

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 20 juin 2019

Par Solène HEBERT

Née le 1er juin 1991 à Neuilly sur Seine

Bénéfices et tolérance de l'administration d'héparine lors d'une thrombectomie mécanique chez des patients non traités par alteplase à la phase aiguë de l'infarctus cérébral

Thèse dirigée par M. Le Professeur MAZIGHI Mikael, PU-PH

Examineurs :

M. le Professeur Philippe COURATIER, Service de Neurologie, CHU de Limoges

M. le Professeur Laurent MAGY, Service de Neurologie, CHU de Limoges

M. le Professeur Charbel MOUNAYER, Service de NRI, CHU de Limoges



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 juin 2019

Par Solène HEBERT

Née le 1er juin 1991 à Neuilly sur Seine

Bénéfices et tolérance de l'administration d'héparine lors d'une thrombectomie mécanique chez des patients non traités par alteplase à la phase aiguë de l'infarctus cérébral

Thèse dirigée par M. Le Professeur MAZIGHI Mikael, PU-PH

Examineurs :

M. le Professeur Philippe COURATIER, Service de Neurologie, CHU de Limoges

M. le Professeur Laurent MAGY, Service de Neurologie, CHU de Limoges

M. le Professeur Charbel MOUNAYER, Service de NRI, CHU de Limoges



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET
STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre NUTRITION

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018
BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019
DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018
VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018
VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

A mon président de thèse, le Professeur Philippe COURATIER,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse, je vous remercie pour les nombreux conseils et le savoir que vous nous avez partagé.

A mon deuxième membre du jury, le Professeur Laurent MAGY,

Merci mille fois pour nous avoir partagé vos connaissances et enseigné tout au long de ces études avec fraîcheur. Merci également pour votre confiance et votre soutien dans les choix professionnels, je saurai m'en souvenir. Votre présence à cette thèse est pour moi un honneur.

A mon troisième membre du jury, le Professeur Charbel MOUNAYER,

Je vous suis totalement reconnaissante de m'avoir fait confiance et de m'avoir poussé et aidé à accéder à ma future spécialité. Je suis honorée de votre présence à cette soutenance de thèse.

A mon directeur de thèse, le Professeur Mikael MAZIGHI,

Je vous remercie pour toute la confiance que vous m'avez accordé et votre patience durant ce travail. Vous êtes un modèle de respect et de connaissance dont je souhaite m'inspirer tous les jours dans l'exercice de ma future spécialité.

Au Dr Michel Piotin, votre maîtrise de la neuro radiologie interventionnelle et votre esprit d'équipe et d'union m'inspire un profond respect. Merci de me faire confiance.

Au Dr Laëtizia Gimenez, merci pour ta présence et ta méticulosité, tu m'as appris à être un médecin complet au service du soin des patients, mais également à confirmer mon choix sur la neurologie vasculaire.

Au Dr Alexis Montcuquet, mon premier chef, merci pour ton aide et ton soutien durant ces quatre dernières années. Je n'oublierai pas que c'est toi m'a formé depuis le début.

A mes cointernes (puis chefs) : Anna, Marie, Claire, Alex, Olivier, petite Claire, et les autres, merci pour les moments de décompression, je vous souhaite le meilleur !

A toute l'équipe de Neurologie et de NRI du CHU de Limoges, merci pour votre aide et les moments de légèreté qui rendent la journée meilleure.

A toute l'équipe de Neuroradiologie Interventionnelle de la Fondation Rothschild, symbole d'une vraie famille, c'est un bonheur de travailler avec vous.

A vous, maman, papa, et mon grand-petit frère d'avoir toujours été là, le plus près possible, et de m'avoir donné tout le soutien, les outils et l'amour pour réussir et être heureuse. Vous êtes ma famille parfaite, au-delà des océans. I love you

A mes grands-parents, si j'en suis là c'est grâce à vous, vous êtes mon modèle d'amour et de force, merci pour tout.

A mamimo, et tonton, je pense fort à vous même si vous êtes loin.

A papi Jean-Jacques, je sais que tu es fier, je pense à toi.

A François, qui veille, toi aussi tu serais fier.

To Phoebe, thank you for all the work that you've done with your Alien, for making him become a man. Thank you for all your kindness and I'm sure we'll meet again very soon.

A ma belle-famille, Cuc, Jean Louis et Kitoffe, avec vous je me sens à la maison, merci pour tout votre soutien et l'amour que vous nous donnez.

A Pierre, l'amour de ma vie, qui me rend la plus heureuse du monde, à tous nos projets qui arrivent vite, à toute la vie de bonheur devant nous.

A mes BN d'amour, mes sœurs, qui me manquent tous les jours mais qui sont toujours dans mon cœur. Merci pour tous les superbes moments passés ensemble et notre amitié si précieuse. Vite vite un BTS !

A Paul, tu es bien plus qu'un ami, tu es mon beau-frère ! Tu me manques aussi, prend bien soin de ta princesse. Tchîn tchîn !

A Charlotte, ton amitié m'est précieuse, et si j'en suis là c'est bien parce que ta compétitivité m'a mordue. Merci pour ta vitalité quel que soit le pays ou tu es.

A Peter pour cette superbe péripétie Vietnamiennne qui t'a transformé en vrai aventurier de l'extrême avec Agathe et Baptiste, a Sousou le plus sensible des kéké du sud, a Marin toi aussi tu embarques dans une jolie croisière Oyé, a Yvonnick bienvenue dans cette drôle d'équipe, a Hortense et Max vous êtes beaucoup trop loin vous me manquez, a Chachou, PA, Oli, Caro, Iris, Béa, Matt, Thomas, et tous les copains de l'Arche qui ont bien égayé nos dures journées Nantaises pour finir par décompenser à Calpe.

A Elie, Thomas, Pauline, François, Raphaël, Guillaume, Justin, vous rendez heureux l'homme que j'aime, merci d'être là.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Contexte.....	20
I.1. L'accident vasculaire cérébral.....	20
I.2. La prise en charge à la Phase aiguë : en perpétuel mouvement.....	22
I.3. Le risque hémorragique.....	23
I.4. Optimisation de la reperfusion.....	24
I.5. La place de l'Héparine dans la prise en charge de l'AVC ischémique.....	26
II. Matériel et Méthodes.....	27
II.1. Population étudiée.....	27
II. 2. Analyse Statistique.....	27
III. Résultats.....	29
III.1. Caractéristiques de la population.....	29
III.2. Reperfusion.....	31
III.3. Transformation hémorragique.....	31
III.4. Critères de jugement	32
III.5. Complications procédurales.....	32
IV. Discussion.....	34
Références Bibliographiques.....	37
Serment d'Hippocrate.....	41

Table des illustrations

Figure 1 : Projections du nombre d'AVC à Dijon d'ici 2030	20
Figure 2 : Distribution des scores à 90 jours dans le groupe interventionnel et le groupe contrôle pour toute la population étudiée et pour les patients traités ou non traités par altéplase selon l'étude <i>Hermes</i> de Goyal et al.....	22
Figure 3 : Exemples des Transformations Hémorragiques selon ECASS	23
Figure 4 : Flow Chart.....	29
Figure 5 : Comparaison univariée des critères de jugements	32

Table des tableaux

Tableau 1 : Définition de l'hémorragie intracrânienne symptomatique	24
Tableau 2 : Analyse univariée des données démographiques des patients selon l'administration perprocédurale d'héparine (H+) ou sans héparine (H-)	30
Tableau 3 : Analyse univariée des critères de jugement	31
Tableau 4 : Analyse multivariée sur l'association entre l'héparine et d'autres variables sur le pronostic clinique	33
Tableau 5 : Analyse multivariée sur l'association entre l'héparine et d'autres variables sur la recanalisation angiographique et le risque de transformation hémorragique à 24heures	33
Tableau 6 : Score de propension	33

Contexte

I.1. L'accident vasculaire cérébral

En 1970, l'accident vasculaire cérébral (AVC) a été défini par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'apparition soudaine de signes neurologiques focaux de dysfonction cérébrale, durant plus de 24h ou entraînant le décès, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire¹. En 2013, cette définition a été remise à jour par l'*American Heart Association* et l'*American Stroke Association* en incluant ainsi les AVC ischémiques et hémorragiques silencieux (sur la base de l'imagerie cérébrale et asymptomatiques cliniquement), ainsi que les déficits neurologiques d'une durée inférieure à 24h.²

L'Accident ischémique constitué (AIC) représente 85% de tous les AVC (qui inclus également les hémorragies cérébrales -HC- et les thromboses veineuses cérébrales). A l'échelle mondiale en 2010, 16,9 millions d'AVC au total ont été comptabilisés dont environ 11,6 millions d'incidents (soit 176 AIC pour 100 000 habitants)³. En France, l'incidence annuelle des AVC (ischémique et hémorragique) est de 100 000 à 140 000 (soit 1 AVC toutes les 4 minutes)⁴. Sa prise en charge est une priorité de santé publique puisqu'il constitue la première cause de mortalité chez la femme (18 343 décès en 2013), la troisième chez les hommes (13 003 décès). C'est également une cause majeure de handicap moteur et de démence⁵.

En Janvier 2019, Béjot et al.⁶ ont pu mettre l'accent sur l'impact de l'augmentation du vieillissement de la population sur l'incidence des AVC. D'après les projections démographiques du registre dijonnais, le nombre total d'AVC devrait augmenter de 55% (+65% pour les patients ≥ 75 ans, et +25% pour les patients < 75 ans) d'ici 2030. (Figure 1)

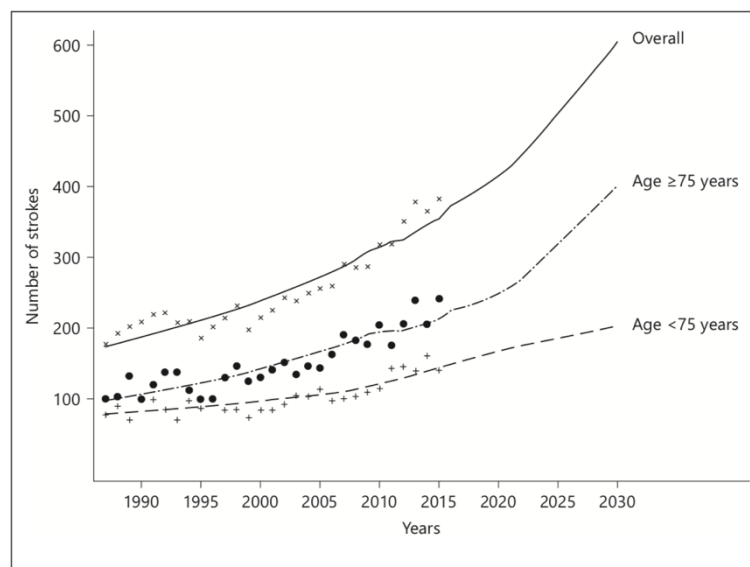


Figure 1 : Projections du nombre d'AVC à Dijon d'ici 2030 (Béjot & al. *Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry*).

En 2016, la *Global Burden Disease Study* a montré que 90% des AVC étaient attribuables à un facteur de risque modifiable dont 74 % lié aux risques comportementaux ⁷. Le contrôle absolu des facteurs de risques métaboliques (HTA, obésité, diabète, dyslipidémie et insuffisance rénale) et comportementaux (tabagisme actif, mauvaise alimentation, faible activité physique) pourrait éviter plus de trois quarts des AVC mondiaux. Les facteurs environnementaux tels que la pollution atmosphérique (29,2% des AVC y seraient associés) et l'exposition au plomb correspondraient à un troisième grand groupe contributeur du handicap. L'étude cas-témoins INTERSTROKE (*Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries: a case control study*) ⁸, réalisée entre 2007 et 2015 et regroupant 26 919 sujets issus de 142 centres et 32 pays, a montré des résultats similaires et identifié 10 facteurs de risques modifiables majeurs associés à 90% des AVC (AIC et HC *Odd ratio* -OR- ajusté sur l'âge et les autres facteurs de risque présentés) :

- l'hypertension artérielle (HTA), principal facteur de risque, OR=2,98 pour tout AVC confondu, OR=2,78 pour l'AIC et 4,09 pour l'HC
- le diabète (HbA1c \geq 6,5%), OR=1,16
- l'obésité et le rapport tour de taille/tour de hanche, OR =1,44 (tertile du rapport tour de taille/tour de hanche le plus élevé par rapport au tertile le plus bas)
- le tabagisme actif, OR =1,67
- les pathologies cardiaques, OR = 3,17, et la fibrillation auriculaire (FA) pour l'AIC : OR =4,59
- la dyslipidémie et le ratio apolipoprotéine B / apolipoprotéine A1, OR pour la comparaison du tertile le plus élevé au tertile le plus bas = 1,84
- la consommation excessive d'alcool, OR = 2,09
- l'activité physique insuffisante, (OR= 0,60 pour une activité physique régulière)
- l'alimentation non équilibrée, pauvre en fruits et légumes et riche en sodium, évaluée par l'*Index modified Alternative Healthy Eating*, OR= 0,60 (pour un score dans le tertile le plus élevé, reflétant une alimentation équilibrée par rapport au tertile le plus bas)
- les facteurs psycho-sociaux (stress, événements de vie, dépression), OR = 2,20.

L'HTA a été démontrée comme significativement plus associée à l'HC, tandis que le tabagisme, le diabète, les pathologies cardiaques, et la dyslipidémie étaient significativement plus associés à l'AIC. Les principaux facteurs de risque constitutifs sont l'âge et le sexe. L'incidence de l'AVC augmente avec l'âge et est significativement plus élevée chez l'homme.

I.2. La prise en charge à la Phase aiguë : en perpétuel mouvement

La prise en charge de l'AVC a connu en deux décennies des changements majeurs améliorant drastiquement le devenir des patients. En 1995, le groupe d'étude du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) a rapporté que les patients présentant un AIC de moins de 3 heures et recevant une injection intraveineuse (IV) d'alteplase (0,9 mg/kg) avaient une amélioration de 15% du pronostic fonctionnel à 3 mois par rapport au groupe contrôle⁹. A la suite, les deux études européennes *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) et ECASS II, ont tentées sans succès de mettre en évidence une efficacité de la thrombolyse IV dans une fenêtre s'étendant jusqu'à 6 heures après le début des symptômes.^{10,11} C'est en 2008 que l'étude ECASS III réussit à objectiver un bénéfice de l'alteplase dans une fenêtre thérapeutique allant de 3 heures à 4 heures 30 permettant une amélioration absolue de 7,2% (OR = 1,42 après ajustement) avec néanmoins une augmentation des transformations hémorragiques (TH) dans le groupe thrombolyse par rapport au groupe placebo (27,0% vs. 17,6%, P=0,001)¹².

En 2015, cinq études randomisées ont permis de démontrer par des résultats exceptionnels l'efficacité de la thrombectomie mécanique (TM) dans la prise en charge aiguë des AIC consécutif à l'occlusion proximale de la circulation antérieure. Ainsi, il fallait traiter 2,6 patients pour obtenir l'amélioration du handicap d'un point de mRS¹³. Puis en 2018, les deux études randomisées DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*) et DEFUSE 3 (*The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*) ont montré que le délai de efficacité de la TM pouvait être étendu, sous certaines conditions, à 24 heures^{14,15}

Toujours en 2018, l'étude Wake up (*MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset*)¹⁶ a permis de confirmer ce qui était déjà pratiqué dans de nombreux centres, en montrant que la thrombolyse pouvait être instaurée sur un critère radiologique (*mismatch* Diffusion/FLAIR) et non plus sur la base d'un délai, permettant ainsi aux patients victimes d'AIC au réveil de pouvoir être traité par une thérapeutique de reperfusion. La même année, l'étude EXTEND-IA TNK (*Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke*)¹⁷ a montré que la tenecteplase permettait d'augmenter le taux de recanalisation de 10 à 22% (lors de l'angiographie initiale) par rapport à l'alteplase chez les patients ayant un AIC avec occlusion proximale.

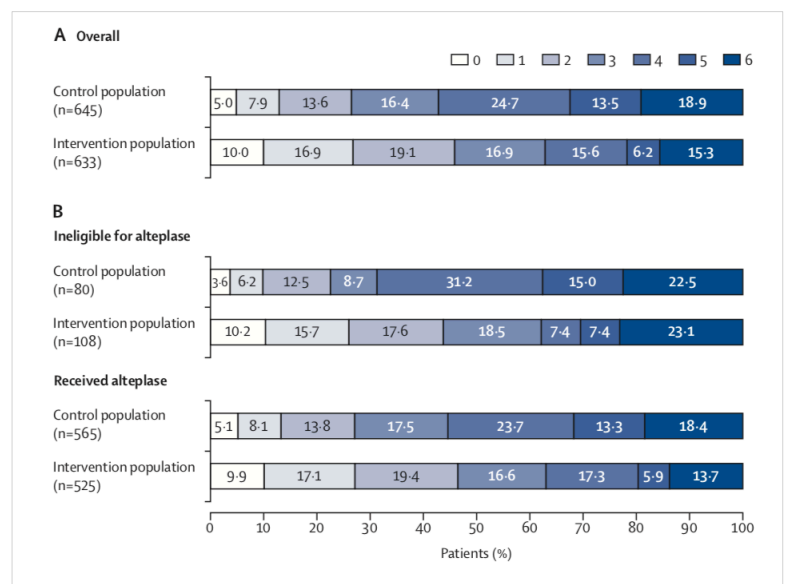


Figure 2: Distribution des scores à 90 jours dans le groupe interventionnel et le groupe contrôle pour toute la population étudiée (A) et pour les patients traités ou non traités par alteplase⁸

I.3. Le risque hémorragique

La TH est une complication pouvant survenir spontanément dans l'histoire naturelle de l'AIC et estimée à 8,7%¹⁸. Son risque est néanmoins amplifié par certains traitements de la phase aiguë et d'autres facteurs de risque comme l'infarctus étendu, l'effet de masse et l'apparition précoce d'une hypodensité au scanner. Une classification radiologique tirée de l'étude ECASS codifie l'étendue de l'hémorragie par rapport au volume de l'AIC en distinguant les TH pétéchiâles (HI) des hématomes parenchymateux (PH) (figure 2).

Les HI 1 sont définies comme de petites pétéchiâs, les HI 2 sont des pétéchiâs confluentes dans la zone infarctée mais sans effet de masse. Les hémorragies parenchymateuses PH1 sont quant à elles définies par des hématomes occupant 30% ou moins de la zone ischémisée avec un faible effet de masse alors que les PH2 constituent un hématome de plus de 30% de la zone ischémisée avec un effet de masse significatif. Cette définition a été réalisée en 1995 sur des critères scanographiques mais une étude française a montré sa corrélation en IRM cérébrale en séquence T2*¹⁹.

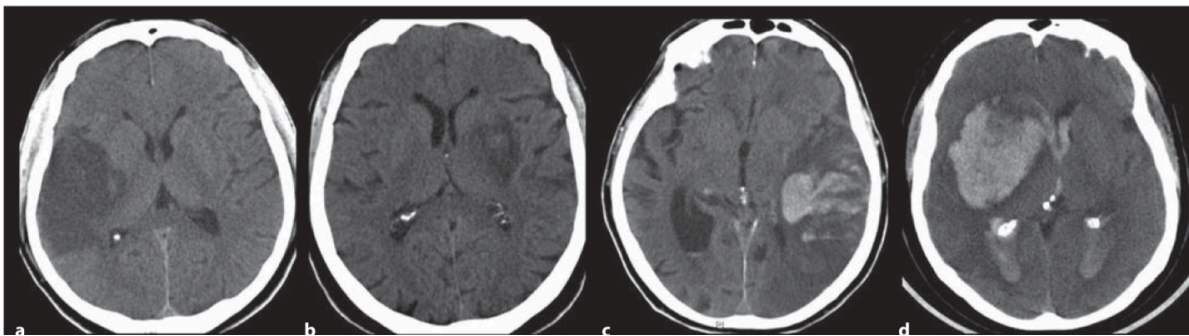


Figure 3 : Différents exemples de transformation hémorragiques selon la classification ECASS : a. HI1 : minimales pétéchiâs dans les limites de la zone ischémisée ; b. HI2 : pétéchiâs confluentes ; c. PH1 : hématomes sans effet de masse et <30% de l'ischémie ; d. PH2 : volumineux hématome englobant la zone ischémisée avec effet de masse et engagement sous falcoriel.

La définition de la TH symptomatique (THs) est définie de plusieurs manières selon 4 études différentes (Tableau 1) (NINDS, ECASS II, ECASS III, et *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring -SITS-MOST-*) avec pour conséquence des taux de mortalité différents en fonction des définitions utilisées (de 40% dans NINDS à 60% dans SITS).

Tableau 1 : Définition de l'hémorragie intracrânienne symptomatique

	Aggravation clinique	Imagerie	Relation	Délai
NINDS	Toute aggravation neurologique	Toute H.C	Temporelle	≤ 36 h
ECASS-2	Aggravation du NIHSS ≥ 4 pts	Toute H.C	Non précisée	≤ 7 j
ECASS-3	Aggravation du NIHSS ≥ 4 pts	Toute H.C	Causale présumée	≤ 7 j
SITS-MOST	Aggravation du NIHSS ≥ 4 pts	PH2	Non précisée	≤ 36 h

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ECASS: European Cooperative Acute Stroke Studies.
SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study. HIC: hémorragie intracrânienne. PH2: hématome parenchymateux de type 2 (= hématome parenchymateux >30% du volume de l'infarctus, avec effet de masse significatif)

En 2015, une étude observationnelle rétrospective américaine a permis de mettre en évidence, après analyse de cohorte sur 1122 patients, plusieurs facteurs de risque de TH dans les suites d'une TM. L'étude a identifié comme facteurs indépendants prédictifs de TH de type HI : le diabète (OR : 2,27, intervalle de confiance-IC- à 95% :1,58-3,26, $p<0,0001$), le délai symptôme ponction (OR : 1,001, IC à 95% 1,00 - 1,002), $p=0,026$), et l'utilisation du matériel Merci™ (OR = 1,47, IC à 95% :1,02 - 2,12, $p=0,032$). Les patients avec une arythmie cardiaque par FA (OR = 1,61, IC à 95% :1,01 - 2,55, $p<0,045$). Ces derniers (c'est-à-dire à consécutifs à la FA) présentaient un risque plus important de TH de type PH. Les patients ayant reçu de l'alteplase en intra-artériel -IA- (OR = 0,57, IC à 95% : 0,35 - 0,90, $p<0,008$) présentaient moins de risque de faire une PH. De manière intéressante, il n'y avait pas de différence du taux de recanalisation chez les patients ayant présenté une TH par rapport à ceux n'en n'ayant pas présenté. La thrombolyse n'était pas associée à un risque accru de TH.²⁰ Plusieurs études avaient déjà, en effet, montré l'absence de sur-risque de TH lors de l'association de la thrombolyse avant traitement endovasculaire.

Deux ans plus tard, une équipe Allemande rapportait des résultats semblables et mettait en évidence une réduction du risque de TH de type HI lors de l'association de la TM avec une thrombolyse préalable et l'obtention d'une recanalisation complète (TICI 3). Dans cette étude, l'administration d'une anticoagulation et de l'alteplase n'ont pas été associés à une augmentation du risque de TH²¹.

Dans ces deux études, la présence de HI ou de PH ne partageaient pas les mêmes facteurs de risque, mais étaient associés à un moins bon pronostic neurologique. En particulier, la PH était associée à une augmentation de la mortalité.

I.4. Optimisation de la reperfusion

Devant l'avènement de la TM, la place de la thrombolyse est maintenant débattue. Seners et al.²⁰ ont démontré que l'administration d'alteplase permettait une recanalisation précoce chez près de 20% des patients présentant un AIC avec occlusion proximale de la circulation antérieure, avec un taux deux fois plus grand pour les patients en « *drip-and-shift* » que pour les patients « *mother-ship* ». Même si cette variable n'a pu être comparée, il est licite de penser que les patients « *mother-ship* » bénéficiaient d'un contrôle angiographique plus précoce et n'avaient donc pas pu bénéficier de toute la dose d'alteplase sur 1 heure et donc le temps pour reperfusion. Au-delà

du « *mothership* », la longueur du caillot visible séquence de susceptibilité à l'IRM (>7mm) et la localisation de l'occlusion (terminaison carotidienne ou M1 proximale) étaient les deux autres facteurs indépendants en faveur d'une non recanalisation précoce. Néanmoins la thrombolyse augmente le risque de TH symptomatique avec un taux pouvant atteindre 12,2%²². La thrombolyse n'est, par contre, pas associée à un sur-risque lorsqu'elle est couplée à la TM.

La place de la thrombolyse IV en association avec la TM chez les patients pris en charge avec une stratégie « *mothership* » est actuellement en cours d'évaluation par deux études randomisées et (Swift Direct - *Solitaire With the Intention For Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire Stent-retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke* - et Mr Clean No IV - *Intravenous treatment followed by intra-arterial treatment versus direct intra-arterial treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion*- évaluant l'altéplase en cas de TM).

Au-delà de la thrombolyse, tout l'environnement pharmacologique de la TM demande à être évaluée. Les antithrombotiques sont habituellement utilisés dans plusieurs centres dans la réalisation des angiographies cérébrales ou lors de procédures d'embolisations (anévrismes, malformation artério-veineuses, fistules, ...), mais leur place durant le geste de TM reste incertaine.

A ce jour, 30 à 40% des patients ne récupèrent pas une autonomie totale malgré une parfaite recanalisation par TM¹³. Certaines hypothèses peuvent être considérées. Tout d'abord, les manœuvres de désobstruction mécanique sont parfois associées à une fragmentation du caillot entraînant des embolies distales (reperfusion incomplète) ou à des embolies dans de nouveaux territoires (ENT) en fin de procédure. Ces ENT sont associées à un mauvais pronostic, la corrélation entre le degré de succès de la recanalisation et le mRS ayant été mise en évidence par plusieurs études²³.

L'aspect stratégique de la recanalisation en analysant les meilleurs techniques et le meilleur matériel pour les occlusion proximales^{24,25} a été plus étudiée que la place des médicaments antithrombotiques. Dans la revue de la littérature de De Graaf et al.²⁶, il apparaît que l'administration de certains antithrombotiques au cours de la procédure de thrombectomie, est associée à un profil de risque favorable et ne semble pas augmenter le risque hémorragique. L'administration d'antiplaquettaires pendant la TM ne semble pas diminuer le bénéfice de la procédure endovasculaire, ni augmenter les événements indésirables, avec notamment une meilleure évolution neurologique en cas de recanalisation complète. L'héparine quant à elle aurait un effet nul sur le taux de TH symptomatique et sur la mortalité. Deux analyses *post hoc* des études multi MERCI (*Safety of periprocedural heparin in acute ischemic stroke endovascular therapy: the multi MERCI trial*)²⁷ et TREVO 2 (*Periprocedural heparin use in acute ischemic stroke endovascular therapy: the TREVO 2 trial*)²⁸ ont suggéré que l'héparine pourrait être significativement bénéfique sur le mRS à 3 mois.

I.5. La place de l'Héparine dans le traitement de l'AVC ischémique

Le rôle de l'héparine a été plusieurs fois étudiée à la phase aiguë de l'AIC. L'étude *International Stroke Trial* (IST)²⁹ publiée en 1997 a analysé l'efficacité et la tolérance de l'héparine ou de l'aspirine ou des deux dans la prise en charge de l'AIC à la phase aiguë. Les résultats ont montré une diminution de la récurrence des AIC sous héparine dans les 14 jours (2,9% groupe héparine vs 3,8% groupe sans héparine ; $p < 0,01$) mais un surcroît d'HC (1,2% vs 0,4% ; $p < 0,00001$) sans augmentation de la mortalité à 14 jours et à 6 mois. L'étude était également construite afin de pouvoir comparer les doses d'héparine. Le groupe de patients ayant reçu de doses moyennes d'héparine (12500 UI d'héparine non fractionnée -HNF- deux fois par jour en sous-cutanée) présentait plus d'hémorragies extracrâniennes sévères (2,0% vs 0,6% ; $p < 0,00001$), et intracrâniennes (1,8% vs 0,7% ; $p < 0,00001$) avec un plus haut risque de décès ou d'AVC non fatal dans les 14 jours (12,6% vs 10,8% ; $2p = 0,007$) que le groupe avec des doses faibles d'héparine (5000 UI 2 fois par jour). Cette étude malheureusement n'analysait pas la recanalisation artérielle.

En 1998, l'étude randomisée PROACT³⁰ (*Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke*) évaluant l'administration IA de pro-urokinase a rapporté un effet dose de l'héparine. Dans le groupe héparine « fortes doses » (bolus de 100 IU/kg puis 1000 IU/h pendant 4 h) par rapport au groupe héparine « faibles doses » (bolus de 2000 IU puis 500 IU/h pendant 4 h), la recanalisation partielle ou complète à 2 heures était augmentée (- 81,8% vs 40,0%, respectivement) mais au prix d'un plus grand taux de TH à 24 heures (72,7% vs 20,0%).

Toujours en 1998, l'étude TOAST (*Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 - danaparoid-, and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial*)³¹ comparait l'utilisation de la danaparoid pendant 7 jours chez une population de 1281 patients ayant présenté un AIC dans les 24 heures. Il existait une tendance mais sans significativité à une meilleure évolution clinique à 7 jours, non retrouvée à 3 mois (HBPM 75,2% vs placebo 73,7% ; $p = 0,49$). Il existait par contre un sur-risque de TH à 10 jours dans le groupe héparine (0,02 vs 0,008%, $p < 0,05$).

A ce jour, l'héparinothérapie n'est donc pas recommandée dans la prise en charge aiguë de l'AIC en raison du sur-risque de TH. Dans des situations bien spécifiques, son indication peut être discutée, au cas par cas (par exemple, thrombus intracardiaques, valves cardiaques mécaniques, ou un thrombus flottant).

Compte-tenu de ces études qui suggèrent une augmentation de la recanalisation au prix d'un sur-risque hémorragique, nous avons voulu étudier la tolérance et les bénéfices éventuels de l'administration d'héparine durant la procédure de thrombectomie pour les patients n'ayant pas reçu de thrombolyse.

II. Matériel et Méthodes

II.1. Population étudiée

Les patients étudiés ont été ceux du registre Français multicentrique ETIS (*Endovascular Treatment in Ischemic Stroke*). Au total, 1030 patients ayant un AIC sur occlusion proximale intracrânienne ou en tandem, confirmée par imagerie cérébrale (TDM ou IRM cérébral), ont été inclus. L'occlusion proximale a été définie par l'occlusion intra-crânienne de la carotide jusqu'au segment M2 de l'artère cérébrale moyenne, ainsi que les artères vertébrales et le tronc basilaire.

La période d'inclusion s'est étendue du 1^{er} Janvier 2015 au 28 Juin 2018. Six centres ont participé à cette étude : la Fondation Rothschild (Paris), Foch (Suresnes), Lyon, Bordeaux, Nancy, et Nantes. Notre étude a analysé seulement les patients ayant été traités par TM sans administration d'altéplase en raison des contre-indications habituelles (délai tardif, prise d'anticoagulant, histoire récente d'hémorragie cérébrale ou d'ischémie, risque hémorragique hors neurologique...).

Les données cliniques et d'imageries de base, à 24 heures et à 90 jours après l'AIC ont été collectées prospectivement chez tous les patients.

Les critères d'exclusions incluait : l'administration d'altéplase l'absence d'occlusion proximale ou l'occlusion extra crânienne isolée sur l'angiographie ; le manque de données concernant l'administration de l'héparine ou non d'héparine pendant la procédure, le TICI final, l'imagerie cérébrale à 24heures, l'échelle d'évaluation globale de handicap évaluée par le mRS à 3 mois et le NIHSS à 24 heures.

Le comité Éthique local (comité de la Fondation Adolphe de Rothschild) et l'Agence Française de Protection des données ont approuvé l'utilisation des données des patients pour cette étude. En accord avec la législation Française, le consentement des patients n'a pas été nécessaire car l'analyse n'a été réalisée que sur des données anonymisées et collectées prospectivement dans le cadre du suivi clinique normal du patient.

II.2. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été présentés par la fréquence et le pourcentage, les variables quantitatives par les moyennes et écarts-types pour les variables suivant une loi normale ou la médiane et écart interquartile sinon.

Pour comparer les données démographiques, de procédure et critères de jugement entre les patients sous héparine ou non, un test de Student (ou Mann-Whintey U test pour les variables non-normale) a été utilisé pour les variables quantitatives, et un test de Chi-deux (ou Fisher) pour les variables qualitatives. Une régression multivariée a été choisie pour analyser l'association entre les critères de jugement et la prise d'héparine. Pour le handicap (mRS) à 3 mois une régression logistique a été entreprise en ajustant sur l'âge, le diabète, le NIHSS initial, le score ASPECT, le site d'occlusion et le délai symptôme-ponction. Deux autres modèles ont aussi été ajustés sur l'hémorragie de type PH et le TICI final. Pour le TICI final une régression logistique a été utilisée en ajustant sur l'âge, le tabac, le NIHSS initial, le score ASPECT, la prise d'antithrombotiques et le délai. L'association entre le NIHSS à 24h et la prise d'héparine a été analysée en utilisant une régression linéaire en ajustant sur les mêmes variables que le modèle initial mRS sauf le site d'occlusion. L'association entre la prise d'héparine et la TH a

été analysée en utilisant une régression logistique en ajustant sur l'âge, le diabète, l'hypertension artérielle, l'ASPECT et la prise d'antithrombotiques. Une valeur $p < 0,05$ est considérée significative. Toutes les analyses statistiques ont été faites sur R.

Une méthode de score de propension a été choisie pour rendre les groupes héparine et non héparine comparables. Une régression logistique ajustant sur l'âge, la prise d'antithrombotiques, le diabète, le NIHSS initial, le score ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*), le délai symptôme-ponction, l'occlusion, HTA, tabac a été faite pour calculer le score de propension puis une méthode des k plus proches voisins pour trouver les patients sans héparine avec des scores de propension proche des patients avec héparine. Un caliper de 0,1 a été réalisé. Le *Jitter plots* et histogramme des scores de propension sont représentés.

En analyse de sensibilité une analyse avec données imputés a été utilisé (*package mice R*).

III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population

Nous avons obtenu les données de 1030 patients ayant été traités par TM sans thrombolyse entre le premier Janvier 2015 et le 28 Juin 2018.

Trente patients ont été exclus car ils ne présentaient pas d'occlusion intracrânienne (occlusion cervicale uniquement), et 11 en raison du manque de donnée sur le site de l'occlusion. Deux cent quatre-vingt-trois ont été exclus de l'analyse préliminaire en raison du manque de données sur le mRS à 3 mois (n=75), une imagerie cérébrale à J1 (n=74), le TIC1 final (n=4), l'absence de données sur l'administration d'héparine durant la procédure (n=17), et le NIHSS à J1 (n=68) (Figure 1). Finalement, 751 patients ont été inclus dans notre étude. Parmi ceux-là, 265 patients sur 641 (41,3%) n'ont pas reçu d'altéplase en raison du délai, 176 (27,5%) en raison de la prise d'anticoagulants (INR>1,7, héparine, anticoagulants oraux directs) et 200 (31,2%) pour d'autres raisons.

Sur l'ensemble, 223 patients ont reçu de l'héparine non fractionnée en IV durant la procédure de TM : 37 (17%) ont bénéficié d'un bolus de 2500 UI ou moins, 165 (75,7%) ont reçu entre 2500 et 5000 UI au total et 16 (7,3%) ont reçu 5000 UI ou plus pendant la procédure.

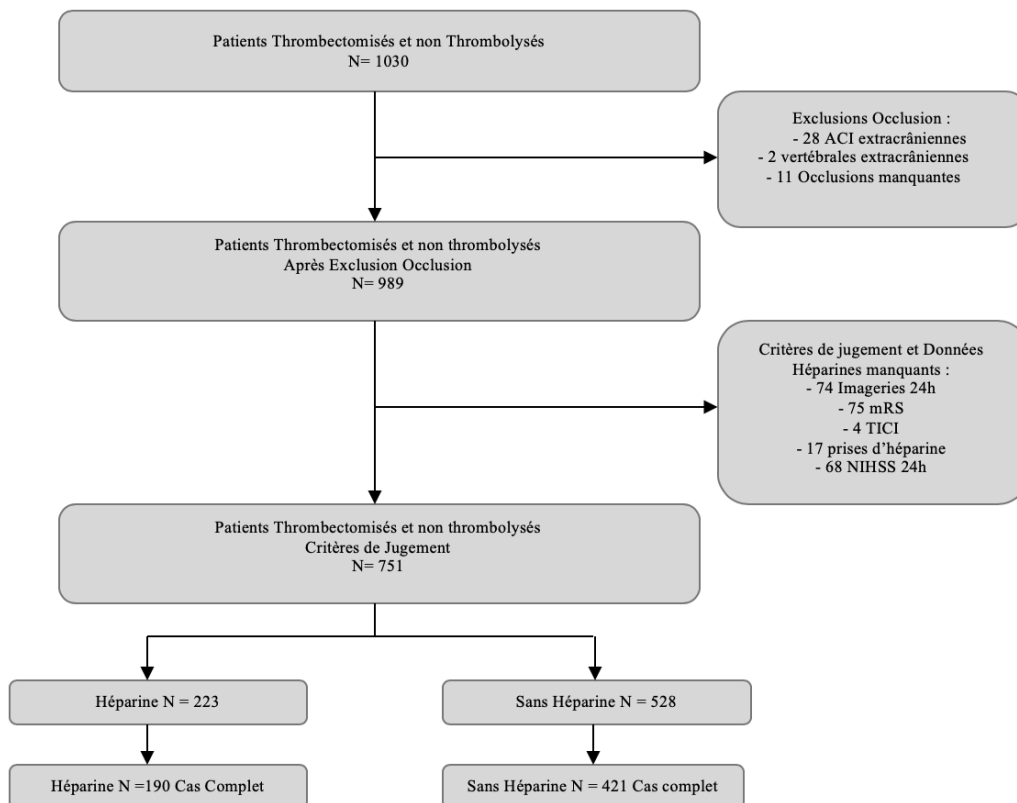


Figure 4 : Flow Chart

Tableau 2 : Analyse univariée des données démographiques des patients selon l'administration perprocédurale d'héparine (H+) ou sans héparine (H-)

	Héparine n = 223	Sans Héparine n = 528	p=
Femme	112 (50,5%)	270 (51,2%)	0,87
Age	70 [56-80]	73 [62-82]	0,03
HTA	125 (56%)	324 (61,6%)	0,17
Cholestérol	52 (23,4%)	178 (34%)	0,0042
Diabète	50 (22,4%)	84 (16,1%)	0,05
Fumeur	40 (18,9%)	129 (27,1%)	0,02
Antithrombotiques *	97 (43,9%)	297 (58,2%)	0,00038
Glycémie (mmol)	7,5 [5,7-8,1]	7,2 [5,7-8,2]	0,58
ASPECT (<8)	93 (44,3%)	156 (31%)	0,001
NIHSS H0	17 [10-20,5]	16 [11-20]	0,88
Occlusion			0,11
M1	97 (43,5%)	266 (50,4%)	
M2	28 (12,6%)	84 (15,9%)	
Terminaison ACI	44 (19,7%)	89 (16,9%)	
Tandem	30 (13,4%)	38 (7,2%)	
Vertebro-Basilaire	21 (9,4%)	46 (8,7%)	
Autres	3 (1,4%)	5 (1%)	
Raison de non TIV			0,0005
Délai	109 (50,2%)	156 (36,8%)	
Anticoagulants**	36 (16,6%)	140 (33,0%)	
Autres	72 (33,2%)	128 (30,2%)	
Délai Symptômes-Ponction (min)	265 [199-335]	233 [175-326,2]	0,02
Délai Symptômes-Recanalisation (min)	320 [255-410,25]	282,5 [220,8-384]	0,00067
Passage (nbr)	3 [2-6]	3 [2-5]	0,16
Traitement adjuvant			0,0002
Non	182 (81,6%)	457 (89,1%)	
Antithrombotique ***	6 (2,7%)	25 (4,9%)	
Angioplastie/Stent	30 (13,5%)	18 (3,5%)	
Les deux	5 (2,2%)	13 (2,5%)	
Héparine (posologie)			
≤2500	37 (17%)		
2500-5000	165 (75,7%)		
≥ 5000	16 (7,3%)		
Non	0 (0%)	528 (100%)	

* : antiplaquettaire, héparine, AVK, AOD.

** : INR>1,7, Héparine curative, AOD

*** : thrombolytique intra artériel, GPIIb/IIIa, aspirine, autres antithrombotiques.

III.2. Reperfusion

Les patients dans le groupe héparine (H+) ont eu un taux significativement plus élevé de reperfusion (\geq TICI2b) par rapport à ceux n'en n'ayant pas reçu (H-) (186/223 patients -83.4%- versus 410/528 patients -77,7%- , $p = 0,08$; OR ajusté 1,62 ; $p = 0,03$). Toutefois, les taux de reperfusion complète (TICI 3) ont été significativement plus bas chez les patients ayant reçu de l'héparine. Cette différence persistait après analyse multivariée [OR = 0,68 ; $p = 0,02$].

III.3. Transformation hémorragique

Les patients ayant reçu de l'héparine présentaient un taux significativement plus bas de TH que ceux n'en n'ayant pas reçu (77/223 patients -34.5%- versus 245/528 patients -46,4%-, $p=0,0028$). Ce résultat persistait après analyse multivariée (OR = 0,48 ; $p = 0,00005$) et score de propension (OR = 0,55 ; $p = 0,005$). Les hémorragies de type PH ont été significativement plus rares dans le groupe H+ (aOR = 0,48 ; $p = 0,01$). Après analyse multivariée, l'âge (aOR = 1,01 :1,0-1,02 ; $p = 0,01$) et le diabète [aOR = 1,96 :1,31-2,94 ; $p = 0,00$] ont été significativement associés à un plus grand risque de TH. Un score ASPECT supérieur à 7 (aOR = 0,40 :0,28-0,55 ; $p = 0,001$) et la prise préalable d'un antithrombotique (aOR = 0,60 : 0,43-0,84 ; $p = 0,01$) ont été associés à un moindre risque hémorragique.

Tableau 3 : Analyse univariée des critères de jugement

	Heparin group n = 223	No Heparin group n = 528	$p =$
TICI Final			
TICI 2b-3	186 (83,4%)	410 (77,7%)	0,08
TICI 3	82 (36,8%)	255 (48,3%)	0,0039
NIHSS 24h	16,3 \pm 13,6	13,5 \pm 10,2	0,002
mRS 3 mois (0-2)	77 (34,5%)	206 (39%)	0,25
Hémorragie 24h	77 (34,5%)	245 (46,4%)	0,0028
Symptomatique	12 (5,4%)	37 (7%)	0,007
PH	17 (7,6%)	70 (13,3%)	0,03
Complication	50 (22,4%)	81 (16,7%)	0,08
Embolie *	21 (9,4%)	49 (10,1%)	
Autres **	29 (13%)	31 (6,4%)	

* Embolies dans de nouveaux territoires et embolies distales ;

** perforations, vasospasmes, dissections.

III.4. Critères de jugement

Les patients ayant reçu de l'héparine présentaient de moins bonnes évolutions cliniques avec un NIHSS moyen à 24 heures plus sévère que dans le groupe sans héparine (H+ moyenne =15,6 vs H- 12,7 ; p=0,0024) et une moins bonne récupération de l'autonomie (mRS >2 146/223 - 65,5%- vs 322/528 -61%- ; p=0,25). Après analyse multivariée, cette différence restait significative sur le NIHSS à 24h (Estimateur = 1,82 : 0,29-3,35 ; p=0,02) et le devenait pour le mRS à 3 mois (OR= 1,58 : 1,05-2,40 ; p= 0,03) puis disparaissait après analyse avec score de propension (NIHSS 24h, OR= 1,92 : -0,52 – 4,36, p=0,12 et mRS 3m OR = 1,39 :0,90-2,15 ; p= 0,14). Le NIHSS initial (OR= 1,15 :1,11-1,18 ; p= 0,001) et la présence d'une hémorragie de type PH (OR= 3,65 : 1,78-7,51 ; p= 0,001) étaient associés à un mauvais pronostic à 90 jours.

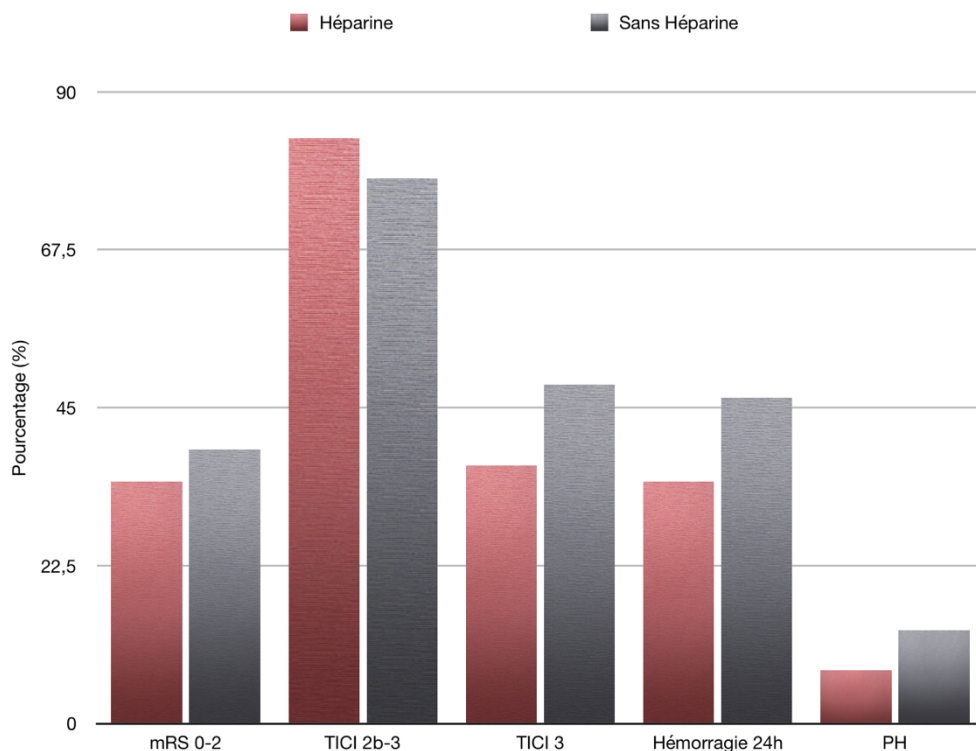


Figure 5 : Comparaison univariée des Critères de jugement entre les groupes Héparine et sans Héparine.

III.5. Complications Procédurales

Il y avait significativement moins de complications dans le groupe H+ concernant les ENT que dans le groupe H- [21/223 -9,4%- vs 49/483 -10,1%- ; p=0,02]. Il y avait par contre significativement plus de complications de type vasospasmes, dissections et perforations [29/223 -13%- vs 31/483 -6,4% ; p= 0,02] dans le groupe H+.

Tableau 4 : Analyse multivariée sur l'association entre l'héparine et d'autres variables sur le pronostic clinique : NIHSS à 24 heures et mRS à 3 mois chez les patients présentant un AIC avec occlusion d'un gros vaisseau, non thrombolysés

	mRS 3 mois		NIHSS 24h	
	Odds Ratio (95% IC)	p-value	Estimateur (95% IC)	p-value
Héparine	1,58 (1,05-2,40)	0,03	1,82 (0,29-3,35)	0,02
Age	1,04 (1,03 -1,06)	0,00	0,07 (0,02-0,12)	0,00
Diabète	1,54 (0,94-2,52)	0,08	2,64 (0,83-4,45)	0,00
NIHSS initial	1,15 (1,11-1,18)	0,00	0,64 (0,55-0,73)	0,00
ASPECT	0,58 (0,38-0,89)	0,01	-4,49 (-6,06- -2,92)	0,00
Occlusion				
- M1	0,17 (0,02-1,19)	0,07	-	-
- M2	0,12 (0,02-0,86)	0,04	-	-
- Tandem	0,10 (0,01-0,74)	0,02	-	-
- Terminaison ACI	0,17 (0,02-1,29)	0,09	-	-
- Vertébro-basilaire	0,28 (0,04-2,21)	0,23	-	-
Délai symptômes-ponction	1,00 (1,00-1,00)	0,28	0,01 (0,00-0,01)	0,01
TICI final	0,14 (0,08-0,24)	0,00	-	-
PH	3,65 (1,78-7,51)	0,00	-	-

Tableau 5 : Analyse multivariée sur l'association entre l'héparine et d'autres variables sur la recanalisation angiographique et le risque de transformation hémorragique à 24 heures chez les patients présentant un AIC avec occlusion d'un gros vaisseau, non thrombolysés

Variables	TICI 2b-3		TICI 3		Transformation hémorragique		PH (ECASS)	
	OR (95% IC)	P-value	OR (95% IC)	P-value	OR (95% IC)	P-value	OR (95% IC)	P-value
Héparine	1,62 (1,06-2,48)	0,03	0,68 (0,49-0,95)	0,02	0,48 (0,34-0,68)	0,00005	0,48 (0,27-0,85)	0,01
Age	1,00 (0,98-1,01)	0,64	1,01 (1,00-1,02)	0,01	1,01 (1,00-1,02)	0,03	1,01 (0,90-1,03)	1,17
HTA	-	-	-	-	1,38 (0,98-1,94)	0,07	1,76 (1,01-3,06)	0,05
Diabète	-	-	-	-	1,96 (1,31-2,94)	0,00	1,44 (0,81-2,55)	0,21
Tabac	0,86 (0,55-1,34)	0,51	1,16 (0,80-1,70)	0,43	-	-	-	-
ASPECT	1,64 (1,11-2,43)	0,01	1,33 (0,95-1,84)	0,09	0,40 (0,28-0,55)	0,00	0,39 (0,24-0,64)	0,00
Antithrombotique	1,42 (0,96-2,09)	0,08	1,17 (0,85-1,60)	0,34	0,60 (0,43-0,84)	0,00	0,92 (0,56-1,52)	0,75
Délai symptômes-ponction	1,00 (1,00-1,00)	0,39	1,00 (1,00-1,00)	0,10	-	-	-	-

Tableau 6 : Score de propension

	Odds Ratio (95% IC)	p=
NIHSS 24h	1,92 (-0,52-4,36)	0,12
mRS	1,39 (0,75-1,76)	0,52
TICI Final		
TICI 2b-3	1,58 (0,95-2,65)	0,08
TICI 3	0,67	0,06
Hémorragie 24h	0,55 (0,36-0,83)	0,005
PH (ECASS)	0,54 (0,27-1,05)	0,07

IV. Discussion

Dans cette étude, l'administration d'héparine durant la procédure de thrombectomie chez des patients n'ayant pas reçu de thrombolyse IV a été associée à des taux de reperfusion partielle/complète (\geq TICI 2b) plus importants, mais un effet délétère sur la reperfusion complète (TICI 3). Le taux de TH (de tout type) étaient significativement plus bas chez les patients ayant reçu de l'héparine. Enfin, l'héparine a été associée significativement à un pronostic neurologique plus péjoratif.

Les données de la littérature sur l'effet de l'héparine péri-procédurale sont controversées. En 2012, une analyse post hoc de l'étude multi Merci²⁷ comparait 51 patients, dont 47% avaient reçu une héparinisation péri-procédurale. Les groupes étaient différents pour le NIHSS initial qui était plus bas dans le groupe avec héparine, avec un plus grand taux d'occlusion vertébro-basilaire. Les résultats concluaient à l'absence d'un sur-risque hémorragique chez les patients avec héparine, et une meilleure récupération de l'autonomie (mRS) à 90 jours. En 2017, une analyse post hoc de l'étude Trevo 2 (*Thrombectomy RE vascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke*)²⁸ comparait 173 patients traités par TM par stent retriever TREVO ou par dispositif d'ancienne génération MERCITM dans les 8 heures après début des symptômes, dont 34% ayant été traités par héparine avant ou pendant la TM. Les résultats étaient similaires à l'analyse précédente et montraient une meilleure évolution clinique à 90 jours pour le groupe héparine sans augmentation du taux de TH. Les groupes étaient différents, avec un taux de NIHSS plus bas, d'ASPECTS plus grand et un taux plus important d'occlusion vertébro-basilaire dans le groupe héparine. Dans ce groupe, 38% avaient été traités par thrombolyse IV avec une tendance à un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois également. En 2016, Farrook et al. ont mené une revue rétrospective de 76 patients, sélectionnés entre 2009 et 2012 atteints d'un AIC (*core* <70cc au scanner de perfusion et *mismatch* >1,2) par occlusion de M1 ou de la terminaison carotide et pris en charge par TM avec une thrombolyse possible au préalable. Les résultats semblent cette fois-ci plus proches des nôtres avec une diminution de TH dans le groupe avec héparine ($p=0,02$) et sans association avec une bonne évolution clinique. Ces différents résultats sont probablement dus à l'absence d'étude randomisée spécifique et également par l'absence de protocoles clairs sur l'administration d'héparine (bolus, et perfusions), et les confusions par l'association avec la thrombolyse et/ou la TM.

Notre étude suggère que l'administration d'héparine durant la TM aurait un impact bénéfique sur une recanalisation \geq TICI 2b et à l'inverse moins de reperfusion complète. La physiopathologie sous-jacente de tels résultats est dans l'état des connaissances peu claire. Nous pourrions concevoir que l'héparine pourrait rendre le thrombus moins adhérent à la paroi vasculaire, facilitant alors son retrait mais pourrait également rendre ce même caillot plus fragile et donc plus enclin à sa fragmentation entraînant un plus grand taux de recanalisation partielle/complète (TICI 2b-3) par la persistance d'embolies plus distales. Or, il est clairement établi que le pronostic clinique est corrélé au score de reperfusion³².

De manière surprenante, cette étude a par contre mis en évidence une réduction significative des complications hémorragiques après administration d'héparine avec confirmation après

analyse multivariée ajustée sur le score de recanalisation. De Graaf et al ²⁶ ont rapporté dans leur revue de la littérature un possible bénéfice de l'utilisation péri-procédurale de certains anti-thrombotiques (héparine, anti-plaquettaire) sur la récupération clinique. L'absence de sur-risque hémorragique dans la prise en charge aiguë de l'AIC, avait été rapporté notamment par les études Trevo 2 et Multi Merci.

Il est décrit que l'échec de l'obtention d'une reperfusion artérielle est associée à la TH ³³. Certaines études focalisées sur la physiopathologie de l'AIC se sont penchées sur ce phénomène. Une thrombose de la microcirculation veineuse survient lors de l'occlusion d'un large vaisseau générant la réduction du flux dans le lit microvasculaire d'aval et responsable de l'agrégation plaquettaire et de neutrophiles. Ce processus qui prend place dans le compartiment veineux, persiste malgré la recanalisation proximale, ce qui va être responsable d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique puis d'une TH ³⁴⁻³⁸.

La thrombose du lit microvasculaire d'aval, ou reperfusion microcirculatoire incomplète (IMR), est observé dans près de 25% des patients malgré une recanalisation TICI 3 ^{34,39}. Ce lit microvasculaire n'est pas visible sur l'angiographie, et sa reperfusion est partiellement indépendante du succès du traitement endovasculaire (c'est à dire de la recanalisation proximale) pouvant ainsi expliquer la variabilité des évolutions cliniques des patients ayant une recanalisation TICI 3 ^{34,40}. L'angiographie cérébrale seule ne pourrait donc pas être considérée comme le seul outil pour attester de la reperfusion parenchymateuse, raison pour laquelle nous avons choisi d'étudier l'évolution neurologique à 24 heures comme meilleur marqueur de la reperfusion cérébrale ³⁴. Cette moins bonne récupération clinique à 24 heures précède également un moins bon pronostic neurologique à 3 mois basé sur l'évaluation du score de Rankin. Ces résultats soulignent qu'une récupération neurologique favorable serait plus associée à une revascularisation complète et à une reperfusion microvasculaire plutôt qu'à la diminution du risque hémorragique. Une récente étude observationnelle Chinoise ⁴¹ similaire à la nôtre a montré des résultats assez différents avec l'absence de différence sur les taux de recanalisation et d'évolution clinique, ainsi qu'une augmentation du risque hémorragique et d'embolies distales. Néanmoins nos populations sont différentes, avec une inclusion pour l'étude chinoise de patients thrombolysés, ayant des NIHSS initiaux strictement supérieurs à 5 et des mRS avant l'AIC strictement inférieurs à 2 ⁴¹. Notre étude, n'a pas montré un taux plus important d'embolies dans de nouveaux territoires dans le groupe héparine, alors que l'on retrouvait deux fois plus d'embolies distales dans le groupe héparine dans cette étude Chinoise, alors qu'on le sait, est responsable de pronostics plus sombres avec des conséquences directes sur les TH et la mortalité ²³.

Ces différences soulignent l'importance d'une étude randomisée pour éclaircir le rôle des traitements anti-thrombotiques dans la prise en charge à la phase aiguë de l'AIC.

Les limitations de cette étude sont liées notamment à son caractère rétrospectif. Une autre limite majeure est la comparaison d'un seul centre ayant réalisé l'administration d'héparine avec 5 autres ne l'administrant pas. De plus les populations entre les deux groupes (héparine et sans héparine) avaient des caractéristiques assez différentes. Pour cette raison, un score de propension a été réalisé, pour évaluer des populations similaires dans chaque groupe.

Ne pouvant être aussi robuste qu'une étude randomisée, notre analyse observationnelle n'est qu'une ouverture pour de prochaines études randomisées comme Mr CLEAN MED (*Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands. The effect of periprocedural MEDication: antiplatelet agents, heparin, both or neither*) qui compare l'efficacité et la tolérance de l'administration péri-procédurale d'une TM de l'aspirine et/ou de l'héparine chez des patients ayant été traités par une thrombolyse ou non au préalable.

Références bibliographiques

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull. World Health Organ.* 1980;58:113–130.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:2064–2089.
3. Hankey GJ. The global and regional burden of stroke. *The Lancet Global Health.* 2013;1:e239–e240.
4. Leys D, Béjot Y, Debette S, Giroud M. Burden of stroke in France. *Int J Stroke.* 2008;3:117–119.
5. Lecoffre. C. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014 [Internet]. *Bull Epidémiol Hebd.* Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_1.html
6. Béjot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L, et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2019;52:78–85.
7. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15:913–924.
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet.* 2016;388:761–775.
9. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 1995;333:1581–1588.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017–1025.
11. 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.* 1998;352:1245–1251.
12. 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.* 2008;359:1317–1329.

13. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387:1723–1731.
14. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:708–718.
15. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:11–21.
16. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:611–622.
17. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1573–1582.
18. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2008;39:2249–2256.
19. 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. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29:597–604.
20. 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 Neurointerv Surg*. 2015;7:16–21.
21. 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*. 2017;43:294–304.
22. 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*. 2012;43:2904–2909.
23. Chalumeau V, Blanc R, Redjem H, Ciccio G, Smajda S, Desilles J-P, et al. Anterior cerebral artery embolism during thrombectomy increases disability and mortality. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2018;10:1057–1062.

24. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:443.
25. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:998–1008.
26. van de Graaf RA, Chalos V, Del Zoppo GJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Roozenbeek B. Periprocedural Antithrombotic Treatment During Acute Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2018;9:238.
27. Nahab F, Walker GA, Dion JE, Smith WS. Safety of periprocedural heparin in acute ischemic stroke endovascular therapy: the multi MERCI trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:790–793.
28. Winningham MJ, Haussen DC, Nogueira RG, Liebeskind DS, Smith WS, Lutsep HL, et al. Periprocedural heparin use in acute ischemic stroke endovascular therapy: the TREVO 2 trial. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:611–614.
29. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569–1581.
30. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 1998;29:4–11.
31. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA*. 1998;279:1265–1272.
32. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, Labreuche J, Redjem H, Ciccio G, et al. Impact of Modified TIC1 3 versus Modified TIC1 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38:90–96.
33. Wang DT, Churilov L, Dowling R, Mitchell P, Yan B. Successful recanalization post endovascular therapy is associated with a decreased risk of intracranial haemorrhage: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2015;15:185.
34. Dalkara T, Arsava EM. Can Restoring Incomplete Microcirculatory Reperfusion Improve Stroke Outcome after Thrombolysis? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2012;32:2091–2099.
35. del Zoppo GJ, Schmid-Schönbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke*. 1991;22:1276–1283.

36. del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral Microvessel Responses to Focal Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2003;23:879–894.
37. von Brühl M-L, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*. 2012;209:819–835.
38. Downstream Microvascular Thrombosis in Cortical Venules Is an Early Response to Proximal Cerebral Arterial Occlusion. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jul 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29496683>
39. Desilles J-P, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, et al. Alteplase Reduces Downstream Microvascular Thrombosis and Improves the Benefit of Large Artery Recanalization in Stroke. *Stroke*. 2015;46:3241–3248.
40. Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng S-C, Bredno J, Boussel L, et al. Reperfusion Is a More Accurate Predictor of Follow-Up Infarct Volume Than Recanalization: A Proof of Concept Using CT in Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke* [Internet]. 2010 [cited 2019 Apr 23];41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.109.568766>
41. Yang M, Huo X, Gao F, Wang A, Ma N, Liebeskind DS, et al. Safety and Efficacy of Heparinization During Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00299/full>

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Bénéfices et tolérance de l'administration d'héparine lors d'une thrombectomie mécanique chez des patients non traités par alteplase à la phase aiguë de l'infarctus cérébral

Contexte La place de l'héparine comme traitement adjuvant d'une thrombectomie mécanique chez les patients pris en charge pour un infarctus cérébral sans thrombolyse reste à ce jour débattue.

Méthodes A partir du registre national Français ETIS nous avons inclus des patients ayant été traités par thrombectomie mécanique sans thrombolyse. Les patients traités par héparine pendant la procédure endovasculaire ont été comparés à ceux n'en n'ayant pas reçu. L'efficacité et la tolérance de l'héparine ont été analysées sur les critères suivants : la reperfusion (score TICI final), le NIHSS à 24h, le handicap (mRS) à 3 mois et la transformation hémorragique sur l'imagerie à 24 h.

Résultats Sur 1031 patients, 751 patients ont été inclus entre Janvier 2015 et Juin 2018 dans 6 centres différents, 223 (29,69%) ont été traités par héparine lors de la procédure endovasculaire. L'administration d'héparine a eu un effet délétère significatif sur le NIHSS à 24h [OR ajusté 1,82 ; p=0,02], le mRS à 3 mois [OR ajusté 1,58 ; p=0,03] et la recanalisation complète [TICI 3, OR ajusté 0,68 ; p=0,03]. L'administration d'héparine a été associée à une réduction des taux de transformation hémorragique [OR ajusté 0,48 p=0,00005]. **Discussion** : L'administration d'héparine au cours des procédures de thrombectomie mécanique apparaît délétère sur la reperfusion et le pronostic fonctionnel. L'urgence d'études randomisées se fait ressentir afin de déterminer le rôle des antithrombotiques comme l'héparine dans l'optimisation de la prise en charge aiguë des accidents ischémiques cérébraux.

Mots-clés : AVC ischémique, thrombectomie mécanique, antithrombotique, héparine, reperfusion

Benefits and Safety of periprocedural heparin during thrombectomy in patients contra-indicated for r-tPA

Background Role of periprocedural heparin as an adjuvant treatment during mechanical thrombectomy (MT) for patients contra-indicated for r-tPA remains a source of debate.

Methods We included patients from the multicenter French register ETIS that underwent thrombectomy without administration of alteplase, and compared patients who received heparin during MT with patients that did not. Heparin benefits and safety were analyzed regarding final TICI score, NIHSS at day one, modified rankin scale (mRS) and hemorrhagic transformation on imaging at day one.

Results Over 1031 patients, 751 were included between January 2015 and June 2018 in 6 different centers, and 223 (26,69%) were in the heparin group. Heparin administration had significant deleterious effect on NIHSS at day one [adjusted OR=1,82; p=0,02], mRS at 3 months [adjusted OR 1,58 ; p=0,03], and on complete reperfusion [TICI 3 adjusted OR 0,68 ; p=0,02]. Heparin administration was associated with a significant reduction of hemorrhagic transformation [adjusted OR 0,48; p=0,00005].

Discussion Heparin administration during MT is deleterious for reperfusion and functional outcome. Randomized trials are needed to identify the role of antithrombotic treatments, such as heparin, in the setting of acute ischemic stroke management.

Keywords : Stroke, mechanical thrombectomy, endovascular treatment, antithrombotic, heparin

