Transformation in Large Artery Atherothrombosis but Not in Cardioembolism. Stroke. 2009 May;40(5):1627–32.

76. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. Neurology. 2007 Mar 6;68(10):737–42.

77. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, Ragonese P, Aridon P, Savettieri G. Cholesterol Levels and Risk of Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis. 2011;32(3):234–8.

78. Wang Y, Song Q, Cheng Y, Wei C, Ye C, Liu J, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol and haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke. BMC Neurol. 2020 Dec;20(1):47.

79. Wang Y, Wei C, Song Q, Liu J, Cheng Y, Li Y, et al. Reduction in the Ratio of Low-density Lipoprotein Cholesterol to Highdensity Lipoprotein Cholesterol is Associated with Increased Risks of Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. CNR. 2019 Sep 17;16(3):266–72.

80. Yaghi S, Elkind MSV. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. Stroke. 2015 Nov;46(11):3322–8.

81. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, et al. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. Front Neurol. 2021 May 14;12:661955.

82. Liu Y-L, Lu J-K, Yin H-P, Xia P-S, Qiu D-H, Liang M-Q, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. International Journal of Hypertension. 2020 Feb 28;2020:1–6.

83. Świtońska M, Piekuś-Słomka N, Słomka A, Sokal P, Żekanowska E, Lattanzi S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Undergoing Revascularization. Brain Sciences. 2020 Oct 23;10(11):771.

84. Zhang R, Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. Brain Behav [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Jul 26];9(9). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1382

85. He W, Ruan Y, Yuan C, Cheng Q, Cheng H, Zeng Y, et al. High Neutrophil-to-Platelet Ratio Is Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke. Front Neurol. 2019 Dec 10;10:1310.

86. Perez-de-Puig I, Miró-Mur F, Ferrer-Ferrer M, Gelpi E, Pedragosa J, Justicia C, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. Acta Neuropathol. 2015 Feb;129(2):239–57.

87. Carbone F, Vuilleumier N, Bertolotto M, Burger F, Galan K, Roversi G, et al. Treatment with recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA) induces neutrophil degranulation in vitro via defined pathways. Vascular Pharmacology. 2015 Jan;64:16–27.

88. Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke. Front Cell Neurosci [Internet]. 2016 Mar 4 [cited 2021 Sep 6];10. Available from: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fncel.2016.00056/abstract

89. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, Haapaniemi E, Moulin S, Sairanen T, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. Neurology. 2015 Oct 20;85(16):1408–16.

90. Ferro D, Matias M, Neto J, Dias R, Moreira G, Petersen N, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cerebral Edema and Clinical Worsening Early After Reperfusion Therapy in Stroke. Stroke. 2021 Mar;52(3):859–67.

91. Berkhemer OA, Jansen IGH, Beumer D, Fransen PSS, van den Berg LA, Yoo AJ, et al. Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial

Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke. Stroke. 2016 Mar;47(3):768–76.

92. Bath PM, Scutt P, Anderson CS, Appleton JP, Berge E, Cala L, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. The Lancet. 2019 Mar;393(10175):1009–20.

93. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. The Lancet. 2019 Mar;393(10174):877–88.

94. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. Nat Med. 2011 Nov;17(11):1402–9.

95. Yan J, Qiu J, Wu X, Ge Y, Wang J, Wang Y. Pretreatment cerebral microbleeds and symptomatic intracerebral hemorrhage post-thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020 Feb;267(2):301–7.

96. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2016 Jun 1;73(6):675.

97. Schlemm L, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Benefit of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients With High Cerebral Microbleed Burden. Stroke. 2020 Jan;51(1):232–9.

98. Di Maria F, Mazighi M, Kyheng M, Labreuche J, Rodesch G, Consoli A, et al. Intravenous Thrombolysis Prior to Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Silver Bullet or Useless Bystander? J Stroke. 2018 Sep 30;20(3):385–93.

99. Balodis A, Radzina M, Miglane E, Rudd A, Millers A, Savlovskis J, et al. Endovascular thrombectomy in anterior circulation stroke and clinical value of bridging with intravenous thrombolysis. Acta Radiol. 2019 Mar;60(3):308–14.

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Médecine

TITRE DE LA THESE : EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE APRES UN TRAITEMENT COMBINE PAR THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE ET THROMBECTOMIE MECANIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS CEREBRAL

AUTEUR : MONSIEUR SIMON AMARAL

Objectifs :
La transformation hémorragique symptomatique est la complication la plus fréquente du traitement de revascularisation de l'accident ischémique cérébral. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque de transformation hémorragique symptomatique après un traitement combiné par thrombolyse intraveineuse et thrombectomie mécanique, et son impact clinique à 6 mois.

Matériel et méthodes :
Nous avons analysé rétrospectivement les données de 176 patients qui ont bénéficié d'un traitement combiné de revascularisation à l'hôpital de Dijon. La présence d'une transformation hémorragique était évaluée par la définition ECASS-II. Des tests statistiques univariés ont été réalisés.

Résultats :
15 patients (8,5%) ont présenté une transformation hémorragique symptomatique. Les facteurs de risque retrouvés étaient : une consommation excessive d'alcool (30.1% vs 9.7%, p = .02), un traitement préalable par double anti-agrégation plaquettaire (14.3% vs 1.3%, p = .002), le score NIHSS médian (20 vs 14.5, p = .01), la présence de troubles de conscience (33.3% vs 11.4%, p = .02), une tension artérielle systolique ≥ 160mmHg (77.7% vs 36.1%, p = .01) à l'admission, la leucoaraïose (100% vs 44.7%, p = .001), l'athérome intracrânien (75% vs 49.6%, p = .02), les calcifications intracrâniennes (86.6% vs 47.7%, p = .01), le ratio médian PNN/Lymphocytes (6.1 vs 4.1, p = .02) et le ratio médian PNN/Plaquettes (.81 vs .62, p = .04).

Conclusion :
L'identification de ces facteurs de risque de transformation hémorragique symptomatique pourrait aider à une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement combiné de revascularisation de l'infarctus cérébral.

MOTS-CLES : INFARCTUS CEREBRAL, AVC ISCHEMIQUE, THROMBOLYSE, THROMBECTOMIE, REVASCULARISATION, TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE