

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 177

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en neurologie

par

Vincent L'ALLINEC

né le 24/04/1986 à La Roche sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 06/10/2017

**EFFICACITÉ ET SECURITÉ DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE CHEZ LES
PATIENTS ANTICOAGULÉS**

Président : Monsieur le Professeur Hubert-Armand DESAL

Directeur de thèse : Messieurs les Docteurs Mathieu SÉVIN et Romain
BOURCIER

Membres du jury

Président du jury : Monsieur le Professeur Hubert-Armand DESAL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mathieu SÉVIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Romain BOURCIER

Membres du jury :

Madame le Docteur Anne PASCO PAPON

Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Monsieur le Professeur Mickael MAZIGHI

Remerciements

À monsieur le Pr DESAL Hubert-Armand, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci de votre ouverture d'esprit, j'ai conscience de la chance d'intégrer votre équipe. J'espère être digne de votre confiance.

À monsieur le Dr SÉVIN Mathieu, tu as accepté de diriger cette thèse. Un grand merci pour ton aide, tes conseils, tes encouragements et ton temps. Ce fut un grand plaisir de pouvoir travailler avec toi. Amitiés.

À monsieur le Dr BOURCIER Romain, tu as accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta confiance et tes remarques. Tu m'as encouragé à suivre mon envie pour la neuroradiologie interventionnelle. Amitiés.

À madame le Dr PASCO-PAPON Anne, tu as accepté de juger cette thèse. Ton accueil et ton enseignement dès mon arrivée à Angers, m'ont touché. Je suis sûr que grâce aux futures heures à tes côtés, tu me permettras d'acquérir les gestes et réflexes de mon futur métier.

À monsieur le Pr DERKINDEREN Pascal, tu as accepté de juger cette thèse. Ton enseignement pour la neurologie m'a convaincu dès l'externat. Ce fut un plaisir d'intégrer le service de neurologie. Merci de toujours garder ta porte ouverte et pour ta bienveillance.

À monsieur Pr MAZIGHI Mickael, vous me faites l'honneur de juger cette thèse. J'ai apprécié votre disponibilité pour échanger sur mon avenir. Je suis fier de vous compter dans mon jury. Soyez assuré de mon respect.

À madame GUYOMARCH Béatrice, merci pour ta patience et ton aide précieuse à la réalisation des statistiques.

À l'ensemble des médecins et aux équipes paramédicales des services de Neurologie de Nantes, de la Roche sur Yon, de MPR neurologie ainsi qu'aux équipes de neuroradiologie de Nantes et d'Angers, merci d'avoir participé à ma formation.

Un merci plus particulier au Dr GUILLON, URBANCZYK, SÉVIN et DE GAALON pour m'avoir fait aimer la pathologie neurovasculaire. Au Pr LAPLAUD pour sa bienveillance.

À mes co-internes : Matthieu G., Gaëlle, Claire, Pauline, Alexandre, Arthur, Flora, merci pour ces bons moments. Merci tout particulier à Nathalie.

À Arthur D. et Alexandra G., je vous dois une fière chandelle.

Remerciements personnels :

Elizaveta, merci d'être à mes côtés. Ta seule présence me rend meilleur, m'apaise. Je suis fière d'être ton mari et te serai toujours reconnaissant d'avoir choisi notre amour en France.

À mes deux petits garçons, Gauthier et Léon, vous faites notre bonheur. Ne grandissez pas trop vite et profitez.

À mes parents, Jean Philippe et Annie, je vous aime. Vous m'avez toujours fait confiance et je vous en remercie. J'espère prouver par mon parcours tout l'amour que je vous porte.

Cyril et Xavier, mes frères, votre soutien est un plus. Malgré la distance, nous resterons proches, je n'en doute pas. Soyez fiers de ce que vous faites, moi je le suis.

À Madame le Dr Marie-Christine Lebrun-L'Allinec, ma marraine, je n'oublierai jamais ta présence lors des moments difficiles, merci pour ton aide.

Merci à ma famille paternelle et maternelle, Detriché, Lebrun, Raballand, Revins, nous nous voyons peu mais je pense beaucoup à vous.

À mes amis Vendéens et Nantais, merci pour votre soutien.

Florian B. pour tous ces moments depuis le collège, tu m'as prouvé ton amitié à de nombreuses reprises, tu es pour beaucoup dans ma réussite.

Clément C., notre envie un peu folle de faire médecine nous a réussi. Que d'épreuves ! Merci pour tout.

Baptiste S., tu peux être fier de ton parcours et tu resteras l'homme à trois chiffres. Merci.
Belle vie à ta famille et toi.

Au Dr HUVELIN Jacques, sans votre aide je ne serai pas médecin. Vous êtes un modèle d'humanité et de professionnalisme. Amitiés.

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché
AOD : anticoagulant oral direct
ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : anti vitamine K
HI : infarctus hémorragique
IC : infarctus cérébral
INR : international normalized ratio
IRM : imagerie par résonance magnétique
mRS : score de Rankin modifié
mTICI : modified treatment in cerebral ischemia
NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale
PH : hématome parenchymateux
rtPA : thrombolyse intra veineuse, altéplase
TH : transformation hémorragique
THr : transformation hémorragique radiologique
THs : transformation hémorragique symptomatique
TIV : thrombolyse intraveineuse
TM : thrombectomie mécanique
UNV : unité neurovasculaire

Table des matières

Introduction	1
Problématique médicale	7
Objectif de l'étude	9
Article	10
Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients.	10
Abstract	11
Introduction	12
Methods	12
<i>Study population</i>	12
<i>Mechanical thrombectomy procedure</i>	13
<i>Variables collected</i>	13
<i>Outcomes measures</i>	14
<i>Statistical analysis</i>	14
Results	15
<i>Baseline characteristics</i>	16
<i>Efficacy and outcome</i>	18
<i>Safety outcomes</i>	19
Discussion	20
Conclusion	22
Bibliography	23
Appendixes – supplementary data	27
Annexes de l'introduction	30
Bibliographie de l'introduction	33
Serment d'Hippocrate	38

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie fréquente et grave, dont le coût humain et financier devrait considérablement s'accroître dans les années à venir (1,2).

L'incidence annuelle des AVC est estimée à 150000 par an en France, avec un taux de mortalité à 1 an d'environ 25 %. Vingt pour cent des survivants gardent aux décours des séquelles neurologiques invalidantes (3,4). Leur coût annuel direct et indirect est estimé à 5 milliards € soit 3 % des dépenses de santé (5).

La prise en charge des AVC à la phase aiguë a fait l'objet de grands progrès organisationnels et thérapeutiques ces 25 dernières années. Notamment, les unités neurovasculaires (UNV) (6), structures médicales dédiées, ont montré leur bénéfice en termes de réduction du risque de mortalité et de handicap. Comparativement à une structure standard, le nombre d'AVC à prendre en charge en UNV est respectivement de 7 et de 9 pour éviter un décès ou une dépendance (7).

Le traitement par thrombolyse intraveineuse (TIV) de l'infarctus cérébral (IC), qui représente 80 à 85 % des AVC (8), a montré son efficacité en 1995 dans l'étude NINDS. L'activateur du plasminogène tissulaire recombinant (rtPA, Altéplase), administré dans les 3 heures après le début des signes chez des patients victimes d'IC entraîne une réduction significative du risque de handicap à 3 mois par comparaison au placebo (9). L'étude ECASS III a permis une extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients victimes d'IC traités entre 3 h 00 et 4h30 (10). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse des essais randomisés du rtPA (11). Précisément, le nombre de sujets à traiter par TIV pour éviter un décès ou handicap est de 4,5 (traitement dans les 90 minutes) à 14,1 (181 à 270 minutes) (12). Il existe une relation inverse entre l'efficacité et le délai d'administration de la TIV, confirmant l'expression « Time is brain » (13). Toutefois, La TIV est associée au risques d'effets indésirables graves comme la transformation hémorragique (TH) de l'IC (14). Les contre-indications à la TIV visent pour la plupart d'entre elles à éviter la survenue de ces complications hémorragiques dans des situations jugées à haut risque ; ces situations sont nombreuses, ce qui souligne l'index thérapeutique étroit de ce traitement.

Plus récemment, les traitements de recanalisation par voie intra-artérielle ont constitué une avancée majeure dans le traitement aigu des IC. Les premiers travaux sur le sujet étaient basés sur une approche pharmacologique par thrombolyse intra artérielle sélective au niveau de l'occlusion. L'étude PROACT II avait ainsi montré un bénéfice sur la recanalisation et l'évolution des patients à trois mois malgré un taux de TH significativement plus élevé (15). Les stratégies de thrombectomie mécanique (TM) de l'artère occluse ont été évaluées plus récemment. L'arrivée des dispositifs de thrombectomie de deuxième génération comme le stent SOLITAIRE ont grandement contribué à l'amélioration de l'efficacité de la TM. Ils assurent le rétablissement de la lumière artérielle après déploiement au sein du thrombus pour permettre son retrait. Ces procédés ont permis d'obtenir des taux plus importants de recanalisation et une diminution des complications du geste endovasculaire comparativement au dispositif de première génération (Stent MERCI) ou à la thrombolyse intraartérielle (16,17).

Les études IMS III, MR RESCUE et SYNTHESIS, publiées en 2013, comparant la TM, seule ou associée à la TIV, à la TIV seule, n'ont pas fait la preuve de la supériorité du traitement intra-artériel (18–20), en raison entre autres de limitations techniques et méthodologiques.

Les résultats de l'étude MR-CLEAN, publiés fin 2014, puis de 7 autres essais randomisés et contrôlés dans les mois suivants, ont mis en évidence la supériorité de la TM sur le traitement médical standard pour le traitement des patients victimes d'IC avec occlusion proximale dans les 6 heures après l'apparition des signes (21–28).

Le groupe HERMES a réalisé une méta analyse des 5 premières études montrant que le fait de bénéficier d'une thrombectomie associée à une TIV permettait la réduction d'un point de mRS tous les 2,6 patients (29) comparativement à une TIV seule.

Vidale et al ont publié en mars 2017 une méta analyse de ces 8 essais, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la TM associée au traitement médical. Le taux d'évolution clinique favorable (score de Rankin modifié ≤ 2 , tableau 1 en annexe) est de 47,5 % pour la TM associée au traitement médical contre 31,6 % pour le traitement médical seul. Ainsi pour 100 patients traités, 16 patients en plus ont une évolution favorable lorsqu'ils bénéficient du double traitement (30).

Le risque de TH de l'IC constitue une importante problématique dans les décisions de traitement de recanalisation des IC. Il s'agit d'une complication des infarctus cérébraux qui peut survenir spontanément dans l'histoire naturelle de la maladie, mais dont le risque et la sévérité peuvent être fortement accrus par les traitements de phase aiguë.

La TH se définit comme l'apparition d'un saignement au sein de la zone cérébrale infarctée. En pratique clinique, le diagnostic de TH requiert donc la réalisation d'une imagerie cérébrale. La fréquence de la TH spontanée est estimée à 8,5 %. Les facteurs de risque comprennent les infarctus cérébraux étendus, l'effet de masse, la présence d'une hypodensité précoce au scanner, un âge supérieur à 70 ans et la prise d'un antiagrégant ou anticoagulant (31).

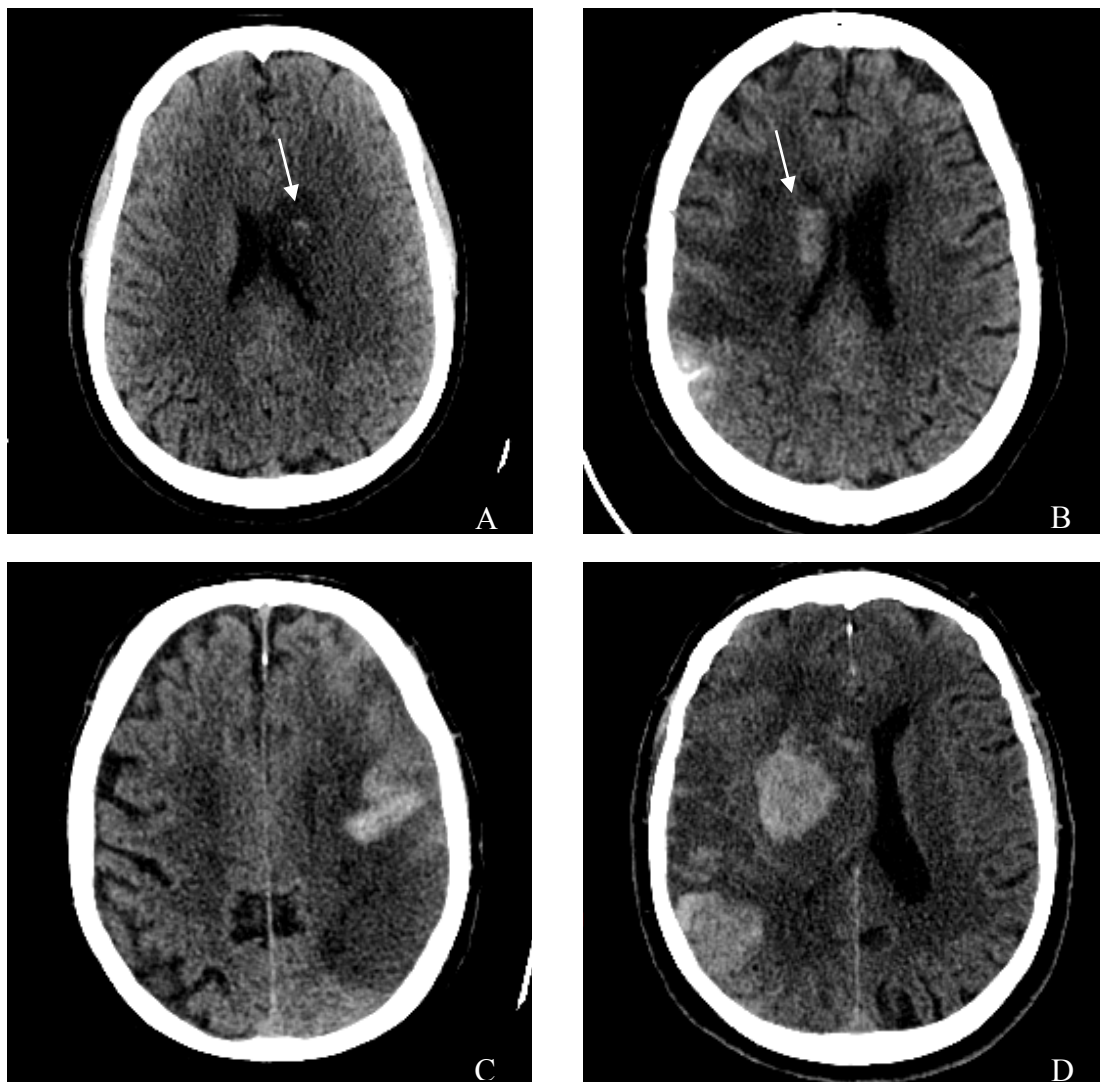


Figure 1 : Classification radiologique des transformations hémorragiques.

A : infarctus hémorragique de type 1 (HI-1), B : infarctus hémorragique de type 2 (HI-2), C : hématome intra parenchymateux de type 1 (PH-1), D : hématome intra parenchymateux de type 2 (PH-2)

Les transformations hémorragiques ont d’abord une classification radiologique. Elle se base uniquement sur les données d’imagerie ; la plus couramment utilisée distingue les infarctus hémorragiques (HI) des hématomes parenchymateux (PH) (32) (figure 1):

- HI-1 : minimes pétéchies en périphérie de la zone infarctue
- HI-2 : pétéchies confluentes, au sein de la zone infarctue, sans effet de masse
- PH-1 : hématome intra parenchymateux, possible effet de masse modéré, <30 % de la zone infarctue
- PH-2 : hématome intra parenchymateux, avec effet de masse significatif, >30 % de la zone infarctue

Des classifications clinico-radiologiques de TH se sont développées lors des essais thérapeutiques de la fibrinolyse des IC. Elles introduisent le concept de transformation hémorragique symptomatique (THs), qui se caractérise par une dégradation neurologique en plus de la seule présence d’un saignement visible en imagerie au sein de l’IC.

Sur la base de ce concept général, les quatre classifications les plus utilisées des THs ont défini des critères radiologiques et cliniques différents pour porter ce diagnostic (tableau 1).

Tableau 1 : Classification des transformations hémorragiques symptomatiques			
	Aggravation neurologique clinique	Critère radiologique	Délai après le début de prise en charge
NINDS (9)	NIHSS $\geq$ 1 ou décès	Hémorragie cérébrale	7 jours
ECASS II (31)	NIHSS $\geq$ 4 ou décès	Hémorragie cérébrale	7 jours
ECASS III (8)	NIHSS $\geq$ 4 ou décès	Hémorragie cérébrale	Entre 22 et 36 heures post-thrombolyse
SITS MOST (32)	NIHSS $\geq$ 4 ou décès	PH-2	Entre 22 et 36 heures post-thrombolyse

Les critères plus ou moins restrictifs de ces différentes classifications (les critères NINDS étant les plus larges et les critères SITS-MOST les plus restrictifs) peuvent faire varier considérablement le taux de THs au sein d’un même groupe de patients, et rendre délicates les comparaisons entre différentes études.

La TH est systématiquement recherchée à 24 h de l'administration d'une TIV et/ou d'une TM, le plus souvent par un scanner sans injection mais aussi en IRM (T2*, SWI). Une aggravation clinique significative, comme une augmentation de 4 points du score NIHSS (tableau 3 en annexe), doit la faire rechercher même au-delà des 24 heures.

Une méta-analyse récente a étudié 62264 IC provenant de 55 études et trouvé un taux allant de 4,1% de THs après TIV (hémorragie parenchymateuse avec aggravation neurologique significative (NIHSS ≥ 4)) jusqu'à 12,2 % (toute hémorragie parenchymateuse avec ou sans aggravation neurologique) (35). Cette étude a également permis d'identifier les paramètres cliniques, thérapeutiques et d'imageries associés à un surrisque de THs (tableau 2).

Tableau 2 : Facteurs de risques indépendants de transformation hémorragique après TIV (35)		
Variable	OR (95% IC)	Valeur de p
Age (variable continue)	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Age (bas ou élevé)	1,78 (1,17-2,71)	0,007
Insuffisance rénale	2,79 (1,17-2,71)	0,02
Insuffisance cardiaque	1,96 (1,30-2,94)	0,001
Fibrillation atriale	1,86 (1,50-2,31)	<0,001
Diabète	1,54 (1,18-2,02)	0,002
Infarctus du myocarde	1,54 (1,08-2,20)	0,02
Antécédent d'HTA	1,50 (1,18-1,89)	0,001
Antiagrégant	2,08 (1,46-2,97)	<0,001
Anticoagulant	2,46 (0,92-6,59)	0,07
Statine	1,72 ((1,14-2,61)	0,01
Hyperglycémie	1,10 (1,05-1,14)	0,001
NIHSS élevé	1,55 (1,11-2,16)	0,01
Score ASPECTS	3,46 (1,92-3,66)	<0,001
Ischémie visible	2,39 (1,59-3,58)	<0,001
Leucoaraïose	2,45 (1,64-3,66)	<0,001

Sans constituer des contre-indications absolues à la TIV, ces facteurs de risque permettent d'affiner le rapport bénéfice-risque du traitement à l'échelle individuelle.

L'anticoagulation préexistante est associée à une tendance au surrisque de transformation hémorragique sans atteindre le seuil de significativité.

Plus récemment, un taux de 9,6 % de THr et de 2,6 % de THs (ECASS II) ont été retrouvés après une TIV chez 904 patients (36).

Du fait du développement plus récent et de la moindre diffusion des traitements endovasculaires de l'IC à ce jour, nous disposons d'un moindre recul concernant le risque de TH après TM. Le caractère purement mécanique de la procédure et l'absence d'utilisation d'agent pharmacologique modifiant l'hémostase (ou à de faibles doses in situ) confère un profil de sécurité théoriquement favorable de la TM vis-à-vis du risque de TH. Quelques travaux récents apportent toutefois des données préliminaires sur ce point.

Une étude rétrospective comprenant 1122 patients, publiée en 2015, avait pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de transformation hémorragique après TM (associée dans 6 % des cas à une TIV) de la circulation antérieure. Le taux de THr était de 32,5 % (24 % de HI et 8,5 % de PH). Un diabète, un délai important entre l'apparition des symptômes et la ponction artérielle, l'utilisation du stent MERCI étaient des facteurs de risque d'HI. La fibrillation atriale et l'utilisation de rtPA en intra artériel étaient quant à elles des facteurs de risque indépendants de la survenue de PH (37).

Dans une seconde étude, portant sur une cohorte de 299 patients, dont 65,2 % avec une approche de « bridging » (association d'une TIV et d'un TM), le taux de TH était de 33,4 % (29,1 % d'HI et 4,3 % de PH). L'âge élevé, la thrombolyse et un score modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI, tableau 2 en annexe) à 3 étaient associés à une réduction du risque d'HI, alors qu'un score NIHSS élevé à l'admission, et une hyperglycémie augmentaient celui-ci. Le délai entre le début des symptômes et de l'angiographie, un score Alberta Stroke Program Early CT (ASPECTS) bas et les IC du réveil étaient des facteurs prédictifs de PH (38).

De plus, ces deux études montraient que l'apparition d'une transformation hémorragique même asymptomatique était associée à une surmortalité à 3 mois, ce qui indique que la TH après TM est un évènement fréquent et cliniquement significatif.

Problématique médicale

La récente preuve de l'efficacité de la thrombectomie mécanique associée la TIV a modifié la prise en charge des IC pour la majorité de la population. Outre son bénéfice clairement démontré pour la recanalisation des occlusions des gros troncs artériels, un des intérêts de la TM est que son utilisation est possible chez des sujets pour lesquels la TIV est contre-indiquée en raison d'un risque hémorragique trop élevé (par exemple lors d'un IC survenant après une chirurgie ou une hémorragie digestive récentes).

Dans ce cadre des contre-indications à la TIV, les patients présentant un IC alors qu'ils sont traités par anticoagulants constituent une population cible de choix pour le traitement par TM. Aux Etats Unis, la TIV n'est autorisée sous traitement par antagonistes de la vitamine K (AVK) que si l'International Normalized Ratio (INR) est inférieur ou égal à 1,7 (1). La TIV sous AVK est contre-indiquée en Europe quel que soit l'INR (2). Les traitements par anticoagulants oraux directs (AOD), dont l'utilisation augmente régulièrement constituent à ce jour une contre-indication à la TIV, même si les antagonistes spécifiques des AOD en cours de développement pourraient modifier ces recommandations.

Toutefois, le risque théorique d'un surcroît de TH chez les patients anticoagulés traités par TM est réel. Lors de l'IC, l'occlusion vasculaire entraîne une défaillance énergétique dans le territoire ischémié. S'y associent des phénomènes pro inflammatoires, un stress oxydatif et la dégradation de la matrice extracellulaire. Or, lors de la reperfusion (pharmacologique ou mécanique), la reprise du flux sanguin va majorer l'inflammation (par apport de leucocytes), augmenter le stress oxydatif (par apport d'oxygène) et favoriser le risque de transformation hémorragique par fragilisation de la paroi vasculaire et du tissu cérébral (39). La prise d'anticoagulant, inhibant l'hémostase physiologique, pourrait donc théoriquement favoriser les TH y compris après TM (40).

Les grands essais randomisés de la TM ont très peu étudié les patients anticoagulés, et par conséquent les conclusions générales de ces essais devraient être retenues avec précautions concernant ce sous-groupe. La prise d'un traitement anticoagulant au moment de l'IC était en effet un critère d'exclusion prédéfini de l'étude pour 4 d'entre elles (SWITF, THERAPY,

THRACE et ESCAPE). Le traitement anticoagulant n'était pas un critère d'exclusion pour les 4 autres études (MRCLEAN, REVASCAT, EXTEND-IA, PISTE), toutefois seuls 2,8 à 19 % des patients inclus dans ces études recevaient effectivement une anticoagulation. Au total, 4,7% des patients inclus dans ces 8 études (88/1872) prenaient un traitement anticoagulant au moment de la survenue de l'IC.

De rares études observationnelles ont étudié plus spécifiquement le devenir des patients anticoagulés traités par TM. Cependant ces études concernaient souvent des périodes plus anciennes, avec utilisation de dispositifs de TM de première génération. De plus, elles portaient sur des populations hétérogènes, et présentaient des limitations méthodologiques comme l'absence de groupe de référence. Ceci limite donc également leur interprétation (Appendixes: tableau 4 et 5).

L'évolution de ces patients et le risque de transformation hémorragique sont donc mal connus. Cela peut entraîner deux phénomènes. Tout d'abord, l'absence de traitement par peur de favoriser une transformation hémorragique. Puis, au contraire, un traitement par excès faisant prendre un risque au patient.

L'incidence des cardiopathies emboligènes, notamment de la fibrillation auriculaire, augmente avec l'âge, et le vieillissement de la population devrait entraîner une augmentation de ces affections dans l'ensemble de la population. Par conséquent la problématique d'un IC sous anticoagulant devrait devenir de plus en plus fréquente dans l'avenir (41).

Objectif de l'étude

Notre objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral chez les patients sous anticoagulants. Nous analyserons à cet effet les patients inclus dans deux registres de TM, NTF (Neuro Thrombectomie France) et celui du CHU de Nantes.

Nous étudierons l'évolution des patients à trois mois avec un critère d'évolution fonctionnelle (score de Rankin modifié), le taux de décès, ainsi que le taux de transformation hémorragique qu'elle soit radiologique ou symptomatique.

Article

Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients.

V. L'Allinec¹⁻², MD; M. Sevin-Allouet¹, MD; N. Testard¹, MD; B. Guyomarch³, MS; B. Guillon¹, MD; H. Desal², MD, PhD; R. Bourcier², MD and NTF investigators

¹From the Neurology Department, University of Nantes Hospital

² From the Radiology Department, University of Nantes Hospital

³ From Institut du Thorax, Cardiology Unit, University of Nantes Hospital

Abstract

Background: Anticoagulated patients (APs) are excluded from the acute ischemic stroke management with alteplase (IV-rtPA) in Europe however these could benefit from mechanical thrombectomy (MT). Data about MT in such patients are scarce. The aim of this study is to analyse the safety and the efficacy of MT in APs in a French multicenter registry.

Methods: We analysed 2 prospective registries from 3 groups: APs, direct MT with no anticoagulated patients (NAPs) and combined therapy (IVTMT, MT and IV-rtPA). Univariate and multivariate logistic regression were used to, treatment efficacy with modified Rankin Scale (mRS) ≤ 2 and safety (radiologic intracranial hemorrhage [rICH], symptomatic intracranial hemorrhage [sICH] and rate of death at 3 months) between groups.

Results: 333 patients were included with 44 (12%) APs, 105 (31%) NAPs and 188 (57%) in IVTMT group. Univariate analysis showed that APs were older ($p < 0.001$), had more atrial fibrillation ($p < 0.001$), higher ASPECTS ($p < 0.006$ and $p < 0.002$) and higher rate of death at 3 months ($p < 0.05$ and $p < 0.003$) respectively compared to NAPs and IVT groups. Moreover, compared to IVT group only, APs had more history of stroke ($p = 0.01$), decrease time from onset to groin puncture ($p = 0.03$) and lower rate of mRS ≤ 2 at 3 months ($p = 0.01$). Multivariate analysis showed that APs had lower risk of rICH (OR=2.77-CI:1.01-7.61, $p = 0.05$) but higher risk of death at 3 months (OR=0.26-CI:0.09-0.76, $p = 0.01$) compared to IVTMT group but no differences with NAPs.

Conclusions: Regarding intracranial bleeding and functional outcome, MT in APs seems as safe and efficient as MT in NAPs patients. However, higher risk of death at 3 months seems to occur in this APs compared to IVTMT group. Larger studies are needed to confirm our findings given our limited sample size.

Key words: stroke, mechanical thrombectomy, anticoagulant, safety

Introduction

For many years, intravenous thrombolysis (IVT) with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) administered within 4.5 hours after symptom onset has been the only reperfusion therapy with proven efficacy in patients with acute ischemic stroke (AIS) (1,2). Because of a higher risk of intracranial haemorrhage, one of the main contraindication of this therapy is a previous effective anticoagulation treatment (3) with heparin, Vitamin K Antagonists (VKA), or non VKA antagonist oral anticoagulants (NOACs) (an International Normalized Ratio (INR) below 1.7 in patients under VKA is allowed in the United States (4)).

Recently, eight high quality randomized controlled trials (RCT) have proved the efficacy and safety of mechanical thrombectomy (MT) in AIS patients with large vessel occlusion (5–12). Because it does not require the use of pharmacological agents that alters haemostasis, MT gives an opportunity to offer an effective treatment in subjects treated with anticoagulation therapy suffering AIS.

However, data about MT in anticoagulated patients (APs) are scarce. Indeed, these patients were excluded, or under-represented in randomised studies, with only 88/1872 (4,7%) anticoagulated patients in the 8 abovementioned RCT.

Thus, we aim to investigate the efficacy and safety of MT in APs and to compare with MT in no anticoagulated patients (NAPs) and combined therapies (IVTMT, IVT + MT) in two prospective registries.

Methods

Study population

We merged data from two prospective registries that included AIS patients treated with MT: Neuro Thrombectomy France (NTF) and Nantes University Hospital Thrombectomy registry. NTF is a French multicenter registry which included 229 patients between May 2013 and September 2014 in 18 centers; Nantes University Hospital Thrombectomy registry included 138 patients between January 2014 and February 2016.

In both registries, stroke with occlusion of a large vessel was confirmed by vascular imaging (CTA or MRI). Clinical, imaging, and biological data at baseline, 24 hours and 3 months post-stroke were prospectively collected in all patients.

All patients had a systematic brain imaging within 24h post-treatment; additional imaging could be performed at any time in case of neurological deterioration. For the purpose of the study, we included all patients aged over 18, without significant disability at the time of the stroke (defined by a modified Rankin Scale (mRS) score >2) (13).

Three groups were analysed and compared: direct MT in APs, direct MT in NAPs and combined recanalisation therapy (IVTMT, IV-rtPA + MT).

APs were treated with therapeutic doses of heparin, VKA or NOACs at the time of the stroke. Anticoagulation status was validated by both medical history of anticoagulant treatment, and/or a consistent haemostasis (INR >1.2 , PTT >1.2). APs were treated by MT alone; APs treated with IVT in association with MT were excluded.

NAPs had a contraindication to IVT for other reasons than an active anticoagulation, such as recent bleeding, delay from onset, recent trauma or surgery, and thus had MT alone.

IVTMT group received standard treatment with rtPA in combination with MT.

Mechanical thrombectomy procedure

MT was performed by experienced neurointerventionist. MT performed with first generation device (as stent MERCI) were excluded. The use of intra-arterial thrombolysis (IAT, only alteplase), acute carotid stenting or per procedural antithrombotic therapy (aspirin, clopidogrel or anti GP IIb/IIIa) was recorded.

Variables collected

Baseline characteristics such as age, sex, cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, smoking, dyslipidaemia), medical history (prior ischemic stroke, coronary arterial disease, chronic limb ischemia and atrial fibrillation), use of antiplatelet or anticoagulant therapy at the time of the stroke, stroke severity assessed by the National

Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score before IVT/MT (14), arterial systolic and diastolic pressure and the TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) etiological classification of ischemic stroke (15), Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (16), occlusion site (divided in 4 groups: internal carotid artery (ICA), middle cerebral artery (MCA), basilar or vertebral artery (BA) and tandem occlusion), as well as times between symptom onset to IVT, symptom onset to groin puncture, symptom onset to revascularisation were recorded.

Laboratory measures analysed from blood samples taken before any therapy (IVT and MT) included platelet count, creatinine, glycaemia, international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT). Creatinine clearance was calculated with the modification of diet in renal disease (MDRD) (17) equation.

Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction score (mTICI) at the end of the procedure (18,19), antithrombotic treatment and stenting during procedure were also recorded.

Outcomes measures

Efficacy of MT was evaluated by functional outcome measure at 3 months with the modified Rankin Scale (mRS). A favourable functional outcome was defined as a mRS score of lower than 2 at 3 months and an unfavourable outcome as a score of 3 or higher.

Safety of MT was evaluated by rate of haemorrhagic transformation (HT) on post-treatment imaging and mortality at 3 months. We used both the radiological classification of ICH (rICH) (20) and the NINDS criteria of symptomatic ICH (sICH) (defined by any new ICH on follow-up imaging with any clinical deterioration within the first 7 days) (1).

Statistical analysis

Continuous data were presented as mean ($\pm$ standard deviation) or median (interquartile range, IQR) based on the distribution. Categorical variables were presented as counts (proportions). The Mann–Whitney-U test and Kruskal Wallis tests were performed to test for statistical differences in continuous parameters between two groups or three groups. The χ^2 or the Fisher exact test (based on expected frequency) were used to compare categorical variables between groups. A Bonferroni correction were used for multiple comparisons.

Bonferroni method was used to post-hoc tests. We adjust p-value level at 2,5% for two hypotheses tested. Outcomes variables at 3 months are modified Rankin scale scores (0-2 versus 3-6), mortality, any ICH and sICH (NINDS criteria). Univariate and multivariate logistic regression models were used to study predictive factors of outcomes. From univariate analysis, we selected variables with p-value <0.25 (statistical criterion) and looked at multicollinearity between variables. A 2,5% and 5% level of significance were used. The following data analysis software was used: SPSS version 19 and SAS version 9.4.

This study was approved by the institutional review board of Nantes University Hospital (n°RC17_0274) and by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n° 2017-028).

Results

Among the 367 patients included in NTF and Nantes University Hospital MT Registries, 333 patients fulfilled the inclusion criteria for the study (figure 1). Forty patients were classified in APs group (12% of the whole cohort), 105 in NAPs group (31%) and 188 in IVTMT group (57%).

In the overall population, mean age was 64 years ($SD \pm 15$), and sex ratio (male/female) was 1.36. Prior hypertension and atrial fibrillation were present in 178 (53%) and 80 patients (24%), respectively. Mean NIHSS score on admission was 16 ($SD \pm 6$), and mean ASPECT score was 7 ($SD \pm 1$). The median time from stroke onset to groin puncture was 235 minutes (IQR: 182-300) and the rate of recanalisation with a mTICI $\geq 2B$ was 78%. There were no differences between groups in use of anti-platelets (aspirin, clopidogrel and ticagrelor) before AIS. Anti-platelets were used in 3 APs (1%), 9 NAPs (9%) and 42 IVTMT (12.6%).

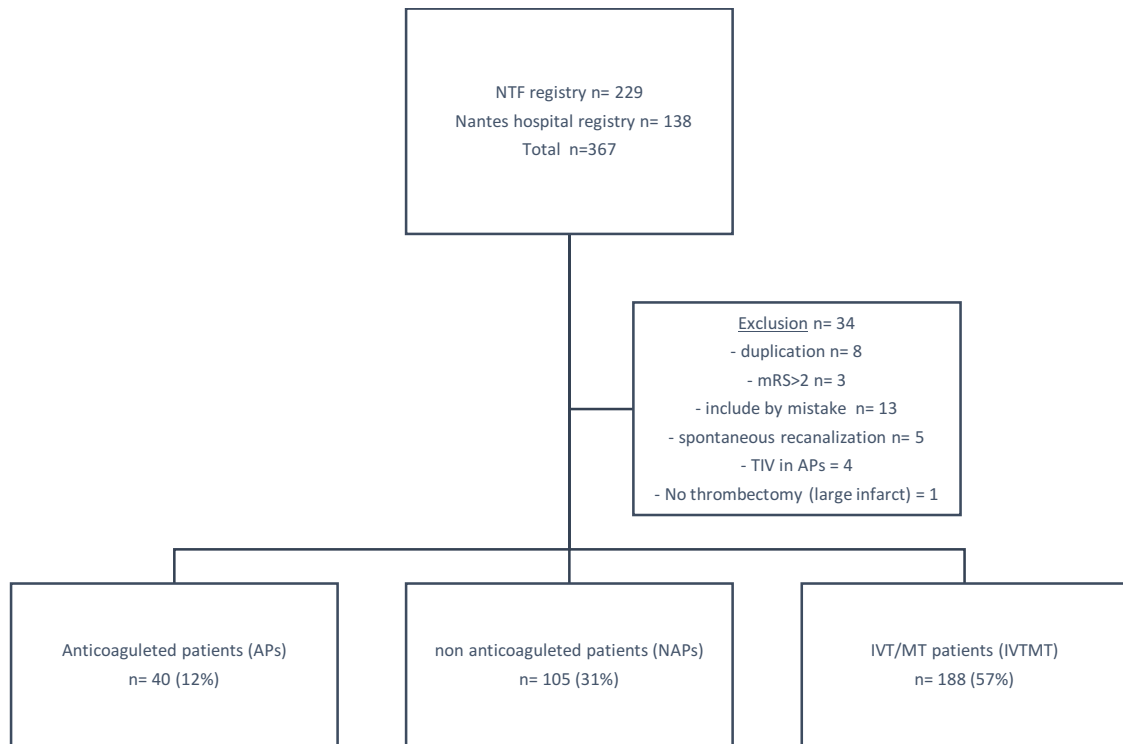


Figure 1. Flow chart of combined registries

Anticoagulation therapies in APs group were VKA in 30 patients (75%, mean INR=1.95 ± 0.084), heparin in 6 (15%, mean TCA=2.15 ± 0.88) and NOACs in 4 (10%).

Baseline characteristics

Baseline characteristics were similar between groups except for age which was higher in APs (APs: 75 years ± 13; NAPs: 64 years ± 14; IVTMT: 61 years ± 15; $p < 0.001$); atrial fibrillation rate (APs, $n=30/40$, 75%; NAPs, $n=22/105$, 21%; IVTMT, $n=27/188$, 15%; $p < 0.001$) and ASPECT score were also higher in APs group (APs: 8 ± 1; NAPs: 7 ± 1, $p=0.006$; IVTMT: 7 ± 1, $p=0.002$) (table 1).

Lower PT (APs: 45% ± 17; NAPs: 94% ± 12; IVTMT: 96% ± 12; $p < 0.001$) were found in anticoagulated patients. According to TOAST classification, the distribution of etiologies was significantly different between groups ($p < 0.001$), with a higher rate of cardioembolic stroke in APs (31/40, 82%) (table 2).

Table 1. Baseline characteristics and outcomes, overall (n= 333)

	APs (n=40)	NAPs (n=105)	P-value	IVTMT (n=188)	P-value
Age, years, mean (SD)	75 (13)	64 (14)	<0.001	61 (15)	<0.001
Female sex, n (%)	19 (48)	47 (45)	0.77	75 (40)	0.38
Risk factors and medical history					
Diabetes mellitus, n (%)	7 (18)	12 (11)	0.33	23 (12)	0.37
Hypertension, n (%)	21 (53)	66 (63)	0.26	89 (47)	0.55
Smoking, n (%)	6 (15)	31 (30)	0.07	55 (29)	0.06
Dyslipidaemia, n (%)	17 (43)	32 (30)	0.17	64 (34)	0.31
Stroke, n (%)	8 (20)	15 (14)	0.41	13 (7)	0.01
Coronary arterial disease, n (%)	6 (13)	17 (16)	0.58	24 (13)	0.95
Chronic lower limb ischemia, n (%)	2 (55)	4 (4)	0.67	3 (2)	0.21
Atrial fibrillation, n (%)	30 (75)	22 (21)	<0.001	27 (15)	<0.001
Stroke characteristics					
NIHSS, mean (SD)	17 (6)	16 (6)	0.38	16 (6)	0.29
ASPECTS score, mean (SD)	8 (1)	7 (1)	0.006	7 (1)	0.002
Arterial systolic pressure, mean (SD)	150 (27)	151 (28)	0.75	142 (25)	0.08
Arterial diastolic pressure, mean (SD)	80 (22)	80 (17)	0.83	76 (15)	0.28
Occlusion site, n (%)					
ICA, n (%)	10 (25)	24 (23)	0.04	44 (24)	0.32
MCA, n (%)	27 (68)	51 (48)		105 (56)	
V4-BA, n (%)	1 (3)	18 (17)		11 (6)	
Tandem, n (%)	2 (5)	11 (11)		27 (14)	
Biological					
Platelets, G/L, median (SD)	214 (72)	233 (69)	0.14	224 (71)	0.21
PT mean (SD)	45 (17)	94 (12)	<0.001	96 (12)	<0.001
Glucose, g/L, median (SD)	1,24 (0,29)	1,21 (0,31)	0.71	1,20 (0,39)	0.53
Stroke management					
Onset to IVT, minutes (IQR)	-	-		150 (125-180)	
Onset to groin puncture, minutes (IQR)	209 (150-295)	231 (175-300)	0.23	240 (198-300)	0.03
Onset to revascularisation, minutes (IQR)	270 (223-326)	314 (230-355)	0.18	295 (245-355)	0.18
mTICI 2B/3, n (%)	30 (75)	79 (75)	0.90	151 (80)	0.59
Procedural treatment, n (%)	3 (7)	13 (12)	0.30	19 (10)	0.73
Intra-arterial thrombolysis, n (%)	2 (5)	4 (4)	0.53	0 (0)	0.03
Intracranial haemorrhage, n (%)					
riCH	9 (23)	25 (25)	0.30	65 (35)	0.60
HI-1	2 (5)	0 (0)	0.30	4 (2)	0.60
HI-2	2 (5)	6 (6)		12 (6)	
PH-1	4 (10)	9 (9)		34 (18)	
PH-2	1 (3)	7 (7)		9 (5)	
SAH	0 (0)	3 (3)		5 (3)	
other	0 (0)	0 (0)		1 (1)	
sICH (NINDS)	3 (7,5)	7 (6,7)	0.54	14 (7,4)	0.36
Outcomes (n=313)	APs, n=38	NAPs, n=102		IVTMT, n=173	
mRS score 0-2 at 90 days, %	14 (37)	52 (51)	0.14	102 (59)	0.01
Death at 90 days, %	10 (26)	13 (13)	0.05	14 (8)	0.003

APs indicates anticoagulated patients; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; HI, hemorrhagic infarct; ICA, internal carotid artery; IQR, Interquartile range; IVT, intravenous therapy; IVTMT, combined therapy; MCA, middle cerebral artery; mTICI, modified treatment in cerebral ischemia; mRS, modified Rankin scale; NAPs, no anticoagulated patients; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; PH, parenchymal hematoma; PT, prothrombin time; SAH, Subarachnoid Hemorrhage; SD, standard deviation; V4-BA, vertebral artery 4-Basilar artery.

Moreover, compared to IVTMT group only, APs had more history of stroke (APs, n=8/40, 20%; IVTMT, n=15/188, 7%; p=0.01), shorter time from onset to groin puncture (APs: 209 minutes $\pm$ 90; IVTMT: 240 minutes $\pm$ 83; p=0.03) and higher use of IAT (APs, n=2/40; IVTMT, n=0; p=0.03). Last, occlusion site was different between APs and NAPs group (p=0.04) (table 1).

Table 2. Aetiology classification

	APs (n=40)	NAPs (n=105)	P-value	IVTMT (n=188)	P-value
Atherosclerosis, n (%)	4 (10)	22 (23)	0.001	55 (31)	<0.001
Cardio embolic, n (%)	31 (82)	40 (41)		62 (34)	
Lacunar, n (%)	0	0		0	
Dissection, n (%)	0	11 (11)		16 (9)	
Others, n (%)	3 (8)	24 (25)		47 (26)	

APs indicates anticoagulated patients; NAPs, no anticoagulated patients; IVTMT, combined therapy.

Efficacy and outcome

mRS at 3 months was available in 313 of 330 patients (94%). A mRS ≤ 2 was found in 37% (14/40) of APs, 51% (52/105) of NAPs, and 59% (102/188) of IVTMT (figure 2). Compared with IVTMT group, patients in APs group had significantly lower rates of favourable 3 months outcome (p=0.01) in univariate analysis (table 1).

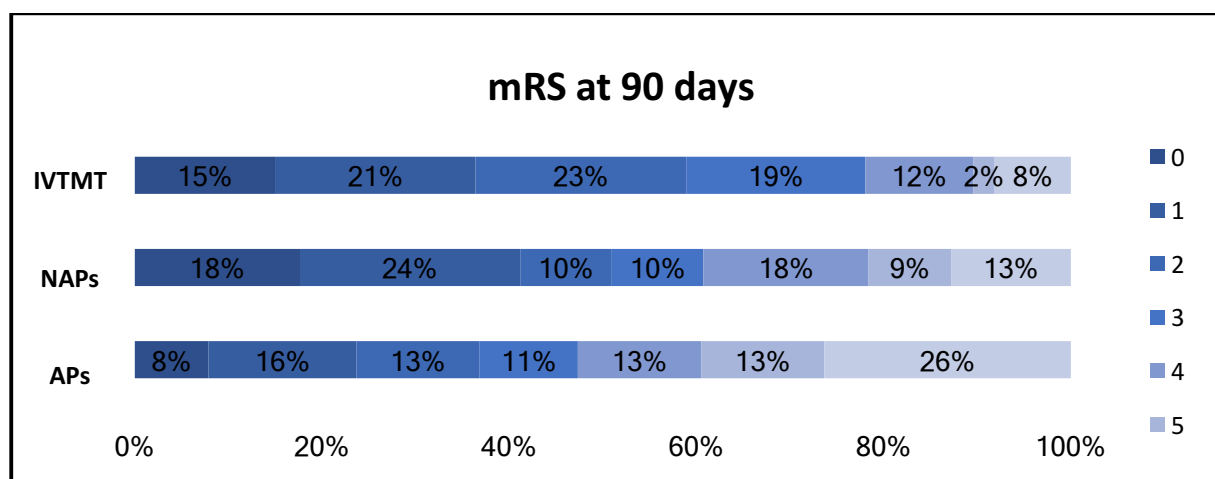


Figure 2: distribution of modified Rankin Scale (mRS) score at 3 months by groups. APs indicates anticoagulated patients; NAPs, no anticoagulated patients; IVTMT, combined therapy.

Multivariate analysis did not show significant differences between the 3 groups (table 3). However, there was a trend towards a lower risk of poor clinical outcome in the IVT group compared to the APs (OR: 0.29, 95% CI 0.10-0.87, p=0.07).

Age higher than 80 years (p=0.05), rICH (p<0.001), lower ASPECT score (p=0.05) and NIHSS ≥ 16 were independent risk factors of unfavourable functional outcome (supplementary data, appendix 1)

Safety outcomes

Radiological intracranial haemorrhage (rICH) rate overall was 29%, and symptomatic intracranial haemorrhage (sICH-NINDS) 7%. There was no significant difference between groups in univariate analysis for the rate of rICH or sICH (table 1).

Multivariate analysis showed that APs had a lower risk of rICH compared to IVTMT (OR: 2.77, 95% CI 1.01-7.61, p=0.05), and a similar risk compared to NAPs. No difference between groups was found for the risk of sICH (table 3).

Table 3. Summary: efficacy and safety of MT in APs, multivariate analysis								
	APs		NAPs			IVTMT		
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	P-value	OR	95 % CI	P-value
mRS 3-6 at 3 months	1	-	0.43	0.14-1.32	0.07	0.29	0.10-0.87	0.07
Death at 3 months	1	-	0.35	0.11-1.13	0.08	0.26	0.09-0.76	0.05
rICH	1	-	1.47	0.49-4.34	0.48	2.77	1.01-7.61	0.05
sICH (NINDS)	1	-	0.94	0.11-8.17	0.77	0.59	0.09-3.97	0.77

APs indicates anticoagulated patients; CI, Confidence interval; IVTMT, combined therapy; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin Scale; MT, mechanical thrombectomy; NAPs, no anticoagulated patients; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; OR: odd ratio; rICH, radiological Intracranial haemorrhage; sICH, symptomatic Intracranial haemorrhage.

Absence of per procedural therapy was an independent risk factor for rICH (p=0.03). Higher creatinine clearance (p=0.008) and MCA occlusion compared to other arterial occlusion sites (p=0.004) remained independently associated with a lower risk of sICH after multivariate analysis (supplementary data, Appendix 2).

Regarding mortality, univariate analysis presented in table 1 showed a higher risk of death at 3 months in APs (n=10/38, 26%) compared to NAPs (n=13/102, 13%, p=0.05) and IVTMT (n=14/173, 8%, p=0.003) groups. Multivariate analysis confirmed a higher risk of death at 3 months in APs compared to IVTMT (OR: 0.26, 95% CI 0.09-0.76, p=0.05), and no significant difference between APs and NAPs.

37 patients were died within the 3 months post-stroke in our study, 28 of them (76%) died within the first month, and 20 (54%) by a neurologic cause. In the AP group, 10 patients were dead at 3 months: 7 patients (70%) were dead in the first months and 6 (60%) by a neurologic cause.

Prior hypertension (p=0.04) was an independent risk factors for death at 90 days (supplementary data, appendix 3).

Discussion

The main finding of our work is that MT in APs seems as safe and efficient as MT in NAPs. Recent studies that have questioned the results of MT in APs found similar results (21,22). Of note, one can expect that recanalisation of a large occlusion vessel in APs is at higher risk of HT (23), but we found no difference in terms of rICH between APs (23%) and NAPs (25%). Regarding the risk of bleeding (rICH or sICH) in this context, others studies also found no difference between APs and NAPs patients (24,25).

In our study, the rates of good clinical outcome (37%) and death at 3 month (26%) in APs were similar to the most comparable study from Rebello et al. (22). Interestingly, we show here for the first time a higher risk of death at 3 months in APs compared to IVTMT group (p=0.05). This finding cannot be explained by rICH or sICH because we found a lower risk of rICH (p=0.05) and similar risk of sICH in APs compared to IVTMT (p=0.77).

However, rates of poor clinical outcome and death in our IVTMT control group (respectively 41% and 8%) were lower than those in the IVTMT group of Rebello et al. (respectively 67% and 22%), that can explain our finding about death at 3 months.

Compared to IVTMT group only, APs had a decrease time from onset to groin puncture ($p=0.03$). This is in agreement with the study by Weber et al. who also found a 36 min delay from imaging to groin puncture due to prior use of IVT before MT compared to MT alone (26).

However, we also found a trend toward a higher rate of good clinical outcome ($mRS \leq 2$ at 3 months) in the IVTMT group (59%) compared to the APs (37%) ($p=0.07$). Whether treatment with IVT prior to MT is needed for the patient with large vessel occlusion, is still a matter of debate (26,27). Large randomized control studies will soon begin in order to give more insight into this question.

To explain the worse clinical outcomes in APs compared to IVTMT patients, we hypothesize that APs may have more post-stroke cardiovascular complications and death such as myocardial infarction, cardioembolism, and pulmonary oedema, because of higher age and cardiac comorbidities.

In our study, we gathered APs with data from large multicentric prospective and consecutive registries. Contrary to previous work analysing MT in APs, our APs haven't been treated by any IVT (21,25,28–32) (appendixes 4 and 5). Also, contrary to previous studies (33), our patients were treated by MT device from second generation only. Considering the difference in terms of bleeding risk, recanalisation results and by consequence in terms of clinical outcome (34), these allow more accurate comparison between groups.

Some limitations should be noted in our analysis. We used data from observational registries, rather than randomized studies. However, a RCT of MT in APs should be difficult (and maybe impossible) to build because of ethical considerations regarding the constitution of a control group. As a result of this study design, there were some imbalances in baseline characteristics: as expected, APs were older, had more previous strokes, more atrial fibrillation, lower PT level, and higher rates of cardioembolic stroke. These differences are inherent to this type of studies, because these characteristics are correlated, and anticoagulation is the recommended treatment to prevent ischemic stroke in AF (35,36). ASPECT score was higher in APs group. This might be explained by a higher rate of CT as initial imaging modality in APs group (APs: $n=16/40$, 44%; NAPs: $n=27/105$, 32%; IVTMT: $36/188$, 16%; $p=0.006$). Indeed, compared to MRI, ASPECTS is probably overrated by CT

(37). Then, APs were treated with different anticoagulation therapies (VKA 75 %, heparin 15 %, novel oral anticoagulants 10 %). Last, there was no core lab for ASPECTS, mTICI, rICH or sICH evaluations and these were self-adjudicated.

Conclusion

MT in APs seems as safe and efficient as in NAPs patients, and as efficient as in IVTMT patients. Hence, MT must be considered to treat APs with AIS and large vessel occlusion. However, higher risk of death at 3 months seems to occur in APs compared to IVTMT patients, probably due to poorer baseline condition. MT in APs should require careful patient selection and specific post-procedural management in order to prevent unfavourable outcome. Larger prospective studies are needed to confirm our findings.

Bibliography

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 14 1995;333(24):1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 25 sept 2008;359(13):1317-29.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2008;25(5):457-507.
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* mars 2013;44(3):870-947.
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.* 1 janv 2015;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.* 11 juin 2015;372(24):2285-95.
7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 11 juin 2015;372(24):2296-306.
8. 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.* 12 mars 2015;372(11):1009-18.
9. 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.* 12 mars 2015;372(11):1019-30.
10. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke.* sept

2016;47(9):2331-8.

11. 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(11):1138-47.
12. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2017;88(1):38-44.
13. Burn JP. Reliability of the modified Rankin Scale. *Stroke*. mars 1992;23(3):438.
14. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. juill 1989;20(7):864-70.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. janv 1993;24(1):35-41.
16. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. sept 2001;22(8):1534-42.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 16 mars 1999;130(6):461-70.
18. Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 2007;28(2):382-4.
19. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. sept 2013;44(9):2650-63.
20. Renou P, Sibon I, Tournias T, Rouanet F, Rosso C, Galanaud D, et al. Reliability of the ECASS radiological classification of postthrombolysis brain haemorrhage: a comparison of CT and three MRI sequences. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2010;29(6):597-604.
21. Seiffge DJ, Hooff R-J, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, et al. Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke PatientsCLINICAL PERSPECTIVES: Impact of Prior Treatment With Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome.

Circulation. 29 sept 2015;132(13):1261-9.

22. Rebello LC, Haussen DC, Belagaje S, Anderson A, Frankel M, Nogueira RG. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Setting of Anticoagulation. Stroke. déc 2015;46(12):3536-9.

23. Diener H-C, Foerch C, Riess H, Röther J, Schroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. Lancet Neurol. juill 2013;12(7):677-88.

24. Benavente L, Larrosa D, García-Cabo C, Pérez ÁI, Rico M, Vega P, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke of Anticoagulated Patients- A Prospective Observational Study. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. sept 2016;25(9):2093-8.

25. Mundiyanapurath S, Tillmann A, Möhlenbruch MA, Bendszus M, Ringleb PA. Endovascular stroke therapy may be safe in patients with elevated international normalized ratio. J NeuroInterventional Surg. 17 nov 2016;neurintsurg-2016-012757.

26. Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, Heddier M, Stauder M, Stracke P, et al. Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. J Neurointerventional Surg. mars 2017;9(3):229-33.

27. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. Stroke. févr 2017;48(2):375-8.

28. Rozeman AD, Wermer MJH, Lycklama à Nijeholt GJ, Dippel DWJ, Schonewille WJ, Boiten J, et al. Safety of intra-arterial treatment in acute ischaemic stroke patients on oral anticoagulants. A cohort study and systematic review. Eur J Neurol. févr 2016;23(2):290-6.

29. De Marchis GM, Jung S, Colucci G, Meier N, Fischer U, Weck A, et al. Intracranial hemorrhage, outcome, and mortality after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke in patients under oral anticoagulants. Stroke. nov 2011;42(11):3061-6.

30. Uphaus T, Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Böhner G, Niederkorn K, et al. Safety of endovascular treatment in acute stroke patients taking oral anticoagulants. Int J Stroke. juin 2017;12(4):412-5.

31. Purrrucker JC, Wolf M, Haas K, Rizos T, Khan S, Dziewas R, et al. Safety of Endovascular Thrombectomy in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. Stroke. 2016;STROKEAHA-116.

32. Nogueira RG, Smith WS, MERCI and Multi MERCI Writing Committee. Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials. *Stroke*. févr 2009;40(2):516-22.
33. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat OO, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerventional Surg*. janv 2015;7(1):16-21.
34. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 6 oct 2012;380(9849):1241-9.
35. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 13 mars 1995;155(5):469-73.
36. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 2011;57(11):e101-198.
37. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JHW, Hudon ME, et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2005;76(11):1528-33.

Appendixes – supplementary data

Appendix 1. Significant variable after multivariate analysis, mRS 3-6

	OR	95 % CI	P-value
Age <80 years	0.26	0.11-0.62	0.003
ASPECTS <5	2.03	0.84-4.94	0.05
No rICH	0.24	0.13-0.47	<0.0001
NIHSS 16-20	20.39	1.87-222.3	0.01
NIHSS >20	20.217	1.79-229.05	0.02

APs indicates anticoagulated patients; CI, Confidence interval; IVTMT, combined therapy; MCA, middle cerebral artery; OR: odd ratio; rICH, radiological Intracranial haemorrhage; sICH, symptomatic Intracranial haemorrhage.

Appendix 2. Significant variable after multivariate analysis, rICH / sICH

	rICH		
	OR	95 % CI	P-value
No per procedural therapy	3.18	0.99-10.21	0.03
IVTMT versus APs	2.77	1.01-7.61	0.05
	sICH (NINDS criteria)		
Creatine clearance	0.29	0.11-0.72	0.008
MCA occlusion	0.13	0.03-0.53	0.004

APs indicates anticoagulated patients; CI, Confidence interval; IVTMT, combined therapy; MCA, middle cerebral artery; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; OR: odd ratio; rICH, radiological Intracranial haemorrhage; sICH, symptomatic Intracranial haemorrhage.

Appendix 3. Significant variable after multivariate analysis, death at 3 months

	OR	95 % CI	P-value
IVTMT versus APs	0.26	0.09-0.76	0.05
Prior hypertension	2,69	1.03-6.99	0.04

APs indicates anticoagulated patients; CI, Confidence interval; IVTMT, combined therapy; MCA, middle cerebral artery; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; OR: odd ratio.

Appendix 4. Efficacy and security of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients. Review

Authors	Journal	Number of patient		Rate of mRS$\leq$2 at 3 months, %	Rate of death at 3 months, %	Rate of radiological ICH, %	Rate of symptomatic ICH, %	Rate of recanalization mTICI 2B/3, %
Mundiyana purath S. et al (25)	Journal of NeuroInterventional Surgery (Nov 2016)	48 (1,2-1,7: VKA) 21 (>1,7)		-	-	-	8,3	-
Rozeman A. D. et al (28)	European journal of neurology (February 2015)	18 (>1,7)		40 (44 % missing data)	28 (44 % missing data)	11	6	40 (44 % missing data)
De Marchis G. M. et al (29)	Stroke (May 2011)	28		32,1	17,9	10,7	7,1	71,4 (TIMI 2-3)
Nogueira R. G. et al (32)	Stroke (July 2008)	37 (INR>1,7 ; platelets <100 G/L ; PTT >45 s)		9	40	-	8,6	60
Uphaus T. et al (30)	International journal of Stoke (September 2016)	85 (31 with INR>2)		25,9	-	11,8	7,1	70,1
Rebello L. C. et al (22)	Stroke (September 2015)	46		30	32	46	-	82
		17 (NACO)		37	18	52	-	82
		29 (AVK)		26	42	41	-	82
Benavente L. et al (24)	Journal of stroke and cerebrovascular diseases (June 2016)	30		46,67	6,67	33	16,66	93,33
Purrucker J. C. et al (31)	Stroke (January 2016)	28 (NACO)		19	26	46	4	69
Seiffge D. J. et al (21)	Circulation (July 2015)	63 (NACO)	34 IVT	39 ↓	26,1	20,8	4,8 (NINDS)	-
			4 IVT/IAT					
			25 IAT					
		339 (AVK)	287 IVT	42,7	23,6	28,4	8,9 (NINDS)	-
			29 IVT/IAT					
			22 IAT					

Appendix 5. Efficacy and security of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients. Review									
Authors	Date of inclusion	Prospective / Retrospective	Monocentric / multicentric	First generation retrievable stent	Topography of vascular occlusion	Radiological hemorrhagic transformation	Symptomatic hemorrhagic transformation	Thrombolysis	
								Intravenous	intra-arterial
Mundiyanaputh S. et al (25)	2009 to 2015	Retrospective	Monocentric	NA	Anterior	Yes	ECASS II, SITS, NINDS, Heidelberg	37 %	-
Rozeman A. D. et al (28)	October 2002 to October 2013	Retrospective	Multicentric	Yes	Anterior and posterior	Yes	ECASS II	66 %	70 %
De Marchis G. M. et al (29)	December 1992 to October 2010	Prospective	Monocentric	Yes	Anterior and posterior	Yes	SITS-MOST	-	53,6 %
Nogueira R. G. et al (32)	May 2001 to July 2006	Retrospective	multicentric	Yes	Anterior and posterior	Yes	≥4 points of NIHSS within 24 hours or death	-	40 %
Uphaus T. et al (30)	-	Retrospective	multicentric	?	Anterior and posterior	Yes	ECASS II	25,9 %	-
Rebello L. C. et al (22)	October 2010 to March 2015	Retrospective	monocentric	Yes	Anterior and posterior	Yes	-	-	-
Benavente L. et al (24)	June 2012 to december 2014	Prospective observational	monocentric	-	Anterior and posterior	Yes	≥4 points NIHSS	No	No
Purrucker J. C. et al (31)	February 2012 to february 2015	Prospective observational	multicentric	?	Anterior and posterior	Yes	ECASS II, SITS-MOST et SWIFT-PRIME	18 %	Yes
Seiffge D. J. et al (21)	Up to december 2014	observational	multicentric	-	-	Yes	ECASS II and NINDS	6.3 % of IVT/IAT if NACO 8.7 % of IVT/IAT if VKA	

Annexes de l'introduction

Tableau 1 : Score de Rankin modifié		
Score	Handicap	Disability
0	Aucun	No symptoms at all
1	Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Handicap faible : incapable de reprendre toutes ses activités antérieures mais capable de prendre soins de soi sans assistance	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Handicap modéré : demandant de l'aide mais capable de marcher sans aide	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Handicap modérément grave : incapable de marcher sans aide et incapable de faire face à ses besoins corporels sans assistance	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Handicap sévère	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Décédé	Dead

Tableau 2: score mTICI (modified treatment in cerebral ischemia)		
Grade	Définitions	Definitions
0	Aucune perfusion	No perfusion
1	Reperfusion antérograde après l'occlusion initiale, mais limité à un lent ou petit flux distal de reperfusion	Antegrade reperfusion past the initial occlusion, but limited distal branch filling with little or slow distal reperfusion
2a	Reperfusion antérograde d'au moins la moitié du territoire initialement ischémique	Antegrade reperfusion of less half of the occluded target artery previously ischemic territory
2b	Reperfusion antérograde de plus de la moitié du territoire initialement ischémique	Antegrade reperfusion of more than half of previously occluded target artery ischemic territory
3	Reperfusion complète de territoire initialement ischémique, avec absence d'emboles distaux.	Complete antegrade reperfusion of previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

Tableau 3 : Score NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)			
Item	Intitulé	Cotation	
1a	Vigilance	0	vigilance normale, réactions vives
		1	trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes
		2	coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives
		3	coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice
1b	Orientation (mois, âge)	0	deux réponses exactes
		1	une seule bonne réponse
		2	pas de bonne réponse
1c	Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0	deux ordres effectués
		1	un seul ordre effectué
		2	aucun ordre effectué
2	Oculomotricité	0	Oculomotricité normale
		1	Ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard
		2	Ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard
3	Champ visuel	0	Champ visuel normal
		1	Quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale
		2	Hémianopsie latérale homonyme franche
		3	Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)
4	Paralysie faciale	0	Motricité faciale normale
		1	Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète)
		2	Paralysie faciale unilatérale centrale franche
		3	Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale
5	Motricité membre sup.	0	Pas de déficit moteur proximal
		1	Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit
		2	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit
		3	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire
		4	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)
		X	Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
6	Motricité membre inf.	0	Pas de déficit moteur proximal
		1	Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit
		2	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit
		3	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction)
		4	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)
		X	Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
7	Ataxie	0	Pas d'ataxie
		1	Ataxie pour un membre
		2	Ataxie pour 2 membres ou plus
8	Sensibilité	0	Sensibilité normale
		1	Hypoesthésie minime à modérée
		2	Hypoesthésie sévère ou anesthésie

9	Langage	0 1 2 3	Pas d'aphasie Aphasie discrète à modérée : communication informative Aphasie sévère Mutisme ; aphasie totale
10	Dysarthrie	0 1 2 X	Pas de dysarthrie Dysarthrie discrète à modérée Dysarthrie sévère Cotation impossible
11	Extinction, négligence	0 1 2	Pas d'extinction ni négligence Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle

Bibliographie de l'introduction

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. mars 2013;44(3):870-947.
2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2008;25(5):457-507.
3. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. [Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2008;164(2):138-47.
4. Lecoffre C. STROKE IN FRANCE: PATIENTS HOSPITALIZED FOR STROKE IN 2014, AND TRENDS BETWEEN 2008 AND 2014. 2016.
5. Chevreul K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol*. juill 2013;20(7):1094-100.
6. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. mars 2013;44(3):828-40.
7. Fjaertoft H, Indredavik B, Lydersen S. Stroke unit care combined with early supported discharge: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Stroke*. nov 2003;34(11):2687-91.
8. Roussot A, Cottenet J, Gadreau M, Giroud M, Béjot Y, Quantin C. The use of national administrative data to describe the spatial distribution of in-hospital mortality following stroke in France, 2008–2011. *Int J Health Geogr* [Internet]. déc 2016 [cité 31 juill 2017];15(1). Disponible sur: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/15/1/2>
9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 14 1995;333(24):1581-7.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.

11. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 23 juin 2012;379(9834):2364-72.
12. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet Lond Engl*. 15 mai 2010;375(9727):1695-703.
13. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 29 nov 2014;384(9958):1929-35.
14. Ahmed N, Kellert L, Lees KR, Mikulik R, Tatlisumak T, Toni D, et al. Results of intravenous thrombolysis within 4.5 to 6 hours and updated results within 3 to 4.5 hours of onset of acute ischemic stroke recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): an observational study. *JAMA Neurol*. juill 2013;70(7):837-44.
15. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1 déc 1999;282(21):2003-11.
16. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 6 oct 2012;380(9849):1241-9.
17. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 6 oct 2012;380(9849):1231-40.
18. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):893-903.
19. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):914-23.

20. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):904-13.
21. 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*. 1 janv 2015;372(1):11-20.
22. 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*. 12 mars 2015;372(11):1019-30.
23. 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*. 12 mars 2015;372(11):1009-18.
24. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
25. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
26. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. sept 2016;47(9):2331-8.
27. 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(11):1138-47.
28. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2017;88(1):38-44.
29. 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*. avr 2016;387(10029):1723-31.
30. Vidale S, Agostoni E. Endovascular Treatment of Ischemic Stroke: An Updated Meta-

Analysis of Efficacy and Safety. *Vasc Endovascular Surg.* mai 2017;51(4):215-9.

31. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PAG, Rimdusid P, Lewis SC, Signorini DF, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* déc 2004;13(6):235-46.
32. Renou P, Sibon I, Tourdias T, Rouanet F, Rosso C, Galanaud D, et al. Reliability of the ECASS radiological classification of postthrombolysis brain haemorrhage: a comparison of CT and three MRI sequences. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2010;29(6):597-604.
33. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet Lond Engl.* 17 oct 1998;352(9136):1245-51.
34. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet Lond Engl.* 27 janv 2007;369(9558):275-82.
35. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke.* nov 2012;43(11):2904-9.
36. Jia W, Liao X, Pan Y, Wang Y, Cui T, Zhou L, et al. Thrombolytic-Related Asymptomatic Hemorrhagic Transformation Does Not Deteriorate Clinical Outcome: Data from TIMS in China. *PloS One.* 2015;10(11):e0142381.
37. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat OO, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerventional Surg.* janv 2015;7(1):16-21.
38. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2017;43(5-6):294-304.
39. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* juill 2012;7(5):378-85.
40. Diener H-C, Foerch C, Riess H, Röther J, Schroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic

treatment. *Lancet Neurol.* juill 2013;12(7):677-88.

41. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.

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.

Admise 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Pr Hubert-Armand DESAL

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Dr Romain BOURCIER
Dr Mathieu SÉVIN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : L'ALLINEC

PRENOM : Vincent

Titre de Thèse : EFFICACITÉ ET SECURITÉ DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE CHEZ LES PATIENTS ANTICOAGULÉS

RESUME

Les patients anticoagulés (PAs) sont exclus de la prise en charge par thrombolyse intraveineuse (TIV) en cas d'infarctus cérébral (IC) en Europe. La thrombectomie mécanique (TM) pourrait être un traitement de choix chez ce type de patient. Nous avons étudié la sécurité et l'efficacité de la TM chez les PAs dans un registre multicentrique français. 3 groupes ont été analysés : les PAs et les patients non anticoagulés (PNAs) bénéficiant d'un TM seule et ceux ayant une TIV et TM (TIVTM). Le taux de score de Rankin modifié ≤ 2 et le taux de décès à 3 mois, ainsi que le taux de transformation hémorragique radiologique (THr) et symptomatique ont été analysés. 333 patients furent inclus : 40 PAs, 105 PNAs et 188 TIVTM. Après analyse multivariée, le groupe PAs et PNAs ne présentaient pas de différence sur les critères de jugement. Comparativement au TIVTM, le groupe PAs avait significativement un risque plus faible de THr et un risque plus élevé de décès à trois mois. En regard de ces résultats, la TM semble aussi efficace et sûre chez les PAs et les PNAs. Malgré tout, le groupe PAs par rapport aux TIVMT semble présenter un risque accru de décès, probablement dû aux comorbidités et à l'âge des patients. La thrombectomie mécanique devrait être systématiquement proposée aux PAs.

MOTS-CLES

Infarctus cérébral, anticoagulation, thrombectomie mécanique, efficacité, sécurité