



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Intravenous rt-PA before thrombectomy versus thrombectomy alone in strokes with unknown time of onset

Escribano Paredes, José Bernardo

How to cite

ESCRIBANO PAREDES, José Bernardo. Intravenous rt-PA before thrombectomy versus thrombectomy alone in strokes with unknown time of onset. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:176621

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:176621>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:176621](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:176621)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique

Département des Neurosciences Cliniques

Service de Neurologie

Thèse préparée sous la direction du Dr Emmanuel CARRERA

Co-directeur: Professeur Andreas KLEINSCHMIDT

**"INTRAVENOUS rt-PA BEFORE THROMBECTOMY
VERSUS THROMBECTOMY ALONE IN STROKES WITH
UNKNOWN TIME OF ONSET"**

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

José Bernardo ESCRIBANO PAREDES

de

Espagne

Thèse n° 11193

Genève

2023

Escibano Paredes JB, Salerno A, Klug J, Dirren E, Sanda N, Bonvin C, Dunet V, Vargas M, Saliou G, Machi P, Michel P, Carrera E. Intravenous rtPA Before Thrombectomy Versus Thrombectomy Alone in Strokes With Unknown Time of Onset. *Stroke*. 2022 ;53(4): e136-e138

1) TABLE DES MATIERES

1) TABLE DES MATIERES	3
2) RESUME	5
3) INTRODUCTION	6
a) Définition et Importance	6
b) Rappel sur la physiopathologie de l'AVC	7
c) Le concept de pénombre	9
d) Traitement dans la phase aigüe de l'AVC de début connu	12
e) Traitement dans la phase aigüe de l'AVC de début inconnu	15
f) Objectifs	18
4) METHODOLOGIE SCIENTIFIQUE	19
a) Sélection des patients	19
b) Acquisition de l'imagerie cérébrale	19
c) Target mismatch	20
d) Délimitation de l'infarctus cérébral	20
e) Intervention	20
f) Outcomes	21
g) Exigences éthiques et réglementaires	21
h) Analyse statistique	22
5) RESULTATS	23
a) Population de l'étude	23
b) Outcomes	23
i) Efficacy outcomes	23
ii) Safety outcomes	24
6) DISCUSSION	25

a) Limitations	30
b) Conclusion	32
7) ANNEXES	33
8) BIBLIOGRAPHIE	40

2) RESUME

Dans les 4.5 heures suivant la survenue d'un AVC ischémique, le traitement de phase aiguë est la thrombolyse intraveineuse (TIV) associée, en cas d'occlusion d'une artère proximale de gros calibre, au traitement endovasculaire (TEV). Chez les patients avec occlusion artérielle dont le début des symptômes est inconnu (AVC constaté lors du réveil « wake-up stroke » ou patient retrouvé avec des déficits neurologiques), l'efficacité et le risque hémorragique de la TIV administrée avant la TEV, demeure un sujet de débat. Chez ces patients, l'évidence actuelle suggère l'utilisation de TEV seul, sous réserve de critères neuroradiologiques favorables.

Dans cette étude rétrospective, nous avons étudié 100 patients admis dans les Centres Neurovasculaires (Stroke Center) des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Nous avons identifié les patients avec i) un début des symptômes inconnu, ii) présentant une occlusion artérielle proximale et iii) une pénombre importante sur le CT de perfusion et iv) traités par TEV avec ou sans TIV au préalable. Dans la présente étude, nous avons comparé l'efficacité et les effets secondaires du traitement combiné TIV avant TEV (N=49) par rapport au TEV seul (N=51), le traitement recommandé actuellement. Nous avons pu déterminer que les patients traités par TIV avant TEV ont une meilleure autonomie fonctionnelle (modified Rankin Scale de 0-2) à 90 jours comparé à la TEV seule (N=27 (55%) versus N=20 (39%) ; $p=0.044$). Le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique est identique dans les 2 groupes (une hémorragie cérébrale symptomatique dans chaque groupe (2%) ; $p=0.940$).

Dans l'attente d'études randomisées multicentriques, nos résultats suggèrent que la TIV avant la TEV est un traitement efficace et sûr chez les patients avec un AVC du « réveil » ou de début inconnu lorsqu'ils se présentent avec une pénombre importante.

3) INTRODUCTION

Dans ce travail de thèse, nous allons présenter une nouvelle stratégie thérapeutique dans la phase aiguë de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Avant de la décrire en détail, il nous paraît important de présenter l'importance de l'AVC en termes de santé publique et de rappeler les bases physiopathologiques sur lesquelles reposent notre approche thérapeutique.

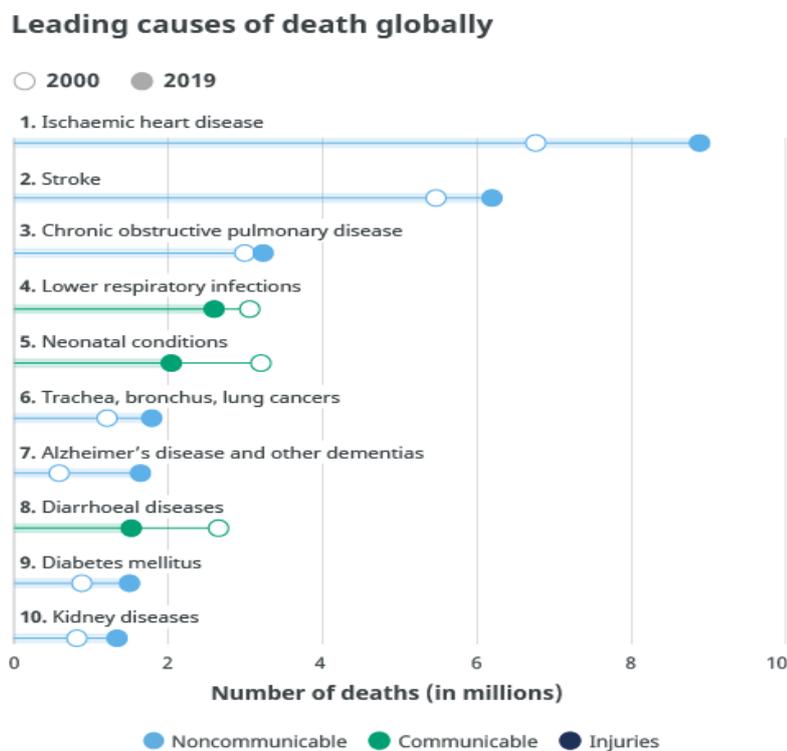
a) Définition et Importance

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'AVC comme une conséquence de l'interruption de la circulation artérielle dans le parenchyme cérébral (Aho K, 1980). Cette atteinte du flux sanguin dans une région cérébrale peut avoir pour origine une obstruction d'un vaisseau sanguin (nous parlons alors d'un AVC Ischémique ; représente environ 85% des cas d'AVC) ou une rupture de celui-ci (il s'agit alors d'un AVC hémorragique, 15%) (Hankey GJ and Warlow CP, 1999). L'atteinte tant ischémique qu'hémorragique entraîne un déficit en oxygène et en nutriments du parenchyme cérébral, mettant en danger le fonctionnement et la viabilité des zones cérébrales concernées (Heiss W-D, 1976 ; Astrup J, 1977). On définit l'accident ischémique transitoire (AIT) comme une entité clinique qui résulte de l'obstruction transitoire de la circulation artérielle cérébrale qui n'entraîne pas de lésion cérébrale définitive. Les symptômes sont les mêmes que dans le cas de l'AVC mais ne durent que de quelques secondes à quelques minutes (rarement plus d'une heure) avant le retour à la normale sans séquelles cliniques (Fisher CM, 2002 ; Albers GW, 2002 ; Amarenco P, 2020).

L'amélioration de la prise en charge des AVC, en particulier grâce au développement d'unités neurovasculaires spécialisées et des traitements de la phase aiguë, nous permet d'assister depuis plusieurs années à un déclin de la mortalité et à une meilleure récupération

clinique à court et long terme (Campbell, 2020). Néanmoins, les maladies cérébrovasculaires restent la deuxième cause de mortalité dans le monde (la quatrième dans les pays industrialisés), la deuxième cause de démence (après l'Alzheimer) et la première cause d'invalidité acquise de l'adulte de plus de 65 ans (Murray CJ and Lopez AD, 1997 ; Donnan GA, 2008 ; Bousser MG and Mas J-L, 2009).

Figure 1. Les dix causes de mortalité les plus fréquentes dans le monde



Source: adapté de World Health Organization (WHO Global Health Estimates, 2020)

b) Rappel sur la physiopathologie de l'AVC

Dans ce travail, nous allons nous focaliser sur les AVC ischémiques présentant une occlusion artérielle cérébrale proximale. Chez les patients d'origine caucasienne, les causes

d'occlusion proximale sont principalement emboliques, le développement d'une sténose in situ étant plus rare (Fisher M, 1997). Plusieurs classifications permettent de distinguer les causes d'AVC emboliques selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent. La classification la plus utilisée et la classification Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (Adams HP, 1993), plus rarement l'Oxfordshire Community Stroke Project Classification (OCSP) (Bamford J, 1991) ou la Subtypes of Stroke Classification System (Sparkle) (Bogiatzi C, 2014).

La classification TOAST permet d'identifier trois causes emboliques principales :

1) Origine artério-artérielle (Large-artery-atherosclerosis) en présence d'une sténose de plus de 50% de l'artère en amont de l'AVC. L'atteinte carotidienne athéromateuse se situe principalement à la bifurcation carotidienne. Les AVC d'origine artério-artérielle constituent environ 15% de tous les AVC (Bonati LH, 2022).

2) Origine cardioembolique (Cardioembolism) : cette cause est liée à une cardiopathie structurelle (anévrisme cardiaque ventriculaire par exemple) ou rythmique à haut risque emboligène. La cause cardioembolique la plus fréquente est la fibrillation auriculaire (FA). Une origine cardioembolique est retrouvée dans 25% des AVC (Link M.S, 2017).

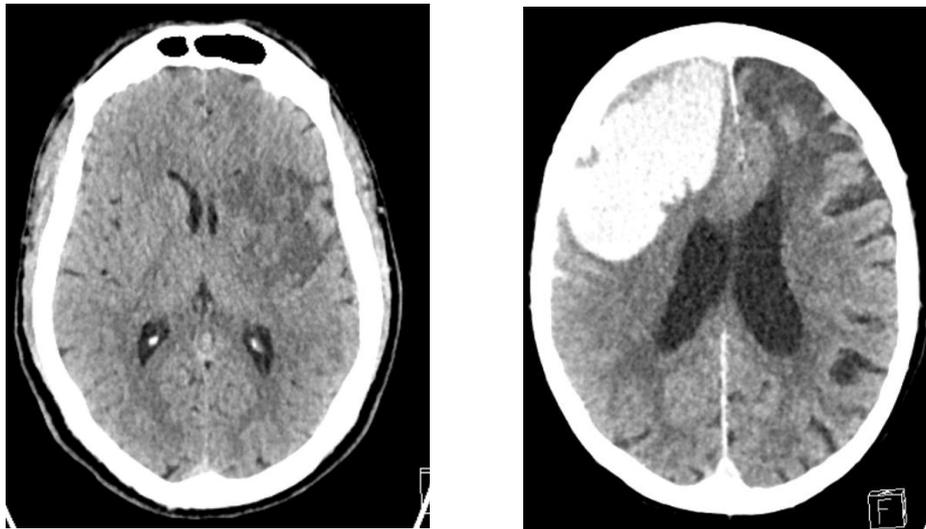
3) Cause indéterminée ou cryptogénique. Malgré un bilan étiologique complet, Il n'est pas rare que la cause de l'AVC ne puisse être établie. En anglais, les AVC présumés embolique du fait de leur localisation mais dont l'origine ne peut être déterminée sont regroupés sous le terme d'ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) (Hart RG, 2014). Le pourcentage d'AVC ischémique de cause indéterminée est plus fréquent chez le patient jeune atteignant jusqu'à 35% des AVC (Egger MS, 2018).

Parmi les autres causes, on peut distinguer les causes rares et les AVC lacunaires.

4) Autres causes définies (Stroke of other determined etiology). Bien que plus rares, de multiples autres causes d'AVC peuvent être retrouvées. Parmi les causes rares, en général de mécanismes non embolique, on peut citer certaines vasculites, coagulopathies, désordres hématologiques ou certaines conditions génétiques (Adams HP, 1993 ; Kim H, 2022).

5) Maladie des petits vaisseaux (Small-vessel occlusion). AVC liés à l'occlusion d'une artère perforante de petit calibre. Les infarctus dits lacunaires sont associés à des syndromes cliniques typiques (syndromes lacunaires) (Fisher CM, 1991). Ils sont typiquement de taille inférieure à 15 mm. On retrouve un antécédent d'hypertension artérielle et de diabète, ces facteurs de risque favorisant la microangiopathie des artères perforantes entraînant le retroussement de ces artères aboutissant à l'infarctus (phénomène d'hyperhyalinose). Les lacunes constituent 25% de tous les AVC (Nah, H.W, 2010).

Figure 2. Exemples d'AVC ischémique et hémorragique



Coupes axiales (CT cérébral) démontrant un AVC ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche (gauche) et d'un CT cérébral avec une hémorragie cérébrale frontale droite (droite).

c) Le concept de pénombre

Le concept de *pénombre* est important dans le contexte de la perfusion cérébrale car il permet de comprendre les différents états pathophysiologiques du tissu cérébral en réponse

à une ischémie, c'est-à-dire une diminution de l'apport sanguin au cerveau. Lorsqu'une partie du cerveau subit une ischémie, les cellules cérébrales sont privées d'oxygène et de nutriments essentiels, ce qui peut entraîner leur mort (Astrup J, 1981).

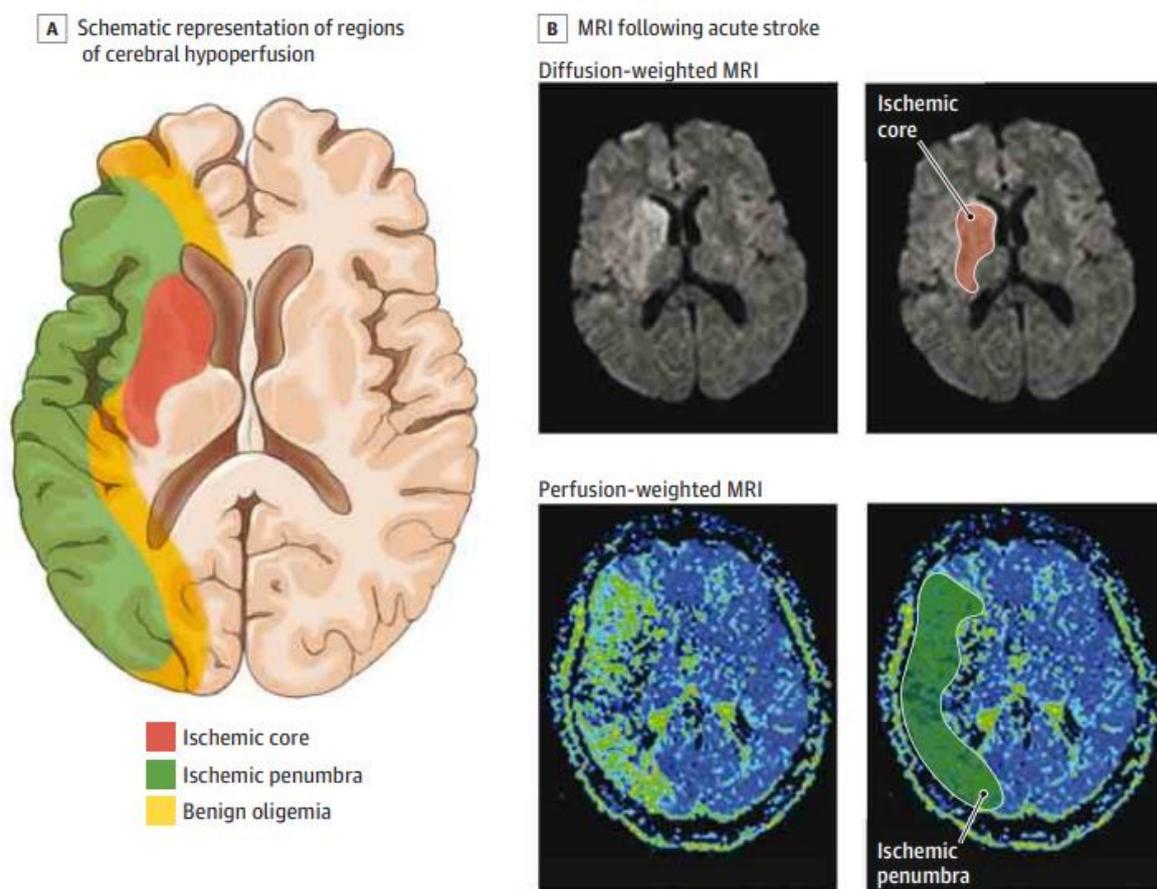
Cependant, toutes les cellules cérébrales ne réagissent pas de la même manière à une ischémie. Les cellules cérébrales situées dans la zone centrale de l'ischémie, où le flux sanguin est le plus réduit, sont rapidement endommagées et meurent irréversiblement. En revanche, les cellules cérébrales situées dans la zone de pénombre, où le flux sanguin est réduit mais pas complètement interrompu, sont capables de survivre temporairement. Ces cellules cérébrales peuvent récupérer si le flux sanguin est rapidement restauré, mais si l'ischémie persiste, elles peuvent aussi mourir (Hossmann KA, 1994).

La caractérisation de la zone de pénombre est importante pour le traitement de l'AVC ischémique, car elle permet d'identifier les patients qui peuvent bénéficier de thérapies de reperfusion, telles que la thrombolyse ou la thrombectomie, qui permettent de rétablir le flux sanguin dans la zone de pénombre et de prévenir l'expansion de l'infarctus cérébral (Parsosns MW, 2005). Les techniques d'imagerie de perfusion cérébrale, telles que le CT de perfusion cérébral, sont couramment utilisées pour évaluer la taille et la localisation de la zone de pénombre dans le cerveau, afin de guider la prise de décision clinique en matière de traitement de l'AVC (Donnan GA, 2009).

On parle de *mismatch* lorsqu'on observe une différence significative entre le volume du tissu à risque potentiellement sauvable (*pénombre*) et le volume de tissu cérébral estimé comme déjà infarci (*cœur ischémique*) (Heiss WD, 1983); on parle de *target mismatch* quand ce mismatch est quantifié comme substantiel en faveur du tissu à sauver (Albers GW, 2006). Par comparaison, le *mismatch radio-clinique* est défini par une différence entre le déficit neurologique par rapport au volume du tissu cérébral irréversiblement endommagé (Dávalos A, 2004). L'évaluation et l'intégration de ces différents paramètres dans la prise en charge en phase aigüe d'un AVC sont d'une importance cruciale, car les patients qui présentent un

pattern de *target mismatch* ou un *mismatch radio-clinique* sont ceux qui peuvent bénéficier le plus de la thérapie de reperfusion. Par exemple, elle permet de sélectionner les patients pour un traitement endovasculaire au-delà de 4.5 heures du début des symptômes (Nogueira RG, 2018 ; Albers GW, 2018).

Figure 3. Régions d'hypoperfusion cérébrale dans l'd'AVC ischémique

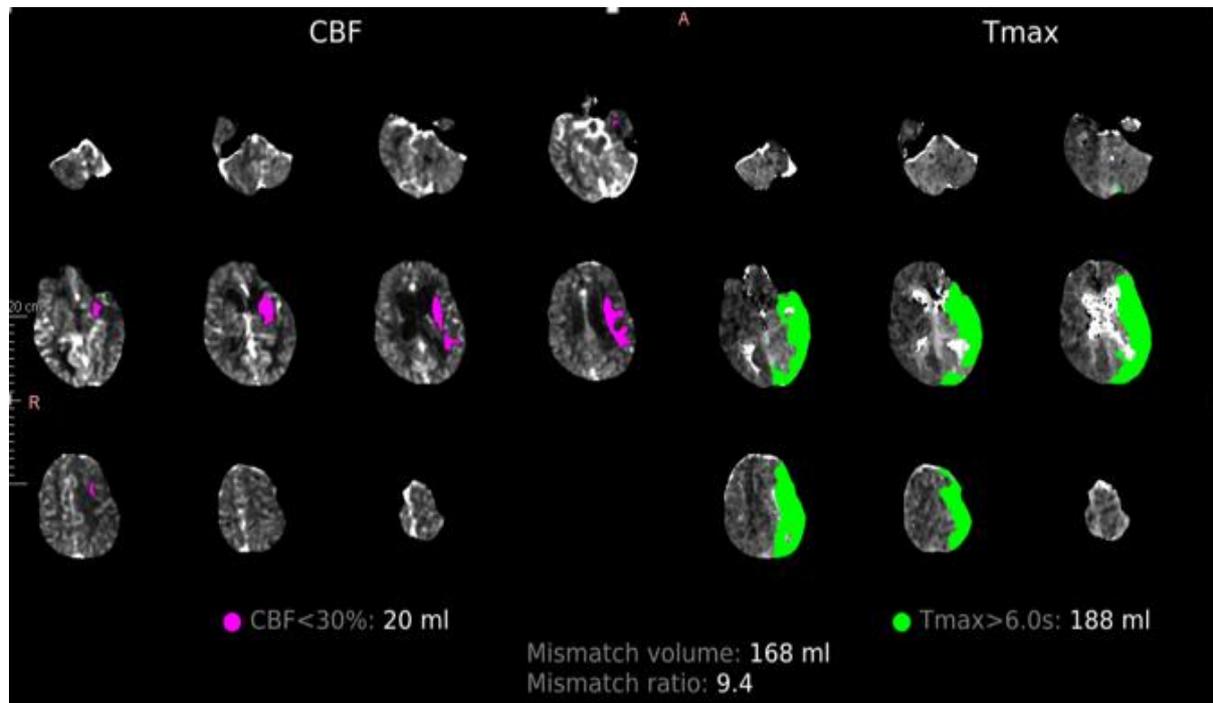


A : Représentation des régions cérébrales souffrant une hypoperfusion.

B : IRM cérébrale chez un patient victime d'un AVC ischémique.

Source : adapté de Prabhakaran S, 2015.

Figure 4. Exemple d'AVC ischémique au CT de perfusion



CT de perfusion chez un patient avec un AVC ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche. Le cœur ischémique (CBF <30%) est évalué à 20 ml et la pénombre (Tmax >6.0s – CBF <30%) à 168 ml.

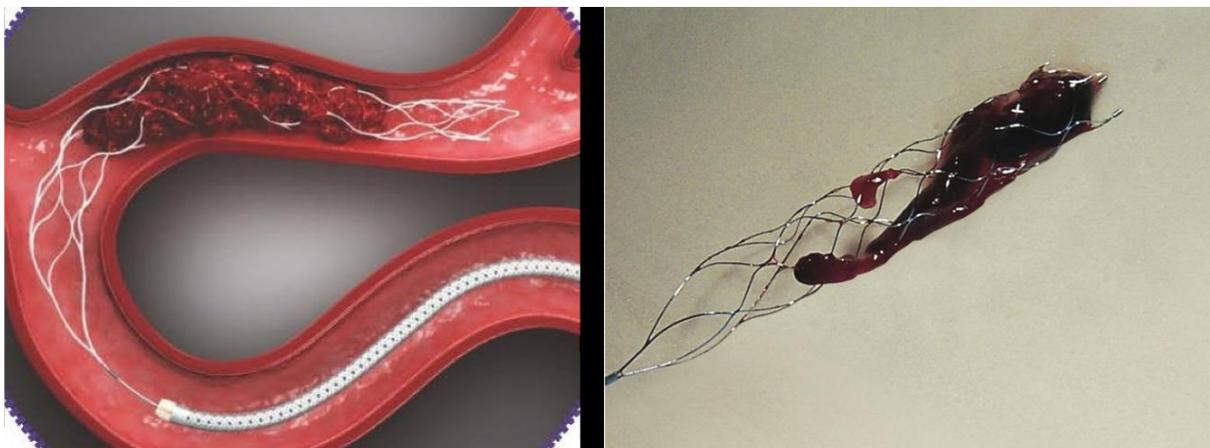
d) Traitement dans la phase aigüe de l'AVC de début connu

Les AVC ischémiques, causés par l'occlusion d'une artère cérébrale, nécessitent une prise en charge en urgence. L'objectif est de rétablir la perfusion cérébrale afin de diminuer la taille de la région infarctée et de réduire en conséquent les séquelles à long terme. Dans la phase aigüe, les traitements de revascularisation incluent la thrombolyse intraveineuse (TIV), qui consiste à administrer précocement par voie intraveineuse un agent induisant la lyse du thrombus artériel (Brott TG, 1992 ; Haley EC Jr, 1992 ; Hacke W, 1998) et le traitement endovasculaire (TEV) qui permet l'extraction du thrombus par voie intraartérielle. Cette

dernière procédure, en plein développement, implique principalement le déploiement d'un stent rétractable (stent retriever), avec ou sans l'utilisation d'un dispositif de thromboaspiration. Cette technique permet l'extraction du thrombus dans la grande majorité des cas (Berkhemer OA, 2015 ; Goyal M, 2015). Le TEV fait partie des traitements les plus efficaces de la médecine aiguë, avec un nombre de sujets à traiter de 2.6 pour réduire le handicap à 3 mois (Goyal M, 2016). Cependant, seulement 20-30% parmi les patients admis dans les 24 heures peuvent bénéficier d'une (TIV) et 10-20% d'une TEV (Vanacker P, 2016), en raison notamment des critères cliniques et radiologiques requis par les protocoles de revascularisation, ainsi que des risques de complication surtout lorsque on envisage un traitement tardif. D'après les études actuelles, la TIV, basée sur des critères neuroradiologiques simples (imagerie cérébrale ne démontrant pas d'hémorragie) est efficace dans les 4.5 premières heures après le début des symptômes (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group, 1995 ; Hacke W, 2008). Au-delà, le bénéfice est surpassé par le risque hémorragique, si des critères de sélection neuroradiologiques et temporeux précis ne sont pas remplis. Enfin, le traitement combiné (une TIV avant un TEV) dans les 4,5 premières heures est recommandé en cas d'occlusions intracrâniennes et en l'absence de contre-indications (Saver JL, 2015 ; Turc G, 2022). La neuro-imagerie multimodale (CT ou IRM avec séquences angiographiques et de perfusion) en phase aiguë de l'AVC constitue un outil fondamental pour le diagnostic des AVC ischémiques (Campbell BC, 2013 ; Demeestere J, 2020). La réalisation d'un CT en phase aiguë inclut une séquence structurelle native (CT natif), une séquence de perfusion (CT de perfusion) ainsi qu'une séquence angiographique des vaisseaux précérébraux et intracrâniens (Angio-CT). Au-delà des 4.5 heures suivant l'AVC, l'intégration de l'évaluation clinique et des informations obtenues par la neuro-imagerie multimodale permet la sélection des patients candidats pour une thérapie de revascularisation visant la reperfusion du tissu cérébral. Il est possible d'administrer la TIV jusqu'à 9 heures du début des symptômes si on est en présence d'une pénombre résiduelle significative à l'aide de l'imagerie de perfusion

(mesure de perfusion au CT ou à l'IRM). (Ma H, 2019). Concernant le TEV, son efficacité a aussi été démontrée jusqu'à 8 heures du début des symptômes sur des critères neuroradiologiques simples (une imagerie cérébrale ne démontrant pas d'hémorragie) (Jovin TG, 2015). En 2018, 2 études (DAWN et DEFUSE 3) ont prouvé le bénéfice du TEV seul au-delà de 8 heures et jusqu'à 24 heures du début des symptômes dans des cas sélectionnés sur la base de critères neuroradiologiques et cliniques spécifiques identifiant les conditions vasculaires et cérébrales propices aux approches de revascularisation, à savoir, en présence d'une pénombre ischémique persistante à l'imagerie de perfusion (mismatch radiologique) ou d'un mismatch clinico-radiologique (défini comme un déficit neurologique sévère avec un petit volume ischémique à l'imagerie), (Albers GW, 2018 ; Nogueira RG, 2018).

Figure 5. Stent retriever et thrombus extrait



Animation montrant un *Stent retriever* déployé dans une artère avec un thrombus agrippé entre ses mailles (gauche). Exemple réel de thrombus extrait à l'aide d'un *stent retriever* (droite) (Source : adapté de Espinosa de Rueda M, 2015).

e) Traitement dans la phase aigüe de l'AVC de début inconnu

Dans la littérature, le nombre de patients avec un AVC dont l'heure exacte du début des symptômes est inconnue oscille entre 14 et 28% (Mackey J, 2011). Il s'agit, dans la majorité des cas, d'AVC constatés au réveil. Le profil des patients avec un AVC au réveil ne diffère pas de ceux dont l'heure de début des symptômes est connue. Cependant, plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue de l'évènement pendant la nuit ou au moment du réveil, tels que des changements hémodynamiques, des fluctuations au niveau du débit sanguin ou la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil par exemple (Millar-Craig MW, 1978 ; Bradley T.D, 2009 ; Hermann D.M, 2009).

Les patients victimes d'un AVC au réveil ou dont l'heure exacte du début des symptômes est méconnue ont été traditionnellement considérés comme inéligibles aux traitements de revascularisation en phase aigüe, et notamment à la thrombolyse intraveineuse, du fait de l'impossibilité de pouvoir établir avec précision le temps de déroulement de l'AVC. En effet, ces patients ont été considérés à haut risque de développer des complications liées aux traitements de revascularisation, et notamment un saignement intracérébral, en raison de l'impossibilité de prédire la viabilité du tissu cérébrale souffrant l'hypoperfusion. (Hacke W, 2008).

Cependant, ces dernières années, plusieurs études ont commencé à explorer le rôle des traitements de revascularisation dans ces cas où le moment de début de l'AVC ne pouvait pas être clarifié avec précision, et il existe actuellement des évidences scientifiques pour les recommander chez certains patients sélectionnés (Ma H, 2019 ; Thomalla G, 2018).

Thrombolyse intraveineuse (TIV)

De façon générale, au vu de la crainte d'administrer la TIV au-delà de 4.5 heures du début des symptômes, la plupart de ces patients n'ont pas été traités jusqu'à récemment. De

nouvelles études ont cependant démontré que ces patients pouvaient bénéficier de ce traitement s'ils étaient sélectionnés par imagerie multimodale (présence d'une pénombre ischémique persistante sur l'imagerie de perfusion) ou sur la base de critères neuroradiologiques à l'IRM (mismatch FLAIR-diffusion), à savoir une lésion en hypersignal diffusion mais pas FLAIR, identifiant les patients dont l'heure de survenue des symptômes est probablement inférieure à 4h30 (Ma H, 2019 ; Thomalla G, 2018).

Traitement endovasculaire (TEV)

Chez les patients avec un AVC "du réveil" ("wake-up stroke") ou début inconnu et occlusion intracrânienne, lorsque le patient se présente entre 4.5 et 24h après la dernière preuve de bonne santé, le TEV direct est actuellement le seul traitement recommandé en cas de *target mismatch* à l'imagerie de perfusion ou en cas de *mismatch radio-clinique* (Albers GW, 2018 ; Nogueira RG, 2018).

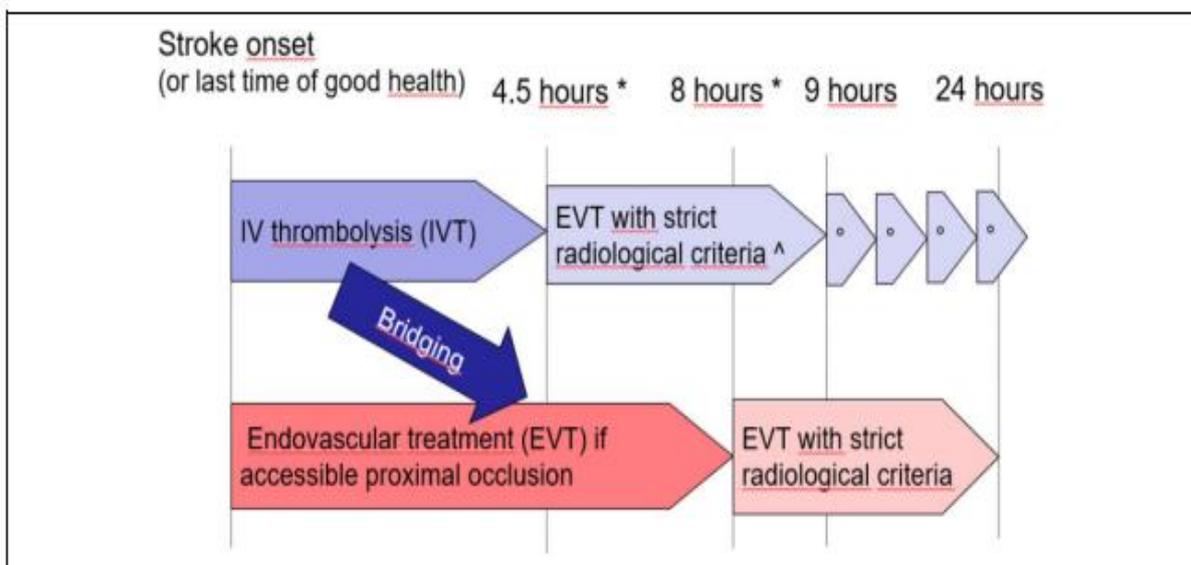
Thrombolyse intraveineuse + Traitement endovasculaire (TIV+TEV)

De manière surprenante, l'intérêt d'une approche combinée chez les patients avec un début inconnu des symptômes reste donc largement incertain. Nous ne disposons pas actuellement de données concernant l'avantage du traitement combiné (TIV + TEV ou *bridging thérapie*) chez ces mêmes patients. Cependant 2 arguments principaux suggèrent que cela pourrait être le cas :

1) Plusieurs études randomisées ont démontré un bénéfice de la TIV, chez les patients ayant subi un AVC "au réveil" ou "début inconnu" sans occlusion intracrânienne, et sélectionnés sur la base de l'IRM (Mismatch FLAIR/Diffusion) ou du CT (Mismatch perfusion), (Ma H, 2019 ; Thomalla G, 2018). Dans ces études, les patients avec occlusion artérielle proximale ont été exclus, ne permettant pas de déterminer le potentiel effet du traitement combiné.

2) Dans les 4.5 heures du début des symptômes, la TEV seule n'a pas montré sa supériorité par rapport au traitement combiné (TIV + TEV). Les études SWIFT DIRECT, MR CLEAN-NO IV et SKIP, n'ont pas réussi à prouver la non-infériorité statistique du TEV seul par rapport à la TIV plus TEV. Le traitement combiné est préconisé actuellement selon les guidelines internationales. Globalement, ces études renforcent la nécessité de tester le traitement combiné (TIV + TEV) au-delà de la fenêtre temporelle usuelle (Fisher U, 2021).

Figure 6. Traitement de revascularisation aigue dans l'AVC ischémique



Aperçu des recommandations actuelles concernant le traitement de revascularisation aigue dans l'AVC ischémique (TIV ou TEV, ou les deux combinés) en tenant compte du moment de début de l'AVC ou du moment auquel la personne était avec certitude asymptomatique pour la dernière fois (dernière preuve de bonne santé) et les critères neuroradiologiques.

Source : adapté de Michel P, 2021.

f) Objectifs

Le but de cette étude est d'évaluer de manière rétrospective l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse intraveineuse administrée avant le traitement endovasculaire par rapport au traitement endovasculaire seul, chez les patients avec début des symptômes inconnu ou constaté au réveil (*wake-up stroke*), et présentant un pattern favorable (*target mismatch*) au CT de perfusion.

4) METHODOLOGIE SCIENTIFIQUE

a) Sélection des patients

Nous avons utilisé 2 bases de données de deux Centres Neurovasculaires différents, le *Stroke Registry* des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et l'*Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL)* du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). En effet, dans ces 2 institutions, la TIV a été administrée avant TEV chez les patients avec occlusion et target mismatch sauf contrindication à la TIV (**tableau 2**). Cette approche « off-label » a été initiée sur la base des études actuelles et des bases physiopathologiques de la perfusion. Les critères d'inclusion spécifiques étaient (1) occlusion intracrânienne de l'artère carotide interne (ACI) ou de l'artère cérébrale moyenne (ACM) traitée par TEV. (2) *mismatch* significatif au CT de perfusion en faveur du tissu à sauver selon les critères de l'étude DEFUSE 3 (3) traitement débuté dans les 4.5 heures qui suivent la découverte des symptômes. Les patients étaient exclus si le traitement était initié < 4.5 heures avant ou > 24 heures après la dernière preuve de bonne santé. L'évolution clinique a été évaluée à 24 heures, 7 jours et 90 jours après l'AVC, à l'aide du score diagnostique et de gravité des accidents vasculaires cérébraux du National Institutes of Health (NIHSS) et à l'aide du score de Rankin modifiée (mRS), utilisé pour mesurer le degré de handicap consécutif à un AVC.

Avant les analyses, les données ont été anonymisées conformément aux principes de l'Ordonnance suisse relative à la recherche sur l'être humain.

b) Acquisition de l'imagerie cérébrale

Tous les patients des deux Stroke Centers bénéficient, dans le cadre de soins standard d'un AVC aigu, d'une imagerie de phase aiguë par CT, avec séquences natives (sans

contraste intraveineux), de perfusion (CT de perfusion) et angiographiques cervicales et intracrâniennes (Angio-CT). Concernant les séquences de perfusion, quatre paramètres ont été calculées (CBF, CBV, MTT et Tmax) à l'aide du logiciel RAPID, Ischemiaview (Lansberg MG, 2011). Les patients ont bénéficié également d'une imagerie de contrôle post-intervention, soit par IRM cérébrale (N=59) soit par CT (N=41). Le protocole d'IRM comprend des séquences d'imagerie pondérée en diffusion (DWI), en T2 et FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery).

c) Target mismatch

Le target mismatch a été défini comme un cœur ischémique (rapport CBF<30%) inférieur à 70 ml, un rapport entre le tissu hypoperfusé (Tmax>6s) et le core ischémique >1.8 et une différence absolue entre le cœur ischémique et le tissu hypoperfusé de 15 ml ou plus, comme récemment utilisé dans l'étude DEFUSE 3.

d) Délimitation de l'infarctus cérébral

L'infarctus final a été dessiné manuellement sur des séquences natives des CT de contrôle ou des séquences pondérées en T2 des IRM de contrôle, en utilisant un programme dédié (MRlcron) (Rorden C, 2000 ; Klug J, 2021).

e) Intervention

Les patients inclus ont été classés en deux groupes selon le traitement reçu dans le cadre de son AVC aigu. D'une part ceux ayant bénéficié du traitement combiné (TIV + TEV) et d'autre part ceux traités par TEV seul.

f) Outcomes

Les outcomes primaires ont été l'indépendance fonctionnelle (mRS 0-2) à 90 jours et un status de recanalisation satisfaisant (TICI 2b-3). Les autres critères d'efficacité sont la récupération neurologique précoce à 24 heures de l'intervention, définie comme une réduction de ≥ 8 points de NIHSS ou l'atteinte de NIHSS 0-1 dans les 24 heures, la modification du score NIHSS entre l'intervention et 24 heures, et la croissance de l'infarctus, définie comme la différence volumétrique entre le volume de la lésion finale sur l'IRM ou le CT de suivi et le volume du cœur ischémique sur le CT de perfusion.

Les outcomes liés à la sécurité (safety outcomes) sont i) hémorragie intraparenchymateuse de type 2 (caillot sanguin confluent occupant $>30\%$ de l'infarctus avec un effet de masse substantiel) (von Kummer R, 2015) dans les 72 heures suivant l'intervention, ii) hémorragie intraparenchymateuse de type 2 accompagnée d'une augmentation d'au moins 4 points de score NIHSS par rapport au moment de l'intervention, iii) mortalité précoce à 7 jours et iv) mortalité à 90 jours.

g) Exigences éthiques et réglementaires

Ce projet de recherche répond aux exigences réglementaires de la Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH) et de l'Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain (ORH). En effet, avant les analyses, les données ont été anonymisées selon les

principes de l'ORH. Etant donné que seules des données anonymisées ont été utilisées, l'approbation de la commission d'éthique ou le consentement du patient, conformément à la LRH, n'étaient pas requis. De plus l'objectif final de cette étude était d'évaluer la qualité des soins.

h) Analyse statistique

Nous avons d'abord comparé les caractéristiques de base des patients traités par TIV et TEV par rapport au TEV seul. Pour ce faire, nous avons utilisé le test X² ou le test exact de Fisher pour les variables dichotomisées. Les variables continues ont été testées à l'aide d'un test t de Student bilatéral ou d'un test de Mann-Whitney. Nous avons ensuite effectué un score de propension afin de tenir compte du déséquilibre de potentielles variables de confusion. Les scores de propension ont été estimés par régression logistique sur la base des variables de base les plus pertinentes [âge, sexe, facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète, hyperlipidémie, tabagisme), antécédents de fibrillation auriculaire et mRS prémorbide] (Hirano K, 2001).

Toutes les valeurs de probabilité étaient bilatérales et considérées comme significatives < 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'Anaconda 3 (Anaconda, Austin, TX) pour Jupyter 6.3.0.

5) RESULTATS

a) Population de l'étude

Cent patients ont été inclus dans l'étude, 49 dans le groupe traitement combiné (TIV + TEV) et 51 dans le groupe TEV seul. Cinq patients ont été traités par TIV dans un hôpital périphérique avant d'être transférés dans le centre de thrombectomie pour le TEV (selon le modèle " drip and ship ").

L'âge médian des patients était de 77 ans (IQR 65-84). Le score NIHSS médian à l'admission était de 15 (IQR-11-21) et le délai médian entre la découverte des symptômes et le TEV était de 220 (179-258) minutes. La médiane de tissu cérébral hypoperfusé (Tmax> 6s) était de 104 (60-152) ml et le cœur ischémique (CBF< 30%) de 5 (0-20) ml. Les caractéristiques cliniques et radiologiques de base des patients en fonction du groupe de traitement sont présentées dans le **tableau 1**. Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes. Les raisons de la non-administration de la TIV sont présentées dans le **tableau 2**.

b) Outcomes

i) Efficacy outcomes

Le taux de patients avec une autonomie fonctionnelle (mRS de 0-2) à 90 jours était significativement plus élevé dans le groupe de traitement combiné par rapport au groupe de traitement endovasculaire seul (55% versus 39% ; p=0.044) **figure 7**. Une recanalisation satisfaisante (TICI 2b-3) était plus fréquente dans le TIV + TEV (92% vs 78% ; p=0.011). 37% des patients du groupe TIV plus TEV et 18% des patients du groupe TEV seul avaient un score mRS de 0-1 (indiquant respectivement l'absence de déficit ou déficits minimales) à 90

jours ($p=0.003$). L'amélioration neurologique précoce à 24 heures était plus fréquente chez les patients du groupe TIV plus TEV (51% vs 27% ; $p=0.007$) ; **tableau 3**.

ii) Safety outcomes

La survenue d'une hémorragie intraparenchymateuse de type 2 ne différait pas entre les groupes de traitement (2%, $p=0.589$). La mortalité précoce à 7 jours était de 10% dans le groupe TIV plus TEV et de 6% dans le groupe TEV seul ($p=0.804$). La mortalité à 90 jours était similaire entre les groupes [18% (TIV+TEV) vs 20% (TEV seul) $p=0.335$].

6) DISCUSSION

Cette étude a eu pour objectif évaluer l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse intraveineuse administrée avant le traitement endovasculaire par rapport au traitement endovasculaire seul, chez les patients souffrant d'un AVC ischémique avec début des symptômes inconnu ou constaté au réveil, et présentant un pattern favorable de perfusion cérébrale au CT de perfusion.

Dans le but d'élargir l'accès au traitement par thrombolyse, nous avons donc émis l'hypothèse que chez les patients avec un AVC "au réveil" ("wake-up stroke") ou début inconnu et présentant un pattern favorable (*target mismatch*) au CT de perfusion, le traitement combiné TIV plus TEV était efficace et sûr.

L'analyse des résultats nous a permis de constater que le traitement combiné a été associé à un pronostic fonctionnel significativement meilleur à 90 jours (mRS de 0-2, indiquant une indépendance fonctionnelle). Par rapport aux "outcomes" secondaires, une amélioration neurologique précoce à 24 heures était plus fréquente chez les patients du groupe ayant bénéficié du traitement combiné, ainsi qu'un score mRS de 0-1 à 90 jours (indiquant respectivement l'absence de déficit ou déficits minimes). Concernant les "outcomes" de sécurité, le risque d'hémorragie intracérébrale n'a pas augmenté lorsque la TIV a été administrée avant le TEV, et la mortalité à 7 jours et à 90 jours ne différait pas entre les deux groupes.

Si on compare nos résultats avec les principales études randomisées ayant prouvé le bénéfice du TEV seul au-delà de 8 heures et jusqu'à 24 heures du début des symptômes (Albers GW, 2018 ; Nogueira RG, 2018), l'effet de la TIV avant le TEV semble refléter l'impact positif du traitement combiné sur les variables évaluées plutôt qu'un mauvais résultat dans le groupe du traitement endovasculaire seul (groupe contrôle). En effet, dans notre étude, dans le groupe de traitement endovasculaire seul, la proportion de patients dont le début des

symptômes était inconnu et que finalement présentaient un mRS 0 – 2 à 90 jours n'était que légèrement inférieure à celle du groupe des patients traités par thrombectomie dans les études DEFUSE 3 et DAWN (39% dans notre étude et 42% et 47% dans le cas des études DEFUSE 3 et DAWN respectivement). Néanmoins, la comparaison avec ces études est difficile. D'une part, certains patients du groupe ayant bénéficié du traitement endovasculaire dans DEFUSE 3 (10/92) et DAWN (5/107) avaient reçu du rtPA intraveineux avant la randomisation. En outre, nous pouvons faire l'hypothèse que nos patients ont pu être traités plus tôt que ceux inclus dans DEFUSE 3 (6 à 16 heures après le début des symptômes) ou DAWN (6 à 24 heures après le début des symptômes). En effet, dans notre population d'étude, le traitement (la TIV dans le groupe du traitement combiné et la TEV dans le groupe du traitement endovasculaire seul) a toujours été initié dans les 4.5 heures suivant la découverte des symptômes, donc potentiellement dans les 4.5 heures suivant le début réel des symptômes. Enfin, il faut noter que, par rapport à notre étude, le temps écoulé entre la découverte des symptômes et le traitement n'était pas un critère d'exclusion dans les études DEFUSE 3 et DAWN, à condition que les patients aient été traités soit dans les 16 heures après la dernière preuve en bonne santé dans le cas de DEFUSE 3, et 24 heures dans le cas de DAWN.

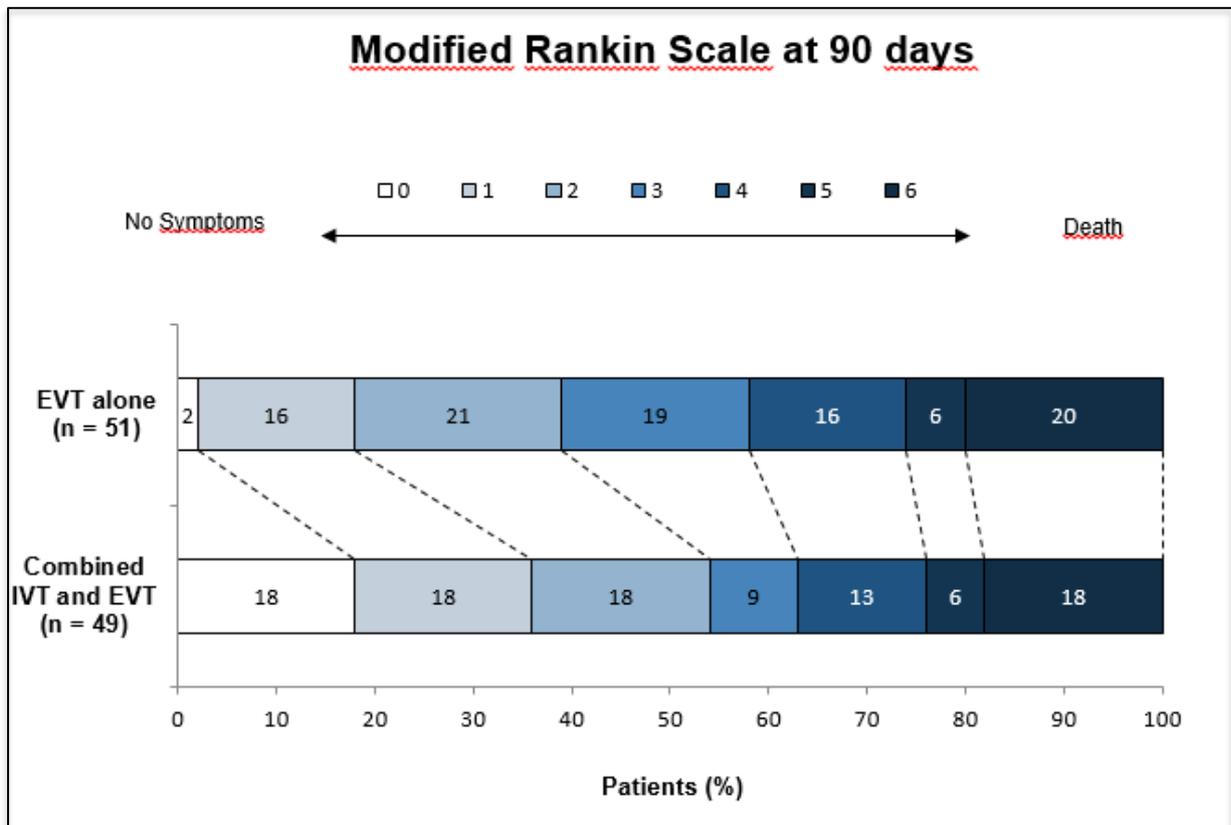
Par ailleurs, conformément à nos résultats, l'étude TIMELESS (Albers GW, 2023), récemment publié, et qui a tenté d'évaluer les avantages du traitement combiné (TIV + TEV) avec tenecteplase entre les 4.5 et 24 heures après le début des symptômes, n'a pas montré d'augmentation des hémorragies intracrâniennes dans le groupe ayant bénéficié de la thrombolyse, avec un taux de recanalisation complète plus élevé dans ledit groupe, et semblerait indiquer un bénéfice chez les patients présentant une occlusion à niveau du segment proximal de l'artère cérébrale moyenne. Néanmoins, la comparaison avec cette étude demeure aussi difficile en raison des différences dans les fenêtres temporelles (notre étude étant ayant ciblé des patients avec un début inconnu des symptômes).

Nos résultats sont aussi conformes aux études randomisées récentes qui ont montré le bénéfice de la TIV administrée entre 4.5 et 9 heures après le début des symptômes et dans le cas d'AVC "au réveil" sans occlusion intracrânienne proximale ou non éligibles pour un TEV. Dans l'étude EXTEND, les patients ont été sélectionnés sur la base d'un pattern favorable à l'imagerie de perfusion au CT ou à l'IRM (mismatch perfusion), avec des critères de sélection moins stricts que dans notre étude [à savoir un cœur ischémique (rapport CBF<30%) inférieur à 70 ml, un rapport entre le tissu hypoperfusé (Tmax>6s) et le cœur ischémique >1.2 et une différence absolue entre le cœur ischémique et le tissu hypoperfusé de 10 ml ou plus]. En ce qui concerne l'étude WAKE-UP, les patients étaient sélectionnés sur la base d'un mismatch FLAIR/Diffusion à l'IRM. En outre, une méta-analyse récente, combinant les résultats de quatre études randomisées, à savoir WAKE-UP, EXTEND, THAWS et ECASS-4, a confirmé le rôle de la thrombolyse intraveineuse dans le cas d'AVC de début inconnu ou traités au-delà des 4 heures et demie depuis le début des symptômes avec un pattern de perfusion favorable à l'imagerie cérébrale (Thomalla G, 2020).

Nos résultats suggèrent aussi que le traitement combiné est associé à un taux de recanalisation plus élevé par rapport au TEV seul, comme c'est le cas lorsque le traitement combiné est administré dans les 4.5 heures qui suivent le début des symptômes (Fisher U, 2021). Cela est d'autant plus important que le succès clinique du traitement de revascularisation en phase aigüe dépend, entre autres, de l'intervalle de temps entre le moment du début de l'AVC et le moment où le vaisseau est recanalisé (Kulcsar Z, 2017). Il faut noter que dans les études qui ont essayé d'étudier le taux de recanalisation après la thrombolyse intraveineuse, celui-ci était lié à l'étendu du réseau d'artères collatérales compensatoires qui se forme pour suppléer la diminution du flux sanguin (Seners P, 2019). Dans notre population, cette circulation collatérale, déterminée à l'aide des scores HIR (Olivot JM, 2014) et Tan (Tan IY, 2009) était bien équilibrée entre les deux groupes de traitement, ce qui semble refléter d'autant plus l'impact positif du traitement thrombolytique sur cet outcome.

Enfin, d'un point de vue physiologique, nous pouvons supposer que le bénéfice clinique de la thrombolyse avant le traitement endovasculaire a pu être lié à un effet de l'agent thrombolytique aux deux extrémités du thrombus. En effet, en réponse à l'ischémie tissulaire, une vasodilatation du lit capillaire peut avoir lieu dans le tissu cérébral inclus dans la pénombre (Baron JC, 2001). Cette vasodilatation capillaire pourrait alors être à l'origine d'une meilleure circulation du rtPA à proximité du thrombus, que ce soit à niveau proximal ou distal, favorisant sa lyse. L'action du rtPA aux deux extrémités du thrombus aurait donc comme effet une destruction plus efficace et rapide du thrombus, avec comme résultat final une diminution de la croissance de l'infarctus.

Figure 7. Autonomie fonctionnelle à 90 jours (Rankin modifiée (mRS))



Autonomie fonctionnelle des patients à 90 jours en fonction du groupe de traitement dans notre étude. Le taux de patients avec une autonomie fonctionnelle (mRS de 0-2) à 90 jours était significativement plus élevé dans le groupe de traitement combiné (TIV +TEV) par rapport au groupe de traitement endovasculaire seul.

a) Limitations

Les limites de notre étude comprennent principalement la conception rétrospective et le risque de biais lié à l'attribution du traitement. En effet, cette étude se base sur des données rétrospectives dans le but d'assurer la qualité d'une prise en charge particulière. A cause du design rétrospectif de notre étude, il est possible que la répartition des patients dans les différents traitements ait été influencé par des biais non corrigés par notre analyse statistique (par exemple les raisons médicales qui ont pu déterminer le traitement reçu par les patients dans le cadre de son AVC aigu). Cependant, la comparaison des principales caractéristiques cliniques et radiologiques de base n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement. Nous avons en outre effectué un score de propension afin de tenir compte du déséquilibre de potentielles variables de confusion. Néanmoins, nous ne pouvons pas complètement exclure l'hypothèse selon laquelle les patients qui n'ont pas pu bénéficier de la thrombolyse intraveineuse car elle était contre-indiquée avaient de base un pronostic moins favorable. De plus, les données proviennent de deux institutions seulement [les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)], ce qui représente une limitation pour leur généralisation. Enfin, les indications concernant le traitement de revascularisation aigue dans l'AVC ischémique ont considérablement changé au fil des années, ce qui aurait pu avoir un impact majeur sur la stratégie thérapeutique et ses bénéfices.

Par ailleurs, il faut noter qu'une proportion substantielle des patients inclus dans notre étude a pu être traitée dans les 4.5 heures du début de l'AVC, car tous les patients ont été traités dans les 4.5 heures suivant la découverte des symptômes. En d'autres termes, l'AVC a potentiellement pu survenir peu de temps avant le réveil, et donc, dans ces cas-là, les patients on put être traités dans la fenêtre temporelle usuelle (à savoir, dans les 4.5 heures

après le début des symptômes). Notre étude ne représente ainsi pas tous les patients avec début inconnu.

Enfin, les patients du groupe combiné TIV plus TEV ont pu être traités plus tôt après le début des symptômes que les patients ayant bénéficié du TEV seul car la présence d'une hypodensité sur le CT sans produit de contraste (et donc, pouvant évoquer un AVC déjà constitué) était un critère d'exclusion pour la TIV avant la TEV.

b) Conclusion

Notre étude suggère que la TIV avant la TEV pourrait être un traitement efficace et sûr chez les patients avec un AVC “du réveil” ou début inconnu, une occlusion intracrânienne proximale et un pattern favorable à l’imagerie de perfusion. Cela est d’autant plus important dans les cas où le traitement endovasculaire est retardé, techniquement difficile ou en présence d’occlusions distales supplémentaires. D’autres études sont nécessaires afin de déterminer si ces résultats peuvent être généralisés aux patients victimes d’un AVC dont l’heure du début des symptômes est incertaine, présentant une occlusion intracrânienne proximale, et qui sont transférés dans le centre de thrombectomie pour un traitement endovasculaire après avoir bénéficié d’une thrombolyse intraveineuse dans un « hôpital périphérique » (stratégie connue comme “drip and ship”). Des études randomisées dans l’avenir aideront à clarifier le rôle de la thrombolyse intraveineuse, y compris avec d’autres molécules comme la tenecteplase, dans la prise en charge aigue des patients victimes d’un AVC ischémique, avec une occlusion intracrânienne proximale et avec un début inconnu des symptômes.

7) ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques des patients entre les cas traités avec TIV plus TEV versus ceux traités avec TEV seul

Baseline characteristics	Stroke management strategy		
	Combined IVT and EVT (n = 49)	EVT (n = 51)	p value
Age (years)	79 (69-86)	76 (55-84)	0.190
Sex (men)	21 (43%)	22 (43%)	0.978
Hypertension	33 (67%)	34 (67%)	0.942
Hypercholesterolemia	18 (37%)	28 (55%)	0.068
Diabetes Mellitus	10 (20%)	4 (8%)	0.088
Smoking	8(16%)	14 (27%)	0.179
Atrial fibrillation	18 (37%)	21(41%)	0.649
Premorbid mRS	0 (0-1)	0 (0-1)	0.697
Wake-up stroke	34 (69%)	33 (65%)	0.619
Unwitnessed stroke	15 (31%)	18 (35%)	0.619

NIHSS on admission	14 (10-20)	16 (11-21)	0.373
Timings			
Time from LSW to IVT, min	525 (335-730)	NA	
Time from LSW to groin, min	630 (441-828)	632 (412-905)	0.711
Time from symptoms recognition to IVT, min	142 (110-170)	NA	
Time from symptoms recognition to groin, min	220 (183-275)	220 (175-254)	0.317
Site of occlusion			
ICA	4(8%)	2 (4%)	0.432
MCA-M1	25 (51%)	23 (45%)	0.554
MCA-M2	13 (27%)	14 (27%)	0.918
ICA+MCA (tandem occlusion)	7 (14%)	12 (24%)	0.239
Imaging variables			
Hypoperfused tissue volume (Tmax>6s) (ml)	113 (63-157)	116 (81-162)	0.769
Ischemic core volume (CBF<30%) (ml)	5 (0-20)	5 (0-29)	0.810
Penumbra volume (ml) *	101 (63-133)	104 (71-138)	0.952
ASPECTS score (NCCT)	8 (8-9)	8 (7-10)	0.211
CBS (Clot Burden Score) (0-10)	6 (6-9)	6 (4-9)	0.478
Collaterals (CTA) < 50% (Modified Tan Scale)	17 (35%)	17 (33%)	0.886
HIR (Tmax>10s / Tmax>6s)	0.4 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.5)	0.749

Data are presented as Median (IQR) or n (%); ASPECTS Alberta Stroke Program Early CT Score; CBF Cerebral Blood Flow; CTA CT Angiography; EVT Endovascular Treatment; HIR Hypoperfusion Intensity Ratio; ICA Internal Carotid Artery; IVT Intravenous Thrombolysis; LSW Last Seen Well; MCA Middle Cerebral Artery; mRS modified Rankin Scale; NCCT Non-Contrast CT; NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale.

*Penumbra volume = (Tmax>6s) - (CBF<30%) volumes

Tableau 2 : Raisons de la non-administration de la TIV

Reasons for non IVT administration	n (%)
Bleeding risk	
Full dose of heparine or LMWH	3 (6%)
INR > 1.7	7 (14%)
Direct oral anticoagulants	2 (4%)
Platelets < 100.000	1 (2%)
Coagulation tests unavailable in anticoagulated patients at time of EVT	2 (4%)
Imaging	
Large hypodensity on NCCT	17 (33%)
Intracranial artery dissection	1 (2%)
Other reasons	
SBP > 185 mmHg	1 (2%)
Recent intervention	2 (4%)
Pre-stroke dependency	3 (6%)
Clinician decision	12 (23%)

Data are presented as n (%); EVT Endovascular Treatment; INR International Normalized Ratio; IVT Intravenous Thrombolysis; LMWH Low-Molecular-Weight Heparin; NCCT Non-Contrast CT; SBP Systolic Blood Pressure.

Tableau 3 : Outcomes

Clinical outcomes	Stroke management strategy		
	Combined IVT and EVT (n = 49)	EVT (n = 51)	p value
Primary efficacy outcome			
mRS score 0-2 at 90 days	27 (55%)	20 (39%)	0.044
Other efficacy outcomes			
TICI 2b-3	45 (92%)	40 (78%)	0.011
Infarct growth (ml) *	32 (8-68)	44 (18-74)	0.034
NIHSS at 24 h	6 (3-18)	12 (5-18)	0.008
Early neurological recovery at 24 h †	25 (51%)	14 (27%)	0.007
Change in NIHSS score from baseline to 24 h	-6	-2	0.019
mRS at 90 days	2 (1-5)	3 (2-5)	0.024
mRS score 0-1 at 90 days	18 (37%)	9 (18%)	0.003
mRS score 5-6 at 90 days	12 (24%)	13 (26%)	0.253
Safety outcomes			
Symptomatic intracranial hemorrhage	1 (2%)	1 (2%)	0.940
Parenchymal hematoma type 2	8 (16%)	7 (14%)	0.589

Mortality at 7days	5 (10%)	3 (6%)	0.804
Mortality at 90 days	9 (18%)	10 (20%)	0.335

Propensity-weighted analysis including the following variables: Age, Gender, Cardiovascular Risk Factors (Hypertension, Diabetes, Hyperlipidemia, Smoking) History of Atrial Fibrillation and premorbid mRS. Data are presented as Median (IQR) or n (%); NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale; mRS modified Rankin Scale; TICI Thrombolysis In Cerebral Infarction Scale;

* Available in 93 patients (47 in IVT+EVT group and 46 in EVT group). In 7 patients, follow-up images were of insufficient quality to delineate the final infarct.

† Reduction ≥ 8 points in NIHSS or reaching NIHSS 0-1 at 24 hours

8) BIBLIOGRAPHIE

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 :113-30.
2. Hankey GJ, and Warlow CP. Treatment and Secondary Prevention of Stroke: Evidence, Costs and Effects on Individuals and Populations. *The Lancet.* 1999;354: 1457-1463.
3. Heiss W-D, Hayakawa T, Waltz AG. Cortical neuronal function during ischaemia. *Arch Neurol* 1976; 33: 813-820.
4. Astrup J, Symon L, Branston NM et al: Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; 8: 51-57.
5. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 2002 ;347 :1642-3.
6. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack — proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002 ;347: 1713-6.
7. Amarenco P. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2020; 382:1933-1941.
8. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet.* 2020 ;396:129-142.
9. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 ;349 :1269-1276.
10. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008 ;371 :1612-1623.
11. Bousser M-G, Mas J-L. *Accidents vasculaires cérébraux.* 1st ed. Doin ;2009.
12. World Health Organisation (WHO). The top 10 causes of death. Fact sheet. Geneva: World Health Organization; December 2020.
13. Fisher M, Bogousslavsky J. Epidemiology. In: Fisher M, Bogousslavsky J, eds. *Current Reviews of Cerebrovascular Disease.* 3rd ed. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 1997:chap 20.

14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, 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*. 1993; 24:35-41.
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337:1521-1526.
16. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke*. 2014; 45:3208-3213.
17. Bonati LH, Jansen O, de Borst GJ, Brown MM. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol*. 2022 ;21 :273-283.
18. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 ;10: e004267.
19. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 ;13 :429-438.
20. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 ; 17:790-801.
21. Kim H, Kim JT, Lee JS, et al. Stroke of Other Determined Etiology: Results From the Nationwide Multicenter Stroke Registry. *Stroke*. 2022; 53:2597-2606.
22. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982 Aug. 32 :871-6
23. Nah HW, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis. *Stroke*. 2010 ;41 :2822-2827.
24. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12:723-725.
25. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994 ;36 :557-565.

26. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol.* 2005 ;58 :672-679.
27. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2009 ;8 :261-269.
28. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke.* 1983 ;14 :329 –31.
29. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006 ;60 :508-517.
30. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004 ;62 :2187-2192.
31. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378:11-21.
32. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378:708-718.
33. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA.* 2015 ;313 :1451-1462.
34. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke.* 1992; 23:632-640.
35. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke.* 1992; 23:641-645.
36. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, 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.
37. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic. *N Engl J Med.* 2015; 372:11-20.

38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:1019-1030.
39. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016; 387:1723-1731.
40. Vanacker P, Lambrou D, Eskandari A, Mosimann PJ, Maghraoui A, Michel P. Eligibility and Predictors for Acute Revascularization Procedures in a Stroke Center. *Stroke.* 2016; 47:1844–9.
41. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-1587.
42. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317-1329.
43. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:2285-2295.
44. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, et al. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg.* 2022 ;14 :209.
45. Campbell BC, Weir L, Desmond PM, et al. CT perfusion improves diagnostic accuracy and confidence in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84:613-618.
46. Demeestere J, Wouters A, Christensen S, Lemmens R, Lansberg MG. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue. *Stroke.* 2020; 51:1017-1024.
47. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019; 380:1795-1803.

48. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2296-2306.
49. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernández S, et al. Combined Multimodal Computed Tomography Score Correlates With Futile Recanalization After Thrombectomy in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2015; 46:2517-2522.
50. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*. 2011 ;76 :1662-1667.
51. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978 ;1 :795-797.
52. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009 ;373 :82-93.
53. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009 ;73 :1313-1322.
54. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379:611-622.
55. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 ;400 :104-115.
56. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med*. 2021; 385:1833-1844.
57. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325:244-253.
58. Fisher U, Gralla J. Solitaire™ With the Intention For Thrombectomy Plus intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire™ Stent-Retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke (SWIFT DIRECT). Presented at: 7th European Stroke Organisation Conference; September 1-3, 2021; Virtual.

59. Michel P, Diepers M, Mordasini P, Schubert T, Bervini D, Rouvé J-D, Gasche Y, Schwegler G, Bonvin C, Nedeltchev K, Carrera E, Kägi G, Cereda C, Nyffeler T, Wetzel S, Wegener S, Gensicke H, Engelter S, Arnold M, on behalf of the Swiss Stroke Society. Acute Revascularization in Ischemic Stroke: Updated Swiss Guidelines. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2021; 5:9.
60. Lansberg MG, Lee J, Christensen S, et al. RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*. 2011; 42:1608-1614.
61. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*. 2000; 12:191-200.
62. Klug J, Dirren E, Preti MG, et al. Integrating regional perfusion CT information to improve prediction of infarction after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* Epub 2021; 41:502-510.
63. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015 ;46 :2981-2986.
64. Hirano K, Imbens GW. Estimation of Causal Effects using Propensity Score Weighting: An Application to Data on Right Heart Catheterization. *Health Services & Outcomes Research Methodology* 2001; 2:259-278.
65. Albers GW, Campbell BC, Lansberg MG, B, et al. A Phase III, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of thrombolysis in imaging-eligible, late-window patients to assess the efficacy and safety of tenecteplase (TIMELESS). Presented at : 9th European Stroke Organisation Conference; May 24-26, 2023; Virtual.
66. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al. Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2020; 51:1530- 1538.
67. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019 ;14 :483-490.

68. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020 ;396 :1574-1584.
69. Kulcsar Z, Carrera E, Michel P. Prise en charge endovasculaire de l'AVC aigu, *Rev Med Suisse*, 2017 ;560 :886–889.
70. Seners P, Roca P, Legrand L, et al. Better Collaterals Are Independently Associated With Post-Thrombolysis Recanalization Before Thrombectomy. *Stroke*. 2019; 50:867-872.
71. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014; 45:1018-1023.
72. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:525-531.
73. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11.