



*Université Lille 2
Droit et Santé*

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Effets de la thrombolyse par voie intraveineuse à la phase aiguë de
l'AVC ischémique chez les sujets de plus de 80 ans
Etude d'une population traitée à l'unité neurovasculaire du CHU de
Nantes**

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2014 à 16h00
au Pôle Formation
Par Aldric Peretz

JURY

Président :

Monsieur le Professeur D.LEYS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur JP. PRUVO

Monsieur le Professeur E. WIEL

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur M.SEVIN-ALLOUET

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AAP	Anti-Agrégant plaquettaire
AMN	Autorisation de Mise sur le Marché
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti Vitamine K
FA	Fibrillation Auriculaire
HTA	Hypertension Artérielle
ICH	Hémorragie intracrânienne
IV	Intra Veineux
IA	Intra Artérielle
INR	International Normalized Ratio
LDL	Low Density Lipoprotein
mRs	Score de Rankin Modifié
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
OR	Odds Ratio
SICH	Hémorragie intracrânienne symptomatique

Résumé.....	1
Introduction.....	3
Patients et méthodes.....	5
.I. Base de données, contenu.....	6
.II. Analyse statistique.....	8
Résultats.....	9
.I. Population.....	9
.A Patients exclus.....	9
.B Patients présentant des données manquantes.....	10
.C Caractéristiques de la population étudiée.....	11
.1 Age et genre.....	12
.2 Antécédents et traitements.....	13
.3 Profil tensionnel.....	13
.4 Paramètres biologiques.....	14
.5 Topographie vasculaire.....	14
.6 Score de gravité.....	14
.7 Étiologie.....	15
.II. Traitement.....	17
Délai d'administration du traitement thrombolytique.....	18
Evolution clinique 24 heures après la thrombolyse.....	19
.A Taux de résultat favorable avec indépendance fonctionnelle, mRs (0-2), à 3 mois....	19
.B Résultat à 3 mois, taux d'autonomie complète, mRs (0-1).....	22
.C Taux d'hémorragie intracrânienne asymptomatique ou symptomatique.....	24
.D Taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique.....	27
.E Mortalité à 3 mois.....	29
Discussion.....	31
Conclusion.....	43
Références bibliographiques.....	45
Annexe.....	49
Score de Rankin modifié.....	49

RÉSUMÉ

Contexte : l'âge constitue l'un des principaux facteurs de risque d'AVC. A ce jour cependant, la thrombolyse par voie intraveineuse à la phase aiguë de l'AVC ischémique n'est pas officiellement autorisée par les autorités de santé européennes chez les patients âgés de plus de 80 ans.

Nous avons étudié l'impact de la thrombolyse dans cette population chez les sujets admis au sein de l'UNV du CHU de Nantes à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Méthodes : nous avons analysé les données de tous les patients admis à l'UNV du CHU de Nantes pour un infarctus cérébral et fibrinolyés par voie intraveineuse sur une période de 5 ans (2008-2012), afin d'évaluer si l'appartenance au groupe d'âge de plus de 80 ans était un facteur pronostique indépendant d'hémorragie intracrânienne, de décès ou de résultat fonctionnel médiocre à 3 mois via une analyse par régression logistique.

Résultats : nous avons inclus 295 patients, dont 38 (12,9%) étaient âgés de plus de 80 ans. Les sujets de plus de 80 ans étaient plus souvent des femmes, présentaient davantage d'antécédents de fibrillation auriculaire (26,3% versus 12,8%) et d'HTA (73% versus 52%), ainsi qu'à l'admission, un score NIH plus élevé (18 versus 11), une glycémie plus haute (6,96 mmol/l versus 6,45 mmol/l) et une tension artérielle systolique plus importante (153 mmHg versus 142 mmHg). L'âge supérieur à 80 ans n'était pas un facteur de risque indépendant d'hémorragie intracrânienne symptomatique OR=0,91, IC95%=0,23-3,62, p=0,90, ou de mortalité à

3 mois OR=1,92, IC95%=0,65-5,67, p=0,24. L'âge était en revanche un facteur de risque indépendant de résultat fonctionnel défavorable à 3 mois, évalué par un score mRs [0-2], OR=2,40, IC95%=1,05-5,47, p=0,034 ou par un score mRs [0-1], OR=3,06, IC95%=1,17-8,00, p=0,022.

Conclusion : Nos résultats montrent que les sujets âgés de plus de 80 ans traités par thrombolyse intraveineuse ne présentent pas d'augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne ou de décès par comparaison aux sujets de moins de 80 ans. On observe des résultats fonctionnels à 3 mois post AVC moins favorables que chez les patients plus jeunes, qui paraissent toutefois liés à un pronostic plus sombre de l'AVC chez le sujet âgé et non à une absence d'efficacité de la thrombolyse dans cette tranche d'âge. Le seuil d'âge de 80 ans ne devrait plus être considéré en soi comme une contre-indication à la thrombolyse.

INTRODUCTION

Chaque année, en France, environ 150000 personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) (1).

Vingt-cinq à quarante pour cent des patients décèdent dans l'année qui suit l'AVC, constituant la première cause de décès chez la femme, et la troisième chez l'homme.

Soixante-quinze pour cent des victimes d'AVC gardent des séquelles, et 24 à 53% deviennent partiellement ou totalement dépendants représentant la première cause de handicap acquis (2).

Trente-quatre pour cent développent un syndrome démentiel dans les 5 ans, correspondant à la seconde cause de démence après la maladie d'Alzheimer (1).

Les AVC ischémiques ou infarctus cérébraux représentent environ 85% des AVC. La prise en charge précoce de cette forme d'AVC a profondément évolué depuis la mise en place des unités neurovasculaires, puis en 2002 avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA, altéplase, actilyse®) suite à l'essai randomisé NINDS (3).

D'autres traitements thrombolytiques existent, mais aucun n'a fait à ce jour la preuve de son efficacité dans le traitement de l'AVC ischémique.

En Europe, l'utilisation de l'altéplase dans l'AVC ischémique est réservée aux patients âgés de moins de 80 ans. Cette restriction d'usage découle d'un manque de

données, issues d'essais cliniques randomisés contrôlés, quant à son efficacité et sa tolérance dans cette population au moment de la validation de son AMM pour cette indication.

Les personnes âgées de plus de 80 ans représentent un tiers des patients victimes d'AVC, supportent le plus fort taux de mortalité, et gardent le plus de séquelles (4) (5).

Avec le vieillissement de la population, la proportion des sujets de plus de 80 ans pour l'ensemble des AVC devrait s'accroître davantage (1,4 fois dans 10 ans selon les projections issues du registre dijonnais (6)).

Ainsi, l'apport d'un traitement à la phase aiguë de l'AVC représente un enjeu majeur de santé publique, mais aussi économique de par le poids que fait peser la prise en charge du handicap induit.

Plusieurs études observationnelles suggèrent que les patients de plus de 80 ans tirent un bénéfice de la thrombolyse par altéplase lors d'un infarctus cérébral, malgré un pronostic plus péjoratif sans majoration du risque hémorragique (7) (8) (9).

L'objectif de notre étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thrombolyse intraveineuse par altéplase chez les sujets de plus de 80 ans.

Nous avons pour cela analysé la population de patients atteints d'AVC ischémique thrombolysés dans l'unité neuro-vasculaire (UNV) du CHU de Nantes durant la période 2008-2012.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons inclus consécutivement tous les patients victimes d'un déficit focalisé d'apparition brutale, avec un diagnostic d'AVC ischémique confirmé par imagerie cérébrale, tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM), hospitalisés et traités à la phase aiguë dans l'unité neurovasculaire du CHU de Nantes (hôpital Laennec) durant la période du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2012.

Sur le plan de l'évaluation radiologique, les patients admis à l'UNV du CHU de Nantes dans le cadre d'une alerte fibrinolyse bénéficient de manière courante en première intention d'une imagerie cérébrale par IRM en l'absence de contre-indication, et d'un contrôle radiologique à 24 heures par scanner cérébral pour évaluation de la taille finale de l'ischémie et recherche d'une transformation hémorragique de l'infarctus cérébral.

Nous avons inclus :

- les patients thrombolysés par altéplase par voie intraveineuse (IV) à la dose habituelle (0,9mg/kg).
- les patients traités par altéplase par voie IV pleine dose puis par thrombectomie mécanique.
- les patients traités par altéplase par voie IV 2/3 de dose puis par altéplase 1/3 de dose par voie intra-artérielle (IA).

Nous avons exclu de l'analyse les patients remplissant l'un des critères suivants :

- le diagnostic d'AVC ischémique était infirmé.
- le traitement ne comportait pas de thrombolyse IV par altéplase, notamment les patients traités par thrombectomie mécanique seule.
- les critères de jugement d'efficacité ou de sécurité manquant.

.I. Base de données, contenu.

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique avec analyse rétrospective de données collectées prospectivement.

La liste des patients et les données d'intérêt ont été collectées prospectivement dans la base de données de l'UNV du CHU de Nantes des patients traités pour une recanalisation artérielle à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Certaines données complémentaires ont été recueillies rétrospectivement par consultation du dossier médical informatisé ou papier de chaque patient.

Le critère principal de jugement pour l'efficacité de la thrombolyse était le score de Rankin modifié (mRs) mesuré à 3 mois de l'AVC ischémique compris entre 0 et 2. Le mRs est une échelle de handicap comprenant 6 degrés de gravité croissante de 0 à 5 (10). Un score de 0 à 1 est considéré comme un résultat favorable avec autonomie complète, de 0 à 2 comme score d'indépendance fonctionnelle, de 3 à 5 comme score de dépendance. Un score de 6 est utilisé à visée d'analyse statistique pour le décès.

Le critère de sécurité était le taux de transformation hémorragique symptomatique à 24 heures de la thrombolyse, tel que défini dans l'étude ECASS 3 (11), comme une transformation hémorragique de l'AVC confirmée en imagerie cérébrale et associée à une augmentation ≥ 4 points du score de l'échelle National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Le score NIHSS est une échelle d'évaluation de la sévérité clinique, à la phase aiguë de l'AVC, prédictive de l'évolution de l'AVC, en terme de pronostic vital et de devenir fonctionnel à moyen terme.

D'autres données d'intérêt, pouvant influencer l'efficacité ou la tolérance de la thrombolyse, ont été prises en compte pour chaque patient.

- Données démographiques : âge, classe d'âge (≤ 80 ans, > 80 ans), genre.
- Antécédents et facteur de risque cardiovasculaire : diabète, hypertension artérielle (HTA), tabagisme, fibrillation auriculaire (FA), infarctus du myocarde (IDM), AVC ischémique ou hémorragique, insuffisance cardiaque.
- Traitement en cours au moment de l'AVC: antiagrégant plaquettaire, AVK, traitement hypolipémiant.
- Données biologiques avant thrombolyse : glycémie en mmol/l, créatinine en $\mu\text{mol/l}$, taux de cholestérol LDL en g/l.
- La tension artérielle (mmhg) systolique et diastolique avant thrombolyse.
- Le score NIHSS avant thrombolyse et 24 heures après la thrombolyse.
- L'amélioration du score NIHSS à 24 heures.
- La topographie de l'AVC, carotidienne ou vertébro-basilaire.
- L'étiologie de l'AVC, suivant les critères TOAST (athéromateuse, lacunaire, cardio-embolique, autres causes et origine indéterminée) (12).

- Délai (minutes) entre le début des symptômes et l'injection de l'altéplase.
- Statut vital à 3 mois.

.II. Analyse statistique.

Nous avons divisé notre population en deux groupes, les patients âgés de 80 ans ou moins d'une part, et ceux de plus de 80 ans d'autre part, tels qu'ils sont exclus actuellement des recommandations françaises et européennes.

Nous avons comparé les deux groupes pour chaque variable. Les variables qualitatives ont été étudiées par le test du khi 2 bilatéral, par le test exact de Fisher lorsque l'effectif théorique était ≤ 5 . Les variables quantitatives ont été étudiées par le test U de Mann Whitney (seule la tension artérielle systolique était de distribution normale). Le seuil de significativité retenu est de 0,05.

Nous avons analysé les variables intervenant sur la survenue d'hémorragie intracrânienne, la mortalité et sur les résultats fonctionnels à 3 mois d'abord de façon bivariée puis de façon multivariée par régression logistique (méthode pas à pas descendante). Dans l'analyse par régression logistique, les patients présentant des données manquantes sur le score mRS n'ont pas été inclus.

Nous avons inclus dans cette modélisation les variables explicatives, connues lors de la décision de thrombolyser, pour lesquelles p est $\leq 0,2$ en analyse bivariée ainsi que les variables confondantes connues même si elles n'étaient pas significatives. L'absence de corrélation entre les variables explicatives du modèle a été vérifiée via une matrice de corrélation.

L'ensemble des données a été saisi via le tableur excel de microsoft®, l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 21.0 d'IBM®.

RÉSULTATS

.I. Population.

.A Patients exclus

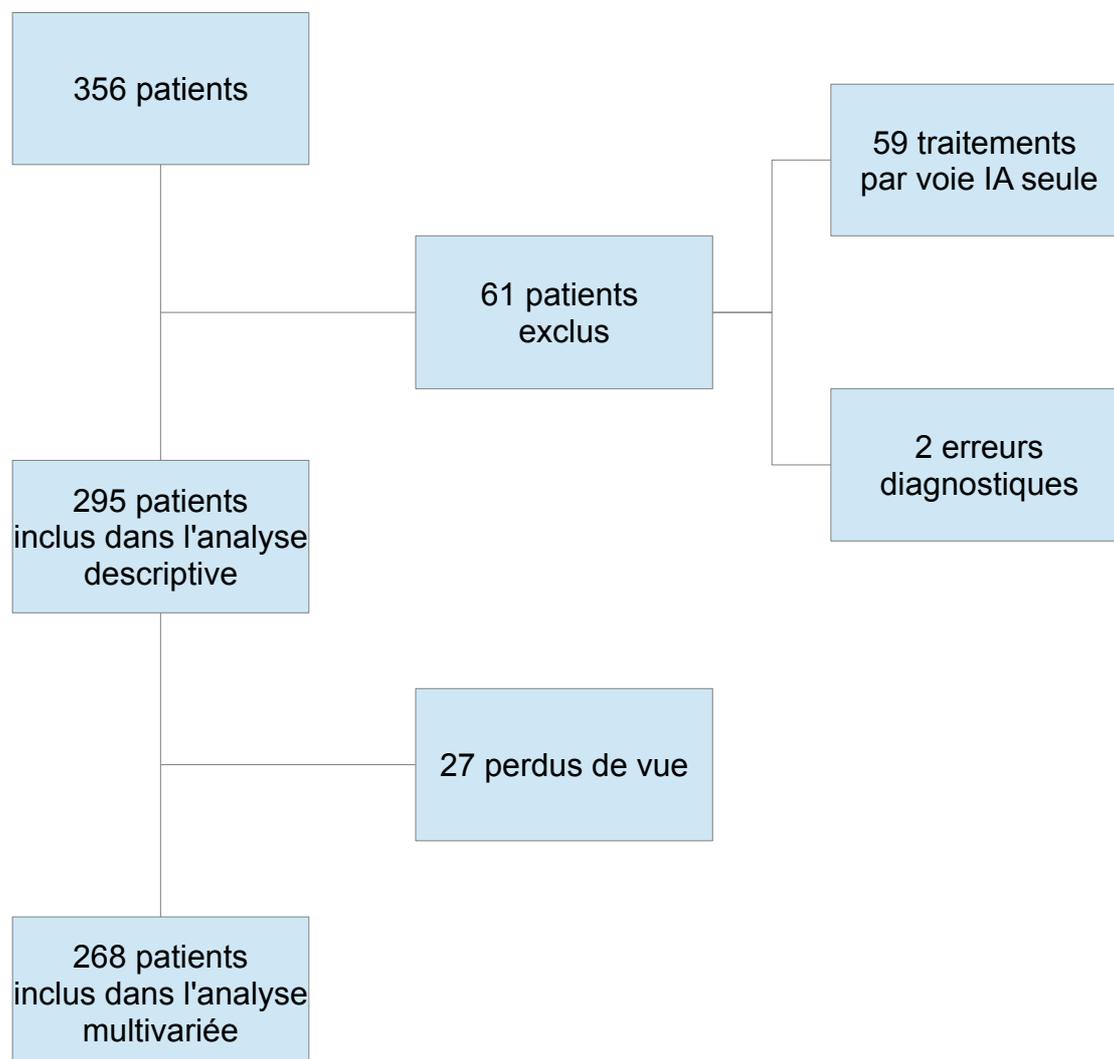
Entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2013, 356 patients victimes d'un infarctus cérébral admis à l'Unité Neurovasculaire du CHU de Nantes ont bénéficié d'un traitement de recanalisation artérielle à la phase aiguë de leur AVC.

Parmi ces 356 patients étudiés, 61 ont été exclus de l'analyse (figure 1).

Parmi ces 61 patients exclus :

- 59 patients ont bénéficié d'un traitement sortant des critères d'inclusions de l'étude,
 - 44 patients ont bénéficié d'une thrombectomie mécanique seule.
 - 15 patients ont bénéficié d'une recanalisation par thrombolyse IA seule ou combinée à une thrombectomie mécanique.
- 2 patients n'étaient pas, *a posteriori*, atteints d'un AVC ischémique (une crise migraineuse et une crise convulsive).

Figure 1: diagramme de flux.



.B Patients présentant des données manquantes.

Parmi les 295 patients restants, 27 (9,2%) présentaient des données manquantes (figure 1) sur le critère principal de jugement de l'efficacité. Concernant le critère principal de sécurité, aucune donnée n'était manquante.

Parmi ces 27 patients, 26 étaient perdus de vue, dont 3 patients de plus de 80 ans et un patient a été revu à 3 mois sans mesure du mRS.

.C Caractéristiques de la population étudiée.

Nous avons comparé notre population en la divisant en deux groupes d'âges, l'un comprenant 257 patients (87,1%) âgés de 80 ans ou moins, l'autre 38 patients (12,9%) âgés de plus de 80 ans.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et données cliniques à la phase aiguë.

		≤ 80 ans, n=257 (87,1%)	> 80 ans, n=38 (12,9%)	p-value
Donnée démographique	âge	68(56-75)	83(82-85)	
	genre, femme	108(42)	25(65,8)	0,006
Antécédents	fibrillation auriculaire connue	33(12,8)	10(26,3)	0,028
	tabagisme	50(19,8)	1(2,7)	0,011
	IDM	38(15,1)	6(16,2)	0,857
	insuffisance cardiaque	15(6)	3(8,1)	0,712
	diabète	33(13,1)	4(10,8)	0,698
	HTA	131(52)	27(73)	0,017
	AVC	29(11,5)	8(21,6)	0,11
Traitements	traitement hypolipémiant	96(38,6)	14(40)	0,869
	AAP ou AVK (INR<1,5)	88(35,1)	20(54,1)	0,026
Paramètres cliniques, biologiques	tension artérielle systolique (mmHg)	142(126-160)	153(140-169)	0,003
	tension artérielle diastolique (mmHg)	76(69-90)	76(65-91)	0,893
	glycémie (mmol/l)	6,45(5,75-7,35)	6,96(6,1-8,3)	0,043
	LDL-C (g/l)	1,11(0,90-1,36)	1,14(0,83-1,52)	0,875
	créatinine (mg/l)	75,5(63-92)	80,5(71-90)	0,245
Caractéristiques	NIHSS J0	11(7-17)	18(14-20)	<0,001
	topographie carotidienne	241(93,8)	37(97,4)	0,707
	topographie vertébro-basilaire	16(6,2)	1(2,6)	0,707
Etiologie	athérosclérose	83(32,3)	10(26,3)	0,459
	lacune	7(2,7)	0(0)	0,601
	cardio-embolique	90(35)	20(52,6)	0,036
	autres	13(5,1)	2(5,3)	1
	indéterminée	65(25,3)	7(18,4)	0,357

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

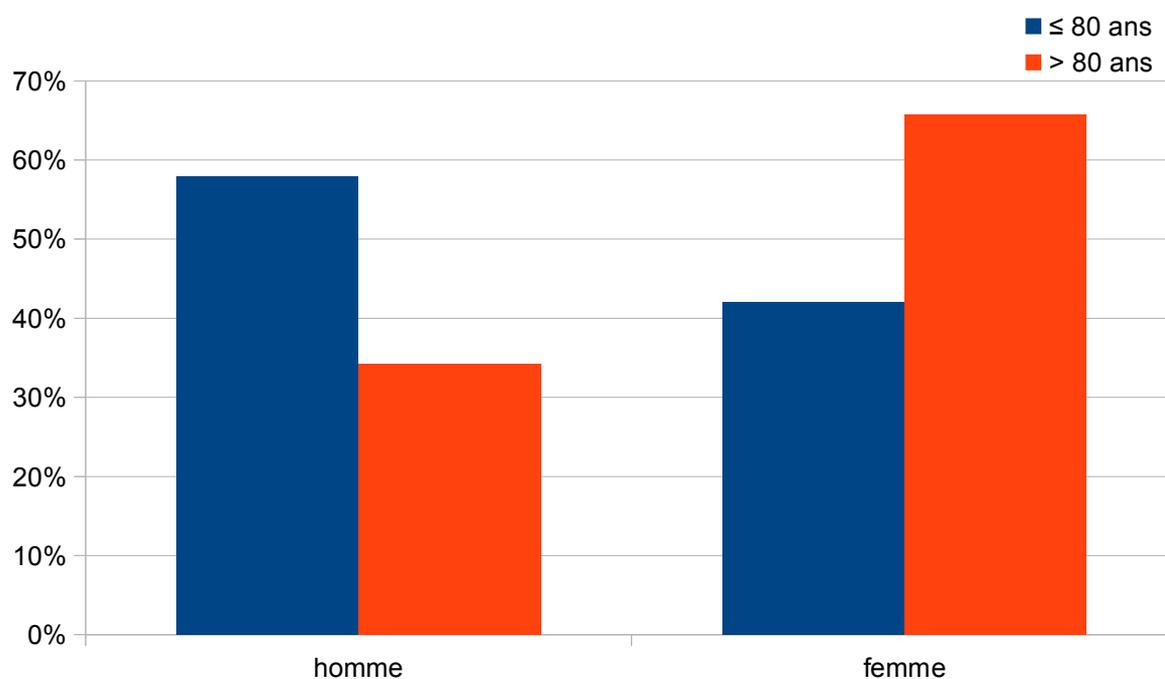
Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile 25 et 75.

.1 Age et genre.

L'âge médian de la population était de 71 ans (IQR=59-77), avec un sex-ratio de 54,9% d'hommes. Trente-huit patients (12,9%) avaient un âge supérieur à 80 ans (compris entre 81 et 96 ans) et 257 patients (87,1%) un âge inférieur ou égal à 80 ans (compris entre 19 et 80 ans), (tableau 1).

Les femmes n'étaient pas significativement plus âgées que les hommes (âge médian de 72 ans versus 69 ans, $p=0,17$), mais elles représentaient 66% des patients de plus de 80 ans, contre 42% des patients de moins de 80 ans ($p=0,006$), (figure 2).

Figure 2 : Répartition du genre en fonction du groupe d'âge.



.2 Antécédents et traitements.

Les patients thrombolysés âgés de plus de 80 ans présentaient un taux de comorbidités plus important (tableau 1) :

- ils étaient plus souvent sous antithrombotique (54% après 80 ans contre 35% avant 80 ans, $p=0,026$).
- ils présentaient plus souvent des antécédents d'HTA, (73% contre 52%, $p=0,017$) et de FA (26,3% contre 12,8% $p=0,028$).

L'antécédent de tabagisme est moins fréquent chez les patients de plus de 80 ans, (2,7% contre 19,8%, $p=0,025$).

.3 Profil tensionnel.

Les patients de plus de 80 ans présentaient des tensions artérielles systoliques significativement plus élevées, médiane de 153 mmHg (IQR=140-169), versus 142 mmHg (IQR=126-160), $p= 0,003$, (tableau 1).

La tension artérielle diastolique n'était en revanche pas significativement différente entre les deux classes d'âge, médiane de 76 mmHg (IQR=65-91), versus, 76 mmHg (IQR=69-90), $p=0,893$.

.4 Paramètres biologiques.

Nous avons relevé le taux de glycémie, de créatininémie et de cholestérolémie avant thrombolyse, (tableau 1) :

- la glycémie était significativement plus élevée chez les sujets de plus de 80 ans, taux médian de 6,96 mmol/l (IQR=6,1-8,3), versus 6,45 mmol/l (IQR= 5,75-7,35), $p=0,043$.
- la créatininémie n'était pas significativement plus élevée chez les plus âgés, taux médian de 80,5 $\mu\text{mol/l}$ (IQR=71-90), versus 75,5 $\mu\text{mol/l}$ (IQR=63-92), $p=0,245$.
- le taux de cholestérolémie LDL n'était pas significativement plus élevé chez les plus âgés, taux médian de 1,14 (0,83-1,52), versus 1,11 (0,90-1,36), $p=0,875$.

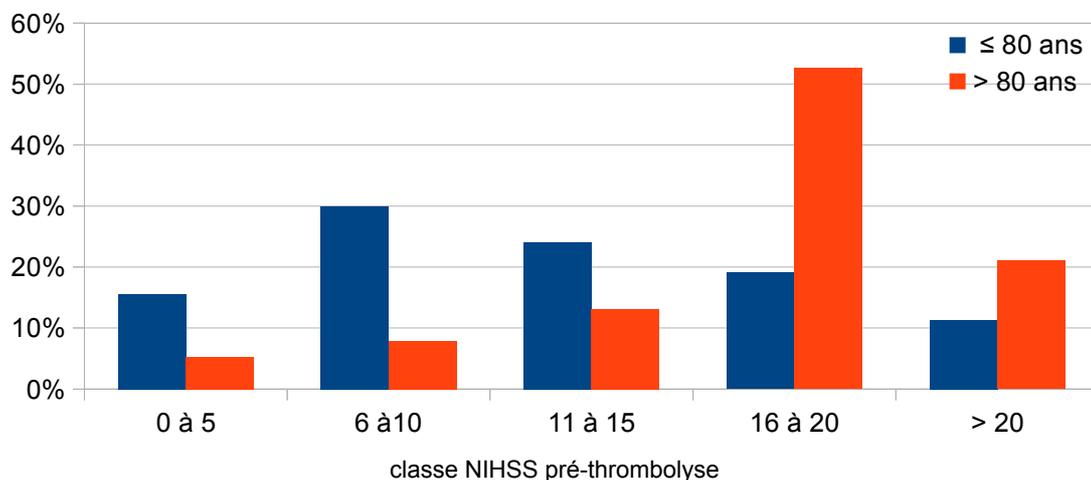
.5 Topographie vasculaire.

On ne note pas de différence significative entre les deux groupes d'âge, quant à la topographie vertébro-basillaire (6,2% (≤ 80 ans) versus 2,6% (> 80 ans)) ou carotidienne (93,8% (≤ 80 ans) versus 97,4% (> 80 ans)), $p=0,707$.

.6 Score de gravité.

A l'admission, le score de gravité basé sur l'échelle NIHSS était significativement plus élevé chez les patients de plus de 80 ans, avec un score NIHSS médian de 18 (IQR=14-20) versus 11 (IQR=7-17), $p \leq 0,001$, (tableau1).

Figure 3 : Répartition par classe du score NIHSS initial en fonction du groupe d'âge.



.7 Étiologie.

L'origine cardio-embolique était l'étiologie la plus souvent retrouvée dans les deux groupes d'âge de notre population, 110 patients (37,3%). Elle était aussi significativement plus fréquente chez les plus de 80 ans, 52,6% contre 35% p=0,036.

Treize patients avaient un infarctus dont l'origine 'autres causes' se répartissaient de la façon suivante :

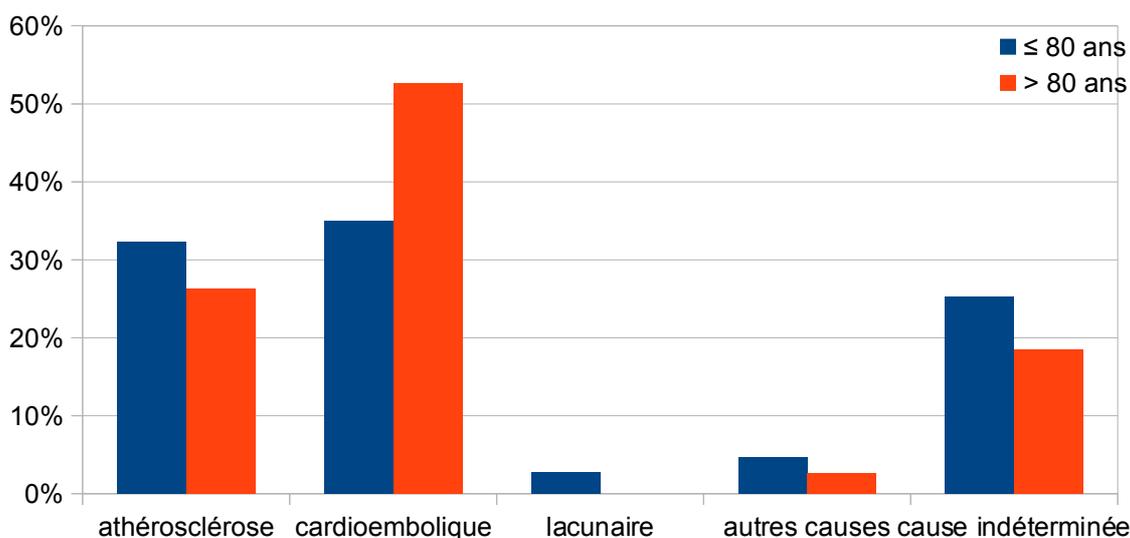
- 3 coagulopathies (thrombocytémie essentielle, hyperhomocystéinémie, syndrome des anticorps antiphospholipides).
- 1 cas d'endocardite avec emboles septiques.
- 1 cas de foramen ovale perméable associé à une thrombose veineuse avérée.
- 8 cas de dissections carotidiennes ou vertébrales.

Soixante-douze patients avaient un AVC de cause 'indéterminée' qui se répartissaient de la façon suivante :

- 12 cas où le bilan est incomplet.
- 11 cas où le patient est décédé avant que la cause ne soit identifiée.
- 48 cas où le bilan réalisé n'a pas permis de retrouver la cause.
- 1 cas où deux causes probables étaient identifiées (cardio-embolique ou athéromateux).

L'incidence retrouvée de foramen ovale perméable associé ou non à un anévrisme du septum inter auriculaire est de 7,8% (23 patients), tous étaient diagnostiqués chez les moins de 80 ans (non recherché systématiquement chez les plus de 80 ans).

Figure 4 : Répartition des causes d'infarctus cérébraux en fonction du groupe d'âge.



.II. Traitement.

Il existait une différence significative dans les modalités du traitement de recanalisation entre les plus de 80 ans et les moins de 80 ans, avec un usage de la thrombolyse IV associée à la thrombectomie mécanique limitée, dans notre population, aux plus jeunes, 13% de traitement combiné avant 80 ans contre 0% après 80 ans, $p=0,019$ (tableau 2).

Tableau 2 : Traitement thrombolytique à la phase aiguë et principaux résultats en fonction du groupe d'âge.

		≤ 80 ans, n=257 (87,1%)	> 80 ans, n=38 (12,9%)	p-value
Traitements	thrombolyse IV seule	222(86,4)	37(97,4)	0,062
	thrombolyse IV + IA	1(0,4)	1(2,6)	0,26
	thrombolyse IV + thrombectomie mécanique	34(13,2)	0(0)	0,012
Délai	délai (minutes)	165(135-210)	167,5(150-195)	0,811
	délai (0-180 min)	164(63,8)	25(65,8)	0,813
	délai (180-270 min)	79(30,7)	13(34,2)	0,666
	délai (270-360 min)	10(3,9)	0(0)	0,371
	délai (>360 min)	4(1,6)	0(0)	1
Résultats	NIHSS J0 – NIHSS J1*	4(0-8)	2(0-7)	0,274
	tout ICH	46(17,9)	13(34,2)	0,019
	SICH	13(5,1)	4(10,5)	0,251
	décès durant l'H	17(6,6)	9(23,7)	0,002
	décès à 3 mois	20(8,6)	9(25,7)	0,006
	Indépendance mRs (0-1)	134(57,5)	7(20)	<0,001
	autonomie mRs (0-2)	173(74,2)	14(40)	<0,001

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile, 25 et 75.

Les valeurs en gras soulignent les résultats statistiquement significatifs, $p<0,05$.

*NIHSS J0-J1 représente l'évolution du score NIHSS 24 heures après la thrombolyse.

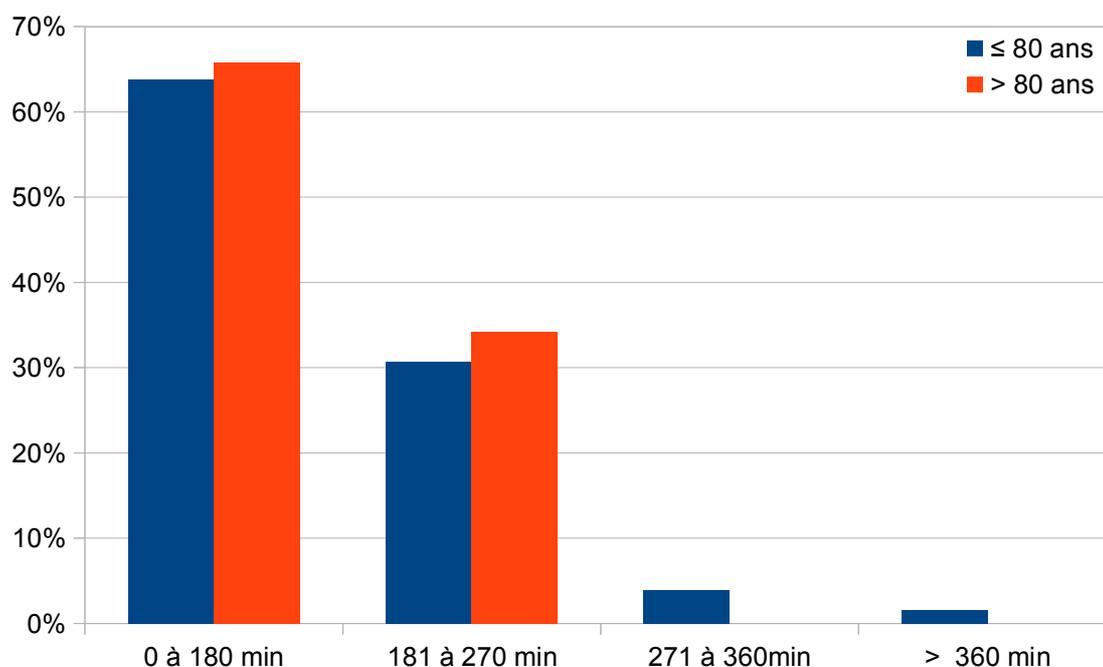
Le délai comprend le temps entre le début des symptômes et la thrombolyse.

Délai d'administration du traitement thrombolytique.

Les sujets des deux groupes d'âge étaient thrombolysés dans des délais similaires, 167,5 minutes (IQR=150-195) chez les sujets de plus de 80 ans, versus 165 minutes (IQR=135-210) , $p=0,811$, (tableau 2).

Aucun patient de plus de 80 ans n'était thrombolysé au-delà des 4 heures 30 suivant le début des symptômes, contre 14 patients âgés de moins de 80 ans (figure 5). Parmi eux, 4 patients ont été traités à plus de 6 heures du début des symptômes, ces patients présentaient tous un profil favorable de mismatch diffusion/perfusion à l'IRM, et ont tous bénéficié d'une thrombolyse IV suivie d'une thrombectomie mécanique.

Figure 5 : Répartition du délai en fonction du groupe d'âge.



Evolution clinique 24 heures après la thrombolyse.

Vingt-quatre heures après la thrombolyse IV, le score de gravité basé sur l'échelle NIHSS restait significativement plus élevé chez les plus de 80 ans, médiane de 14 (5-19) versus 5 (2-12), $p < 0,001$, (tableau 2).

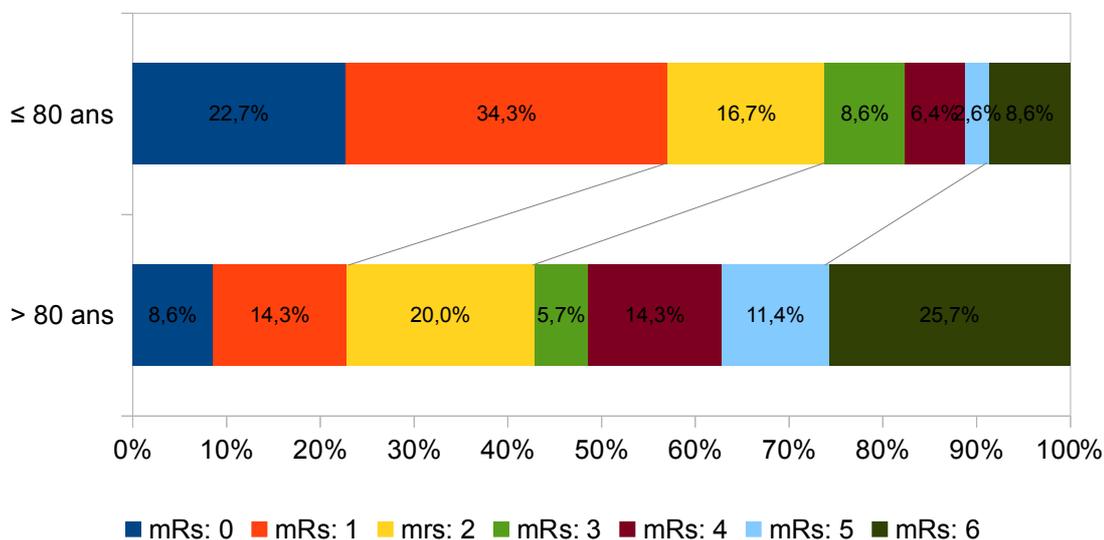
L'amélioration du score NIHSS à 24h, définie comme l'amélioration d'au moins un point du score NIHSS initial est significativement plus fréquente chez les patients âgés de 80 ans ou moins, 185 (75%) versus 21 (56,8%), $p = 0,02$, (tableau 2).

.A Taux de résultat favorable avec indépendance fonctionnelle, mRs (0-2), à 3 mois.

En analyse bivariée (tableau 3), les personnes de plus de 80 ans présentent significativement moins de résultats favorables à 3 mois que les plus jeunes, 40% versus 74,2%, $p < 0,001$.

L'âge, l'antécédent d'hypertension artérielle, la tension artérielle systolique, la glycémie, le score NIHSS initial et à 24h sont significativement liés au risque de ne pas accéder à une indépendance fonctionnelle à 3 mois.

Figure 6 : Répartition ordinale du score de Rankin modifié en fonction du groupe d'âge, à 3 mois.



Après analyse en régression logistique multiple, trois facteurs sont significativement liés au risque de ne pas accéder à une indépendance fonctionnelle à 3 mois.

- le score NIHSS initial, OR:1,14, IC 95%: 1,08-1,20, p<0,001.
- l'antécédent d'HTA (en mmHg), OR: 1,98, IC 95%: 1,06-3,67, p=0,031.
- l'âge >80ans, OR: 2,40, IC 95%: 1,05-5,47, p=0,034.

La glycémie (en mmol/l), OR: 1,16, IC 95%: 0,99-1,35, p=0,061, contribue probablement à l'évaluation pronostique du patient thrombolysé bien que n'ayant pas un taux de significativité suffisant.

Tableau 3 : Résultats à 3 mois, mRs (0-2) versus mRs (3-6).

		mRs (0-2), n=187 (69,8%)	mRs (3-6), n=81 (30,2%)	p-value
Donnée démographique	≤ 80 ans	173(74,2)	60(25,8)	<0,001
	> 80 ans	14(40)	21(60)	
	homme	100(69)	45(31)	0,754
	femme	87(70,7)	36(29,3)	
Antécédents	fibrillation auriculaire connue	24(12,8)	17(21)	0,089
	tabagisme	37(19,8)	8(10,4)	0,065
	IDM	31(16,6)	12(15,6)	0,843
	insuffisance cardiaque	10(5,3)	8(10,4)	0,14
	diabète	22(11,8)	13(16,9)	0,265
	HTA	91(48,7)	52(67,5)	0,005
	AVC	22(11,8)	12(15,6)	0,4
Traitements	traitement hypolipémiant	74(39,6)	31(43,7)	0,55
	AAP ou AVK (INR<1,5)	70(37,4)	35(45,5)	0,226
Paramètres cliniques, biologiques	tension artérielle systolique (mmHg)	142(125-160)	145(133-167)	0,035
	tension artérielle diastolique (mmHg)	75(69-90)	78(66-90)	0,8
	glycémie (mmol/l)	6,4(5,7-7,3)	6,9(6-8,35)	0,007
	LDL (g/l)	1,1(0,88-1,31)	1,1(0,84-1,4)	0,7
	créatinine (mg/l)	78(62-90)	80(68-100)	0,106
Caractéristiques	NIHSS avant thrombolyse, J0	11(6-16)	17(13-20)	<0,001
	NIHSS 24h après thrombolyse, J1	3(1-7)	18(12-22)	<0,001
	NIHSS J0 – NIHSS J1*	5(2-10)	0((-3,5)-2)	<0,001
	délai (minutes) **	160(135-200)	180(140-210)	0,226
	délai (0-180 min)	127(67,9)	50(61,7)	0,326
	délai (180-270 min)	50(26,7)	27(33,3)	0,273
	délai (270-360 min)	9(4,8)	1(1,2)	0,291
	délai (>360 min)	1(0,5)	3(3,7)	0,084
	topographie carotidienne	179(95,7)	74(91,4)	0,159
topographie vertébro-basilaire	8(4,3)	7(8,6)		
Thrombolyse IV	IV seule	162(86,6)	10(12,3)	0,819
	IV + IA	1(0,5)	1(1,2)	0,514
	IV + thrombectomie mécanique	24(12,8)	9(11,1)	0,693
Etiologie	athérosclérose	63(33,7)	22(27,2)	0,292
	lacune	6(3,2)	0(0)	0,183
	cardio-embolique	74(39,6)	30(37)	0,696
	autres	11(5,9)	3(3,7)	0,563
	indéterminée	35(18,7)	26(32,1)	0,016

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile, 25 et 75.

Les valeurs en gras soulignent les résultats statistiquement significatifs, p<0,05.

*NIHSS J0-J1, représente l'évolution du score NIHSS 24 heures après la thrombolyse.

**Le délai comprend le temps entre le début des symptômes et la thrombolyse.

.B Résultat à 3 mois, taux d'autonomie complète, mRs (0-1).

En analyse bivariée (tableau 4), les patients de plus de 80 ans ont significativement moins de chance d'accéder à une autonomie complète à 3 mois que les plus jeunes, 20% versus 57,2%, $p < 0,001$.

L'âge (>80ans), l'antécédent de fibrillation auriculaire, la tension artérielle diastolique, la glycémie, le score NIHSS initial et à 24h sont significativement liés au risque de ne pas être complètement autonome à 3 mois, ainsi que l'absence d'antécédents de tabagisme.

Parmi les 44 patients présentant une aggravation de leur score NIHSS à 24h >0 point, seuls 5 (11,4%) récupéreront une autonomie complète à 3 mois.

Après analyse en régression logistique multiple, cinq facteurs sont significativement liés au risque de ne pas accéder à une complète autonome à 3 mois.

- le score NIHSS initial, OR:1,16, IC 95%: 1,11-1,23, $p < 0,001$.
- l'âge >80ans, OR: 3,06, IC 95%: 1,17-8,00, $p = 0,022$.
- la glycémie (en mmol/l), OR: 1,22, IC 95%: 1,03-1,45, $p = 0,021$.
- la tension artérielle diastolique (en mmHg), OR 1,02, IC 95%: 1,002-1,04, $p = 0,033$.
- l'antécédent d'AVC, OR: 2,38, IC 95%: 1,005-5,62, $p = 0,049$.

Tableau 4 : Résultats à 3 mois, (mRs 0-1) versus mRs (2-6).

		mRs (0-1), n=141 (52,6)	mRs (2-6), n=127 (47,4%)	p-value
Donnée démographique	≤ 80 ans	134(57,5)	99(42,5)	<0,001
	> 80 ans	7(20)	28(80)	
	homme	76(52,4)	69(47,6)	0,944
	femme	65(52,8)	58(47,2)	
Antécédents	fibrillation auriculaire connue	15(10,6)	26(20,5)	0,026
	tabagisme	32(22,7)	13(10,6)	0,009
	IDM	26(18,4)	17(13,8)	0,311
	insuffisance cardiaque	8(5,7)	10(8,1)	0,43
	diabète	16(11,3)	19(15,4)	0,327
	HTA	72(51,1)	71(57,7)	0,279
	AVC	13(9,2)	21(17,1)	0,057
Traitements	traitement hypolipémiant	53(37,6)	52(44,4)	0,264
	AAP ou AVK (INR<1,5)	49(34,8)	56(45,5)	0,074
Paramètres cliniques, biologiques	tension artérielle systolique (mmHg)	141(125-159)	145(131-164,5)	0,059
	tension artérielle diastolique (mmHg)	73(66,5-86)	79(69,5-90)	0,046
	glycémie (mmol/l)	6,3(5,7-7,2)	6,9(6-8,2)	0,002
	LDL (g/l)	1,13(0,9-1,33)	1,08(0,84-1,30)	0,331
	créatinine (mg/l)	79(63-92)	77(64-93)	0,938
Caractéristiques	NIHSS avant thrombolyse, J0	9(5-15)	16(12-20)	<0,001
	NIHSS 24h après thrombolyse, J1	3(1-5)	13(8-20)	<0,001
	NIHSS J0 – NIHSS J1*	5(3-9)	1((-2)-6)	<0,001
	Délai (minutes)**	160(135-200)	180(137,5-210)	0,233
	délai (0-180 min)	97(68,8)	80(63)	0,317
	délai (180-270 min)	35(24,8)	42(33,1)	0,136
	délai (270-360 min)	8(5,7)	2(1,6)	0,108
	délai (>360 min)	1(0,7)	3(2,4)	0,348
	topographie carotidienne	135(53,4)	118(92,9)	0,314
	topographie vertébro-basilaire	6(4,3)	9(7,1)	
Thrombolyse IV	IV seule	123(87,2)	110(86,6)	0,88
	IV + IA	1(0,7)	1(0,8)	1
	IV + thrombectomie mécanique	17(12,1)	16(12,6)	0,893
Etiologie	athérosclérose	47(33,3)	238(29,9)	0,549
	lacune	4(2,8)	2(1,6)	0,687
	cardio-embolique	55(39)	49(38,6)	0,943
	autres	9(6,4)	5(3,9)	0,369
	indéterminée	27(19,1)	34(26,8)	0,137

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile, 25 et 75.

Les valeurs en gras soulignent les résultats statistiquement significatifs, p<0,05.

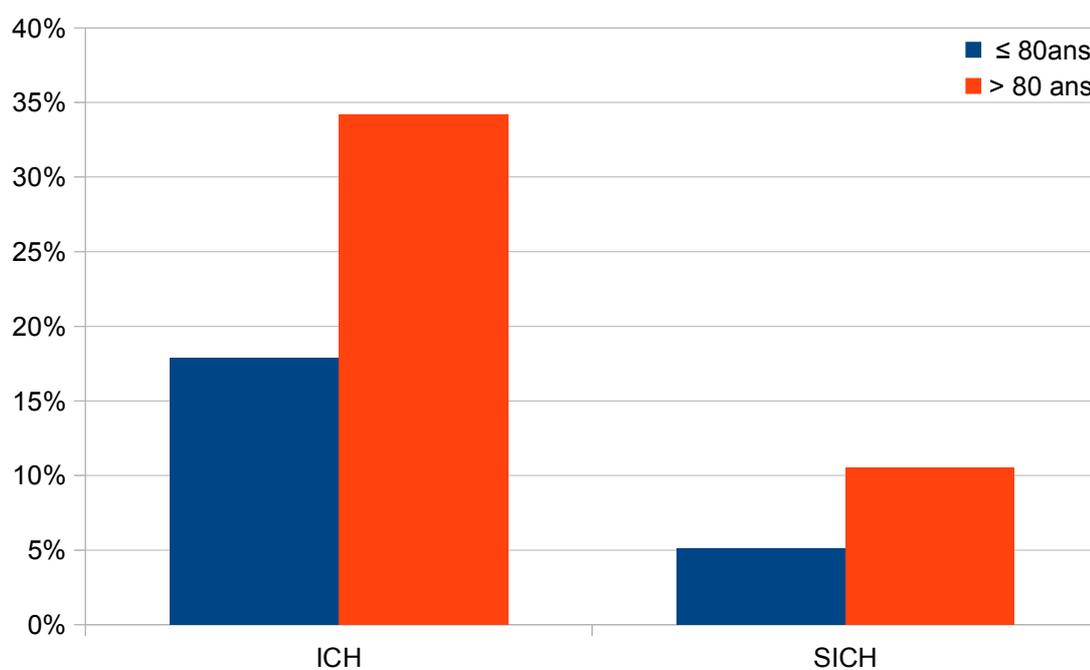
*NIHSS J0-J1, représente l'évolution du score NIHSS 24 heures après la thrombolyse.

**Le délai comprend le temps entre le début des symptômes et la thrombolyse.

.C Taux d'hémorragie intracrânienne asymptotique ou symptomatique.

Tous les patients thrombolysés ont bénéficié d'un scanner cérébral non injecté de contrôle à la recherche d'une transformation hémorragique de l'infarctus cérébral, 24 à 48 heures après la thrombolyse.

Figure 7 : proportion de transformation hémorragique en fonction du groupe d'âge.



En analyse bivariée (tableau 5), il existe significativement plus de transformations hémorragiques qu'elles soient symptomatiques ou non, chez les plus de 80 ans, avec un taux de 34,2% versus 17,9% chez les plus jeunes, $p=0,019$.

L'âge (>80ans), le diabète, la glycémie, le score NIHSS initial, à 24h et le délai sont significativement liés au risque de survenue d'une transformation hémorragique de l'infarctus cérébral.

Après analyse en régression logistique multiple, trois facteurs restent significativement liés au risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral :

- le score NIHSS initial, OR: 1,13 , IC 95%: 1,06-1,20, $p<0,001$.
- le délai (en minutes), OR: 1,007, IC 95%: 1,002-1,013, $p=0,009$.
- la glycémie, (en mmol/l), OR: 1,22, IC 95%: 1,04-1,45, $p=0,013$.

L'âge (>80 ans), après inclusion des variables confondantes par analyse en régression logistique multiple, n'apparaît pas significativement lié au risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral, OR: 1,61, IC 95%: 0,71-3,69, $p=0,25$.

Tableau 5 : taux de transformation hémorragique.

		ICH, n=59 (20%)	pas ICH, n=280 (80%)	p-value
Donnée démographique	≤ 80 ans	46(17,9)	211(82,1)	0,019
	> 80 ans	13(34,2)	25(65,8)	
	homme	32(19,8)	130(80,2)	0,907
	femme	27(20,3)	106(79,7)	
Antécédents	fibrillation auriculaire connue	9(15,3)	34(14,4)	0,869
	tabagisme	8(13,8)	43(18,6)	0,389
	IDM	7(12,1)	37(16)	0,454
	insuffisance cardiaque	5(8,6)	13(5,6)	0,373
	diabète	12(20,7)	25(10,8)	0,044
	HTA	36(62,1)	122(52,8)	0,206
	AVC	9(15,5)	28(12,1)	0,489
Traitements	traitement hypolipémiant	24(43,6)	86(37,6)	0,406
	AAP ou AVK (INR<1,5)	24(41,4)	85(36,8)	0,52
Paramètres cliniques, biologiques	tension artérielle systolique (mmHg)	149(130-160)	142(127-160)	0,375
	tension artérielle diastolique (mmHg)	73(63-90)	76(69-90)	0,427
	glycémie (mmol/l)	7(6,1-8,2)	6,4(5,7-7,3)	0,005
	LDL (g/l)	1,16(0,79-1,37)	1,1(0,9-1,36)	0,78
	créatinine (mg/l)	77(65-90)	77(63-92)	0,661
Caractéristiques	NIHSS avant thrombolyse	16(13-20)	11(7-17)	<0,001
	délai (minutes)*	180(150-240)	165(135-200)	0,014
	délai (0-180 min)	33(55,9)	156(66,1)	0,145
	délai (180-270 min)	22(37,3)	70(29,7)	0,258
	délai (270-360 min)	2(3,4)	8(3,4)	1
	délai (>360 min)	2(3,4)	2(0,8)	0,18
	topographie carotidienne	56(94,9)	222(94,1)	1
Thrombolyse IV	topographie vertébro-basilaire	3(5,1)	14(5,9)	
	IV seule	47(79,7)	212(89,8)	0,33
	IV + IA	1(1,7)	1(0,4)	0,361
	IV + thrombectomie mécanique	11(18,6)	23(9,7)	0,056
Étiologie	athérosclérose	16(27,1)	77(32,6)	0,415
	lacune	0(0)	7(3)	0,352
	cardio-embolique	19(32,2)	29(38,6)	0,367
	autres	4(6,8)	11(4,7)	0,508
	indéterminée	21(35,6)	51(21,6)	0,025

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile 25 et 75.

Les valeurs en gras soulignent les résultats statistiquement significatifs, p<0,05.

*Le délai comprend le temps entre le début des symptômes et la thrombolyse.

.D Taux d'hémorragie intracrânienne symptomatique.

En analyse bivariée (tableau 6), l'âge (>80ans) n'apparaît pas comme étant significativement lié au risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique telle qu'elle est définie dans ECASS 3 (11), (5,1% versus 10,5% chez patients âgés de plus de 80 ans, $p=0,177$).

L'antécédent d'insuffisance cardiaque, de diabète, la tension artérielle systolique, la glycémie, le score NIHSS initial, le score NIHSS à 24h post thrombolyse et l'origine athéromateuse sont significativement liés au risque de survenue d'hémorragie intracrânienne symptomatique.

A noter que l'antécédent de tabagisme est significativement lié à l'absence de transformation hémorragique symptomatique (0% versus 18% $p=0,05$).

Après analyse en régression logistique, quatre facteurs restent significativement liés au risque de transformation hémorragique symptomatique de l'infarctus cérébral :

- l'insuffisance cardiaque, OR: 5,42, IC 95%: 1,31-22,32, $p=0,019$.
- la glycémie (en mmol/l), OR: 1,46, IC 95%: 1,15-1,86, $p=0,002$.
- la tension artérielle systolique (en mmHg), OR: 1,03, IC 95%: 1,003-1,054, $p=0,03$.
- le score NIHSS initial, OR: 1,11, IC 95%: 1,01-1,23, $p=0,031$.

L'âge (>80ans), après ajustement sur les variables confondantes par analyse en régression logistique, n'apparaît pas significativement lié au risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique, OR: 0,91, IC 95%:0,23-3,62, $p=0,90$.

Tableau 6 : transformation hémorragique symptomatique.

		SICH, n=17 (5,8%)	pas SICH, n=278 (94,2%)	p-value
Donnée démographique	≤ 80 ans	13(5,1)	244(94,9)	0,177
	> 80 ans	4(10,5)	34(89,5)	
	homme	11(6,8)	151(93,2)	0,403
	femme	6(4,5)	127(95,5)	
Antécédents	fibrillation auriculaire connue	4(23,5)	39(14)	0,287
	tabagisme	0(0)	51(18,8)	0,05
	IDM	3(17,6)	41(15,1)	0,73
	insuffisance cardiaque	4(23,5)	14(5,1)	0,015
	diabète	6(35,3)	31(11,4)	0,013
	HTA	13(76,5)	145(53,3)	0,063
	AVC	1(5,9)	36(13,2)	0,706
Traitements	traitement hypolipémiant	6,6(46,2)	104(38,4)	0,574
	AAP ou AVK (INR<1,5)	8(47,1)	101(37,1)	0,413
Paramètres cliniques, biologiques	tension artérielle systolique (mmHg)	155(143-164)	142(126-160)	0,023
	tension artérielle diastolique (mmHg)	80(66-89)	75(68-90)	0,873
	glycémie (mmol/l)	7,1(6,2-10,7)	6,5(5,8-7,4)	0,008
	LDL(g/l)	1,24(0,87-1,54)	1,10(0,90-1,36)	0,324
	créatinine (mg/l)	82(65-117)	77(63-90)	0,332
Caractéristiques	NIHSS avant thrombolyse	16(13-20)	12(7-18)	0,03
	délai (minutes)*	180(160-240)	165(135-210)	0,078
	délai (0-180 min)	10(58,8)	179(64,4)	0,642
	délai (180-270 min)	6(35,3)	86(30,9)	0,706
	délai (270-360 min)	0(0)	10(3,6)	1
	délai (> 360 min)	1(5,9)	3(1,1)	0,212
	topographie carotidienne	14(82,4)	264(95)	0,065
	topographie vertébro-basilaire	3(17,6)	14(5)	
Thrombolyse IV	IV seule	16(94,1))	243(87,4)	0,704
	IV + IA	0(0)	2(0,7)	1
	IV + thrombectomie mécanique	1(5,9)	33(11,9)	0,703
Etiologie	athérosclérose	0(0)	93(33,5)	0,004
	lacune	0(0)	7(2,5)	1
	cardio-embolique	3(17,6)	107(38,5)	0,085
	autres	1(5,9)	14(5)	0,599
	indéterminée	13(76,5)	59(21,2)	<0,001

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile 25 et 75.

Les valeurs en gras soulignent les résultats statistiquement significatifs, p<0,05.

*Le délai comprend le temps entre le début des symptômes et la thrombolyse.

.E Mortalité à 3 mois.

En analyse bivariée (tableau 7), les patients de plus de 80 ans sont significativement plus nombreux à décéder à 3 mois,

L'âge (>80ans), l'absence de tabagisme, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension artérielle, la tension artérielle systolique, la glycémie, le score NIHSS initial et à 24h post thrombolyse, le délai et une origine athéromateuse sont significativement liés au risque de décès à 3 mois.

Parmi les 165 patients présentant une amélioration >0 point de leur score NIHSS à 24 h, seuls 2,7% décèdent à 3 mois.

Après analyse en régression logistique, trois facteurs restent significativement liés au risque de décès à 3 mois :

- la glycémie (en mmol/l), OR: 1,45, IC 95%: 1,18-1,78, $p<0,001$.
- le score NIHSS initial, OR: 1,13, IC 95%: 1,04-1,24, $p=0,005$.
- l'insuffisance cardiaque, OR: 4,55, IC 95%: 1,25-16,53, $p=0,021$.

L'âge (>80ans) après ajustement sur les variables confondantes par analyse en régression logistique, n'apparaît pas significativement lié au risque de décès à 3 mois, OR: 1,92, IC 95%: 0,65-5,67, $p=0,24$.

L'analyse portant uniquement sur les décès intra-hospitaliers donnent des résultats très similaires.

Tableau 7 : taux de mortalité à 3 mois.

		Mort, n=29 (10,8%)	Vivant, n=239 (89,2%)	p-value
Donnée démographique	≤ 80 ans	20(8,6)	213(91,4)	0,006
	> 80 ans	9(25,7)	26(74,3)	
	homme	17(11,7)	128(88,3)	0,605
	femme	12(9,8)	11(90,2)	
Antécédents	fibrillation auriculaire connue	6(20,7)	35(14,6)	0,413
	tabagisme	0(0)	45(18,8)	0,011
	IDM	4(16)	39(16,3)	1
	insuffisance cardiaque	5(20)	13(5,4)	0,019
	diabète	7(28)	28(11,7)	0,032
	HTA	19(76)	124(51,9)	0,021
	AVC	4(16)	30(12,6)	0,542
Traitements	traitement hypolipémiant	6(30)	99(41,6)	0,311
	AAP ou AVK (INR<1,5)	14(56)	91(38,1)	0,081
Paramètres cliniques, biologiques	tension artérielle systolique (mmHg)	147(138-165)	142(126-160)	0,079
	tension artérielle diastolique (mmHg)	80(67-91)	75(68-90)	0,62
	glycémie (mmol/l)	7,9(6,3-10,6)	6,5(5,7-7,3)	0,001
	LDL (g/l)	1,25(0,85-1,60)	1,09(0,87-1,33)	0,148
	créatinine (mg/l)	81(66-112)	78(63-91)	0,165
Caractéristiques	NIHSS avant thrombolyse, J0	18(15-20)	12(7-17)	<0,001
	NIHSS 24h après thrombolyse, J1	22(18,5-24,5)	5(2-11)	<0,001
	NIHSS J0 – NIHSS J1*	-3((-6,5)-0)	4(1-9)	<0,001
	délai (minutes) **	180(150-225)	165(135-200)	0,371
	délai (0-180 min)	17(58,6)	160(66,9)	0,469
	délai (180-270 min)	10(34,5)	67(28)	0,607
	délai (270-360 min)	0(0)	10(4,2)	0,059
	délai (>360 min)	2(6,9)	2(0,8)	0,048
	topographie carotidienne	25(86,2)	228(95,4)	0,065
topographie vertébro-basilaire	4(13,8)	11(4,6)		
Thrombolyse IV	IV seule	27(93,1)	206(86,2)	0,392
	IV + IA	0(0)	2(0,8)	1
	IV + thrombectomie mécanique	2(6,9)	31(13)	0,549
Etiologie	athérosclérose	0(0)	85(35,6)	<0,001
	lacune	0(0)	6(2,5)	1
	cardio-embolique	7(24,1)	97(40,6)	0,086
	autres	2(6,9)	12(5)	0,654
	indéterminée	20(69)	41(17,2)	<0,001

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane, leur quartile 25 et 75.

Les valeurs en gras soulignent les résultats statistiquement significatifs, p<0,05.

DISCUSSION

Notre travail s'est intéressé à l'analyse d'éventuelles différences en termes d'efficacité et de tolérance de la thrombolyse intraveineuse chez les sujets âgés de plus de 80 ans au sein d'une population de sujets victimes d'AVC ischémique admis à la phase aiguë dans l'UNV du CHU de Nantes.

Nous avons observé que la proportion de patients thrombolysés récupérant une indépendance fonctionnelle (mRs: 0-2) dans notre étude est plus faible dans le groupe des patients âgés de plus de 80 ans, 40% versus 74,2, $p < 0,001$. L'une des explications probables est que les sujets âgés présentent plus fréquemment que les sujets jeunes des caractéristiques connues pour être associées à un mauvais pronostic fonctionnel en post-AVC, tel qu'un déficit neurologique initial plus sévère (reflété par le score NIHSS initial plus élevé à l'admission, 18 versus 11, $p < 0,001$), un taux de glycémie à l'admission plus élevé (6,95 mmol/l versus 6,45 mmol/l, $p = 0,043$), des antécédents de FA (26,3% versus 12,8%, $p = 0,028$), ou des antécédents d'HTA (73% versus 52%, $p = 0,017$).

Néanmoins, l'intégration des variables confondantes en analyse par régression logistique, confirme que l'appartenance au groupe d'âge des plus de 80 ans semble être un facteur de risque indépendant de ne pas accéder à une indépendance fonctionnelle à 3 mois (mRs: 0-2) avec un odds ratio de 2,40 (IC 95%: 1,05-5,47, $p = 0,034$), ou une autonomie complète à (mRs: 0-1), OR : 3,3 (IC 95%: 1,17-8,00,

$p=0,022$). C'est un résultat que l'on retrouve dans les études observationnelles ou les méta-analyses comparant les deux groupes d'âges (13) (14).

Le score NIHSS, la glycémie, ainsi que l'antécédent d'hypertension artérielle sont les autres facteurs de risques indépendants retrouvés diminuant la chance de récupérer une indépendance fonctionnelle (mRs:0-2).

Nous avons également noté que l'antécédent d'AVC est un facteur pronostique indépendant de non accès à une autonomie complète (mRs:0-1) en post-AVC dans notre étude, (OR: 2,38, IC 95%: 1,005-5,62, $p=0,049$). Ceci pourrait être lié au fait que l'état d'autonomie des patients avant la survenue de l'AVC est plus altéré chez les sujets ayant présenté antérieurement un AVC. L'absence de données concernant l'état fonctionnel pré-AVC dans notre étude pourrait agir comme un facteur de confusion. De plus, l'absence de score d'autonomie avant AVC biaise probablement les résultats chez les patients âgés de plus de 80 ans, qui présentent plus fréquemment une moindre autonomie dans les gestes de la vie courante que les patients de moins de 80 ans indépendamment de la survenue ou non d'un AVC (15), pénalisant l'évaluation de leur statut fonctionnel à 3 mois. Enfin, l'état cognitif avant l'AVC aurait une influence sur les résultats fonctionnels et le taux de mortalité après AVC (16).

Dans notre étude, l'analyse des taux de complications hémorragiques après thrombolyse montre que le fait d'appartenir au groupe d'âge de plus de 80 ans, après inclusion des variables confondantes via une analyse par régression logistique, n'est pas significativement lié au principal risque d'effet indésirable spécifique au traitement par fibrinolyse IV dans l'infarctus cérébral, à savoir la transformation

hémorragique de l'infarctus cérébral, (OR: 1,61, IC 95%: 0,71-3,69, p=0,25), en particulier symptomatique, (OR: 0,91, IC 95%: 0,23-3,62, p=0,90).

Les seuls facteurs pronostiques indépendants de survenue d'une hémorragie intracrânienne symptomatique, retrouvés dans notre étude sont le score NIHSS (OR: 1,11, IC 95%: 1,01-1,23, p=0,031), le taux de glycémie (OR: 1,46, IC 95%: 1,15-1,86, p=0,002), l'existence d'une insuffisance cardiaque (OR: 5,42, IC 95%: 1,31-22,32, p=0,019) et la tension artérielle systolique (OR: 1,03, IC 95%: 1,003-1,054, p=0,03). Ces facteurs pronostiques ont déjà été antérieurement relevés, notamment dans les études NINDS, ECASS 2 (3) (17).

L'étiologie, "cause indéterminée" est significativement liée au risque de transformation hémorragique, 76,5% versus 21,2, p<0,001. Cela s'explique par le fait que les patients victimes d'hémorragie cérébrale symptomatique sont tous décédés à 3 mois, ne permettant pas une recherche étiologique exhaustive.

A l'inverse, l'antécédent de tabagisme est significativement lié à l'absence de survenue d'hémorragie intracrânienne, 0% contre 18%, p=0,05, constatée dès l'étude princeps NINDS (3), et serait due à une action locale de la nicotine sur les cellules endothéliales. Il reste cependant un facteur de risque d'AVC dans la population générale (18).

Le délai entre le début des symptômes et l'administration de la thrombolyse n'a pas été retrouvé comme un facteur de risque indépendant de survenue d'une transformation hémorragique. Comme mentionné dans l'étude IST-3 (19), essai randomisé évaluant la thrombolyse IV dans l'AVC ischémique dont nous détaillerons les résultats ultérieurement, un délai de thrombolyse plus long est associé à un pronostic fonctionnel moins favorable, probablement en raison d'un taux de

récupération tissulaire plus faible et non pas en raison d'un taux de transformation hémorragique plus fréquent.

L'une des principales craintes lors de l'utilisation de la thrombolyse par voie IV dans l'infarctus cérébral reste le risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral dont le pronostic est sombre. Les patients âgés de plus de 80 ans victimes d'infarctus cérébral ont longtemps été exclus des recommandations des sociétés savantes concernant l'usage de la thrombolyse en raison d'un manque de données issues d'essais randomisés concernant cette population. Il existait avant la publication des résultats de l'essai IST-3 (19) très peu de patients âgés de plus de 80 ans inclus dans les grands essais randomisés évaluant l'efficacité de l'altéplase dans l'AVC ischémique, principalement par crainte d'une proportion d'hémorragie intracrânienne symptomatique plus élevée.

Nos résultats suggèrent que ce risque ne semble pas lié de façon indépendante à l'âge du patient, mais à d'autres facteurs de risques, retrouvés il est vrai de façon plus fréquente chez le sujet âgé. Des résultats similaires ont été obtenus dans plusieurs études, observationnelles (20), méta-analyses (13) et donc très récemment dans l'essai randomisé IST-3 (19). Il peut être intéressant d'utiliser des scores de risques de survenue d'hémorragie intracrânienne symptomatique afin de mieux sélectionner les candidats éligibles à la thrombolyse. Plusieurs scores ont été proposés. L'étude de Strbian et al. comparant les sept principaux scores de risques montre que le modèle le plus efficient, le score SEDIAN a un AUC-ROC de 0,7, ce qui reste un modèle relativement peu discriminant (21).

A 3 mois, le taux de mortalité au sein de notre population est significativement plus élevé chez les patients de plus de 80 ans, (25,7% versus 8,6%, $p=0,006$), mais ne constitue pas, après intégration des variables confondantes via une analyse par régression logistique, un facteur de risque indépendant de décès à 3 mois (OR: 1,92, IC 95%: 0,65-5,67, $p=0,24$). Les facteurs de risques retrouvés dans notre population sont la glycémie (OR: 1,45, IC 95%: 1,18-1,78, $p<0,001$), le score NIHSS initial (OR:1,13, IC 95%: 1,04-1,24, $p=0,005$), l'antécédent d'insuffisance cardiaque (OR: 4,55, IC 95%: 1,25-16,53, $p=0,021$) et d'hypertension artérielle (OR: 2,63, IC 95%: 0,88-7,86, $p=0,081$).

Dans l'étude IST-3 (19), 27% des patients sont décédés à 6 mois, dans l'étude de Mishra et al. (20), 14,8% des patients âgés de moins de 80 ans versus 35,3% pour les patients âgés de plus de 80 ans sont décédés à 3 mois. En comparaison, nos résultats sont satisfaisants puisque l'on retrouve des taux légèrement plus faibles, alors que nos populations semblent comparables, notamment en termes d'âge, de NIHSS, de délai, ou de comorbidités.

On remarque que le score NIHSS initial, qui est corrélé en partie à l'étendue de l'ischémie cérébrale à la phase aiguë, est retrouvé comme facteur pronostique de la tolérance et de l'efficacité de la thrombolyse (survenue d'une hémorragie intracrânienne ou de décès). Il en est de même pour le taux de glycémie initial, indépendamment des antécédents de diabète, l'hyperglycémie potentialisant les lésions neuronales induites par l'ischémie (22) (23), le diabète ayant lui un rôle sur la formation de l'athérosclérose, donc sur le risque de survenue d'un AVC.

L'origine cardio-embolique est un facteur pronostique péjoratif connu (24), elle est plus fréquemment retrouvée dans la population décédée à 3 mois sans y être

significativement liée, 24% versus 40,6, $p=0,08$. La fibrillation auriculaire principale cause d'AVC cardio-embolique était renseignée à l'admission dans 14,6% des cas et découverte durant l'hospitalisation pour 20,6% des patients âgés de moins de 80 ans versus 28,9%, $p=0,24$.

Notre population comporte un faible taux d'AVC d'origine lacunaire ou de topographie vertébro-basilaire par rapport à ce que l'on retrouve dans la population générale des AVC ischémiques.

Ainsi, une origine lacunaire est constatée chez seulement 7 patients (2,4%) de notre population bien qu'elle représente habituellement 20 à 30% des AVC ischémiques (24). Au sein de l'UNV de Nantes, l'IRM encéphalique est effectuée en première intention en cas d'indication potentielle de fibrinolyse, permettant un diagnostic plus fiable qu'avec le scanner des infarctus lacunaires avant la décision thérapeutique. En l'absence de donnée spécifique sur l'intérêt de la thrombolyse dans ce type étiologique d'AVC dont la physiopathologie est particulière, et malgré l'existence de données issues de registres observationnels (25) (26), cette différence pourrait s'expliquer par un taux d'exclusion de la thrombolyse plus important chez les sujets victimes d'infarctus lacunaire dans notre population. En effet l'AVC lacunaire est la conséquence d'une occlusion d'une artère de petit calibre, conséquence d'une lipohyalinose ; la part liée à la formation d'un thrombus dans l'artériole est généralement impossible à estimer en pratique courante, tandis que la majorité des AVC athérombotiques ou cardioemboliques sont liés à une thrombose artérielle répondant au mécanisme d'action d'une molécule fibrinolytique.

La proportion de patients victimes d'AVC de topographie vertébro-basilaire est assez faible dans notre population, 6,2% chez les moins de 80 ans versus 2,6% chez

les plus âgés, $p=0,7$, soit 17 patients (5,8%) au total. L'étude IST-3 comporte 8% d'AVC vertébro-basilaire, en fait 20% des AVC touchent ce territoire (27). Leur sous-représentation dans notre population est d'abord liée à leur expression clinique parfois plus difficile d'interprétation (troubles visuels ou vertige brutal par exemple), éventuellement moins évocatrice du diagnostic clinique d'AVC, induisant des délais plus importants de prise en charge (28) et donc une moindre proportion de patients adressés dans les délais de thrombolyse ; et d'autre part à la sous estimation par le score NIHSS de leur gravité initiale (29) les excluant des critères d'éligibilités à la thrombolyse IV. Enfin les AVC de topographie cérébrovasculaire les plus graves, souvent associés à une thrombose basilaire, ont fréquemment bénéficié d'un traitement exclusivement endovasculaire dans notre population et ont donc été exclus de notre analyse (11 patients).

De même, les sujets âgés de plus de 80 ans ne représentent que 13% de notre population. Or, un tiers des AVC ischémiques surviennent dans cette tranche d'âge (4) (5). Plusieurs explications peuvent être données, d'abord, les patients de ce groupe d'âge présentent souvent plus de contre-indications à la thrombolyse liés à une plus grande fréquence de comorbidités, ensuite, l'altéplase n'a pas l'AMM dans cette population, enfin, l'existence de données issues uniquement d'études de faible niveau de preuve jusqu'à la parution récente d'IST-3 (19), a amené les praticiens à faire preuve de prudence. On note dans notre étude une progression entre 2008 et 2012 de la proportion des patients âgés de plus de 80 ans thrombolysés de 5% à 17%, en rapport avec l'augmentation des preuves issues des différentes études et à l'acquisition d'une expérience locale dans ce groupe d'âge.

IST3 (19) est un essai thérapeutique randomisé versus placebo, multicentrique, ouvert, portant sur la thrombolyse par rt-PA, entre 2000 et 2011, incluant les patients victimes d'infarctus cérébral pour lesquels il n'existe pas d'indication ou de contre-indications formelles à thrombolysés, ayant permis de recruter 3035 patients dont 53% étaient âgés de plus de 80 ans. Sur l'ensemble de la population étudiée, le taux de réponse favorable (critère principal de jugement de l'essai, évalué par un score compris entre 0 et 2 à 6 mois sur l'échelle fonctionnelle OHS) était amélioré de façon non-significative chez les patients thrombolysés, avec une distribution de l'ensemble des scores OHS à 6 mois significativement plus favorable dans le groupe traité, sans effet sur la mortalité. L'analyse en sous-groupes suggérait en outre un bénéfice de la thrombolyse plus marqué chez les sujets de plus de 80 ans. L'analyse à 18 mois des sujets inclus dans l'étude IST3 (30), publiée dans un second temps, et portant sur 2348 patients, montrait un bénéfice de la thrombolyse statistiquement significatif sur le même critère principal de jugement d'indépendance fonctionnelle définie comme un score OHS compris entre 0 et 2. Cette étude a été complétée par les données de la méta-analyse des essais randomisés de thrombolyse dans l'infarctus cérébral de Wardlaw et al (31) portant sur 12 essais randomisés et 7012 patients. La méta-analyse montre que les patients âgés de plus de 80 ans bénéficient au moins autant de la thrombolyse que ceux âgés de moins de 80 ans, en particulier s'ils sont traités dans les 3 heures, (ce qui correspond à 66% des patients âgés de plus de 80 ans de notre population).

Au sein du registre Européen SITS-ISTR, les données portant spécifiquement sur les sujets âgés thrombolysés vont également dans le sens de nos résultats. L'analyse portant sur le devenir fonctionnel à 3 mois de 3439 patients âgés de plus

de 80 ans montre que par comparaison au devenir fonctionnel de sujets d'âge comparable non thrombolysés issus d'un registre indépendant, VISTA, choisi comme groupe contrôle, le traitement par thrombolyse est associé à une distribution des scores de Rankin significativement plus favorable, et à une augmentation des chances d'obtenir un statut d'indépendance fonctionnelle avec un OR de 2,1 pour un mRs 0-2 et de 1,9 pour un mRS 0-1, sans effet sur la mortalité (20). Ainsi si les patients âgés de plus de 80 ans thrombolysés à la phase aiguë de leur AVC ischémique ont par comparaison avec les patients plus jeunes de moins bons résultats fonctionnels, cela n'est pas dû à une absence d'efficacité de la thrombolyse dans cette population, mais à un pronostic plus sombre de l'AVC dans ce groupe d'âge, indépendamment du traitement, lié en particulier aux comorbidités qui leurs sont associées.

Le traitement par altéplase de l'AVC ischémique reste contre-indiqué à ce jour en Europe chez les sujets âgés de plus de 80 ans. Les dernières recommandations européennes de l'European Stroke Organization (32) publiées antérieurement à ces résultats récents, spécifient que la thrombolyse peut malgré tout être administrée chez des sujets sélectionnés de plus de 80 ans, avec toutefois un niveau de preuve faible, et en dehors de l'AMM Européenne. De même les recommandations de la Haute Autorité de Santé sur la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral, publiées en 2009 (33), indiquent sur la base des données disponibles à l'époque que « la thrombolyse IV peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures (accord professionnel) ». Les recommandations américaines de L'American Stroke Association publiées en 2013 (34) ne proposent pas de limite d'âge pour la thrombolyse IV dans les 3 heures, et émettent les mêmes réserves que la

recommandation européenne dans le délai de 3,0 à 4,5 heures (11). Il est envisageable que les dernières études publiées amènent à une modification de ces recommandations. Des études supplémentaires actuellement en cours, comme l'essai randomisé TESPI (35), qui évaluent l'effet de l'altéplase versus placebo spécifiquement chez les sujets de plus de 80 ans, devraient permettre de renforcer les conclusions sur le rapport bénéfice-risque favorable de la thrombolyse dans cette catégorie de patients.

Nos résultats suggèrent que la thrombolyse IV chez les sujets de plus de 80 ans réalisée en pratique quotidienne est associée à un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui de ces grands essais randomisés.

Notre étude présente plusieurs biais et limitations.

Premièrement, il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique, et donc sujette à différents biais de recrutement. Deuxièmement, certaines données ont été complétées rétrospectivement. Troisièmement, notre étude comprenait un taux relativement bas de sujets âgés de plus de 80 ans, et il est possible que certaines différences n'aient pas été mises en évidence en raison d'un défaut de puissance statistique. Enfin, 9,2% des patients étaient perdus de vue à 3 mois, et les données de ces patients n'ont pu être intégrées dans le modèle de régression logistique. La comparaison des caractéristiques de ces patients perdus de vue en fonction de leur groupe d'âge permet toutefois de mieux juger de leurs impacts sur les résultats de l'étude. Ainsi, les patients perdus de vue présentaient des caractéristiques démographiques et des antécédents semblables à la population étudiée. Mais il existait des différences à d'autres niveaux :

- le score NIHSS initiale, plus faible dans les deux groupes d'âges, 9,5 (patients âgés ≤ 80 ans) et 12 (patients âgés > 80 ans).
- l'amélioration du score NIHSS à 24h, plus importante pour les patients de plus de 80 ans, similaire chez les patients de 80 ans ou moins.
- les délais de thrombolyse légèrement supérieurs, mais de façon plus marquée chez les patients âgés de 80 ans ou moins.
- le nombre d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques qui ne concernait qu'un patient âgé 80 ans ou moins.

Ainsi, d'après leurs profils, les patients perdus de vue non pris en compte dans l'analyse multivariée auraient plutôt eu tendance à améliorer le résultat en termes d'efficacité des patients âgés de plus de 80 ans. De façon plus générale, nos résultats sont proches de ceux obtenus dans des études observationnelles similaires portant sur le même sujet, ce qui suggère un impact faible de ces biais potentiels.

Le médecin généraliste joue un rôle essentiel à tous les niveaux de prise en charge et de prévention de l'AVC.

Tout d'abord, il a un rôle dans la prévention primaire ou secondaire de l'AVC via le contrôle des facteurs de risques cardio-neuro-vasculaires, ce qui est fondamental dans la lutte contre les AVC.

Ensuite, il a un rôle d'éducation. D'après le rapport « état des lieux du rapport sur la prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France », remis en octobre 2009 à la ministre de la Santé et des Sports, seuls 30% des Français identifient la faiblesse brutale de l'hémicorps comme un signe d'AVC et seuls 50% ont recours au centre 15 (36). Or le délai entre le début des symptômes et

la prise en charge par l'équipe neuro-vasculaire est capital, il est l'un des principaux freins à la progression du nombre de patients atteints d'infarctus cérébral pouvant être thrombolysé. Sa réduction passe par la reconnaissance des signes d'AVC et l'appel du centre 15. Ici le médecin de famille a un rôle important d'éducation, en informant ses patients à risque, et leur entourage, sur les symptômes de l'AVC et l'attitude à adopter (sur l'importance de noter l'horaire de début des symptômes et d'appeler immédiatement le centre 15) (37), notamment via le message VITE ou FAST des anglo-saxons. Message qui peut être relayé par des campagnes d'information mais dont l'efficacité décroît rapidement, la répétition étant importante et possible lors des consultations de contrôles.

Enfin, il a un rôle de coordination en orientant son patient, via le centre 15 vers une UNV. En effet, le médecin généraliste, acteur de soin primaire, est régulièrement amené à prendre en charge des patients victimes au moment de la survenue de l'AVC. Plusieurs études montrent qu'il constitue le premier recours dans 45 à 48 % des cas (32) soit parce que les patients ignorent la marche à suivre, soit que la relation de confiance qu'ils entretiennent avec lui les amène à le consulter ou à l'appeler en priorité ; or il est démontré qu'un appel d'emblée du centre 15 permet de réduire les délais et d'augmenter la proportion de patients éligibles à la thrombolyse IV (38). Il doit donc savoir dans ce cas réorienter, dans l'urgence, son patient, vers une UNV via l'appel au centre 15. Ceci est d'autant plus vrai dans la population âgée mais nécessite que le médecin connaisse l'intérêt des UNV et les possibilités thérapeutiques envisageables dans cette tranche d'âge.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude confirme un rapport bénéfice-risque favorable de la thrombolyse intraveineuse dans l'infarctus cérébral chez le sujet âgé de plus de 80 ans.

Nous avons retrouvé des résultats suggérant une efficacité globalement plus faible de la thrombolyse intraveineuse, évaluée par le score de Rankin à 3 mois, chez les sujets plus âgés par comparaison aux plus jeunes. Cette moindre efficacité semble liée au pronostic généralement moins favorable des AVC avec l'âge plus qu'au traitement lui-même. A l'inverse, le risque de complications hémorragiques cérébrales graves, spécifiques au traitement thrombolytique, n'est pas plus fréquent chez le sujet âgé.

Nos résultats corroborent les données des essais thérapeutiques récents qui montrent que la thrombolyse IV chez les patients de plus de 80 ans serait au moins aussi efficace que chez leur pairs plus jeunes. Dans l'attente d'autres études qui pourraient renforcer ces conclusions, avec à terme l'obtention d'une éventuelle extension d'AMM pour cette population, l'âge ne devrait plus être considéré en soi comme un critère de contre-indication absolue à la thrombolyse mais inciter à une vigilance plus attentive vis à vis des facteurs de risque hémorragique intracrânienne plus fréquemment rencontrés dans ce groupe d'âge.

La décision finale du traitement fibrinolytique d'un AVC ischémique reste une décision individuelle au cas par cas. Le médecin généraliste, acteur de première ligne de la prise en charge de l'AVC, y compris lors de la phase aiguë de l'alerte dès les premiers signes, devrait adresser en urgence tout déficit neurologique brutal récent suspect d'AVC pour une prise en charge dans la structure de recours apte à administrer une thrombolyse, quel que soit l'âge du patient. De même l'éducation des patients à risque sur la reconnaissance des signes d'alerte de l'AVC et les recommandations d'appel du centre 15 ne devraient plus se limiter aux sujets de moins de 80 ans.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bejot Y, Caillier M, Rouaud O, Benatru I, Maugras C, Osseby G-V, et al. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux: Impacts sur la décision thérapeutique. *La Presse Médicale*. 2007 Jan;36(1, Part 2):117–27.
2. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*. 1997 Jul;28(7):1507–17.
3. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
4. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res*. 2011;2011:108785.
5. Béjot Y, Rouaud O, Jacquin A, Osseby G-V, Durier J, Manckoundia P, et al. Stroke in the very old: incidence, risk factors, clinical features, outcomes and access to resources--a 22-year population-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Jan;29(2):111–21.
6. Gentil A, Béjot Y, Lorgis L, Durier J, Zeller M, Osseby G-V, et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep 1;80(9):1006–11.
7. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2421–5.
8. Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, Kirchner HL, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Older Age Does Not Increase Risk of Hemorrhagic Complications after Intravenous and/or Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008 Sep;17(5):266–72.
9. Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenant M, Leys D, Hénon H. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients \geq 80 years of age. *J Neurol*. 2012 Jul;259(7):1461–7.
10. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200–15.
11. 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. *New England Journal of*

- Medicine. 2008;359(13):1317–29.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan 1;24(1):35–41.
 13. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jul 1;82(7):712–7.
 14. Yayan J. Effectiveness of alteplase in the very elderly after acute ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2013;8:963–74.
 15. Carlo AD, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Stroke in the Very Old Clinical Presentation and Determinants of 3-Month Functional Outcome: A European Perspective. *Stroke*. 1999 Nov 1;30(11):2313–9.
 16. Leys D, Cordonnier C. rt-PA for ischaemic stroke: what will the next question be? *The Lancet*. 2012 Jun 29;379(9834):2320–1.
 17. 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 Oct 17;352(9136):1245–51.
 18. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989 Mar 25;298(6676):789–94.
 19. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jun 29;379(9834):2352–63.
 20. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010 Nov 24;341(nov23 1):c6046–c6046.
 21. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, Saver JL, Numminen H, Meretoja A, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):752–8.
 22. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology*. 1982 Nov;32(11):1239–46.
 23. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997

May 3;314(7090):1303–6.

24. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735–40.
25. Griebe M, Fischer E, Kablau M, Eisele P, Wolf ME, Chatzikonstantinou A, et al. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study. *J Neurol*. 2014 Feb;261(2):405–11.
26. Shobha N, Fang J, Hill MD. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke*. 2013 Oct;8 Suppl A100:45–9.
27. Hoeven EJ van der, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jul 8;14(1):200.
28. Sarraj A, Medrek S, Albright K, Martin-Schild S, Bibars W, Vahidy F, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke*. 2013 Mar 22;
29. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LH. Lower NIH Stroke Scale Scores Are Required to Accurately Predict a Good Prognosis in Posterior Circulation Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;37(4):251–5.
30. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):768–76.
31. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012 Jun 29;379(9834):2364–72.
32. Comité Exécutif de « l'European Stroke Organization » (ESO) et Comité de Rédaction de l'ESO. Recommandations 2008 pour la Prise en Charge des Infarctus Cérébraux et des Accidents Ischémiques Transitoires.
33. HAS. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse Recommandations Mai 2009 [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf
34. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American

Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar 1;44(3):870–947.

35. Lorenzano S, Toni D, TESPI trial Investigators. TESPI (Thrombolysis in Elderly Stroke Patients in Italy): a randomized controlled trial of alteplase (rt-PA) versus standard treatment in acute ischaemic stroke in patients aged more than 80 years where thrombolysis is initiated within three hours after stroke onset. *Int J Stroke*. 2012 Apr;7(3):250–7.
36. Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Rapport à Madame la ministre de la santé et des sports [Internet]. 2009 Juin. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf
37. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):654–9.
38. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P. Factors Influencing Early Admission in a French Stroke Unit. *Stroke*. 2002 Jan 1;33(1):153–9.

ANNEXE

Score de Rankin modifié.

Grade / Status

0. Aucun symptôme
1. Pas d'incapacité significative malgré les symptômes, capable de mener toutes ses obligations et activités habituelles.
2. Incapacité légère, incapable de mener toutes activités antérieures mais capable de vaquer à ses occupations sans assistance.
3. Invalidité modérée, a besoin de quelque aide mais capable de marcher seul.
4. Invalidité moyennement sévère, incapable de marcher sans aide et incapable de gérer ses besoins corporels sans assistance.
5. Invalidité sévère, rivé au lit, incontinent et nécessitant une surveillance et des soins de nursing permanents

AUTEUR : Peretz Aldric

Date de Soutenance : mercredi 21 mai 2014

Titre de la Thèse : effets de la thrombolyse par voie intraveineuse à la phase aiguë de l'AVC ischémique chez les sujets de plus de 80 ans.

Etude d'une population traitée à l'unité neurovasculaire du CHU de Nantes.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : neuro-vasculaire

DES + spécialité : DES Médecine générale

Mots-clés : accident vasculaire cérébral, thrombolyse, sujet âgé

Résumé :

Contexte : l'âge constitue l'un des principaux facteurs de risque d'AVC. A ce jour cependant, la thrombolyse par voie intraveineuse à la phase aiguë de l'AVC ischémique n'est pas officiellement autorisée par les autorités de santé européennes chez les patients âgés de plus de 80 ans.

Nous avons étudié l'impact de la thrombolyse dans cette population chez les sujets admis au sein de l'UNV du CHU de Nantes à la phase aiguë d'un infarctus cérébral.

Méthode : nous avons analysé les données de tous les patients admis à l'UNV du CHU de Nantes pour un infarctus cérébral et fibrinolyés par voie intraveineuse sur une période de 5 ans (2008-2012), afin d'évaluer si l'appartenance au groupe d'âge de plus de 80 ans était un facteur pronostique indépendant d'hémorragie intracrânienne, de décès ou de résultat fonctionnel médiocre à 3 mois via une analyse par régression logistique.

Résultats : nous avons inclus 295 patients, dont 38 (12,9%) étaient âgés de plus de 80 ans. Les sujets de plus de 80 ans étaient plus souvent des femmes, présentaient davantage d'antécédents de fibrillation auriculaire (26,3% versus 12,8%) et d'HTA (73% versus 52%), ainsi qu'à l'admission, un score NIH plus élevé (18 versus 11), une glycémie plus haute (6,96 mmol/l versus 6,45 mmol/l) et une tension artérielle systolique plus importante (153 mmHg versus 142 mmHg). L'âge supérieur à 80 ans n'était pas un facteur de risque indépendant d'hémorragie intracrânienne symptomatique OR=0,91, IC 95%=0,23-3,62, p=0,90, ou de mortalité à 3 mois OR : 1,92, IC 95%=0,65-5,67, p=0,24. L'âge était en revanche un facteur de risque indépendant de résultat fonctionnel défavorable à 3 mois, évalué par un score mRs [0-2], OR=2,40, IC 95%=1,05-5,47, p=0,034 ou par un score mRs [0-1], OR=3,06, IC 95%=1,17-8,00, p=0,022.

Conclusion : Nos résultats montrent que les sujets âgés de plus de 80 ans traités par thrombolyse intraveineuse ne présentent pas d'augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne ou de décès par comparaison aux sujets de moins de 80 ans. On observe des résultats fonctionnels à 3 mois post AVC moins favorables que chez les patients plus jeunes, qui paraissent toutefois liés à un pronostic plus sombre de l'AVC chez le sujet âgé et non à une absence d'efficacité de la thrombolyse dans cette tranche d'âge. Le seuil d'âge de 80 ans ne devrait plus être considéré en soi comme une contre-indication à la thrombolyse.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur D. LEYS

Assesseurs : Monsieur le Professeur J.P. PRUVO

Monsieur le Professeur E. WIEL

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur M. SEVIN-ALLOUET