



**HAL**  
open science

# Thrombolyses intraveineuses et intra-artérielles des infarctus cérébraux : expérience de l'unité des urgences neurovasculaires du C.H.U. de Nancy entre 2003 et 2009

Pierre-Alexandre Baillot

## ► To cite this version:

Pierre-Alexandre Baillot. Thrombolyses intraveineuses et intra-artérielles des infarctus cérébraux : expérience de l'unité des urgences neurovasculaires du C.H.U. de Nancy entre 2003 et 2009. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01734479

**HAL Id: hal-01734479**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734479v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THESE

Pour obtenir le grade de :

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Pierre-Alexandre BAILLOT**

Le 21 octobre 2010

### Thrombolyses intraveineuses et intra-artérielles des infarctus cérébraux :

expérience de l'unité des urgences neurovasculaires du  
C.H.U. de Nancy entre 2003 et 2009

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	Hervé VESPIGNANI		Président
Monsieur le Professeur	Serge BRACARD	}	
Monsieur le Professeur	Xavier DUCROCQ	}	Juges
Monsieur le Docteur	Sébastien RICHARD	}	

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

President de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche*: Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : ProfesseDr Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus*: Professeur Marie-Christine BÉNE

Assesseurs :

du 1<sup>er</sup> Cycle:

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle:

Filières professionnalisées:

Prospective:

FMCEPP:

M. Christophe NEMOS

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTIE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE - Gerard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliero GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIE - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Rene-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gerard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universites)

42<sup>ème</sup> Section: MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section: (*Allatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> SODs-section: (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44'm. Section: B10CHIMIE. BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

**1<sup>ère</sup>** sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis **GUÉANT** - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Physiologie*)

Professeur **François** MARCHAL - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45'm/Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE

**1<sup>ère</sup>** sOlls-section : (*Bactériologie - virologie, hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Maladies infectieuses; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

46'''' Section: **SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup>** sOlls-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge **BRIANÇON**

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup>** sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup>** sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup>** sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur **François** KOHLER - Professeur Eliane ALBUISSON

47'''' Section: CANCEROLOGIE, **GÉNÉTIQUE**, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

**1<sup>er</sup>** sOlls-section : (*Hématologie; transfusion*)

Professeur Thomas LÉCOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur **Jean-François** STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup>** Salls-section: (*Cancérologie; radiothérapie*)

Professeur **François** GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT - Professeur **Frédéric** MARCHAL

**3<sup>ème</sup>** salls-section: (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Génétiq*)

Professeur Philippe 10NVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48'm. Section: ANESTHÉSIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

**1<sup>ère</sup>** sODs-section: (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur **Hervé** BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES - Professeur Gerard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup>** sOlls-Section : (*Réanimation médicale; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur **Pierre-Édouard** BOLLAERT

Professeur Bruno **LÉVY** - Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Pharmacologie fondamentale; pharmacologie unique; addictologie*)

Professeur Patrick NEITER - Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup>** sOlls-section : (*Thérapeutique " médecine d'urgence " addictologie*)

Professeur **François** PAILLE - Professeur Gerard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup>** Section: PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et **RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup>** Solls-section : *(Neurologie)*

Professeur Gerard BARROCHE - Professeur **Hervé** VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ - Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup>** sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur **Thierry** CIVIT

**3<sup>ème</sup>** sous-section : *(Psychiatrie d'adultes .. addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup>** sous-section : *(Pédopsychiatrie .. addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup>** sous-section : *(Médecine physique et de readaptation)*

Professeur Jean PA YSANT

**50<sup>ème</sup>** Section: PATHOLOGIE OSTEO.ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

**1<sup>ère</sup>** solls-section : *(Rhumalologie)*

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup>** sous-section : *(Chirurgie orthopédique et Traumatologie)*

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur **François** SIRVEAUX - Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup>** sous-section : *(Dermato-vénérologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup>** solls-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brfUologie)*

Professeur **François** OAP – Professeur Gilles OAUTEL

**51<sup>ème</sup>** Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

**1<sup>ère</sup>** solls-section : *(Pneumologie; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup>** sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JULLIERE - Professeur Nicolas SAOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup>** sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup>** sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL - Professeur Serguei MALIKOV

**52<sup>ème</sup>** Section: MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

**1<sup>ère</sup>** solls-section : *(Gastroentérologie; hépatologie; addictologie)*

Professeur Marc-Andre BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup>** sous-section : *(Chirurgie digestive)*

**3<sup>ème</sup>** solls-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michele KESSLER - Professeur Dominique HESTIN - Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup>** sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup>** Section : MEDECINE INTERNE, GERIATRIE et CHIRURGIE **GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup>** sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisele KANNY

**2<sup>ème</sup>** sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUO – Professeur Ahmet AYAV

54'''' Section: DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1<sup>ère</sup> sOlls-section : (*Pdiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOEF - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Gynecologie-obstetrique ; gynecologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDUN - Professeur Patricia BARBARINO

4<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Endocrinologie, diabete et maladies metaboliques .. gynicoilogie médicale*)

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno AUEREL

55'''' Section: PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1<sup>ère</sup> sOlls-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE - Professeur Etienne SIMON

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64'''' Section: BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42'''' Section: MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sOlls-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

2<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Anatomie et cyologie palhologiques*)

Docteur Beatrice MARIE

43'''' Section: BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

1<sup>ère</sup> sOlls-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Helene LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

2<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44'''' Section: BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sOlls-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Marc MERTEN - Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Physiologie*)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Veronique DECOT-MAILLERET

4<sup>ème</sup> sOlls-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45'm'Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE

**1<sup>ère</sup> SOlls-section :** (~~Bactériologie~~ - ~~Virologie~~; ~~hygiene hospitaliere~~)

**Docteur Francine MORY - Docteur V6ronique VENARD**

**2<sup>ème</sup> sOlls-section :** (~~PoTosi/ologie~~ ~~et mycologie~~)

Docteu, Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46'm'Section : **SANTÉ** PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET **SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sOlls-section :** (~~Epidémiologie~~, ~~economie de fa santé~~ ~~et prévention~~)

Docteur Alexis HA UTEMANIERE – Docteur ~~Frédérique~~ CLA UDOT

**3<sup>ème</sup> sODs-section** (~~Medecine légale~~ ~~et droit de fa santé~~)

**Docteur Laurent MARTRILLE**

**4<sup>ère</sup> sous-section :** (~~Biostatistiques~~, ~~informatique~~ ~~médicale~~ ~~et technologies de communication~~)

**Docteur Pierre GILLOIS - Docteur Nicolas JA Y**

47'''' Section: CANCEROLOGIE, **GÉNÉTIQUE**, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

**1<sup>ère</sup> SOlls-section :** (~~Hematologie~~ - ~~transfusion~~)

Docteu, Fran,ois SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sOlls-section :** (~~Caneer%gle~~ - ~~radiotherapie~~ : ~~cancerologie~~ (~~type mute~~: ~~biologique~~))

Doc,eu, Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sOlls-section :** (~~Immulo logie~~)

Docleu, Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (~~Génétiq ue~~)

Docleur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48'''' Section: ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (~~Pharmacologie jondamentale~~ ; ~~pharmacologie clinique~~)

Doclcuur Fran,oisc LAPICQUE – Docleu, Marie-Jose ROYER-MORROT - Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> SODs-section:** (~~Therapeutique~~; ~~médicine d'urgence~~; ~~addictologie~~)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50'''' Section: RHUMATOLOGIE

**1<sup>ère</sup> sODs-section:** (~~Rhwnatologie~~)

**Docteur Anne-Christine RAT**

54'''' Section: DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (~~Biologie~~ ~~et médecine du developpement~~ ~~et de la reproduction~~ - ~~gynecologie medicale~~)

Docleur Jean-Louis CORDONNIER

=====

## MAITRES DE CONFERENCES

5'''' section: SCIENCE ECONOMIE **GÉNÉRALE**

**Monsieur Vincent LHULLIER**

40'''' section: SCIENCES DU MEDICAMENT

**Monsieur Jean-François COLLIN**

60'm. section: MECANIQUE, **GÉNIE** MECANIQUE ET **GÉNIE** CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61'''' section: **GÉNIE** INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

**Monsieur Jean REBSTOCK - Monsieur Walter BLONDEL**

64<sup>me</sup> section: BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65<sup>me</sup> section: BIOLOGIE CELLULAIRE  
Mademoiselle ~~Françoise~~ DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS - Monsieur ~~Hervé~~ MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA - Monsieur Pierre TANKOSIC

66<sup>me</sup> section: PHYSIOLOGIE  
Monsieur Nguyen TRAN

67<sup>me</sup> section: BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ECOLOGIE  
Madame Nadine MUSSE

=====

### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS

Medecine ~~Général~~  
Professeur associé Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

### PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

### DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Nonnan SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Halls/on (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALENI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHEF (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Thodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Science, Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indiapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh- Ville (VIETNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

## Dédicaces

### **A mon maître et président de thèse,**

Monsieur le Professeur Vespignani,  
Professeur de Neurologie  
Chef du service de Neurologie – hôpital Central – C.H.U. de Nancy

Je vous assure de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance face au dévouement dont vous faites preuve chaque jour pour défendre aux mieux les intérêts de chaque membre de votre équipe.

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises notamment en épileptologie.

Merci de m'avoir fait partager votre expérience de clinicien.

Que ce travail soit l'expression de ma déférente gratitude.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, soyez en chaleureusement remercié.

## **A mes maîtres et juges,**

Monsieur le Professeur Bracard  
Professeur de Radiologie  
Chef du service de Neuro-radiologie – hôpital Central – C.H.U. de Nancy

Je suis particulièrement touché par l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

Je vous remercie d'avoir contribué si précieusement à la définition de ce travail et pour la rigueur que vous y avez apportée.

## **A mes maîtres et juges,**

Monsieur le Professeur Ducrocq  
Professeur de Neurologie

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidé tout au long de l'année dans la préparation de ce travail.  
Vous avez largement concouru à l'élaboration de cette thèse.  
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

## **A mes maîtres et juges,**

Monsieur le Docteur Richard

Vous avez largement contribué à mon choix d'orientation en neurovasculaire. Votre dévouement et vos indéniables compétences de clinicien dont j'ai largement bénéficié m'amènent à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

## **A ma famille,**

A mes parents, je vous dois tout.

A mon frère Jean-Simon, pour tous ces moments de complicité partagée.

A mes grands-parents, pour leurs indéfectibles encouragements et toutes les valeurs qu'ils m'ont transmises.

## **A mes amis,**

et tout particulièrement à Catherine, merci pour votre écoute si précieuse.

A Renaud Fay, avec ma reconnaissance pour votre aide à la réalisation statistique de ce travail.

*Je dédie ma thèse à mon grand-père paternel*

## SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

# Table des matières

- Table des matières
- Lexique
- Entrée en matière

1. INTRODUCTION -----	29
1.1 Les études à grande échelle des thrombolyses intraveineuses	
1.1.1 L'étude ECASS -----	29
1.1.2 L'étude NINDS -----	30
1.1.3 L'étude ECASS II -----	32
1.1.4 L'étude ATLANTIS -----	33
1.1.5 L'analyse poolée d'ECASS, NINDS et ATLANTIS -----	34
1.1.6 L'étude SITS-MOST -----	35
1.1.7 L'étude ECASS III -----	36
1.2 Les principales études sur la thrombolyse intra-artérielle -----	37
1.2.1 L'étude PROACT -----	37
1.2.2 L'étude PROACT II -----	38
1.2.3 L'étude MELT -----	39
1.2.4 Embolectomie mécanique versus fibrinolyse intra-artérielle -----	40
1.3 Les thrombolyses combinées -----	41
1.3.1 Les arguments qui défendent l'approche combinée -----	41
1.3.2 Les premières études de thrombolyses combinées -----	41
1.3.3 L'étude RECANALISE -----	42
1.3.4 Les études en cours -----	43
1.4 Les thrombolytiques -----	43
1.4.1 Rappels de physiopathologie -----	43

1.4.2 Les effets délétères du rt-PA -----	45
1.4.2.1 L'augmentation du risque de saignement et son appréciation	
1.4.2.2 La toxicité neuronale	
1.4.2.3 Augmentation du risque de thrombose	
1.5 L'imagerie par résonance magnétique à la phase aiguë d'un AVC -----	47
1.5.1 Les principes de la séquence de diffusion -----	47
1.5.2 La valeur pronostique de la séquence de diffusion -----	49
1.5.3 La séquence de perfusion -----	49
1.5.4 La pénombre ischémique -----	50
1.6 La thrombolyse en France -----	51
1.6.1 Epidémiologie -----	51
1.6.2 Les séries françaises -----	52
1.6.3 Modalités initiales d'imagerie employées en France dans l'évaluation de l'indication de thrombolyse -----	55
1.7 Complications hémorragiques et fibrinolyse dans des situations particulières ou hors AMM -----	56
2. METHODE -----	58
2.1 Le recueil de données -----	58
2.2 La méthodologie statistique -----	63
2.2.1 Analyses univariées -----	63
2.2.2 Analyses multivariées -----	63
2.2.3 Les courbes ROC -----	64
2.2.4 Le test de Mantel-Haenszel -----	65

<b>3. RESULTATS</b>	<b>-----66</b>
<b>3.1 Présentation générale des résultats de notre série de thrombolyses intraveineuses</b>	<b>-----66</b>
3.1.1 Les caractéristiques démographiques	-----66
3.1.1.1 Le sexe	
3.1.1.2 L'âge	
3.1.2 Les facteurs de risque et antécédents vasculaires	-----67
3.1.3 Les traitements associés	-----68
3.1.3.1 La prise antérieure d'un (de) traitement(s) antiagrégant(s) ou anticoagulant	
3.1.3.2 La prise antérieure d'une statine	
3.1.4 Les caractéristiques de l'AVC	-----69
3.1.4.1 Le côté de la lésion	
3.1.4.2 Le score NIHSS initial	
3.1.4.3 Les étiologies (classification TOAST)	
3.1.4.4 La localisation de l'occlusion	
3.1.4.5 La pénombre ischémique (mismatch)	
3.1.4.6 La leucoaraïose profonde	
3.1.4.7 La leucoaraïose périventriculaire	
3.1.4.8 Les microsaignements anciens	
3.1.5 Les caractéristiques de la thrombolyse	-----73
3.1.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le début de la thrombolyse	
3.1.5.2 Les pressions systoliques et diastoliques initiales	
3.1.5.3 Les glycémies initiales	
3.1.6 Le suivi des 24 premières heures après la thrombolyse	-----74
3.1.7 Les résultats de la thrombolyse	-----75
3.1.7.1 Le score NIHSS à 24-36 heures	
3.1.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36 heures	
3.1.7.3 Les saignements précoces (24-36 heures)	
3.1.7.4 Les saignements tardifs (après 36 heures)	

3.1.7.5 Le score de Rankin modifié à trois mois

<b>3.2 Résultats des thrombolyse intraveineuses en fonction du pronostic à trois mois (mRS) -----</b>	<b>78</b>
3.2.1 Les caractéristiques démographiques -----	78
3.2.1.1 Le sexe	
3.2.1.2 L'âge (années)	
3.2.2 Les facteurs de risques et antécédents vasculaires -----	79
3.2.3 Les traitements associés -----	79
3.2.4 Les caractéristiques de l'AVC -----	80
3.2.4.1 Le côté de la lésion	
3.2.4.2 Le score NIHSS initial	
3.2.4.3 Les étiologies (classification TOAST)	
3.2.4.4 La localisation de l'occlusion	
3.2.4.5 La zone de pénombre ischémique (mismatch)	
3.2.4.6 La leucoaraïose profonde	
3.2.4.7 La leucoaraïose périventriculaire	
3.2.4.8 La leucoaraïose profonde et/ou périventriculaire	
3.2.5 Les caractéristiques de la thrombolyse IV -----	83
3.2.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le début de la thrombolyse	
3.2.5.2 La dose d'actilyse (mg)	
3.2.5.3 La pression artérielle systolique initiale (mmHg)	
3.2.5.4 La pression artérielle diastolique initiale (mmHg)	
3.2.5.5 La glycémie initiale (g/l)	
3.2.6 Le suivi des 24 heures après thrombolyse IV -----	84
3.2.6.1 Le nombre de mesures de pression artérielle	
3.2.6.2 La pression artérielle systolique la plus élevée (mmHg)	
3.2.6.3 La pression artérielle diastolique la plus élevée (mmHg)	
3.2.6.4 La pression artérielle systolique la plus basse (mmHg)	
3.2.6.5 La pression artérielle diastolique la plus basse (mmHg)	
3.2.6.6 La pression artérielle systolique moyenne (mmHg)	

3.2.6.7 La pression artérielle diastolique moyenne (mmHg)	
3.2.6.8 La pression artérielle systolique médiane (mmHg)	
3.2.6.9 La pression artérielle diastolique médiane (mmHg)	
<b>3.2.7 Les résultats de la thrombolyse IV</b>	<b>87</b>
3.2.7.1 Le score NIHSS à 24-36h	
3.2.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36h	
3.2.7.3 Réduction du score NIHSS de 4 points ou plus	
3.2.7.4 Saignement parenchymateux massif (PH2) précoce (24-36 heures)	
3.2.7.5 Saignement parenchymateux massif (PH2) tardif (au-delà de 36 heures)	
3.2.7.6 Le score de Rankin modifié à trois mois	
<b>3.2.8 Facteurs associés au pronostic de mRS 3-6 à trois mois</b>	<b>90</b>
3.2.8.1 Régressions logistiques univariées	90
3.2.8.1.1 Glycémie initiale	
3.2.8.1.2 PAD minimale des 24 heures de suivi	
3.2.8.1.3 PAS minimale des 24 heures de suivi	
3.2.8.2 Régressions logistiques multivariées	93
3.2.8.2.1 Modèle sans les pressions artérielles minimales	
3.2.8.2.1.1 Modèle avec anticoagulants / anti-agrégants	
3.2.8.2.1.2 Modèle avec acide acétylsalicylique seul vs aucun anticoagulant / antiagrégant	
3.2.8.2.2 Modèle avec pression artérielle diastolique minimale	
3.2.8.2.2.1 Modèle avec anticoagulants / anti-agrégants	
3.2.8.2.2.2 Modèle avec acide acétylsalicylique seul vs aucun anticoagulant / antiagrégant	
3.2.8.2.3 Modèle avec pression artérielle systolique minimale	
<b>3.3 Présentation générale des résultats de notre série de thrombolyse intra-artérielles (83 patients)</b>	<b>96</b>
3.3.1 Les caractéristiques démographiques	96
3.3.1.1 le sexe	
3.3.1.2 L'âge	
3.3.2 Les facteurs de risque et antécédents vasculaires	97
3.3.3 Les traitements associés	98

3.3.3.1	La prise antérieure d'un (de) traitement(s) antiagrégant(s) ou anticoagulant	
3.3.3.2	La prise antérieure d'une statine	
3.3.4	Les caractéristiques de l'AVC	99
3.3.4.1	Le côté de la lésion	
3.3.4.2	Le score NIHSS initial	
3.3.4.3	Les étiologies (classification TOAST)	
3.3.4.4	La localisation de l'occlusion	
3.3.4.5	La pénombre ischémique (mismatch)	
3.3.4.6	La leucoaraïose profonde	
3.3.4.7	La leucoaraïose périventriculaire	
3.3.4.8	Les microsaignements anciens	
3.3.5	Les caractéristiques de la thrombolyse	103
3.3.5.1	Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse	
3.3.5.2	Les pressions systoliques et diastoliques initiales	
3.3.5.3	Les glycémies initiales	
3.3.6	Le suivi des 24 premières heures après la thrombolyse	104
3.3.7	Les résultats de la thrombolyse	106
3.3.7.1	Le score NIHSS à 24-36 heures	
3.3.7.2	Réduction du score NIHSS à 24-36 heures	
3.3.7.3	Les saignements précoces (24-36 heures)	
3.3.7.4	Les saignements tardifs (après 36 heures)	
3.3.7.5	Le score de Rankin modifié à trois mois	
3.4	Résultats des thrombolyse intra-artérielles en fonction du pronostic à trois mois (mRS)	109
3.4.1	Les caractéristiques démographiques	109
3.4.1.1	Le sexe	
3.4.1.2	L'âge (années)	
3.4.1.3	L'âge (2 classes)	
3.4.2	Les facteurs de risques et antécédents vasculaires	110

3.4.3 Les traitements associés -----	110
3.4.4 Les caractéristiques de l'AVC -----	111
3.4.4.1 Le côté de la lésion	
3.4.4.2 Le score NIHSS initial	
3.4.4.3 L'étiologie (classification TOAST)	
3.4.4.4 La localisation de l'occlusion	
3.4.4.5 La zone de pénombre ischémique (mismatch)	
3.4.4.6 La leucoaraïose profonde	
3.4.4.7 La leucoaraïose périventriculaire	
3.4.4.8 La leucoaraïose profonde et/ou périventriculaire	
3.4.4.9 Les microsaignements anciens (microbleeds)	
3.4.5 Les caractéristiques de la thrombolyse -----	114
3.4.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse	
3.4.5.2 Le traitement thrombolytique	
3.4.5.3 La dose d'actilyse (mg)	
3.4.5.4 La pression artérielle systolique initiale (mmHg)	
3.4.5.5 La pression artérielle diastolique initiale (mmHg)	
3.4.5.6 La glycémie initiale (g/l)	
3.4.6 Le suivi des 24 heures après thrombolyse -----	116
3.4.6.1 Le nombre de mesures de pression artérielle	
3.4.6.2 La pression artérielle systolique la plus élevée (mmHg)	
3.4.6.3 La pression artérielle diastolique la plus élevée (mmHg)	
3.4.6.4 La pression artérielle systolique la plus basse (mmHg)	
3.4.6.5 La pression artérielle diastolique la plus basse (mmHg)	
3.4.6.6 La pression artérielle systolique moyenne (mmHg)	
3.4.6.7 La pression artérielle diastolique moyenne (mmHg)	
3.4.6.8 La pression artérielle systolique médiane (mmHg)	
3.4.6.9 La pression artérielle diastolique médiane (mmHg)	
3.4.7 Les résultats de la thrombolyse -----	119
3.4.7.1 Le score NIHSS à 24-36h	

3.4.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36h	
3.4.7.3 Réduction du score NIHSS de 4 points ou plus	
3.4.7.4 Saignement parenchymateux massif (PH2) précoce (24-36 heures)	
3.4.7.5 Saignement parenchymateux massif (PH2) tardif (au-delà de 24-36 heures)	
3.4.8 Régressions logistiques multivariées	121
<b>3.5 Résultats de la thrombolyse intra-artérielle en fonction du saignement massif précoce (PH2)</b>	<b>121</b>
3.5.1 Les caractéristiques démographiques	121
3.5.1.1 Le sexe	
3.5.1.2 L'âge (années)	
3.5.2 Les facteurs de risques et pathologies associées	122
3.5.3 Les traitements associés	122
3.5.4 Les caractéristiques de l'AVC	123
3.5.4.1 Le côté de la lésion	
3.5.4.2 Le score NIHSS initial	
3.5.4.3 L'étiologie (classification TOAST)	
3.5.4.4 La localisation de l'occlusion	
3.5.4.5 La zone de pénombre ischémique (mismatch)	
3.5.4.6 La leucoaraïose profonde	
3.5.4.7 La leucoaraïose périventriculaire	
3.5.4.8 Les microsaignements anciens (microbleeds)	
3.5.5 Les caractéristiques de la thrombolyse	126
3.5.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse	
3.5.5.2 Le traitement thrombolytique	
3.5.5.3 La dose d'actilyse (mg)	
3.5.5.4 La pression artérielle systolique initiale (mmHg)	
3.5.5.5 La pression artérielle diastolique initiale (mmHg)	
3.5.5.6 La glycémie initiale (g/l)	
3.5.6 Le suivi des 24 heures après thrombolyse	128

3.5.6.1	Le nombre de mesures de pression artérielle	
3.5.6.2	La pression artérielle systolique la plus élevée (mmHg)	
3.5.6.3	La pression artérielle diastolique la plus élevée (mmHg)	
3.5.6.4	La pression artérielle systolique la plus basse (mmHg)	
3.5.6.5	La pression artérielle diastolique la plus basse (mmHg)	
3.5.6.6	La pression artérielle systolique moyenne (mmHg)	
3.5.6.7	La pression artérielle diastolique moyenne (mmHg)	
3.5.6.8	La pression artérielle systolique médiane (mmHg)	
3.5.6.9	La pression artérielle diastolique médiane (mmHg)	
3.5.7	Résultats de la thrombolyse IA	131
3.5.7.1	Le score NIHSS à 24-36h	
3.5.7.2	Réduction du score NIHSS à 24-36h	
3.5.7.3	Réduction du score NIHSS de 4 points ou plus	
3.5.7.4	Le score de Rankin modifié à J90	
3.6	Occlusion dans la portion M1 de l'artère sylvienne - comparaisons des résultats des thrombolyse intraveineuses et intra-artérielles	133
3.6.1	Localisation de l'occlusion sur l'artère sylvienne	133
3.6.2	Le score NIHSS initial	133
3.6.3	Les caractéristiques initiales	134
3.6.3.1	Les caractéristiques démographiques et facteurs de risque vasculaires	
3.6.3.2	Gravité, étiologie, et temps écoulé entre l'AVC et la fin de la thrombolyse	
3.6.4	Score de Rankin modifié à J90	135
3.6.4.1	Selon le mode de thrombolyse	
3.6.4.2	Selon la localisation et le mode de thrombolyse	
3.6.5	Comparaison du mode de thrombolyse ajustée au temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse	136
3.6.6	Saignement parenchymateux massif (PH2) précoce (24-36 heures)	136
3.6.6.1	Selon le mode de thrombolyse	
3.6.6.2	Selon la localisation et le mode de thrombolyse	

<b>4. DISCUSSION</b>	<b>138</b>
4.1 Impact des différents paramètres cliniques et paracliniques sur le pronostic à trois mois et le risque de saignement	138
4.1.1 Le sexe	138
4.1.2 L'âge	139
4.1.3 La prise antérieure d'un (de) traitement(s) antiagrégant(s) ou d'un anticoagulant	141
4.1.4 La prise antérieure d'une statine	144
4.1.5 Le score NIHSS initial	145
4.1.6 Le score NIHSS à 24-36 heures	145
4.1.7 L'étiologie de l'AVC	145
4.1.8 La zone de pénombre ischémique	146
4.1.9 La leucoaraïose	146
4.1.10 Les microbleeds	147
4.1.11 Le délai qui sépare les premiers symptômes du début du traitement	148
4.1.12 La pression artérielle	150
4.1.13 La glycémie à l'admission	153
4.2 Confrontation de nos résultats à ceux d'autres études nationales et à ceux de l'étude SITS-MOST	155
4.2.1 Rappels sur les résultats	155
4.2.2 La thrombolyse intra-artérielle à Nancy	157
4.2.3 La thrombolyse intraveineuse à Nancy	159
4.2.3.1 Confrontation de nos résultats à ceux d'autres études nationales	
4.2.3.2 Confrontation de nos résultats à ceux de l'étude SITS-MOST	
4.3 Comparaison des thrombolyse intraveineuses et intra-artérielles dans les occlusions du segment M1 de la sylvienne	
<b>5. CONCLUSION</b>	<b>163</b>

## ANNEXES :

Annexe 1 : classification TOAST

Annexe 2 : score de Rankin

Annexe 3 : score NIHSS

Annexe 4 : score ASPECT

Annexe 5 : critères retenus pour déterminer le facteur dyslipidémie d'après les recommandations de l'Anaes en 2000

Annexe 6 : évaluation de la leucoaraïose périventriculaire et profonde à partir de la classification de Fazekas et Schmidt

## Lexique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

rt-PA : activateur tissulaire du plasminogène

IV : intraveineux

IA : intra-artériel

mRs : score de Rankin modifié (en annexe)

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale (en annexe)

Classification des transformations hémorragiques - étude ECASS (1)

- HI 1 : hemorrhagic infarction 1 = small petechiae along the margins of the infarct
- HI 2 : hemorrhagic infarction 2 = more confluent petechiae within the infarcted area, without space-occupying effect
- PH 1 : parenchymal hemorrhage 1 = blood clot not exceeding 30% of the infarcted area with some mild-occupying effect
- PH 2 : parenchymal hemorrhage 2 = dense blood clot (s) exceeding 30% of the infarct volume with significant space-occupying effect
- r : “remote” (à distance - c’est à dire dans un territoire différent de celui de l’infarctus)

## ENTREE EN MATIERE

Alors que notre Centre Universitaire participe depuis plusieurs semaines à l'étude randomisée THRACE, dont l'objectif est de comparer l'intérêt d'une thrombolyse combinée (intraveineuse puis thrombectomie par voie intra-artérielle) par rapport à une fibrinolyse intraveineuse seule, nous proposons de réaliser une étude rétrospective sur l'expérience Nancéenne des deux types de thrombolyses.

En guise d'introduction, nous rappellerons succinctement la contribution des grandes études randomisées qui ont conduit au développement des thrombolyses dans notre pratique quotidienne. Nous exposerons ensuite brièvement les propriétés des thrombolytiques et évoquerons par quels mécanismes ils peuvent s'avérer délétères. Quant à l'imagerie, bien que la plupart des indications de thrombolyses aient été discutées à partir de données scanographiques dans les études randomisées, le privilège accordé à l'IRM dans notre établissement nous conduira à exposer ses séquences les plus informatives à la phase aiguë d'un AVC. Enfin, nous préciserons la place de la thrombolyse et les modalités d'évaluation de son indication dans les autres centres hospitaliers français.

Nous étudierons, à partir de cent vingt patients traités par thrombolyse intraveineuse et quatre vingt trois autres dont l'approche a été intra-artérielle, l'efficacité des procédures et les risques encourus en évaluant respectivement le pronostic à trois mois et les transformations hémorragiques. D'autre part, nous avons relevé plusieurs paramètres cliniques (données démographiques, facteurs de risque vasculaires, traitements antérieurs, sévérité initiale de l'AVC, étiologie de l'infarctus, glycémie à l'admission...) et paracliniques (essentiellement d'imagerie) et évaluerons s'ils retentissent sur le pronostic et/ou le risque de saignement intracrânien.

Nous confronterons nos résultats à ceux d'autres études.

Enfin, nous essayerons de comparer les deux méthodes en nous focalisant sur les patients qui ont une occlusion de la portion initiale de l'artère sylvienne.

# **1- INTRODUCTION**

## **1.1 Les études à grande échelle des thrombolyses intraveineuses**

### **1.1.1 L'étude ECASS (1)**

Il s'agit de la première étude de grande envergure, randomisée, prospective, multicentrique, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de la fibrinolyse par rt-PA dans les infarctus hémisphériques. Les patients éligibles devaient avoir moins de 80 ans, un infarctus de sévérité modérée à sévère (les patients victimes d'un accident massif avec hémiparésie, troubles de vigilance, et/ou déviation forcée de la tête et des yeux étaient exclus). Si des signes d'ischémie précoces étaient remarqués sur le scanner cérébral initial, ils devaient occuper moins d'un tiers du territoire de l'artère sylvienne. Les patients recevaient soit 1.1mg/kg de rt-PA, soit un placebo. Le traitement devait être initié dans les 6 heures après le début de l'AVC. Au total, 620 patients ont été inclus entre 1992 et 1994. Le score NIHSS médian était de 12 dans le groupe altéplase. L'objectif primaire était de démontrer une supériorité du rt-PA par rapport au placebo en comparant le pronostic fonctionnel à 3 mois. L'analyse statistique a été double pour chacun des paramètres étudiés ; en intention de traiter (ITT), elle concernait tous les patients randomisés, et l'étude de la « population cible » était restreinte aux patients sans violation de protocole.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'index de Barthel, mais l'analyse de la population cible retrouve un mRS médian à 2 pour le groupe rt-PA versus 3 pour le groupe placebo (p=0.035).

Quant à la sécurité du rt-PA évaluée en ITT, nous constatons une surmortalité à trois mois dans le groupe de patients fibrinolysés (22.4% vs 15.8%, p=0.04). La différence n'est plus significative si on réduit l'analyse à la population cible.

Si l'incidence globale des complications hémorragiques est comparable entre les deux groupes, les transformations hémorragiques sont par contre plus sévères dans le groupe rt-PA. En analyse ITT, 6.3% des patients du groupe rt-PA versus 2.4% de ceux du groupe placebo sont décédés d'une hémorragie intracrânienne (p = 0.02). Là encore, la différence n'est plus significative si nous n'étudions que la population cible.

Plus de la moitié des violations de protocole correspond à des patients randomisés malgré des signes précoces d'ischémie étendus à plus d'un tiers du territoire de la sylvienne.

En conclusion, ECASS n'a pas réussi à démontrer, d'après les objectifs fixés, l'intérêt de l'emploi du rt-PA jusqu'à 6 heures après le début d'un AVC hémisphérique. Par contre, la comparaison des résultats en ITT avec ceux de la population cible montre que le respect des critères d'exclusion est un gage d'efficacité et de sécurité. Cette étude montre notamment l'effet délétère de la thrombolyse chez des patients avec des signes d'ischémie précoce étendus sur le scanner initial.

### **1.1.2 L'étude NINDS (2)**

Il s'agit de la seconde grande étude randomisée évaluant les effets du rt-PA à la phase aiguë d'un AVC, dont les résultats ont été publiés quelques semaines après ceux d'ECASS. Entre janvier 1991 et octobre 1994, six cent vingt quatre patients ont reçu soit le rt-PA à la

posologie de 0.9 mg/kg, soit le placebo dans un délai maximum de trois heures après le début des symptômes. Contrairement à ECASS, il n'y avait pas de critère d'âge ou de sévérité du (des) déficit(s) pour qu'un patient soit éligible. Le score NIHSS médian était égal à 14. La première partie de l'étude a comparé le pronostic entre les deux groupes à vingt quatre heures. Une amélioration précoce était définie par une récupération complète ou une amélioration d'au moins 4 points du score NIHSS. Il n'y a pas eu de différence significative observée entre les deux groupes.

La seconde partie de l'étude a comparé le pronostic à trois mois en étudiant quatre scores ; l'index de Barthel, le score de Rankin modifié, l'échelle pronostique de Glasgow et le score NIHSS. Une différence variant suivant les scores de 11 à 13% en valeur absolue et supérieure à 30% en valeur relative du taux de bon pronostic a été observée en faveur du groupe traité par rt-PA. Pourtant, il y a eu une plus grande proportion de saignements symptomatiques précoces dans le groupe traité ; 7% versus 1% pour la seconde partie de l'étude. Malgré l'augmentation de l'incidence des transformations hémorragiques symptomatiques dans le groupe traité par rt-PA, il n'a pas été constaté d'augmentation significative de mortalité dans le groupe altéplase. Au contraire, le taux de décès était supérieur dans le groupe contrôle. Au total, cette étude confirme que le rt-PA améliore le pronostic clinique à trois mois chez des patients traités dans les 3 heures après le début de l'AVC malgré une augmentation de l'incidence des saignements symptomatiques.

Ce sont les résultats de cette étude qui a conduit la Food and Drug Administration à accorder en 1996 aux USA l'emploi du rt-PA dans les AVC ischémiques de moins de trois heures.

### **1.1.3 L'étude ECASS II (3)**

Au vu des résultats d'ECASS et de NINDS, l'objectif d'ECASS II était d'étudier s'il y avait un intérêt à employer l'altéplase au-delà de trois heures en optimisant la sélection des patients afin de ne pas augmenter le risque de transformation hémorragique. Ainsi, dans cette étude, le rt-PA a été employé dans un délai de six heures après le début de l'AVC (c'est-à-dire le même délai que dans ECASS), mais, pour réduire le risque de saignement, la posologie de rt-PA n'a été que de 0.9 mg/kg. Les patients avec une tension artérielle supérieure à 185/110 mmHg et une glycémie capillaire supérieure à 22 mmol/l étaient exclus (critères appliqués dans NINDS). Comme dans ECASS, les patients avec des signes d'ischémie précoce étendus sur le scanner d'admission ne pouvaient pas être randomisés.

Les critères de sévérité de l'AVC et d'âge étaient semblables à ECASS. Le score NIHSS médian était égal à 11 dans le groupe rt-PA.

Le critère principal de jugement reposait sur la comparaison du taux de pronostic favorable (défini par un mRS à 0 ou 1) à trois mois entre le groupe rt-PA et le groupe placebo. Au total, 800 patients ont été randomisés entre octobre 1996 et janvier 1998, 409 ont reçu l'altéplase et 391 un placebo. L'analyse a été faite en intention de traiter, sachant qu'il y a eu moins de violations de protocole en comparaison avec ECASS I (8.3% versus 21.1%).

Le taux de pronostic favorable est de 40.3% pour le groupe fibrinolyté et de 36.6% pour le groupe placebo, soit une différence absolue non significative de seulement 3.7% ( $p=0.277$ ).

Bien que les transformations hémorragiques sévères (PH2) soient dix fois plus fréquentes dans le groupe altéplase, il n'y a pas de différence significative de mortalité à trois mois entre les deux groupes. Par contre, durant les 7 premiers jours, il y a plus de décès dus à des transformations hémorragiques dans le groupe rt-PA que dans le groupe placebo (11 versus 2). Cette étude ne montre donc pas d'intérêt à employer le rt-PA dans un délai étendu jusqu'à six heures à la posologie de 0,9 mg/kg.

## **1.1.4 L'étude ATLANTIS (4)**

Les objectifs de cette étude ont été modifiés au cours de son déroulement. Lorsqu'elle a débuté en 1991, elle devait évaluer les effets du rt-PA administré jusqu'à six heures après le début de l'AVC. L'intervalle a ensuite été réduit à cinq heures à partir de décembre 1993. Enfin, l'altéplase devait être employé entre 3 et 5 heures à compter de février 1996, suite aux résultats de NINDS.

L'étude a été conduite dans 140 centres en Amérique du Nord. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient proches de ceux d'ECASS, avec notamment une limite d'âge supérieure à 79 ans, et l'impossibilité de randomiser des patients avec des signes d'ischémie précoce sur le scanner initial étendus à plus d'un tiers du territoire de la sylviennne. Au final, la plus grande partie des patients (547 sur 613) ont été randomisés entre 3 et 5 heures, en recevant soit 0.9 mg/kg de rt-PA, soit un placebo. Le score NIHSS médian était de 10 dans chaque groupe.

Comme dans ECASS II, le critère de jugement principal reposait sur la comparaison entre les taux de récupération neurologique excellente (c'est à dire un mRS à 0 ou 1) à trois mois entre le groupe altéplase et le groupe placebo.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes selon ce critère.

Une étude post-hoc a comparé les taux d'indépendance ( $mRS \leq 2$ ) et a abouti à la même conclusion.

Une autre étude post-hoc a comparé les pronostics en fonction du délai d'administration du rt-PA et n'a pas réussi à montrer de bénéfice lorsqu'il est employé entre 3 et 4 heures après le début de l'AVC. Toutefois, 80% des patients ont été traités entre 4 et 5 heures, d'où un manque de puissance pour évaluer l'efficacité de la thrombolyse entre 3 et 4 heures dans cette étude.

Comme dans ECASS II, le taux de transformations hémorragiques symptomatiques est significativement plus élevé dans le groupe altéplase (7% versus 1.1%,  $p < 0.001$ ) sans

retentissement significatif sur la mortalité à trois mois. La plupart des hémorragies intracrâniennes se sont produites dans les 30 heures après la fibrinolyse.

En conclusion, ATLANTIS comme ECASS II n'ont pas réussi à démontrer l'efficacité du rt-PA administré dans un délai compris respectivement entre 3 - 5 heures et jusqu'à six heures à la posologie de 0.9 mg/kg.

Dans ces deux études il y a significativement plus de transformations hémorragiques dans les bras « fibrinolyse » sans que l'on observe une surmortalité significative à trois mois.

### **1.1.5 L'analyse poolée d'ECASS, NINDS et ATLANTIS (5)**

L'analyse en intention de traiter a concerné 2775 patients, avec un âge médian de 68 ans, un score NIHSS médian initial à 11, et un délai de traitement médian d'environ quatre heures. Le pourcentage de patients traités au-delà de 3 heures était de 67%.

Cette étude montre que l'intérêt du rt-PA versus placebo décroît au fur et à mesure que le délai avant traitement augmente. Les résultats montrent un bénéfice à l'emploi de l'altéplase jusqu'à 4h30 avec un odds ratio à 1.40 (IC = 1.05 – 1.85) mais ce n'est plus vérifié entre 4h30 et 6h (OR = 1.15, IC : 0.90 – 1.47).

Les transformations hémorragiques sévères sont significativement plus fréquentes pour les patients ayant reçu l'altéplase (5.9% versus 1.1%,  $p < 0.0001$ ). En analyse multivariée, il n'y a pas d'interaction significative entre hémorragie intracérébrale substantielle (PH2) et le délai d'administration du traitement. Il n'y a pas de bénéfice évident au traitement par altéplase au-delà de 4h30 mais ce n'est pas lié à un excès significatif de saignements passé ce délai.

## **1.1.6    L'étude SITS-MOST (6)**

L'utilisation de l'altéplase dans les pays de l'Union Européenne a été autorisée à partir de 2002. L'étude observationnelle SITS-MOST avait comme objectif de vérifier la sécurité en pratique quotidienne de la fibrinolyse intraveineuse dans un délai limité à trois heures. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, multinationale dont les pays devaient être affiliés à l'agence européenne d'évaluation des médicaments. Elle a débuté en 2002 et s'est achevée en 2006. La limite supérieure d'âge était de 80 ans. Les patients devaient avoir un score NIHSS à l'admission inférieur à 25. La posologie de l'altéplase était de 0.9 mg/kg. Au total, 6483 patients ont été inclus. Le score NIHSS médian était de 12.

Les critères principaux retenus ont été le taux d'hémorragies cérébrales précoces symptomatiques (transformation de type PH2 dans le territoire de l'infarctus ou à distance de celui-ci sur le scanner réalisé entre 22 et 36 heures, associée à une détérioration clinique d'au moins 4 points sur le score NIHSS) et le taux de décès à trois mois. Le taux de transformations hémorragiques symptomatiques a été de 1.7% (et de 2.2% si on étend l'intervalle à 7 jours) avec 0.28% d'hémorragies mortelles. Comme les définitions des transformations hémorragiques symptomatiques sont différentes entre les études randomisées, il n'est pas possible de comparer directement les taux de SITS-MOST aux résultats des autres séries.

Par contre, le taux d'hémorragies PH2 à 7 jours dans le territoire de l'infarctus est plus faible dans SITS-MOST que dans l'étude ECASS II (2.9% versus 8.1%).

Le taux de mortalité à 3 mois est de 11.3% versus 17.3% dans l'analyse combinée des résultats des grandes études randomisées. Cette étude confirme la sécurité d'emploi de l'altéplase en intraveineux dans un intervalle de trois heures.

SITS-MOST montre également qu'il n'y a pas plus d'hémorragies cérébrales symptomatiques dans les centres les moins expérimentés.

Concernant l'efficacité de la thrombolyse (critère secondaire dans cette étude), le taux de patients avec un mRS strictement inférieur à deux à trois mois est de 39% dans SITS-MOST versus 42% dans l'analyse combinée des grandes études randomisées.

### **1.1.7    L'étude ECASS III (7)**

L'agence européenne du médicament a voulu évaluer s'il y avait encore un bénéfice et une sécurité d'emploi à l'utilisation de l'altéplase jusqu'à 4h30. Il y avait deux raisons pour élargir ce délai. D'une part, les analyses post-hoc des études randomisées précédentes suggéraient un bénéfice jusqu'à 4h30. D'autre part, cela pouvait permettre d'augmenter la proportion de patients accessibles au traitement. Ainsi, 821 patients ont été randomisés entre 2003 et 2007, majoritairement après réalisation d'un scanner cérébral, quelques uns à partir d'une IRM. Leur score NIHSS médian était de 9. Ils recevaient soit 0.9 mg/kg d'altéplase (comme dans ECASS II), soit un placebo. Le critère principal de jugement était le taux de patients avec un bon pronostic à trois mois défini par un score mRS à 0 ou 1.

Il existe une différence significative de 7.2% en valeur absolue en faveur du groupe altéplase (52,4% vs 45.2%). Il y a par contre significativement plus d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques (tout saignement associé à une augmentation d'au moins quatre points du score NIHSS) dans le groupe rt-PA mais sans retentissement sur la mortalité. En reprenant la même définition que dans SITS-MOST, il n'y a pas plus de saignements symptomatiques que chez les patients traités dans les 3 heures.

## **1.2 Les principales études sur la thrombolyse intra-artérielle.**

Les premiers cas de thrombolyse intra-artérielles ont été rapportés dans les années cinquante. Sussman et al. en 1958 décrivaient ainsi l'histoire de trois patients traités par « fibrinolyse » (8). Pour chacun d'entre eux, l'occlusion et son siège étaient confirmés par artériographie. L'approche était différente par rapport à l'attitude adoptée actuellement : alors qu'ils insistaient déjà sur l'intérêt de débiter le traitement le plus précocement possible, le traitement avait été initié six jours après la survenue de l'AVC pour le premier patient, et il avait été renouvelé pour chacun d'entre eux pendant plusieurs jours. Les auteurs n'ont pas abordé la possibilité d'une transformation hémorragique mais les seuls effets indésirables signalés sont la possibilité d'observer un fébricule et un effet hypotenseur modéré. Une seule recanalisation avait été documentée par une angiographie réalisée plus d'une semaine après l'accident. La patiente avait un antécédent de fibrillation atriale ce qui conduisait les auteurs à souligner l'utilité du traitement lors d'accidents cardioemboliques.

Alors que nous pouvons relever de nombreux autres case report dans la littérature, force est de constater qu'il n'y pas d'étude évaluant la procédure intra-artérielle avec des effectifs de patients comparables aux principales séries de thrombolyse intraveineuses que nous venons d'exposer. Nous rappellerons brièvement les études les plus informatives.

### **1.2.1 L'étude PROACT (9)**

Il s'agit d'une étude randomisée qui a évalué contre placebo, la fréquence de recanalisation, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la pro-urokinase administrée in situ en intra-artériel

chez des patients avec une occlusion de l'artère sylvienne datant de moins de 6 heures. L'étude a eu lieu dans 37 centres en Amérique du Nord et a duré un an (1994-1995). Après une première sélection basée sur la clinique et le scanner cérébral, une artériographie cérébrale était réalisée. Elle devait montrer une occlusion totale ou sub-totale (respectivement cotée TIMI 0 ou 1) en M1 ou en M2 pour que le patient soit randomisé. Était alors administrée soit une perfusion de pro-urokinase, soit une perfusion saline, délivrée via un microcathéter introduit dans le tiers proximal du thrombus. Le critère principal d'évaluation portait sur le taux de recanalisation (c'est à dire un score TIMI à 2 ou 3) à deux heures du début de la procédure. Quarante patients seulement ont été randomisés. Le score NIHSS était de 17 dans le groupe pro-urokinase.

Le taux de recanalisation est de 57.7% dans le groupe pro-urokinase versus 14.3% dans le groupe placebo. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de transformations hémorragiques. Compte tenu du faible nombre de patients inclus, l'étude a manqué de puissance pour montrer un bénéfice de la pro-urokinase sur le pronostic neurologique à trois mois.

### **1.2.2      L'étude PROACT II (10)**

Les principales différences avec PROACT portaient sur l'exclusion des patients avec des signes d'ischémie étendus à plus d'un tiers du territoire de la sylvienne, les patients étaient traités soit par pro-urokinase et héparine soit par héparine seule, la dose de pro-urokinase était de 9 mg (versus 6 mg dans PROACT). La comparaison des taux de patients avec un score mRS au maximum à 2 à trois mois constituait l'objectif principal de l'étude.

Cent quatre vingt patients ont été randomisés, 121 dans le groupe pro-urokinase et 59 dans le groupe placebo. Le score NIHSS était de 17 dans chaque bras et le délai médian était de 5,3 heures avant le début du traitement.

Dans le groupe pro-urokinase, 40% ont un score mRS au maximum à 2 contre seulement 25% dans le groupe traité par héparine seule ( $p=0.04$ ). Le taux de transformations hémorragiques dans les 24 premières heures est de 10% pour le groupe pro-urokinase versus 2% pour l'autre groupe ( $p=0.06$ ). Il n'y a pas de différence de mortalité à trois mois.

### **1.2.3    L'étude MELT (11)**

Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique qui a évalué à partir de janvier 2002 l'efficacité clinique et la sécurité de l'urokinase administré in situ chez des patients avec une occlusion de la sylvienne de moins de six heures. Parmi les critères d'inclusion, les patients devaient avoir une occlusion complète en M1 ou en M2. Contrairement à PROACT II, une thrombolyse mécanique était permise avant l'injection fractionnée de 600 000 unités d'urokinase. Les patients qui n'étaient pas randomisés dans le groupe urokinase ont été traités de façon conventionnelle et ont constitué le groupe contrôle. L'emploi de rt-PA a été autorisé au Japon à partir d'octobre 2005 dans le traitement des AVC de moins de trois heures. Ainsi, à partir de cette date, pour des raisons éthiques, soit les critères d'inclusion de l'étude étaient modifiés et seuls les patients pris en charge au-delà de 3 heures pouvaient être retenus, soit l'étude prenait fin. Comme 77% des patients arrivaient dans les 2.5 heures, l'étude a été interrompue. Seulement 57 patients ont été inclus dans le groupe urokinase et autant dans le groupe contrôle.

La comparaison des taux de pronostic favorable (mRS entre 0 et 2) à trois mois n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Par contre, l'écart devenait patent si

n'étaient considérés que les patients avec un pronostic fonctionnel excellent (mRS 0 ou 1) en faveur du groupe urokinase. Le taux de saignements précoces et la mortalité cumulée à 3 mois étaient plus élevés dans le bras urokinase sans que les différences ne soient significatives.

## **1.2.4 Embolectomie mécanique versus fibrinolyse intra-artérielle (12)**

MERCI est une étude prospective, non randomisée qui a évalué l'intérêt d'une thrombectomie, au moyen d'un dispositif spécifique, dans les occlusions de l'artère sylvienne (mais aussi la portion distale de la carotide interne et au niveau de la circulation vertébro-basilaire) jusqu'à huit heures après le début d'un AVC. Les résultats ont été comparés à ceux du bras contrôle de PROACT II (traités uniquement par héparine in situ). Le critère de jugement principal portait sur le taux de recanalisation. Il était significativement plus important dans MERCI (53.5% versus 18%). Ce résultat a conduit la Food and Drug Administration à autoriser l'utilisation du système « merci retriever » à partir d'août 2005 dans le traitement des AVC. Toutefois, plusieurs événements indésirables ont conduit à modifier le dispositif et à le réévaluer dans l'étude Multi MERCI. La principale différence avec MERCI était la possibilité d'inclure des patients traités au préalable par rt-PA délivré en intra-veineux sans succès. Il est difficile de comparer les résultats de MERCI et Multi MERCI avec ceux de PROACT II. En effet, les patients avaient un score NIHSS à l'admission plus élevé dans les études testant la thrombectomie mécanique et le délai maximal de traitement était plus long que dans PROACT II (8 heures versus 6 heures). Josephson et al. n'ont retenu, parmi les patients traités par thrombectomie mécanique, que ceux éligibles pour PROACT II. Ils ont également ajusté les résultats en tenant compte de l'âge et du score NIHSS d'admission. Les taux de bon pronostic à trois mois ( $mRS \leq 2$ ) sont comparables à celui du

groupe urokinase de PROACT II. Il n'y a pas non plus de différence en terme de mortalité et en ce qui concerne les saignements symptomatiques.

## **1.3 Les thrombolyse combinées**

### **1.3.1 Les arguments qui défendent l'approche combinée**

Une recanalisation précoce s'associe à un meilleur pronostic. Nous savons que le rt-PA administré par voie intraveineuse est efficace dans les 4,5 premières heures, mais avec une efficacité limitée (5) – (7). La probabilité de recanalisation dépend du siège de l'occlusion, elle a été évaluée à environ 40%. Ce taux s'élève lors de procédures intra-artérielles (66% dans PROACT II), sans augmentation notable de la proportion de patients guéris, en raison de la lourdeur et du délai de mise en œuvre du geste endovasculaire. En d'autres termes, le gain en taux de recanalisation est perdu par le délai plus long à débiter le traitement. Ainsi, la procédure intraveineuse est très rapide mais probablement moins efficace sur la recanalisation et la procédure intra-artérielle est plus efficace sur la reperméabilisation mais retarde l'administration du rtPA.

### **1.3.2 Les premières études de thrombolyse combinées**

L'intérêt accordé à l'approche combinée n'est pas récent. Lewandowski et al. ont débuté en 1995, avant même la publication des résultats de NINDS, une étude visant à comparer la thrombolyse intra-artérielle seule à une procédure combinant les deux méthodes (thrombolyse

intraveineuse avec 0,6 mg/kg de rt-PA suivi d'une procédure intra-artérielle avec injection jusqu'à 20 mg de rt-PA) chez des patients pris en charge dans les trois heures (13). Ils n'ont pas réussi à démontrer de supériorité de la procédure combinée sur le pronostic à 7 jours. Toutefois, l'effectif de la série était restreint à 35 patients, plusieurs événements indésirables indépendants du traitement ont affecté les patients randomisés dans le bras thrombolyse « mixte » et ont retenti sur le pronostic. Enfin, les AVC étaient plus sévères dans le groupe « thrombolyse combinée » (score NIHSS médian à 16 versus 11). Il faut noter néanmoins un meilleur taux de recanalisation pour les patients traités en intraveineux puis en intra-artériel. Bien que l'effectif de cette série soit faible, l'approche combinée n'a pas eu d'effet délétère sur le risque de transformations hémorragiques.

Les études IMS I et II (Interventional Management of Stroke study) ont évalué l'intérêt d'administrer le rt-PA en intraveineux dans un délai de trois heures suivi d'une délivrance in situ (à l'aide d'un microcathéter dans la première étude, et via un système pouvant délivrer des ultrasons basse fréquence dans la seconde) (14) – (15). Il ne s'agit pas d'études randomisées. Les résultats ont été comparés à ceux de NINDS.

Nous remarquons un meilleur pronostic à trois mois (Index de Barthel) dans IMS II par rapport au groupe traité de NINDS sans augmentation de la proportion de transformations hémorragiques symptomatiques.

### **1.3.3 L'étude RECANALISE (16)**

Elle compare deux groupes de patients, ceux traités par thrombolyse intraveineuse avec d'autres traités en intraveineux puis en intra-artériel (avec possibilité de réaliser une thrombectomie). Tous les AVC dataient au maximum de trois heures. La technique combinée génère un meilleur taux de recanalisation (87% versus 52% de scores TIMI 2 ou 3), toutefois,

la différence entre les groupes n'est pas significative en ce qui concerne le pronostic à trois mois, mais tend à l'être par contre si nous considérons l'amélioration neurologique précoce, avec de meilleurs résultats lorsque l'approche est double.

### **1.3.4    Les études en cours**

L'étape suivante est de montrer la généralisation des résultats. Cela ne peut être fait que dans une étude randomisée multicentrique. Il s'agit de l'étude IMS III dont les résultats ne devraient être disponibles qu'en 2014 (17). L'objectif consiste également à comparer la procédure intraveineuse seule avec l'approche combinée. Les premiers patients ont été inclus en juillet 2006. Neuf cents devraient être inclus d'ici 2011 dans plusieurs centres d'Amérique du Nord. Dans les deux bras, le traitement intraveineux doit être initié dans un délai maximal de trois heures, et la procédure intra-artérielle doit être terminée au maximum sept heures après les premiers symptômes.

## **1.4    Les thrombolytiques**

### **1.4.1    Rappels de physiopathologie**

Dans les conditions physiologiques, lorsqu'un thrombus se forme, le plasminogène circulant se lie à la fibrine, constituant principal du caillot. Des activateurs endogènes du plasminogène,

principalement le t-PA et l'u-PA, vont alors convertir le plasminogène en plasmine. La plasmine intervient en dégradant la fibrine.

Il existe des « systèmes de protection » dont l'action s'oppose à celle des activateurs du plasminogène. Il s'agit du PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) dont la synthèse est augmentée par exemple lors de syndromes inflammatoires, ou en cas d'insulinorésistance.

D'autres agissent directement sur la plasmine et exercent un effet inhibiteur (antiplasmine, et alpha2macroglobuline). Enfin, le TAFI (Thrombine Activable Fibrinolysis Inhibitor) diminue la fixation du plasminogène à la fibrine (18).

Les thrombolytiques sont des activateurs du plasminogène.

Ceux de première génération (streptokinase, urokinase) ont comme principal inconvénient de ne pas être spécifiques de la fibrine. En effet, ils dégradent également le fibrinogène et augmentent ainsi le risque hémorragique en diminuant les ressources hémostatiques de l'organisme. La streptokinase expose également à un risque d'allergie (en cas de réutilisation). Ceux de deuxième génération sont surtout représentés par l'activateur tissulaire du plasminogène (le rt-PA), produit par recombinaison génétique. Il a d'abord été produit sous forme bicaténaire (dutéplase) puis sous forme monocaténaire (altéplase). Ils sont plus spécifiques de la fibrine. Bien qu'il existe à fortes doses une fibrinogénolyse, l'effet est plus modeste qu'avec les produits de première génération. Ils ont également l'avantage d'être dépourvus d'antigénicité. Enfin les fibrinolytiques de troisième génération comme la ténecteplase ont été développés avec l'objectif de réduire au maximum le risque hémorragique (19).

L'alternative à l'emploi de ces thrombolytiques eut été l'utilisation de plasmine. Des travaux réalisés dans les années 50 et 60 ont été abandonnés courant des années 70. En effet, il n'a pas été possible de mettre au point une préparation de plasmine stable d'un point de vue

pharmacologique. D'autre part, son action est rapidement neutralisée par l'alpha2 anti-plasmine circulante (20).

## **1.4.2 Les effets délétères du rt-PA**

### **1.4.2.1 L'augmentation du risque de saignement et son appréciation**

Récemment, Suzuki dans J Pharmacol sci a exposé en détail le rôle de l'activateur du plasminogène au cours d'un AVC ischémique (20). Il rappelle que la plasmine n'a pas qu'une action au niveau du caillot de fibrine mais qu'elle participe également au remodelage des protéines de la matrice extracellulaire en activant des métalloprotéases, en particulier la MMP-3. Or, la synthèse de cette métalloprotéase serait augmentée au niveau des cellules endothéliales en présence de rt-PA exogène, expliquant ainsi en partie l'augmentation du risque d'hémorragie après thrombolyse.

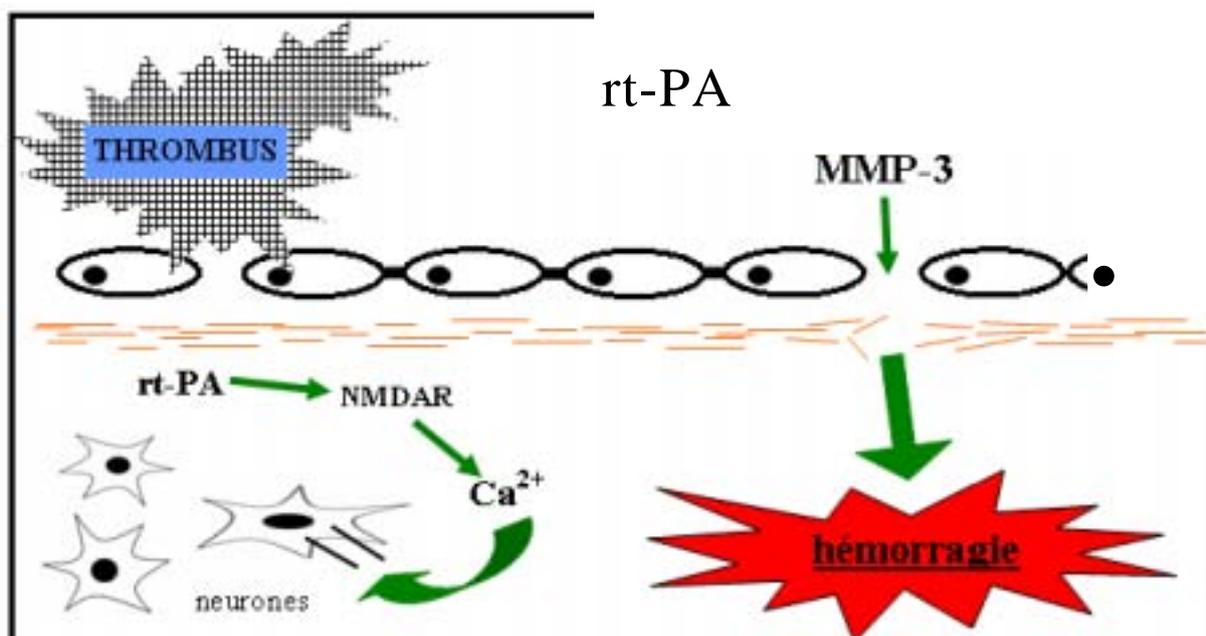
Trouillas et al. ont montré en 2004, qu'un taux précoce élevé de PDF - produits de dégradation de la fibrine (et du fibrinogène) - après thrombolyse était un facteur prédictif indépendant de transformation hémorragique symptomatique (21). L'étude s'est déroulée à Lyon et a porté sur 157 patients traités par rt-PA en intraveineux pour un AVC dans le territoire carotidien. Plus précisément, une valeur de PDF supérieure à 200 mg/l multipliait le risque d'hématome intraparenchymateux avec un odds ratio à 4.95 (IC : 1.09 à 22.4 ; p=0.03). Il s'agit d'un paramètre supplémentaire à prendre en compte dans l'appréciation du risque de saignement. Il en résulte un intérêt pratique. En effet, un taux élevé de PDF pourrait conforter le clinicien à retarder l'initiation d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant dans le cadre de la prévention secondaire.

Concernant les perspectives thérapeutiques, des recherches sont en cours sur la microplasmine qui serait aussi efficace que le rt-PA et qui présenterait un risque moindre de transformation hémorragique. Pour réduire la probabilité de saignement, des projets de recherche portent entre autres sur la mise au point d'inhibiteurs des métalloprotéases (20).

### 1.4.2.2 La toxicité neuronale

L'activateur du plasminogène a également un effet toxique direct sur le parenchyme cérébral en activant les récepteurs NMDAR des neurones. Il engendre un flux entrant de calcium pouvant conduire à la mort cellulaire (20).

Effets délétères du rt-PA :



### **1.4.2.3 Augmentation du risque de thrombose**

A coté des risques hémorragiques, le rt-PA peut également accroître de façon surprenante le risque d'accidents ischémiques. Fassbender et al. ont étudié les variations de concentrations de plusieurs marqueurs d'activation de la coagulation chez des patients traités par rt-PA dans les six heures après un AVC (22). Ces patients ont reçu également de l'héparine en complément du traitement fibrinolytique, soit 1 à 2 heures après la thrombolyse, soit après un intervalle de 24 heures. Ils ont comparé les résultats avec ceux de patients victimes d'AVC traités uniquement par héparine à différentes posologies. Il existe, dès la première heure après l'initiation de la thrombolyse et jusqu'à trois jours après, une augmentation significative des marqueurs de coagulation dans le groupe rt-PA. Il n'y a pas de différence en fonction du délai d'administration de l'héparine. Concernant le groupe traité uniquement par anticoagulant, il n'y a pas de différence en fonction de la concentration d'héparine utilisée.

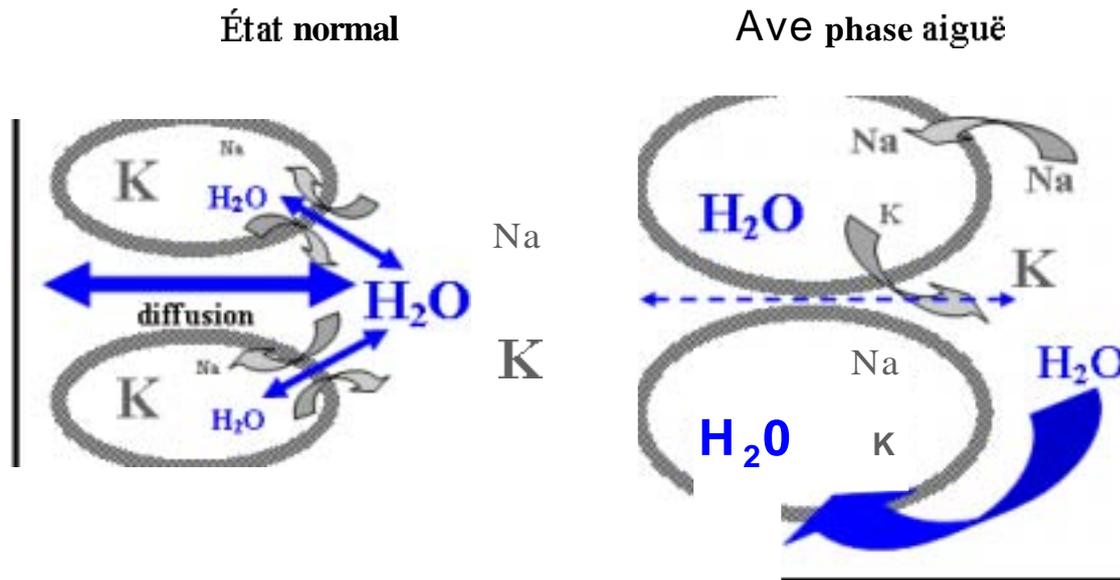
## **1.5 L'imagerie par résonance magnétique à la phase aiguë d'un AVC**

### **1.5.1 Les principes de la séquence de diffusion (23)**

Dès les premières minutes d'un AVC, il existe au niveau des tissus en cours d'infarctissement, un dysfonctionnement des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasiques dépendantes. Il en résulte une altération des échanges hydro-électrolytiques, avec accumulation de  $\text{Na}^+$  et d'eau dans les

cellules aboutissant à la constitution d'un œdème cytotoxique. Les mouvements des molécules d'eau dans le milieu extracellulaire sont ainsi réduits, ce qui se traduit par un hypersignal sur la séquence de diffusion.

Modifications des échanges ioniques induits par l'ischémie :



Dans les milieux biologiques, le coefficient qui caractérise la diffusion des molécules d'eau porte le nom de coefficient apparent de diffusion (Apparent Diffusion Coefficient ou encore ADC). Les valeurs les plus basses sont attendues entre 36 et 48 heures. Il se développe secondairement un œdème vasogénique qui engendre une élévation de l'ADC. Une pseudo-normalisation est observée à J10. Il existe enfin une augmentation au stade séquentaire. Ainsi, il convient d'étudier conjointement le signal en diffusion et les cartographies d'ADC pour distinguer les AVC récents (hypersignal en diffusion, ADC diminué), les semi-récents (hypersignal en diffusion, ADC augmenté), et les accidents anciens (diffusion normale, ADC augmenté).

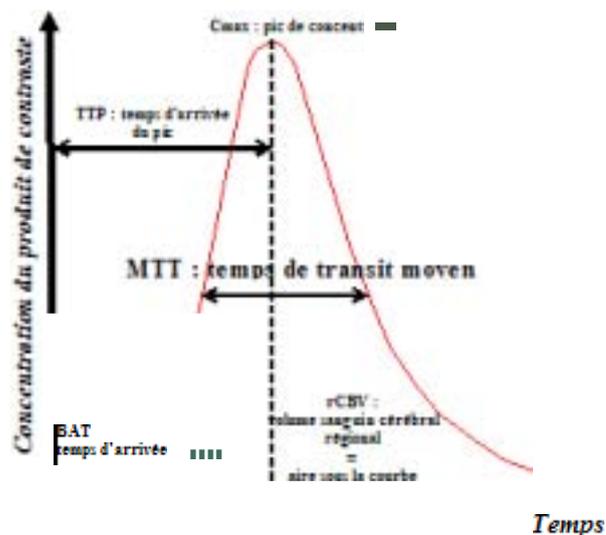
## **1.5.2    La valeur pronostique de la séquence de diffusion**

Sanak et al. ont étudié la relation entre le volume de l'hypersignal en diffusion et le pronostic. Leur série comporte 25 patients victimes d'un AVC sylvien (occlusion en M1 ou M2) traités par voie intra-artérielle ou intraveineuse. Un volume inférieur à 70 ml est associé à un bon pronostic (mRS à trois mois  $\leq 2$ ) avec une sensibilité et une spécificité de 80%. Ainsi, l'étendue des anomalies en diffusion pourrait prédire le pronostic de l'AVC (24).

Plus récemment, Kimura et al. ont adapté le score ASPECTS (initialement conçu pour évaluer l'extension des signes précoces d'ischémie sur la tomодensitométrie) pour apprécier l'importance des anomalies de signal en diffusion. Plus ce score est bas, et plus les anomalies en diffusion sont étendues. Leur étude a porté sur 49 patients, traités par rt-PA dans un délai maximal de trois heures après la survenue d'un AVC de circulation antérieure. Un score inférieur ou égal à 5 s'associe à un mauvais pronostic (score NIHSS  $\geq 20$  à 7 jours du traitement) (25).

## **1.5.3    La séquence de perfusion (23)**

Elle est basée sur l'étude de la cinétique du transit d'un traceur et permet de quantifier le débit sanguin régional, le volume sanguin régional et le temps de transit moyen. La figure ci-après schématise les variations de concentration du premier passage d'un produit de contraste et les principaux paramètres descriptifs utilisés pour interpréter la séquence de perfusion.



- le BAT (Bolus Arrival Time) représente le délai écoulé depuis l'arrivée du produit de contraste au site d'injection jusqu'au volume d'étude.
- C max signifie concentration maximale de contraste, et correspond à la chute de signal maximale.
- le TTP (Time To Peak) est la durée écoulée entre le moment de l'injection du produit de contraste et le moment où la concentration du traceur est maximale.
- le MTT (Mean Transit Time) reflète le temps moyen mis par une particule de contraste pour traverser le volume d'étude.
- le rCBV est le volume sanguin cérébral régional et correspond à l'aire sous la courbe.
- le rCBF est le débit sanguin cérébral régional,  $rCBF = rCBV/MTT$ .

A la différence du scanner de perfusion, l'IRM de perfusion ne permet pas une quantification absolue des paramètres hémodynamiques. En effet, le signal en IRM n'est pas une fonction linéaire de la concentration du traceur employé.

## 1.5.4 La pénombre ischémique

La confrontation des séquences de diffusion et de perfusion est essentielle. La soustraction de la zone en hypersignal sur les séquences en diffusion à celle hypoperfusée représente la pénombre ischémique. Par définition, si les anomalies observées en diffusion sont superposables à celles observées en perfusion, il n'y a pas de pénombre ischémique (ou mismatch dans la littérature anglo-saxonne).

L'étude DEFUSE a évalué l'impact d'une recanalisation précoce en fonction de l'existence ou non d'un mismatch, chez des patients traités par thrombolyse intraveineuse, dans un délai de trois à six heures après le début des symptômes (26). Pour apprécier la recanalisation précoce, une IRM était pratiquée avant et après thrombolyse. Si l'on ne tient pas compte de l'existence ou non d'un mismatch, il n'y a significativement pas plus de pronostics favorables dans le groupe avec recanalisation précoce. Par contre, la différence devient significative en cas de mismatch (et de façon encore plus prononcée si les profils malins sont exclus). L'étude démontre ainsi que la thrombolyse intraveineuse réalisée dans un délai de 3 à 6 heures après le début d'un AVC offre de meilleurs résultats lorsqu'il existe une zone de pénombre ischémique.

Elle montre que la zone de pénombre ischémique correspond au territoire qui peut être potentiellement préservé en cas de reperfusion précoce.

## **1.6 La thrombolyse en France**

### **1.6.1 Epidémiologie**

Une enquête a été menée en juin 2006 pour préciser les conditions d'utilisation du traitement par thrombolyse intraveineuse dans l'infarctus cérébral. Un questionnaire a ainsi été envoyé aux 201 établissements publics parmi lesquels 197 ont répondu. Au total, 1080 patients ont été traités en 2005 dans 88 établissements.

Environ 1% seulement des infarctus cérébraux sont thrombolysés (27).

Le service de neurologie de Tours a étudié sur un intervalle de 18 mois les raisons ayant conduit à ne pas faire de thrombolyse chez des patients admis dans les trois heures. Les principaux arguments étaient par ordre décroissant : le délai d'admission pré-hospitalier

d'emblée trop important, un déficit mineur, un évènement non vasculaire, une hémorragie, un âge supérieur à 80 ans, un dysfonctionnement de la filière (8% des cas) ou encore une contre-indication (28).

## **1.6.2 Les séries françaises**

L'une des premières séries publiées d'un centre universitaire est celle de Trouillas et coll. en 1998, avec 100 patients traités par rt-PA en intraveineux entre janvier 1994 et octobre 1996 à l'hôpital Neurologique de Lyon (29). Alors que l'autorisation de mise sur le marché de l'altéplase à la phase aiguë d'un AVC n'a été obtenue en France qu'en 2002, cette étude montre l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce thrombolytique dans cette indication. Les critères d'inclusion et d'exclusion se rapprochaient de ceux de l'étude NINDS. Les principales différences ont porté sur la posologie de rt-PA employée (0.8 mg/kg), le délai avant administration du traitement étendu jusqu'à 7 heures, l'association à une héparinothérapie précocement administrée après la thrombolyse pour un groupe de patients, l'évaluation du déficit suivant la Scandinavian Stroke Scale (SSS). Le délai moyen avant l'initiation du traitement a été de 236 minutes, seulement 20% ont été traités dans un intervalle de trois heures. Il y avait 69 % d'hommes, l'âge moyen était de 62.6 ans. Le score SSS moyen était de 19.3 ce qui équivaut à un score NIHSS d'au moins 18. Quarante cinq pour cent ont eu un excellent pronostic à trois mois défini par un score mRS strictement inférieur à deux. Le taux d'hématomes parenchymateux était de 7%. Tous étaient survenus dans les 24 premières heures. Les auteurs soulignent que cinq de ces sept transformations hémorragiques symptomatiques étaient survenues chez des patients traités précocement par héparine.

Synthèse des résultats des principales séries récemment publiées :

	PAU	PERPIGNAN	TOULOUSE	TOULON	NICE
Nombre de patients	25	39	69	101	142
Années	09/2004 à 08/2005	03/2002 à 08/2005	01/2002 à 01/2006	09/2003 à 06/2009	2003 à 2007
facteurs de risque cardio-vasculaires					
Sexe masculin (%)	80	62	45	57,4	58.5
âge moyen (années)	67	64.2	61	63.2	65.5
âge > 80 ans (%)	0	5.1	3.75	0	13.4
HTA (%)	NA	51	NA	48.5	55
Diabète (%)	NA	15	NA	10	12
Dyslipidémie (%)	NA	23	NA	45	33.1
Tabagisme (%)	NA	41	NA	29	26.8
Troubles du rythme (%)	NA	33	NA	NA	23.2
NIHSS à H0	13 (6-22)	15.9 (4-22)	15.8 (5-25)	15.2 +/- 5.1	15 +/- 5
Délai (min.) avant le début du traitement	150	151 (22-210)	145.5 (60-240)	156 +/- 25	156 +/- 37
délai > 3 h. (%)	0	7.7	7.2	NA	14.1
IRM (%)	0	46	10	85	27.7
TOAST (%)					
I	68	38	19	27	28.2
II	32	36	54	40	41.5
III	0	8	0	0	0.7
IV	0	5	7	10	5
V	0	13	20	23	24.6
mRS ≤ 2 à 3 mois	52	51.3	53.5*	53.4**	50
hémorragies symptomatiques (%) (CRITERES)	4	2.6 (PROACT)	3 (PROACT)	3 (NINDS)	7 (NINDS)
Décès (%)	28	15.4	18.8	12.5	13.1

\*donnée recueillie pour 84% des patients

\*\*donnée recueillie pour 87% des patients

Les définitions des transformations hémorragiques différent suivant les séries tout comme les modalités de leur recherche et les délais d'évaluation de ces complications.

Concernant la série de Pau, aucun saignement n'a été décelé sur les tomodensitométries de contrôle réalisées à H24. Un saignement cataclysmique compliqué d'un engagement et à l'origine du décès d'un patient est survenu à J8 (30).

Il n'a pas été observé d'hématome symptomatique lors des 36 premières heures dans la série de Perpignan. En se basant sur les critères de l'étude PROACT (dans laquelle une transformation hémorragique symptomatique s'accompagne d'une augmentation d'au moins 4 points du score NIHSS), une telle complication est survenue 17 jours après l'AVC (31). La même définition a été utilisée dans la série de Toulouse (32).

Quant aux séries de Toulon et Nice, les critères de l'étude NINDS ont été retenus, une hémorragie symptomatique devant associer un saignement visible sur l'imagerie à une dégradation d'au moins 1 point du score NIHSS (33) – (34).

L'étude de la série de Toulon révèle en analyse multivariée que l'antécédent de diabète, un score NIHSS initial élevé et un délai avant traitement allongé sont des facteurs prédictifs indépendants d'évolution défavorable à trois mois, alors que la prise d'une statine antérieure à l'infarctus cérébral est un facteur prédictif de bon pronostic. Les origines cardioembolique et cryptogénique sont associées à un pronostic favorable, alors que l'origine athéromateuse et les dissections carotidiennes constituent des facteurs prédictifs de dépendance et de décès (32).

Quant à la série Niçoise, le meilleur paramètre clinique prédictif d'un pronostic sombre à trois mois est l'absence d'amélioration d'au moins 4 points du score NIHSS à 24 heures. Un score NIHSS initial supérieur à 12, une glycémie initiale supérieure ou égale à 1.2 g/l et une tension artérielle systolique initiale supérieure à 160 mmHg sont les autres facteurs prédictifs de mauvais pronostic.

### **1.6.3    Modalités initiales d'imagerie employées en France dans l'évaluation de l'indication de thrombolyse**

Klein et al. ont voulu apprécier quel type d'imagerie était pratiqué en France en 2007 à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral (35). Cinquante trois unités d'urgence neurovasculaires ont ainsi répondu à un questionnaire adressé à 80 services. L'IRM était pratiquée systématiquement 24h/24 et 7 jours/7 dans 22% des centres, majoritairement dans 5 centres (soit 9%) et le scanner était la modalité dominante dans 70% des cas. Toutefois, plus de la moitié des thrombolyse intraveineuses étaient pratiquées sur des données d'IRM. En effet, les centres effectuant le plus de thrombolyse utilisaient préférentiellement cette technique d'imagerie.

Concernant les séquences réalisées en IRM, le protocole comprenait toujours une diffusion, une séquence T2/FLAIR et une ARM 3D temps de vol du polygone de Willis. Une séquence T2\* était réalisée dans la grande majorité des cas. Par contre, une perfusion n'était faite que dans 64% des 17 centres n'utilisant que l'IRM.

Quant à la tomodensitométrie, un scanner de perfusion n'était pratiqué que dans 12% des centres et un angioscanner des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis dans 19% des cas.

Les contre-indications de la thrombolyse issues des résultats du scanner sont harmonieuses entre les centres. Ainsi, des signes précoces étendus à plus d'un tiers du territoire de la sylvienne empêchait la thrombolyse dans 90% des cas. Le score de quantification « ASPECTS » n'intervenait dans la prise de décision dans moins de la moitié des cas. Les critères d'exclusion étaient par contre moins univoques en IRM. Trois des 11 centres réalisant une IRM de perfusion excluaient la fibrinolyse en raison d'une absence de mismatch

perfusion/diffusion. La proportion de centres ne réalisant pas de thrombolyse en cas d'infarctus lacunaire n'était que de 34%.

## **1.7 Complications hémorragiques et fibrinolyse dans des situations particulières ou hors AMM.**

Aleu et al. ont fait une revue de la littérature sur les complications de thrombolyse réalisées malgré la présence de critères habituellement considérés comme critères d'exclusion (36).

Concernant les thrombolyse en cas d'anévrisme intracrânien, ils ont noté 3 hémorragies symptomatiques sur 31 patients, la majorité avait été traitée par voie intra-artérielle.

S'agissant des patients qui présentent des signes compatibles avec une angiopathie amyloïde, une étude portant sur des patients ayant présenté une hémorragie cérébrale après thrombolyse pour un infarctus du myocarde (complication rare dans ce type d'indication) a montré que 10 des 50 personnes avaient une angiopathie amyloïde sur des données anatomopathologiques.

Concernant les patients qui s'améliorent rapidement ou qui n'ont qu'un déficit neurologique mineur, ils rappellent qu'environ un tiers s'aggrave en l'absence de thrombolyse.

Sur la dizaine de patients âgés de moins de 18 ans (dont 7 traités par voie intra-artérielle), ils n'ont relevé qu'une seule hémorragie cérébrale asymptomatique.

Sur les cinquante patients traités par voie intraveineuse pour un AVC compliquant une dissection extracrânienne, ils n'ont trouvé qu'un patient dont l'évolution s'est compliquée

d'une transformation hémorragique, mais ils n'ont pas noté ni de rupture pariétale ni d'hémorragie méningée.

En ce qui concerne la grossesse, De Keyser et coll. ne remarquent pas davantage de complications. Le pronostic n'est pas modifié non plus chez les enfants. Ils rappellent que l'altéplase ne traverse pas le placenta et que les études réalisées chez l'animal n'ont pas révélé de tératogénicité (37).

Récemment, Marsur et coll. ont voulu préciser les risques d'une thrombolyse chez des patients ayant comme comorbidité une affection maligne (38). Seulement 18 patients sur 308 (soit 5,8%) ont été traités alors qu'ils avaient un antécédent récent de néoplasie. Aucun de ces patients n'avait de métastase cérébrale. En analyse multivariée, l'antécédent de cancer récent n'était pas associé à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière. Les auteurs suggèrent ainsi que la thrombolyse devrait être une option raisonnable dans le traitement de patients atteints de cancer avec un état général conservé. Il n'y a pas dans cette étude de comparaison du risque de saignement symptomatique – tous sites confondus – entre les patients avec et ceux exempts de pathologie maligne.

# **2- METHODE**

## **2.1 Le recueil de données**

Quatre-vingt trois patients ont été traités entre janvier 2003 et septembre 2009 par voie intra-artérielle (ou combinée) et cent vingt ont été traités entre octobre 2003 et septembre 2009 par voie intraveineuse.

N'ont été retenus que les patients victimes d'un AVC de circulation antérieure.

Concernant les thrombolyse intra-artérielles, il s'agit d'évaluer la procédure et non les thrombolyse restreintes à l'administration in situ d'un fibrinolytique. Ainsi, ont été incluses dans cette série les thrombolyse ayant comporté une thrombectomie mécanique, ou une approche combinée (thrombolyse intraveineuse et intra-artérielle).

D'autre part, les patients n'ayant pas été hospitalisés initialement dans le service de neurologie du CHU de Nancy n'ont pas été inclus. Il s'agit par exemple de ceux admis en réanimation ou dans le service de neuroradiologie.

Enfin, certains patients ont été exclus :

- 2 pour lesquels nous ne disposons pas du score NIHSS à l'admission
- 5 vis-à-vis desquels il y avait trop de données manquantes
- 5 ont été perdus de vue (dont trois résidant à l'étranger)

- 1 car nous ne disposions pas d'heure de début précis, ni du délai avant l'initiation du traitement.

Les facteurs de risque cardio-vasculaires ont été relevés à partir des antécédents notés dans le dossier médical.

L'âge a été arrondi à ½ année près.

L'antécédent de diabète concerne les patients ayant un diabète insulino-dépendant, non insulino-dépendant ou insulino-requérant. Les patients avec notion d'intolérance au glucose ont été considérés comme non diabétiques.

Le critère « tabagisme » fait référence à la forme active ou sevrée depuis moins de 10 ans. Les patients pour lesquels il n'était pas précisé depuis quand l'intoxication était interrompue ont été classés « positifs ». Ceux pour lesquels ne figurait pas dans le dossier de précision par rapport à ce critère ont été considérés « négatifs ».

Pour le critère dyslipidémie, ont été retenus comme « positifs » les patients pour lesquels apparaissait dans le dossier médical la notion de « dyslipidémie », « hypercholestérolémie », « hypertriglycémie », mais nous avons également tenu compte (lorsque les données étaient disponibles) des valeurs du LDL-cholestérol. Nous nous sommes basés, pour les interpréter, sur les recommandations de l'ANAES publiées en 2000 (en annexe). Les seuils au-delà desquels les patients requièrent une intervention médicamenteuse et/ou diététique sont déterminés en fonction du nombre de facteurs de risque et antécédents vasculaires. Ainsi, dès lors qu'un patient avait une valeur de LDL-cholestérol supérieure au seuil qui lui

correspondait a été considéré comme ayant une dyslipidémie. Nous avons fixé le seuil à 1 g/l pour les patients avec antécédent de maladie coronarienne et/ou d'AVC.

Concernant l'antécédent « AVC », les patients pour lesquels nous trouvions la notion d'accident ischémique transitoire ont également été classés comme « positifs ».

Nous avons précisé l'heure du début de l'AVC et du début de thrombolyse (c'est-à-dire l'heure d'injection du bolus de rt-PA) pour les patients traités par voie intraveineuse. Par contre, nous ne disposions pas de façon précise de l'heure de début de procédure pour les patients de la série intra-artérielle. C'est pourquoi nous avons recueilli pour ces derniers, l'heure du début des symptômes et de fin d'artériographie.

S'agissant des paramètres tensionnels, nous avons relevé les valeurs de pression systolique et diastolique initiales c'est-à-dire au moment de débiter le bolus d'altéplase pour les fibrinolyse intraveineuses, et correspondant à l'entrée en salle d'artériographie pour la série intra-artérielle. Les valeurs extrêmes, les moyennes et les médianes ont été étudiées sur les 24 heures qui suivent le début de la thrombolyse pour les intraveineuses et les 24 heures qui suivent la fin de l'artériographie pour les intra-artérielles. Ainsi, nous n'avons pas tenu compte des valeurs relevées durant l'artériographie, le nombre de mesures étant élevé, et les variations minimales, ce qui aurait rendu délicat l'interprétation des résultats sur 24 heures.

Le nombre de mesures relevées a été précisé pour chaque patient. Pour les patients traités en intraveineux, la tension a été prise tous les  $\frac{1}{4}$  d'heure les deux premières heures, puis toutes les 30 minutes de la 3<sup>ème</sup> à la 6<sup>ème</sup> heure puis toutes les heures de la 7<sup>ème</sup> à la 24<sup>ème</sup> heure. Certaines données sont manquantes lorsque le patient était en cours d'examen (scanner

cérébral de contrôle, écho-doppler des vaisseaux du cou et transcrânien...). La période de recueil a été beaucoup plus aléatoire pour ceux traités par voie intra-artérielle.

En ce qui concerne les glycémies, nous avons retenu la première valeur déterminée à partir d'un prélèvement veineux et à défaut la première glycémie capillaire.

Pour évaluer la sévérité du déficit neurologique et son évolution initiale nous nous sommes basés sur le score NIHSS (en annexe).

Quant au pronostic fonctionnel à trois mois, nous avons choisi de l'évaluer via le score de Rankin modifié (mRS) (en annexe).

Nous avons utilisé la classification TOAST pour déterminer l'étiologie de l'AVC (en annexe).

Nous avons subdivisé le niveau d'occlusion artérielle de la façon suivante ; « CI » pour carotide interne, T pour « occlusion en T » (le caillot obstrue la terminaison de la carotide interne, et les portions initiales de la sylvienne et de la cérébrale antérieure), « M1p » s'il existe une occlusion de la portion initiale de M1 (environ le premier centimètre de la sylvienne, avant la naissance des artères lenticulo-striées), « M1m » pour la portion « moyenne » de M1, « M1d » lorsqu'il s'agit de la portion « distale » de M1 juste avant la bifurcation, et enfin « aM1 » en cas d'occlusion au-delà de M1.

Concernant la notion de pénombre ischémique (ou mismatch dans la littérature anglo-saxonne), l'interprétation s'est limitée à sa présence/absence.

Nous avons évalué la leucoaraïose à partir de la classification Fazekas – Schmidt (en annexe) en considérant la leucoaraïose périventriculaire et la leucoaraïose profonde. Considérant la forme profonde, nous avons simplifié cette échelle en cotant « 0 » les grades « 0 » (pas de lésion) et « 1 » (lésions ponctiformes) et en cotant « 1 » les grades « 2 » (lésions qui tendent à être confluentes) et « 3 » (lésions confluentes).

Nous avons également modifié la cotation de la leucoaraïose périventriculaire.

Nous avons attribué « 0 » pour les grades « 0 » (pas de lésion) et « 1 » (lésions qui surlignent discrètement les contours des parois ventriculaires) et nous avons classé « 1 » les grades « 2 » (lésions de sévérité intermédiaire) et « 3 » (modifications irrégulières avec extension dans la substance blanche profonde).

Les « microbleeds » correspondent à des foyers de saignements anciens. Ils ont été recherchés sur les séquences T2\* en IRM. Ils y apparaissent sous la forme d'hyposignaux de moins de cinq millimètres de diamètre, qui traduisent la présence d'hémosidérine.

Les transformations hémorragiques sont subdivisées en saignements « précoces » c'est-à-dire survenant dans les 36 heures qui suivent le début de l'AVC et « tardifs » pour ceux détectés au-delà de ce délai. Nous nous sommes basés sur la classification de l'étude ECASS pour les différencier. Ainsi, les infarctus hémorragiques sont divisés en « HI1 » (Hemorrhagic Infarction 1) qui correspondent à des pétéchie non confluentes en bordure de l'infarctus, et en HI2 qui représentent des pétéchie confluentes dans la zone nécrosée.

Les hématomes parenchymateux sont divisés en PH1 (Parenchymal Hemorrhage 1) qui apparaissent sous la forme d'un caillot hyperdense qui n'occupe pas plus de 30% du territoire de l'infarctus (et pouvant s'associer à un effet de masse modéré) et en PH2 avec un caillot hyperdense qui occupe plus de 30% du volume nécrosé s'accompagnant d'un effet de masse significatif.

## **2.2 La méthodologie statistique**

### **2.2.1 Analyses univariées**

Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues en raison des défauts de distribution observés pour une majorité des variables, du test du Chi-2 pour les variables catégoriques (ou du test exact de Fisher lorsque les conditions de validité du Chi-2 n'étaient pas réunies).

### **2.2.2 Analyses multivariées**

Tous les paramètres significatifs en analyse univariée ont été testés en deux temps : d'abord les facteurs permettant de conserver le maximum d'observations (NIHSS H24 : n =115), puis ceux avec un nombre plus important de données manquantes (pressions artérielles durant le suivi précoce). Les pressions artérielles ont été testées une à une dans les modèles préalablement définis : seules les pressions minimales se sont montrées significativement associées à la réponse (score de Rankin modifié 0-2 ou 3-6 à 90 jours).

Les facteurs testés sont :

- anticoagulants / anti-agrégants ou acide acétylsalicylique seul ou associé
- glycémie initiale
- pressions artérielles maximales, minimales, moyennes et médianes
- NIHSS H0 et réduction  $\geq 4$  points à H24
- saignement massif à H36 ( hématome de type PH2).

Seuls les facteurs significatifs ont été retenus dans les modèles finaux.

Les conditions de validité des régressions logistiques multivariées ont été vérifiées :

- absence d'interaction,
- absence de collinéarité (examen des matrices de corrélation des estimateurs),
- qualité d'ajustement du modèle (test de Hosmer-Lemeshow).

La nécessité de respecter ce dernier critère a conduit à dichotomiser les variables continues significatives, selon le meilleur seuil déterminé selon les critères de Youden (maximum de vrais positifs) et du "closest to (0,1)" (minimum de faux négatifs).

Il est de règle de n'accepter comme valides que les modèles identifiant au plus 1 facteur pour 10 évènements. Au-delà, la probabilité que les sujets ayant présenté l'évènement (par exemple : mRS J90 3-6) concentrent par pur hasard la caractéristique (par exemple : prise d'acide acétylsalicylique) dans l'échantillon analysé ne peut être écartée.

### **2.2.3      Les courbes ROC**

La méthode des courbes ROC a été utilisée afin de déterminer le meilleur seuil pronostique pour les variables continues.

Le seuil optimal a été déterminé à l'aide des critères de Youden, qui minimisent le nombre des sujets mal classés, et à l'aide du modèle dit "closest to (0,1)" qui maximise celui des correctement classés.

Les résultats ont été présentés de manière graphique, accompagnés des paramètres de sensibilité, de spécificité, des valeurs pronostiques positive et négative du seuil considéré, ainsi que des paramètres de qualité du modèle. L'aire sous la courbe ROC (ASC) représente le pouvoir discriminant du modèle, c'est à dire sa capacité à prédire correctement la réponse.

Elle s'interprète comme suit :

- 0,90 - 1,00 = excellente
- 0,80 - 0,90 = bonne
- 0,70 - 0,80 = assez bonne
- 0,60 - 0,70 = faible
- 0,50 - 0,60 = nulle.

## **2.2.4    Le test de Mantel-Haenszel**

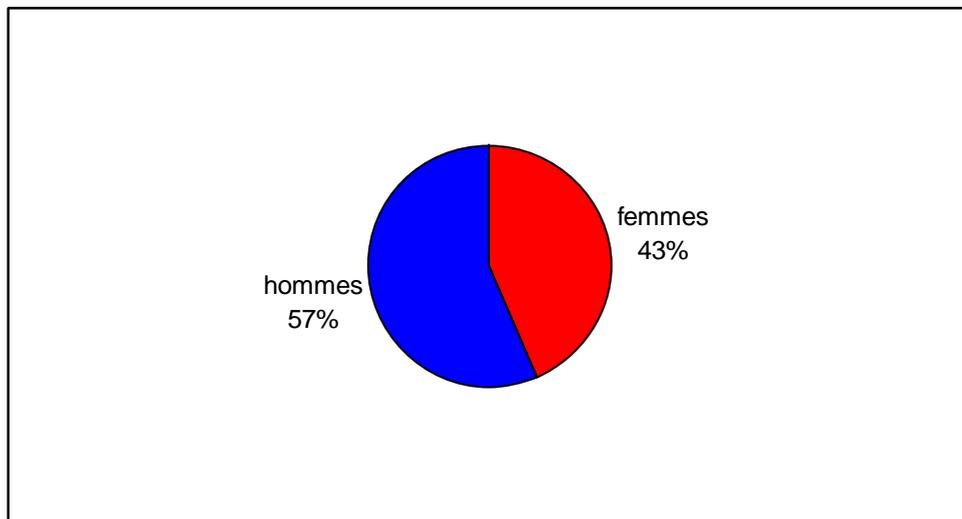
La méthode de Mantel-Haenszel permet de calculer l'odds ratio après ajustement à un facteur de stratification. Elle a été utilisée pour comparer le risque d'observer un score de Rankin modifié de 3-6 à J90, et un saignement parenchymateux massif (PH2) précoce après la thrombolyse en fonction de la méthode de thrombolyse et de la localisation de l'occlusion sur la portion M1 de l'artère sylvienne. Le test de Mantel-Haenszel fournit la probabilité que la proportion d'événements soit identique avec les deux modes de thrombolyse après ajustement sur la localisation, celui de Breslow-Day la probabilité que les odds ratios soient identiques dans les différentes strates.

# **3- RESULTATS**

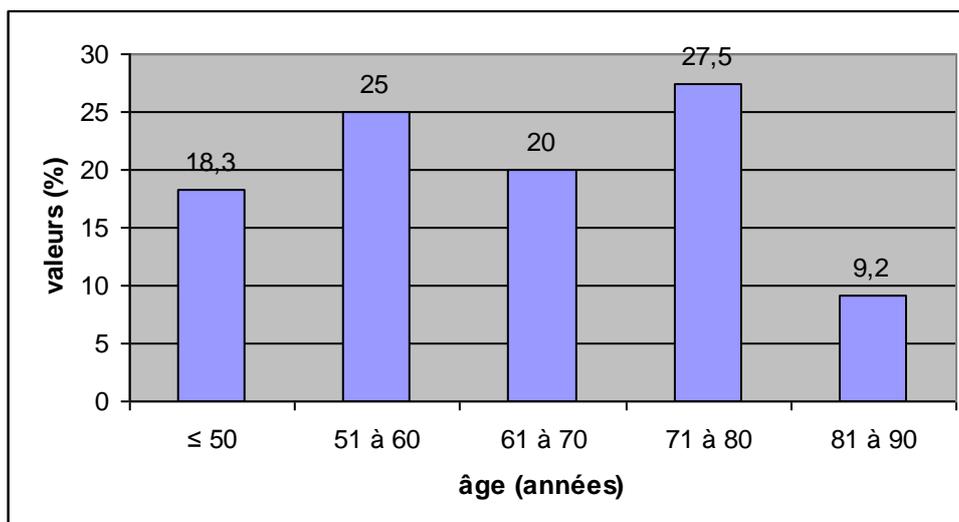
## **3.1 Présentation générale des résultats de notre série de thrombolyses intraveineuses**

### **3.1.1 Les caractéristiques démographiques**

#### **3.1.1.1 Le sexe**

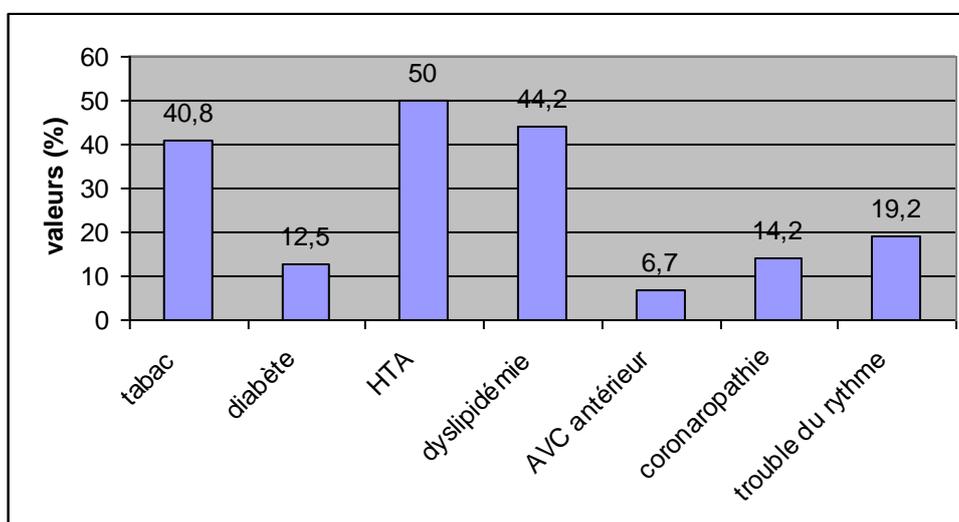


### 3.1.1.2 L'âge



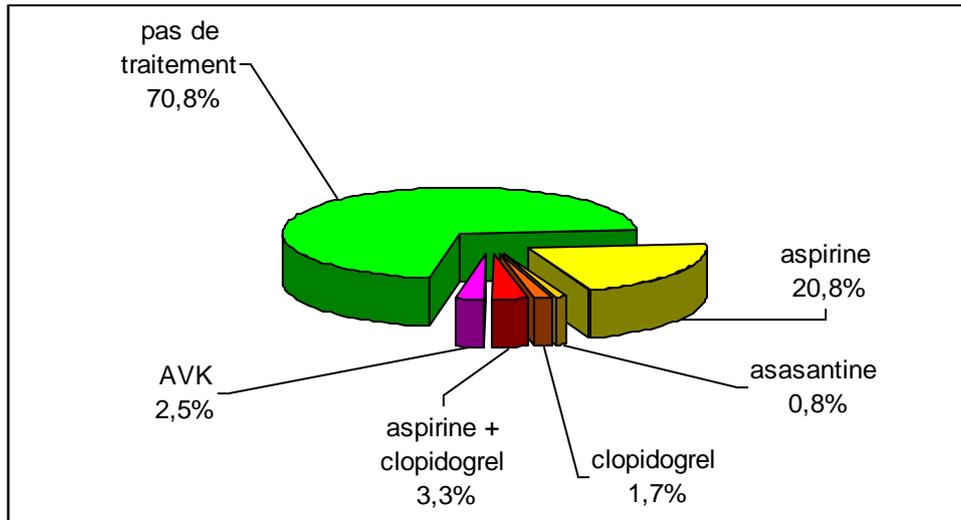
âge min.	31
âge MAX.	87
âge moyen (années)	63,5
âge médian (années)	65
% patients > 80 ans	9,2

### 3.1.2 Les facteurs de risque et antécédents vasculaires

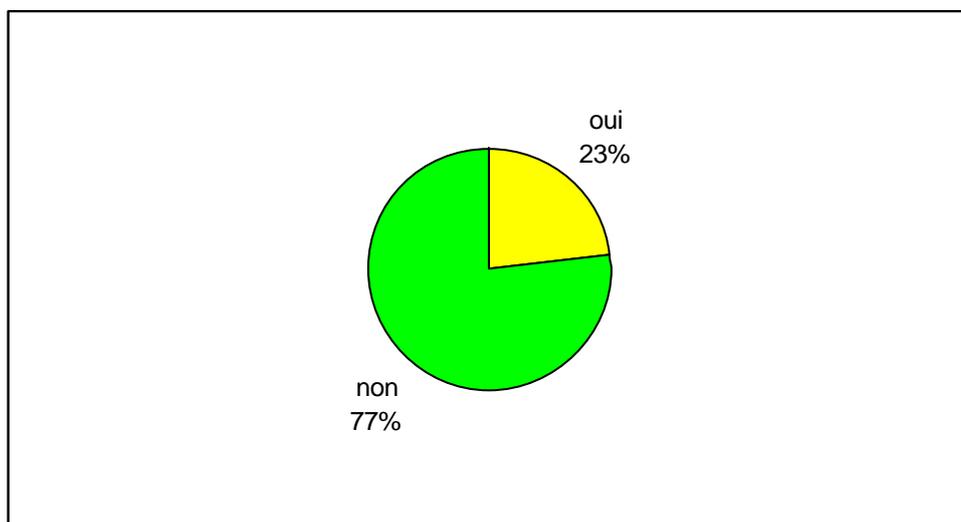


### 3.1.3 Les traitements associés

#### 3.1.3.1 La prise antérieure d'un (de) traitement(s) antiagrégant(s) ou anticoagulant

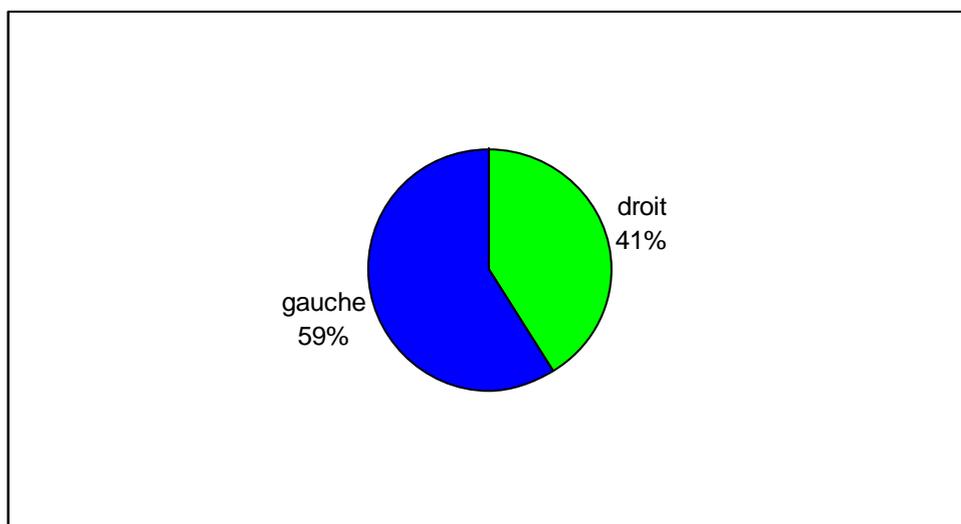


#### 3.1.3.2 La prise antérieure d'une statine



## **3.1.4    Les caractéristiques de l'AVC**

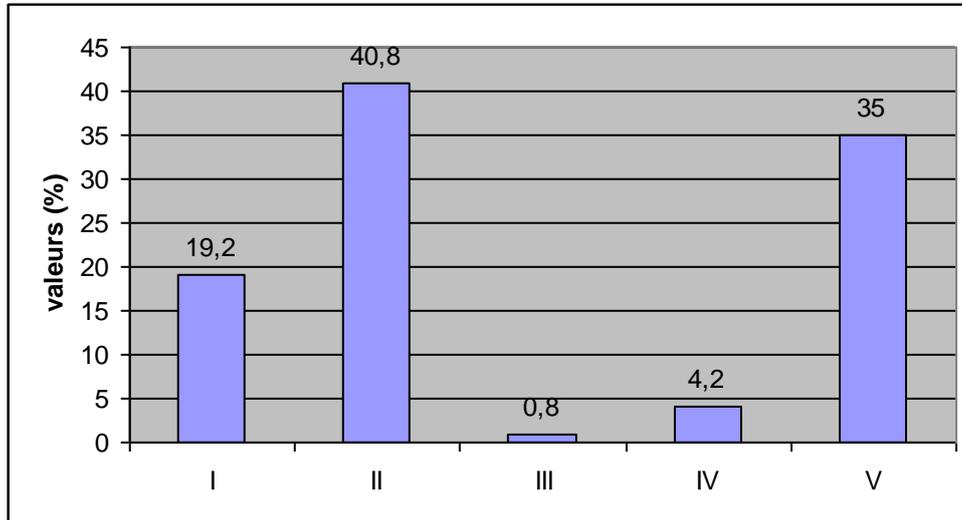
### **3.1.4.1   Le côté de la lésion**



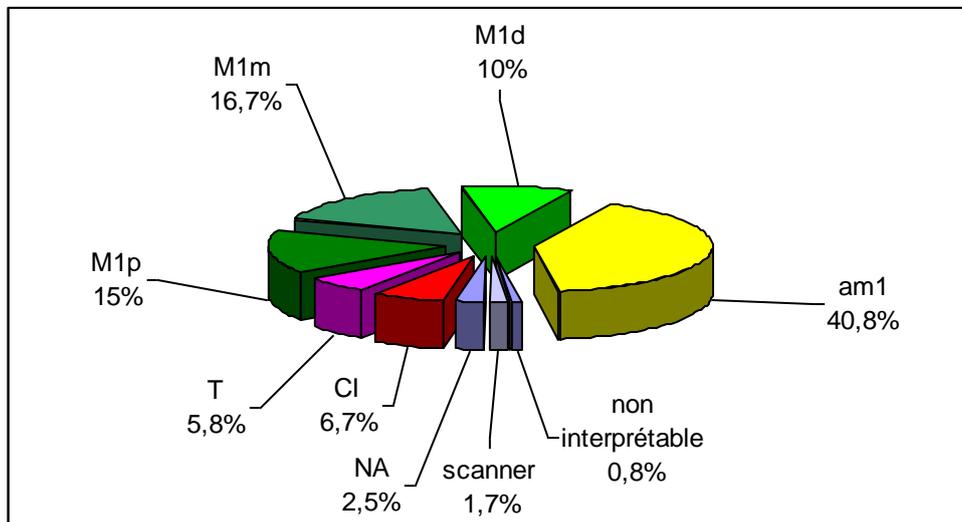
### **3.1.4.2   Le score NIHSS initial**

Score moyen	12,7
Score médian	13

### 3.1.4.3 Les étiologies (classification TOAST)

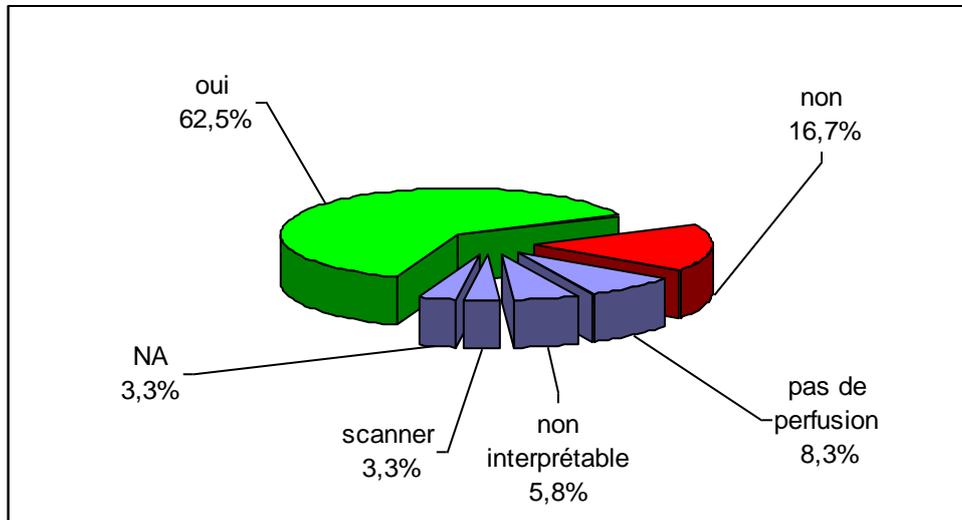


### 3.1.4.4 La localisation de l'occlusion

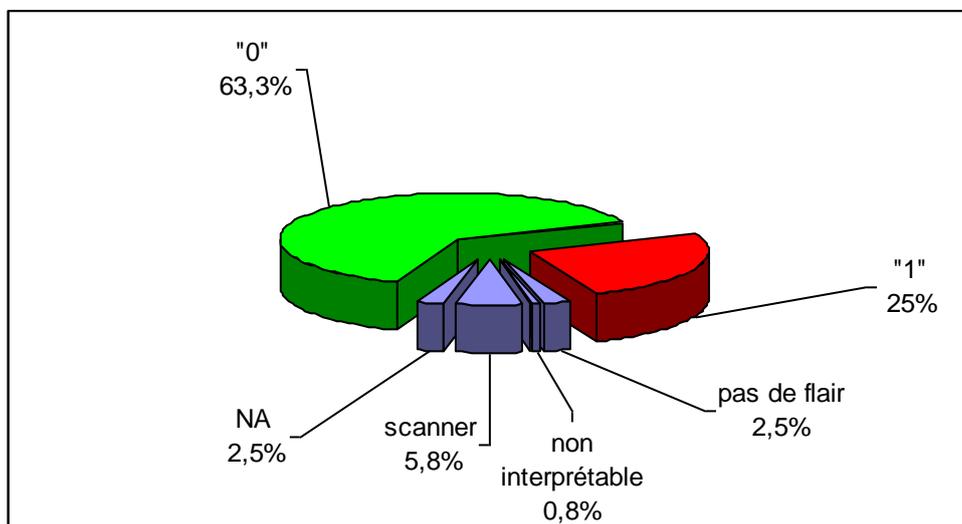


CI : carotide interne, T : occlusion en T, M1p : occlusion de la portion proximale du segment M1, M1m : occlusion de la portion moyenne de M1, M1d : occlusion de la portion distale de M1, aM1 : occlusion en aval du segment M1, NA : non accessible

### 3.1.4.5 La pénombre ischémique (mismatch)

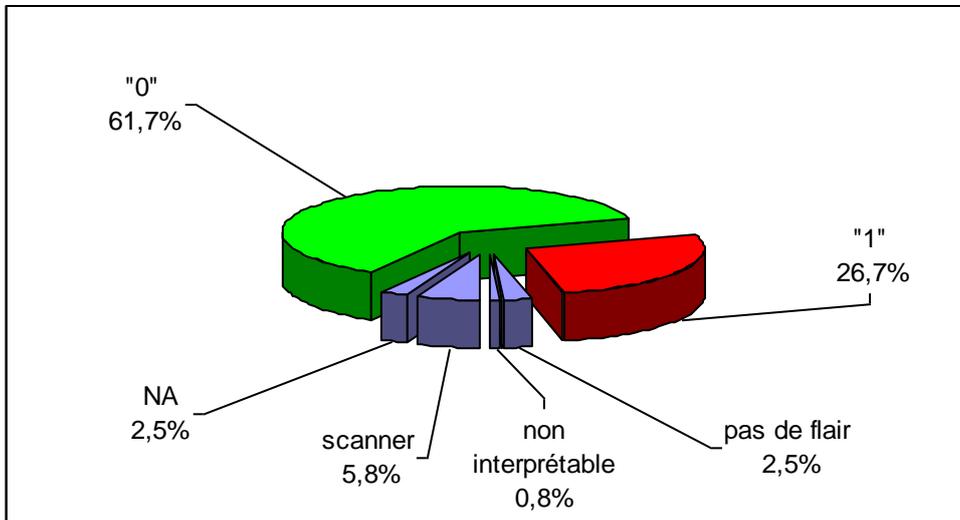


### 3.1.4.6 La leucoaraïose profonde



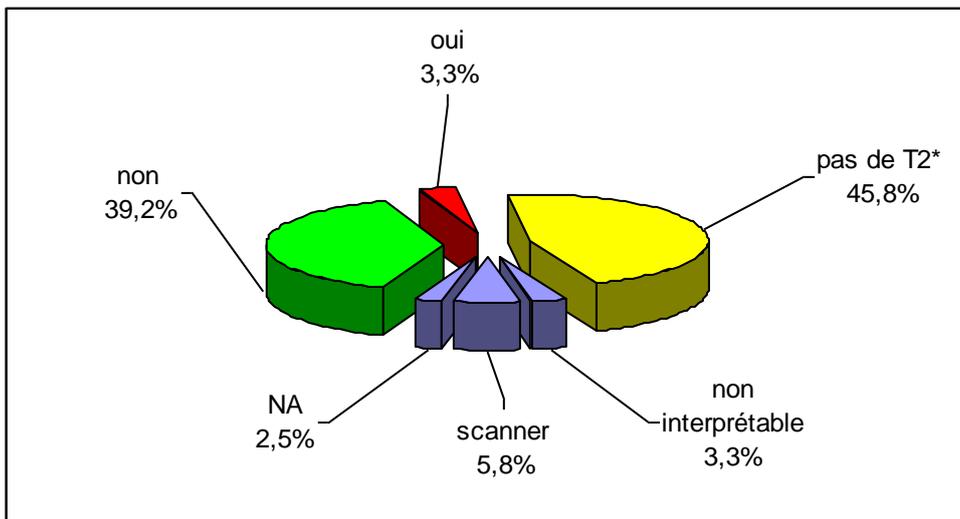
« 0 » correspond à l'absence de leucoaraïose ou une leucoaraïose modérée  
« 1 » correspond à une leucoaraïose modérément sévère à sévère

### 3.1.4.7 La leucoaraïose périventriculaire



« 0 » correspond à l'absence de leucoaraïose ou une leucoaraïose modérée  
« 1 » correspond à une leucoaraïose modérément sévère à sévère

### 3.1.4.8 Les microsaignements anciens



## **3.1.5 Les caractéristiques de la thrombolyse**

### **3.1.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le début de la thrombolyse**

Délai de traitement min.	40
Délai de traitement MAX.	285
Délai de traitement moyen	172
Délai de traitement médian	175

min. = valeur minimale  
MAX. = valeur maximale  
Les durées sont exprimées en minutes

### **3.1.5.2 Les pressions systoliques et diastoliques initiales**

PAS min.	86
PAS MAX.	214
PAS moyenne	149
PAS médiane	150

PAS = pression artérielle systolique  
min. = valeur minimale  
MAX. = valeur maximale  
les valeurs sont exprimées en mmHg

PAD min.	19
PAD MAX.	124
PAD moyenne	77
PAD médiane	78

PAD = pression artérielle diastolique  
min. = valeur minimale  
MAX. = valeur maximale  
les valeurs sont exprimées en mmHg

### **3.1.5.3 Les glycémies initiales**

min.	0,7
MAX.	3,74
moyenne	1,28
médiane	1,16

Les valeurs sont exprimées en g/l

### **3.1.6 Le suivi des 24 premières heures après la thrombolyse**

Valeur min. de la PAS la plus élevée	123
Valeur MAX. de la PAS la plus élevée	235
Valeur moyenne de la PAS la plus élevée	171
Valeur médiane de la PAS la plus élevée	172

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD la plus élevée	61
Valeur MAX. de la PAD la plus élevée	146
Valeur moyenne de la PAD la plus élevée	100
Valeur médiane de la PAD la plus élevée	98

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAS la plus basse	73
Valeur MAX. de la PAS la plus basse	150
Valeur moyenne de la PAS la plus basse	109
Valeur médiane de la PAS la plus basse	109

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD la plus basse	11
Valeur MAX. de la PAD la plus basse	77
Valeur moyenne de la PAD la plus basse	48
Valeur médiane de la PAD la plus basse	47

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAS moyenne	93
Valeur MAX. de la PAS moyenne	192
Valeur moyenne de la PAS moyenne	140
Valeur médiane de la PAS moyenne	141

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD moyenne	45
Valeur MAX. de la PAD moyenne	101
Valeur moyenne de la PAD moyenne	73
Valeur médiane de la PAD moyenne	73

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAS médiane	91
Valeur MAX. de la PAS médiane	195
Valeur moyenne de la PAS médiane	140
Valeur médiane de la PAS médiane	140

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD médiane	47
Valeur MAX. de la PAD médiane	101
Valeur moyenne de la PAD médiane	73
Valeur médiane de la PAD médiane	73

Les valeurs sont exprimées en mmHg

### **3.1.7 Les résultats de la thrombolyse**

#### **3.1.7.1 Le score NIHSS à 24-36 heures**

Score moyen	8,5
Score médian	6

#### **3.1.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36 heures**

% d'amélioration $\geq$ 4 points	45,8 (5 données NA)
Amélioration maximale (nombre de points)	19

### 3.1.7.3 Les saignements précoces (24-36 heures)

saignement	Nombre de patients (sur 120)
HI 1	8
HI2	11
PH1, PH1 r	3 (1 PH1 r)
PH2	3
Pas de saignement	87
Pas de scanner	5
NA	3

« pas de scanner » correspond à la proportion de patients dont le premier scanner cérébral de contrôle a eu lieu au-delà de 36 heures après le début de l'AVC

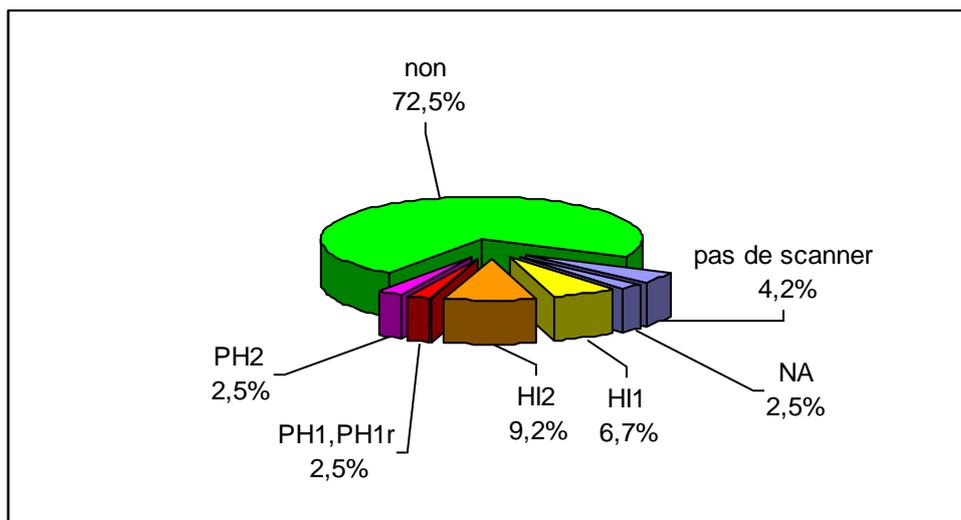
HI1 = Hemorrhagic infarction 1 : pétéchies en bordure de la zone de l'infarctus

HI2 = Hemorrhagic infarction 2 : pétéchies avec tendance à la confluence au sein de l'infarctus

PH1 = Parenchymal hemorrhage 1 : transformation hémorragique inférieure à 30% du territoire de l'infarctus (+/- effet de masse modéré)

PH1 r = PH1 à distance de la zone de l'infarctus

PH2 = Parenchymal hemorrhage 2 : transformation hémorragique supérieure à 30% du territoire de l'infarctus, avec effet de masse significatif

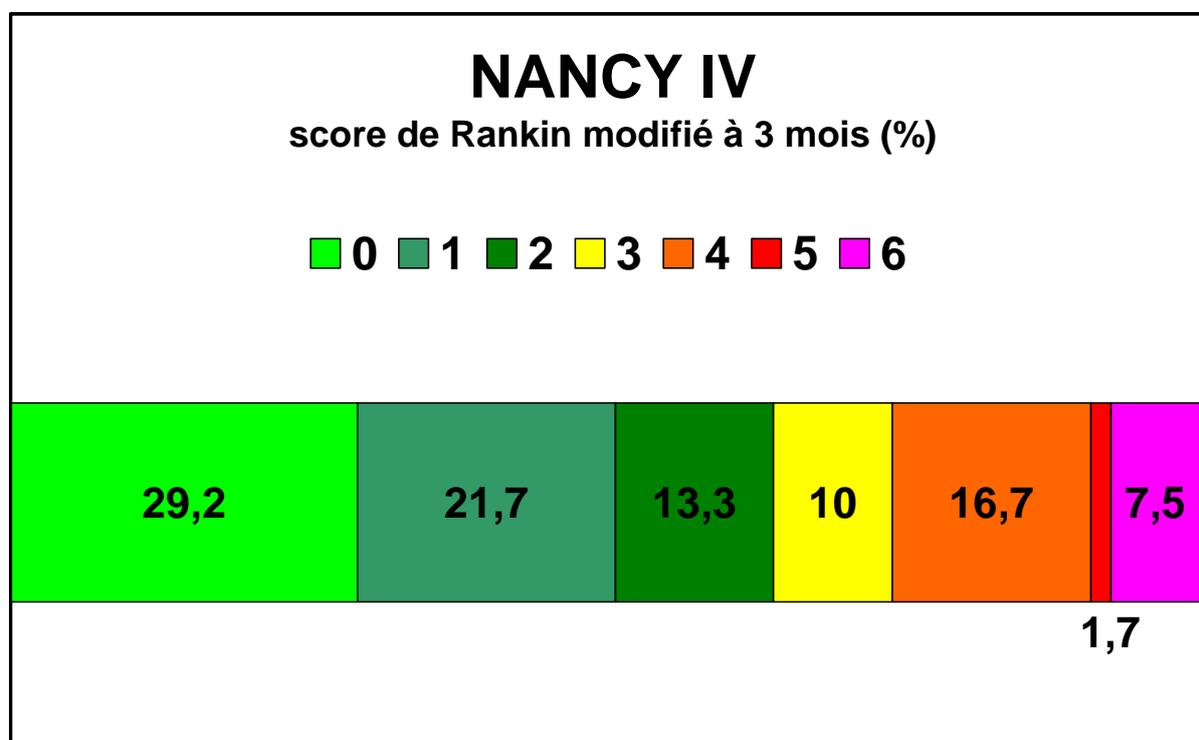


### 3.1.7.4 Les saignements tardifs (après 36 heures)

saignement	Nombre de patients (sur 120)
HI 1	9
HI2	14
PH1, PH1 r	6 (1 PH1 r)
PH2	3
Pas de saignement	85
Pas de scanner	0
NA	3

Parmi les patients classés « pas de scanner » dans l'étude des saignements précoces, un patient a présenté un saignement de type PH1 « tardif ».

### 3.1.7.5 Le score de Rankin modifié à trois mois



## **3.2 Résultats des thrombolyse intraveineuses en fonction du pronostic à trois mois (mRS)**

### **3.2.1 Les caractéristiques démographiques**

#### **3.2.1.1 Le sexe**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Masculin	42 (55%)	26 (60%)	68 (57%)	0,53
Féminin	35 (45%)	17 (40%)	52 (43%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

#### **3.2.1.2 L'âge (années)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	63 ± 14	68 (52 - 75)	0,91
3-6	43	64 ± 13	64 (54 - 75)	
Total	120	64 ± 13	65 (54 - 75)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

#### **3.2.1.3 L'âge (2 classes)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Age > 80 ans	7 (9%)	4 (9%)	11 (9%)	1,00
Age ≤ 80 ans	70 (91%)	39 (91%)	109 (91%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.2.2 Les facteurs de risques et antécédents vasculaires**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Tabagisme	32 (42%)	17 (40%)	49 (41%)	0,83
Diabète	8 (10%)	7 (16%)	15 (13%)	0,35
HTA	37 (48%)	23 (53%)	60 (50%)	0,57
Dyslipidémie	35 (45%)	18 (42%)	53 (44%)	0,70
AVC antérieur	4 (5%)	4 (9%)	8 (7%)	0,46
Coronaropathie	9 (12%)	8 (19%)	17 (14%)	0,30
Troubles du rythme	13 (17%)	10 (23%)	23 (19%)	0,40
Ensemble des patients	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher (AVC antérieur).

### **3.2.3 Les traitements associés**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Anticoagulants/antiagrégants	18 (23%)	17 (40%)	35 (29%)	0,062
Statines	17 (22%)	11 (26%)	28 (23%)	0,66
Ensemble des patients	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Aucun	59 (77%)	26 (60%)	85 (71%)	0,13
Anti-vitamine K	2 (3%)	1 (2%)	3 (3%)	
Asasantine	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Aspirine	11 (14%)	14 (33%)	25 (21%)	
Aspirine + clopidogrel	2 (3%)	2 (5%)	4 (3%)	
Clopidogrel	2 (3%)	0 (0%)	2 (2%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2.

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Aspirine seule	11 (16%)	14 (35%)	25 (23%)	0,020
Aucun anticoagulant ni anti-agrégant	59 (84%)	26 (65%)	85 (77%)	
Total	70 (100%)	40 (100%)	110 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2.

## **3.2.4 Les caractéristiques de l'AVC**

### **3.2.4.1 Le côté de la lésion**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Droit	33 (43%)	16 (37%)	49 (41%)	0,55
Gauche	44 (57%)	27 (63%)	71 (59%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.2.4.2 Le score NIHSS initial**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	11 ± 6	10 (6 - 16)	< 0,0001
3-6	43	17 ± 4	17 (13 - 20)	
Total	120	13 ± 6	13 (8 - 18)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.4.3 Les étiologies (classification TOAST)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
I - athéromateuse	17 (22%)	6 (14%)	23 (19%)	0,87
II - cardio-embolique	29 (38%)	20 (47%)	49 (41%)	
III - accident lacunaire	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
IV - autre	3 (4%)	2 (5%)	5 (4%)	
Va - multiple	11 (14%)	5 (12%)	16 (13%)	
Vb - bilan négatif	13 (17%)	7 (16%)	20 (17%)	
Vc - bilan incomplet	3 (4%)	3 (7%)	6 (5%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

Comparaison TOAST I vs. II : p = 0,23 (test du Chi-2).

### **3.2.4.4 La localisation de l'occlusion**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Portion M1 de l'artère sylvienne				0,17*
M1p : proximale	11 (15%)	7 (18%)	18 (16%)	
M1m : moyenne	11 (15%)	9 (23%)	20 (18%)	
M1d : distale	7 (9%)	5 (13%)	12 (11%)	
Sous-total	29 (39%)	21 (53%)	50 (44%)	
Autres localisations				
aM1 : au-delà de M1	42 (57%)	7 (18%)	49 (43%)	
CI : carotide interne	1 (1%)	7 (18%)	8 (7%)	
T : occlusion en T	2 (3%)	5 (13%)	7 (6%)	
Sous-total	45 (61%)	19 (48%)	64 (56%)	
Total	74 (100%)	40 (100%)	114 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

\* probabilité de la comparaison "portion M1 de l'artère sylvienne" vs "autres localisations".

### **3.2.4.5 La zone de pénombre ischémique (mismatch)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	50 (81%)	25 (76%)	75 (79%)	0,58
Non	12 (19%)	8 (24%)	20 (21%)	
Total	62 (100%)	33 (100%)	95 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.2.4.6 La leucoaraiose profonde**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	16 (23%)	14 (38%)	30 (28%)	0,11
Non	53 (77%)	23 (62%)	76 (72%)	
Total	69 (100%)	37 (100%)	106 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.2.4.7 La leucoaraiose périventriculaire**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	17 (25%)	15 (41%)	32 (30%)	0,089
Non	52 (75%)	22 (59%)	74 (70%)	
Total	69 (100%)	37 (100%)	106 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.2.4.8 La leucoaraiose profonde et/ou périventriculaire**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	22 (32%)	16 (43%)	38 (36%)	0,25
Non	47 (68%)	21 (57%)	68 (64%)	
Total	69 (100%)	37 (100%)	106 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.2.4.9 Les microsaignements anciens (microbleeds)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	2 (6%)	2 (13%)	4 (8%)	0,57
Non	34 (94%)	13 (87%)	47 (92%)	
Total	36 (100%)	15 (100%)	51 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

## **3.2.5 Les caractéristiques de la thrombolyse IV**

### **3.2.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le début de la thrombolyse**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	175 ± 36	180 (155 - 190)	0,31
3-6	43	171 ± 34	170 (150 - 190)	
Total	120	174 ± 35	175 (155 - 190)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.5.2 La dose d'actilyse (mg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	67 ± 13	67 (58 - 76)	0,19
3-6	43	71 ± 13	72 (58 - 81)	
Total	120	69 ± 13	67 (58 - 81)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.5.3 La pression artérielle systolique initiale (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	148 ± 23	150 (132 - 163)	0,79
3-6	42	151 ± 23	152 (130 - 166)	
Total	119	149 ± 23	150 (131 - 165)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.5.4 La pression artérielle diastolique initiale (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	77 ± 14	78 (69 - 87)	0,82
3-6	42	78 ± 16	77 (67 - 89)	
Total	119	77 ± 15	78 (68 - 87)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.5.5 La glycémie initiale (g/l)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	77	1,24 ± 0,46	1,11 (0,99 - 1,32)	0,017
3-6	43	1,35 ± 0,43	1,27 (1,13 - 1,43)	
Total	120	1,28 ± 0,45	1,16 (1,02 - 1,40)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

## **3.2.6 Le suivi des 24 heures après thrombolyse IV**

### **3.2.6.1 Le nombre de mesures de pression artérielle**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	68	32 ± 2	33 (32 - 34)	0,91
3-6	41	32 ± 5	33 (31 - 34)	
Total	109	32 ± 3	33 (32 - 34)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.2 La pression artérielle systolique la plus élevée (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	70	167 ± 24	168 (148 - 188)	0,060
3-6	41	177 ± 24	173 (159 - 197)	
Total	111	171 ± 24	172 (150 - 190)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.3 La pression artérielle diastolique la plus élevée (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	70	99 ± 16	98 (88 - 111)	0,24
3-6	41	102 ± 14	101 (91 - 111)	
Total	111	100 ± 16	98 (89 - 111)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.4 La pression artérielle systolique la plus basse (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	70	106 ± 16	105 (97 - 116)	0,007
3-6	41	114 ± 12	114 (105 - 123)	
Total	111	109 ± 16	109 (100 - 121)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.5 La pression artérielle diastolique la plus basse (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	70	45 ± 12	46 (38 - 52)	0,002
3-6	41	53 ± 11	53 (44 - 60)	
Total	111	48 ± 12	47 (39 - 57)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.6 La pression artérielle systolique moyenne (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	68	137 ± 19	138 (123 - 152)	0,026
3-6	41	146 ± 16	146 (136 - 154)	
Total	109	140 ± 18	141 (127 - 154)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.7 La pression artérielle diastolique moyenne (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	68	71 ± 10	72 (65 - 78)	0,061
3-6	41	76 ± 11	76 (67 - 82)	
Total	109	73 ± 10	73 (66 - 80)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.8 La pression artérielle systolique médiane (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	68	137 ± 19	137 (123 - 151)	0,027
3-6	41	146 ± 17	145 (134 - 154)	
Total	109	140 ± 19	140 (129 - 152)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.6.9 La pression artérielle diastolique médiane (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	68	72 ± 10	73 (65 - 79)	0,098
3-6	41	76 ± 11	76 (66 - 83)	
Total	109	73 ± 10	73 (66 - 80)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

## **3.2.7 Résultats de la thrombolyse IV**

### **3.2.7.1 Le score NIHSS à 24-36h**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	74	4 ± 5	3 (0 - 7)	< 0,0001
3-6	41	16 ± 6	17 (14 - 20)	
Total	115	9 ± 8	6 (2 - 15)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36h**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	74	6 ± 5	6 (2 - 11)	< 0,0001
3-6	41	0 ± 6	1 (-2 - 3)	
Total	115	4 ± 6	3 (0 - 8)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.2.7.3 Réduction du score NIHSS de 4 points ou plus**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	46 (62%)	9 (22%)	55 (48%)	< 0,0001
Non	28 (38%)	32 (78%)	60 (52%)	
Total	74 (100%)	41 (100%)	115 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.2.7.4 Saignement parenchymateux massif (PH2) précoce (24-36 heures)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	0 (0%)	3 (7%)	3 (3%)	0,044
Non	77 (100%)	40 (93%)	117 (98%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.2.7.5 Saignement parenchymateux massif (PH2) tardif (au-delà de 36 heures)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	0 (0%)	3 (7%)	3 (3%)	0,044
Non	77 (100%)	40 (93%)	117 (98%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.2.7.6 Le score de Rankin modifié à trois mois**

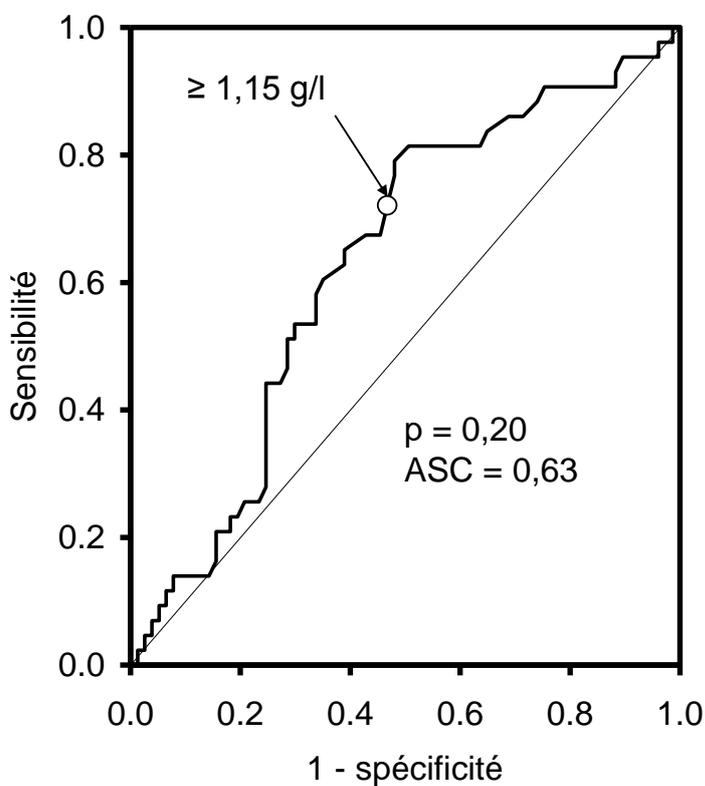
mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
0	35 (45%)	0 (0%)	35 (29%)	NA
1	26 (34%)	0 (0%)	26 (22%)	
2	16 (21%)	0 (0%)	16 (13%)	
3	0 (0%)	12 (28%)	12 (10%)	
4	0 (0%)	20 (47%)	20 (17%)	
5	0 (0%)	2 (5%)	2 (2%)	
6	0 (0%)	9 (21%)	9 (8%)	
Total	77 (100%)	43 (100%)	120 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2, NA = non applicable.

## 3.2.8 Facteurs associés au pronostic de mRS 3-6 à trois mois

### 3.2.8.1 Régressions logistiques univariées

#### 3.2.8.1.1 Glycémie initiale



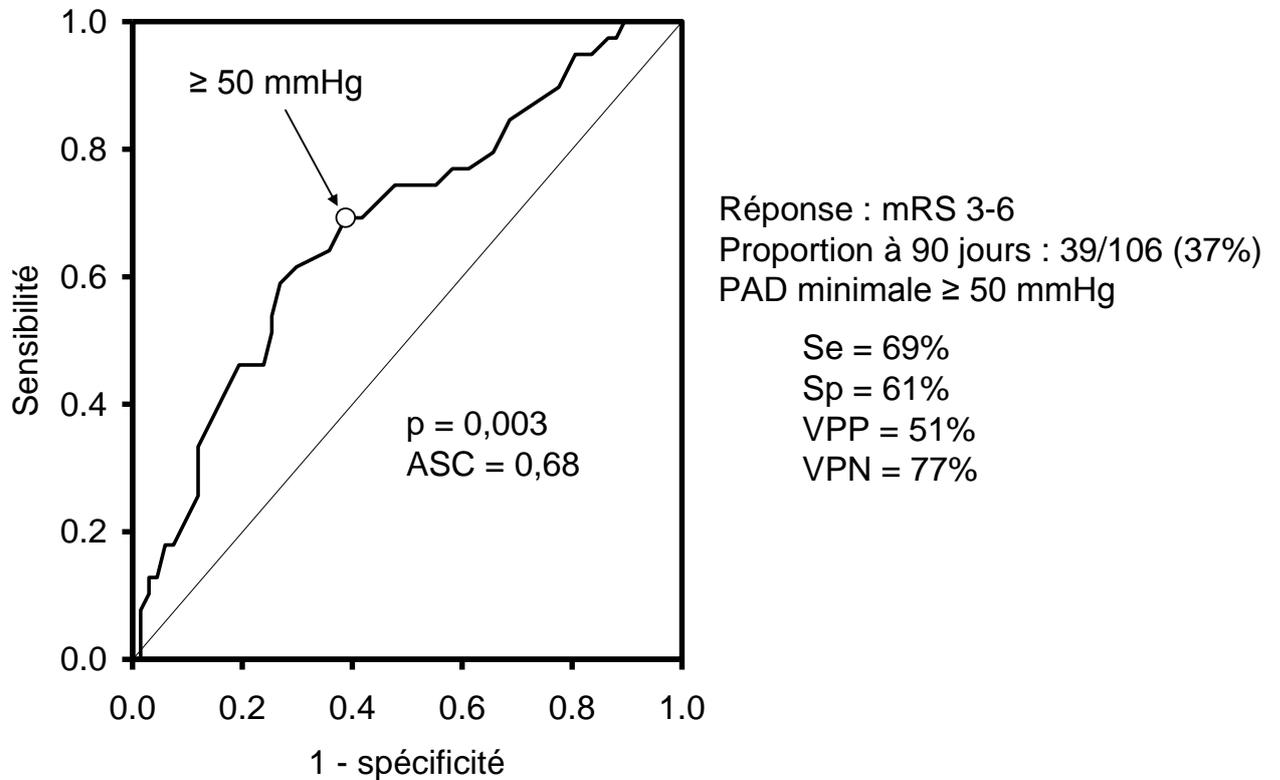
Réponse : mRS 3-6  
Proportion à 90 jours : 41/115 (36%)  
Glycémie initiale  $\geq 1,15 \text{ g/l}$

Se = 72%  
Sp = 53%  
VPP = 46%  
VPN = 78%

ASC : aire sous la courbe, pouvoir discriminant du facteur

Interprétation : la glycémie initiale n'est pas prédictive d'un mauvais pronostic. Le pouvoir discriminant est de 0,63, ce qui signifie que la prédiction a environ 1/3 de chances d'être fausse.

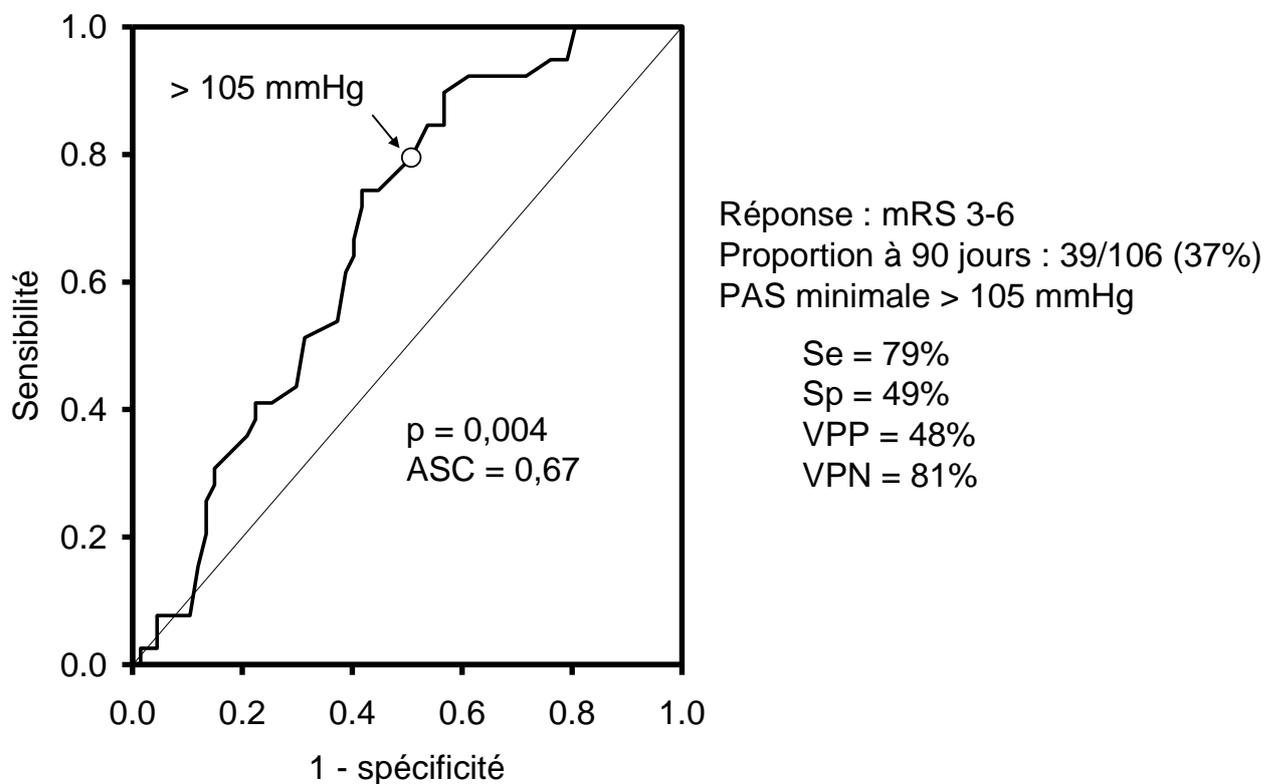
### 3.2.8.1.2 PAD minimale des 24 heures de suivi



ASC : aire sous la courbe, pouvoir discriminant du facteur

Interprétation : une PAD toujours supérieure à 50 mmHg durant le suivi est associée à un mauvais pronostic, mais son pouvoir discriminant est faible. L'intérêt pronostique semble très faible également, compte tenu de l'éventail des causes possibles de baisse de pression artérielle.

### 3.2.8.1.3 PAS minimale des 24 heures de suivi



ASC : aire sous la courbe, pouvoir discriminant du facteur

Interprétation : une PAS toujours supérieure à 105 mmHg durant le suivi est associée à un mauvais pronostic, mais son pouvoir discriminant est faible. L'intérêt pronostique semble très faible également, compte tenu de l'éventail des causes possibles de baisse de pression artérielle.

## 3.2.8.2 Régressions logistiques multivariées

### 3.2.8.2.1 Modèle sans les pressions artérielles minimales

#### 3.2.8.2.1.1 Modèle avec anticoagulants / anti-agrégants

Réponse : mRS 3-6 à 90 jours

$R^2 = 0,50$ . Le modèle explique 50% de la variance observée.

ASC = 86%. Le pouvoir discriminant du modèle est de 86% (14% de probabilité de prédire de manière erronée le mRS à 90 jours).

Facteur	Evénements / patients	Interprétation	OR (IC95%)	p
Anticoagulants / antiagrégants*	41 / 115	oui vs non	3,4 (1,1 - 10,3)	0,030
NIHSS H0 > 12		oui vs non	14,8 (4,7 - 46,9)	< 0,0001
Réduction du NIHSS à H24 < 4 points		oui vs non	13,3 (4,2 - 42,3)	< 0,0001

OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

#### 3.2.8.2.1.2 Modèle avec acide acétylsalicylique seul vs aucun anticoagulant / antiagrégant

Réponse : mRS 3-6 à 90 jours

$R^2 = 0,54$ . Le modèle explique 54% de la variance observée.

ASC = 88%. Le pouvoir discriminant du modèle est de 88% (12% de probabilité de prédire de manière erronée le mRS à 90 jours).

Facteur	Evénements / patients	Interprétation	OR (IC95%)	p
Acide acétylsalicylique seul	38 / 106	vs aucun anticoagulant ou antiagrégant	3,1 (1,0 - 13,2)	0,044
NIHSS H0 > 12		oui vs non	19,5 (5,4 - 70,3)	< 0,0001
Réduction du NIHSS à H24 < 4 points		oui vs non	15,2 (4,3 - 53,4)	< 0,0001

OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

### 3.2.8.2.2 Modèle avec pression artérielle diastolique minimale

#### 3.2.8.2.2.1 Modèle avec anticoagulants / anti-agrégants

Réponse : mRS 3-6 à 90 jours

$R^2 = 0,59$ . Le modèle explique 59% de la variance observée.

ASC = 89%. Le pouvoir discriminant du modèle est de 89% (11% de probabilité de prédire de manière erronée le mRS à 90 jours).

Facteur	Evénements / patients	Interprétation	OR (IC95%)	p
Anticoagulants / antiagrégants*	39 / 106	oui vs non	5,1 (1,4 - 18,0)	0,012
NIHSS H0 > 12		oui vs non	17,8 (4,7 - 66,7)	< 0,0001
Réduction du NIHSS à H24 < 4 points		oui vs non	9,6 (2,8 - 33,4)	0,0004
PAD > 50 mmHg durant le suivi		oui vs non	7,0 (2,0 - 23,7)	0,002

OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

NB : Avec 4 facteurs significatifs pour 39 événements, le modèle est à la limite de la validité, mais peut être accepté.

### 3.2.8.2.2 Modèle avec acide acétylsalicylique seul vs aucun anticoagulant / antiagrégant

Réponse : mRS 3-6 à 90 jours

$R^2 = 0,62$ . Le modèle explique 62% de la variance observée.

ASC = 91%. Le pouvoir discriminant du modèle est de 91% (9% de probabilité de prédire de manière erronée le mRS à 90 jours).

Facteur	Evénements / patients	Interprétation	OR (IC95%p	p
Acide acétylsalicylique seul	36 / 97	vs aucun anticoagulant ou antiagrégant	6,6 (1,4 - 30,8)	0,018
NIHSS H0 > 12		oui vs non	24,2 (5,3 - 109,7)	< 0,0001
Réduction du NIHSS à H24 < 4 points		oui vs non	15,6 (3,1 - 51,8)	0,0005
PAD > 50 mmHg durant le suivi		oui vs non	8,8 (2,2 - 34,9)	0,002

OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

**NB :** Avec 4 facteurs significatifs pour 36 événements, le modèle ne peut être accepté comme valide. En témoigne l'élargissement marqué des intervalles de confiance à 95%

### 3.2.8.2.3 Modèle avec pression artérielle systolique minimale

La PAS minimale > 105 mmHg durant le suivi cesse d'être significative dans le modèle

multivarié intégrant anticoagulants / antiagrégants, NIHSS initial >12 et réduction du NIHSS

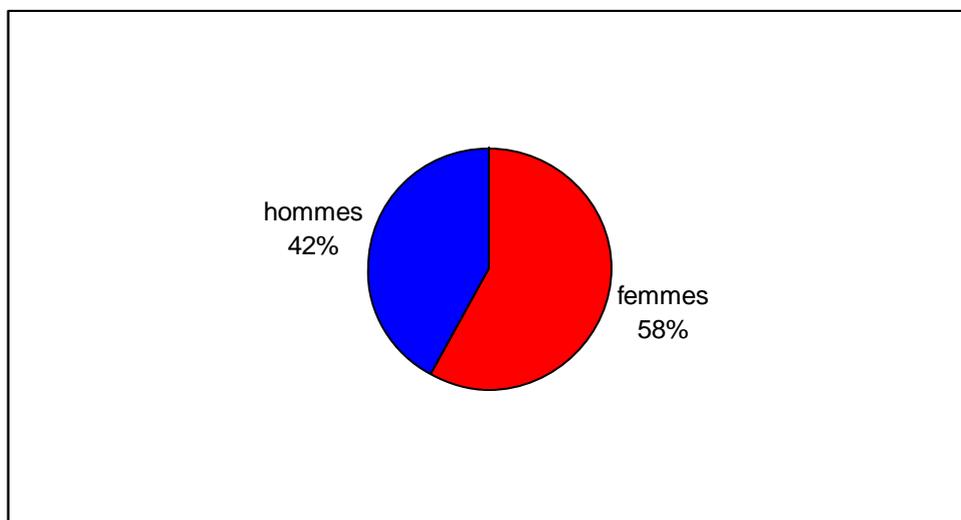
à H24 < 4 points.

L'étude des saignements massifs s'est limitée à celle des hématomes parenchymateux de type PH2. Comme il n'y a eu que trois complications de ce type dans la série des thrombolyse intraveineuses, nous ne présenterons pas les résultats en fonction de ce critère (contrairement aux thrombolyse intra-artérielles).

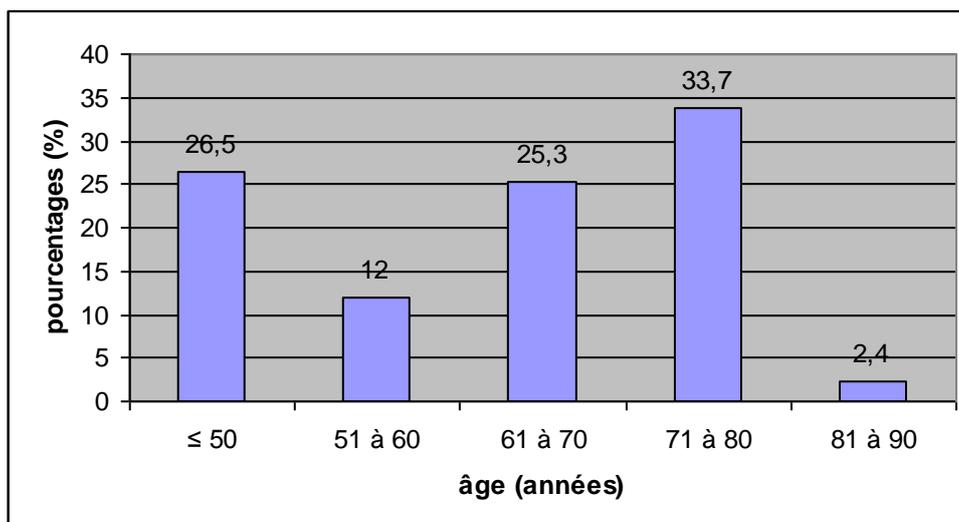
### **3.3 Présentation générale des résultats de notre série de thrombolyse intra-artérielles (83 patients)**

#### **3.3.1 Les caractéristiques démographiques**

##### **3.3.1.1 le sexe**

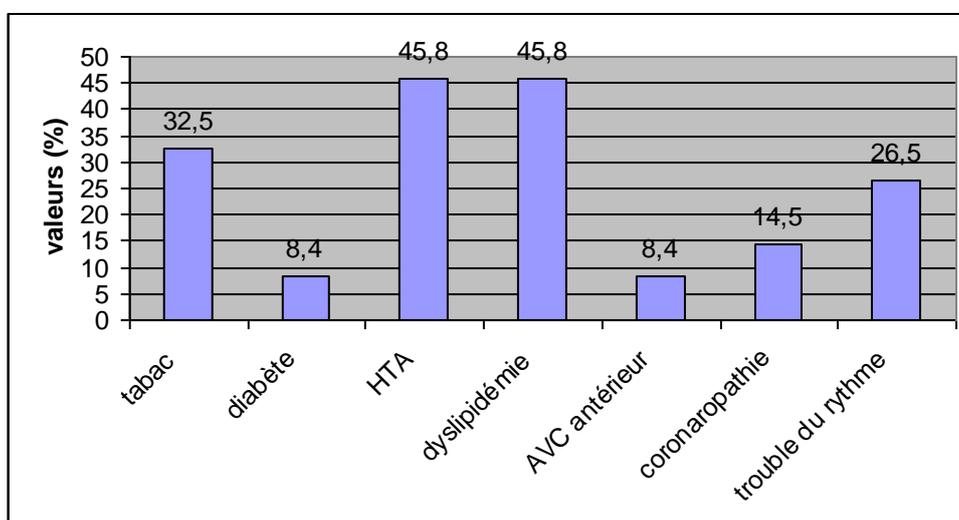


### 3.3.1.2 L'âge



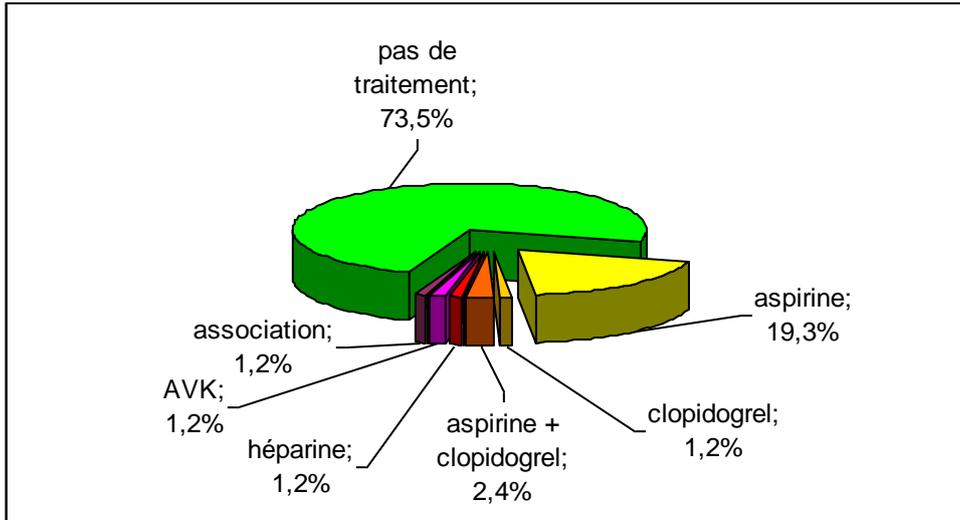
âge min.	16
âge MAX.	84
âge moyen (années)	61
âge médian (années)	65
% patients > 80 ans	2

### 3.3.2 Les facteurs de risque et antécédents vasculaires



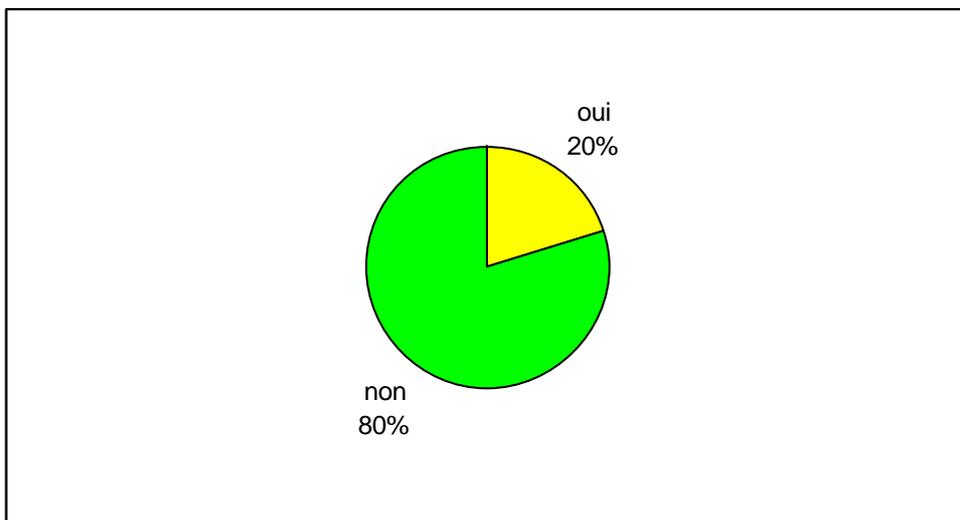
### 3.3.3 Les traitements associés

#### 3.3.3.1 La prise antérieure d'un (de) traitement(s) antiagrégant(s) ou anticoagulant



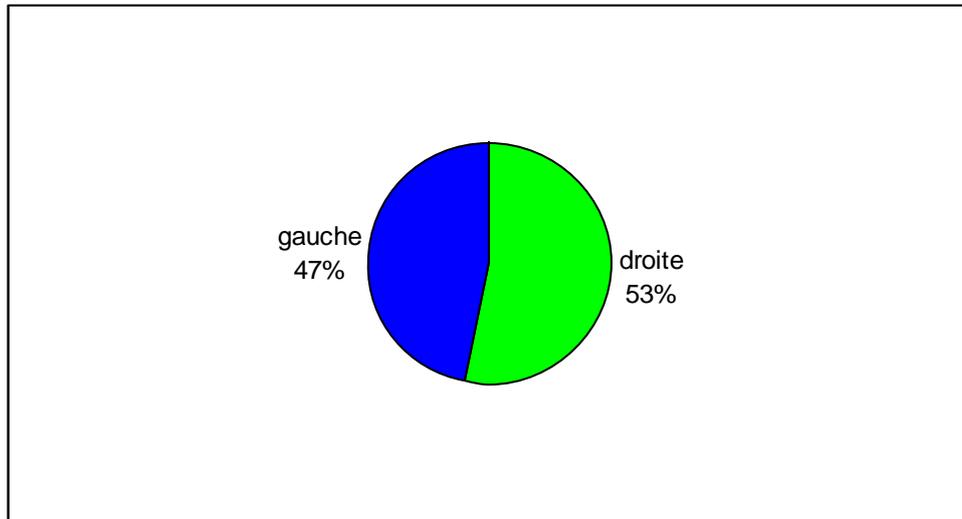
association : aspirine, clopidogrel, héparine

#### 3.3.3.2 La prise antérieure d'une statine



## **3.3.4 Les caractéristiques de l'AVC**

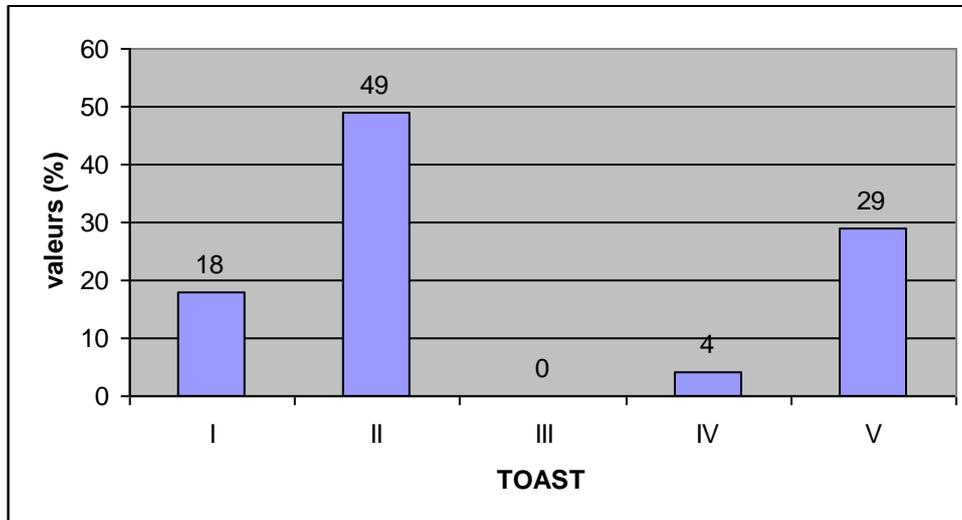
### **3.3.4.1 Le côté de la lésion**



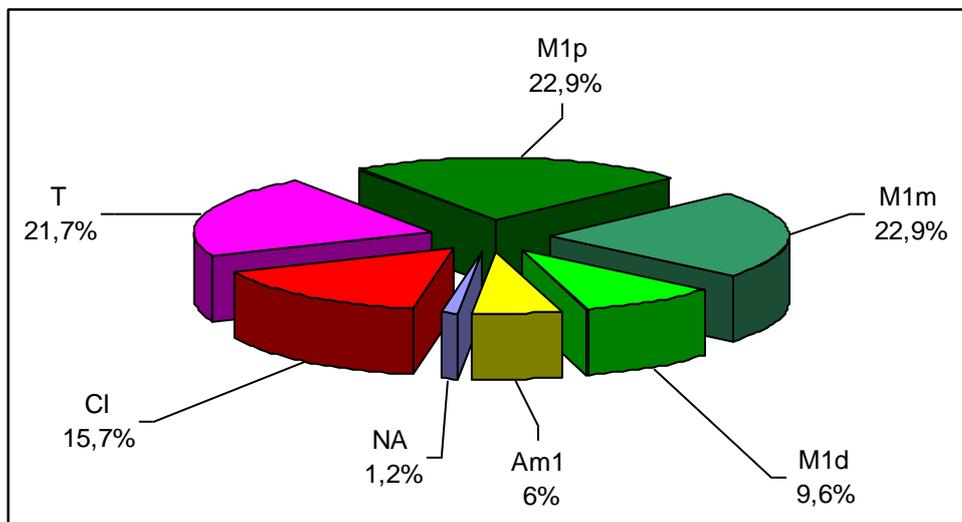
### **3.3.4.2 Le score NIHSS initial**

Score moyen	16,7
Score médian	17

### 3.3.4.3 Les étiologies (classification TOAST)

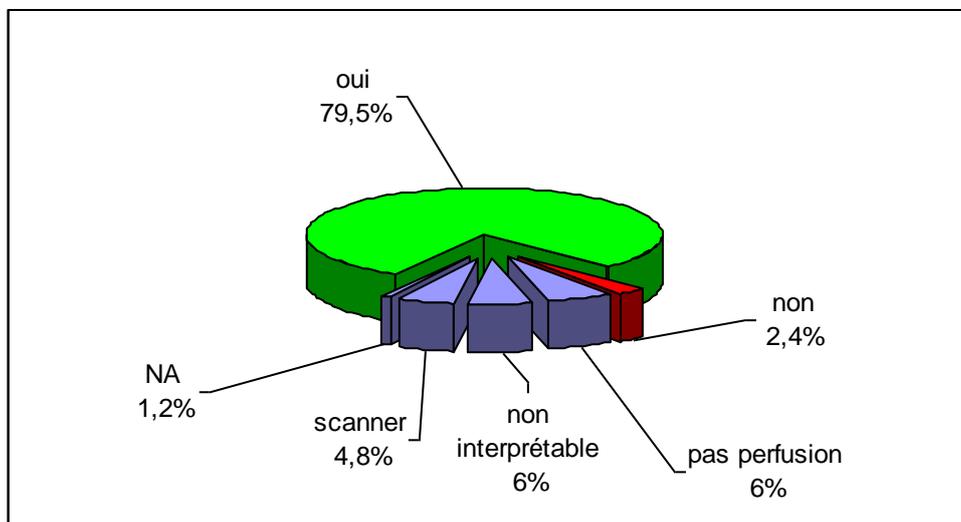


### 3.3.4.4 La localisation de l'occlusion

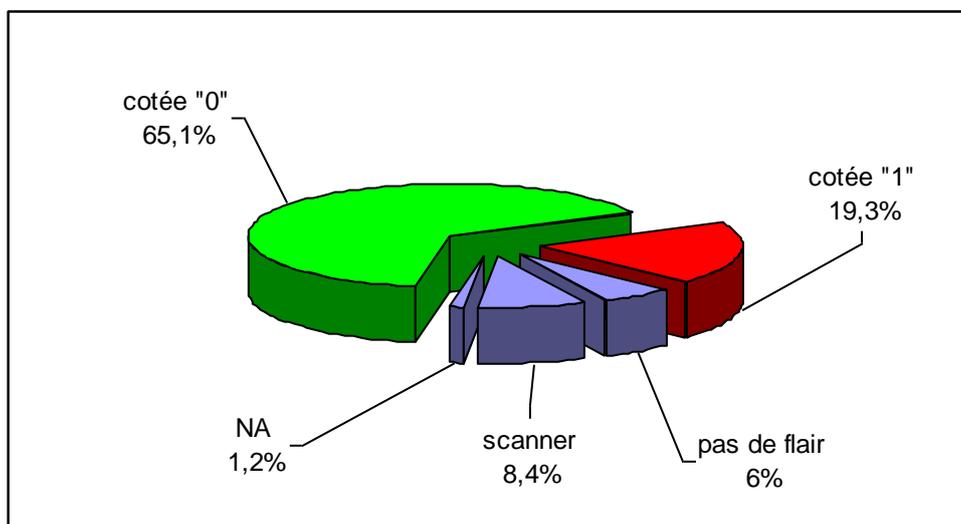


CI : carotide interne, T : occlusion en T, M1p : occlusion de la portion proximale du segment M1, M1m : occlusion de la portion moyenne de M1, M1d : occlusion de la portion distale de M1, aM1 : occlusion en aval du segment M1, NA : non accessible

### 3.3.4.5 La pénombre ischémique (mismatch)

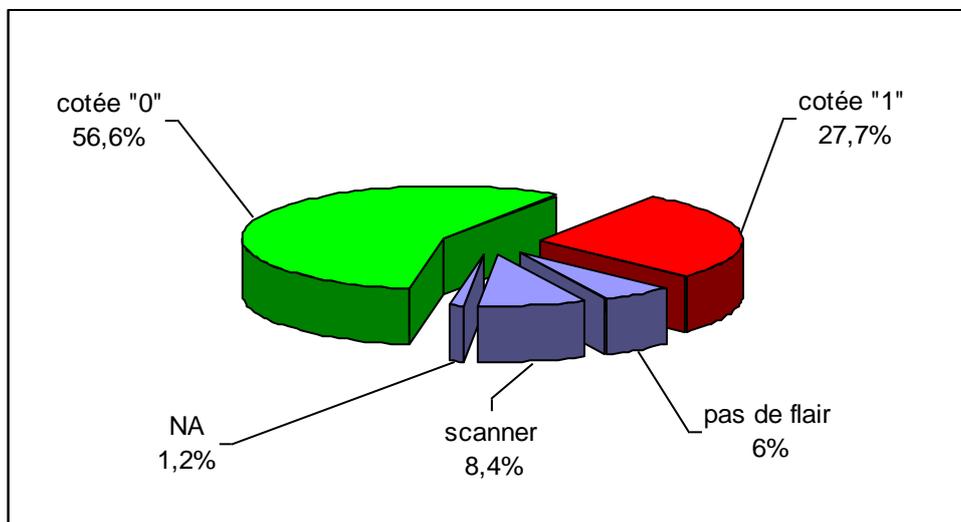


### 3.3.4.6 La leucoaraïose profonde



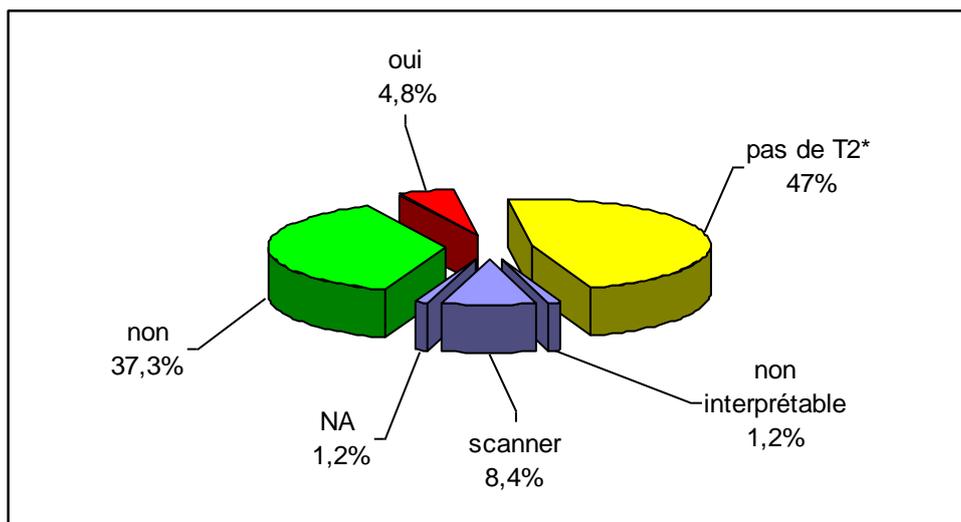
« 0 » correspond à l'absence de leucoaraïose ou une leucoaraïose modérée  
« 1 » correspond à une leucoaraïose modérément sévère à sévère

### 3.3.4.7 La leucoaraïose périventriculaire

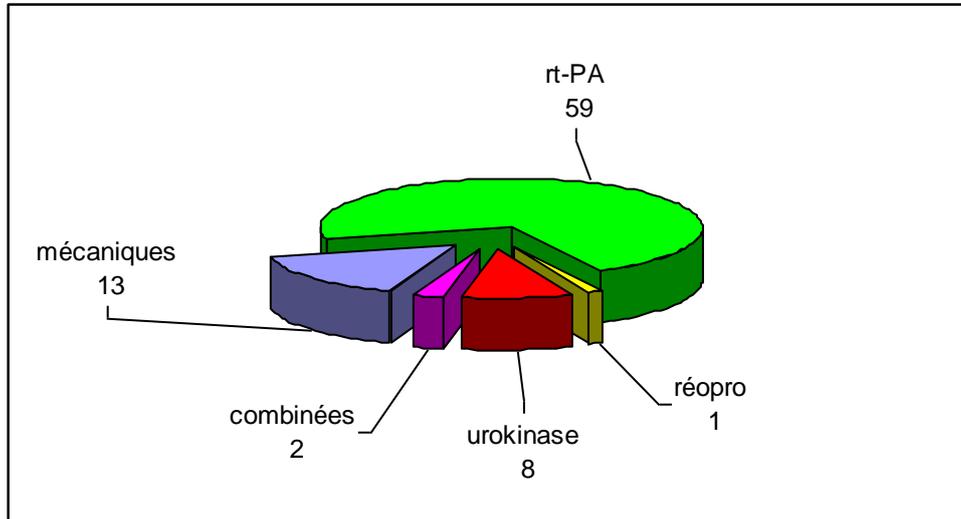


« 0 » correspond à l'absence de leucoaraïose ou une leucoaraïose modérée  
« 1 » correspond à une leucoaraïose modérément sévère à sévère

### 3.3.4.8 Les microsaignements anciens



### 3.3.5 Les caractéristiques de la thrombolyse



#### 3.3.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse

Délai de traitement min.	176
Délai de traitement MAX.	581
Délai de traitement moyen	338
Délai de traitement médian	338

min. = valeur minimale

MAX. = valeur maximale

Les durées sont exprimées en minutes

### **3.3.5.2 Les pressions systoliques et diastoliques initiales**

PAS min.	89
PAS MAX.	198
PAS moyenne	148
PAS médiane	147

PAS = pression artérielle systolique

min. = valeur minimale

MAX. = valeur maximale

les valeurs sont exprimées en mmHg

PAD min.	36
PAD MAX.	113
PAD moyenne	85
PAD médiane	85

PAD = pression artérielle diastolique

min. = valeur minimale

MAX. = valeur maximale

les valeurs sont exprimées en mmHg

### **3.3.5.3 Les glycémies initiales**

min.	0,7
MAX.	2,48
moyenne	1,25
médiane	1,16

Les valeurs sont exprimées en g/l

### **3.3.6 Le suivi des 24 premières heures après la thrombolyse**

Valeur min. de la PAS la plus élevée	111
Valeur MAX. de la PAS la plus élevée	255
Valeur moyenne de la PAS la plus élevée	165
Valeur médiane de la PAS la plus élevée	163

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD la plus élevée	58
Valeur MAX. de la PAD la plus élevée	140
Valeur moyenne de la PAD la plus élevée	94
Valeur médiane de la PAD la plus élevée	93

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAS la plus basse	74
Valeur MAX. de la PAS la plus basse	164
Valeur moyenne de la PAS la plus basse	108
Valeur médiane de la PAS la plus basse	110

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD la plus basse	23
Valeur MAX. de la PAD la plus basse	77
Valeur moyenne de la PAD la plus basse	47
Valeur médiane de la PAD la plus basse	49

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAS moyenne	97
Valeur MAX. de la PAS moyenne	181
Valeur moyenne de la PAS moyenne	136
Valeur médiane de la PAS moyenne	135

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD moyenne	43
Valeur MAX. de la PAD moyenne	106
Valeur moyenne de la PAD moyenne	68
Valeur médiane de la PAD moyenne	69

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAS médiane	97
Valeur MAX. de la PAS médiane	183
Valeur moyenne de la PAS médiane	136
Valeur médiane de la PAS médiane	135

Les valeurs sont exprimées en mmHg

Valeur min. de la PAD médiane	44
Valeur MAX. de la PAD médiane	107
Valeur moyenne de la PAD médiane	67
Valeur médiane de la PAD médiane	67

Les valeurs sont exprimées en mmHg

## **3.3.7 Les résultats de la thrombolyse**

### **3.3.7.1 Le score NIHSS à 24-36 heures**

Score moyen	11,7
Score médian	9

### **3.3.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36 heures**

% d'amélioration $\geq$ 4 points	45,8 (11 données NA)
Amélioration maximale (nombre de points)	17

### **3.3.7.3 Les saignements précoces (24-36 heures)**

saignement	Nombre de patients (sur 83)
HI 1	13
HI2, HI2 r	18 (1 HI2 r)
PH1	3
PH2, PH2 r	10 (1 PH2 r)
Pas de saignement	31
Pas de scanner	7
NA	1

« pas de scanner » correspond à la proportion de patients dont le premier scanner cérébral de contrôle a eu lieu au-delà de 36 heures après le début de l'AVC

HI1 = Hemorrhagic infarction 1 : pétéchies en bordure de la zone de l'infarctus

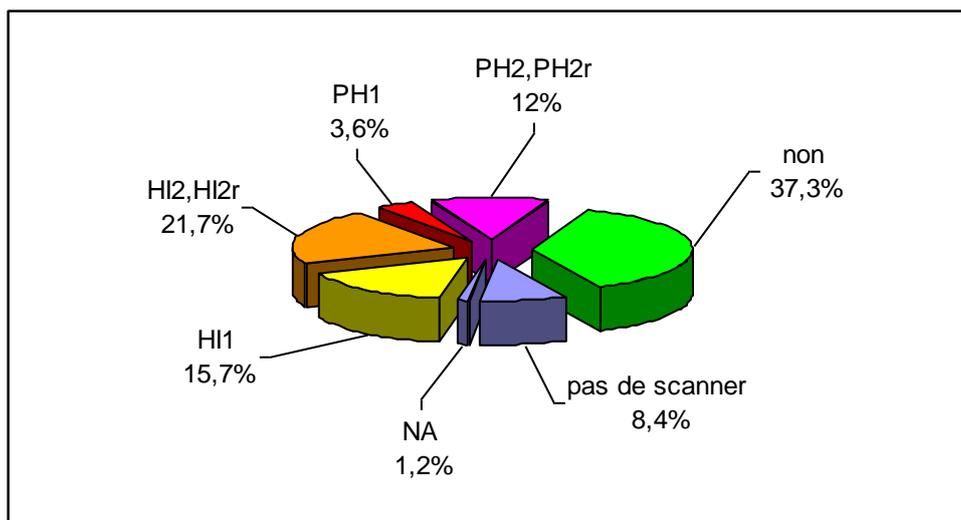
HI2 = Hemorrhagic infarction 2 : pétéchies avec tendance à la confluence au sein de l'infarctus

HI2 r = HI2 à distance de la zone de l'infarctus

PH1 = Parenchymal hemorrhage 1 : transformation hémorragique inférieure à 30% du territoire de l'infarctus (+/- effet de masse modéré)

PH2 = Parenchymal hemorrhage 2 : transformation hémorragique supérieure à 30% du territoire de l'infarctus, avec effet de masse significatif

PH2 r = PH2 à distance de la zone de l'infarctus

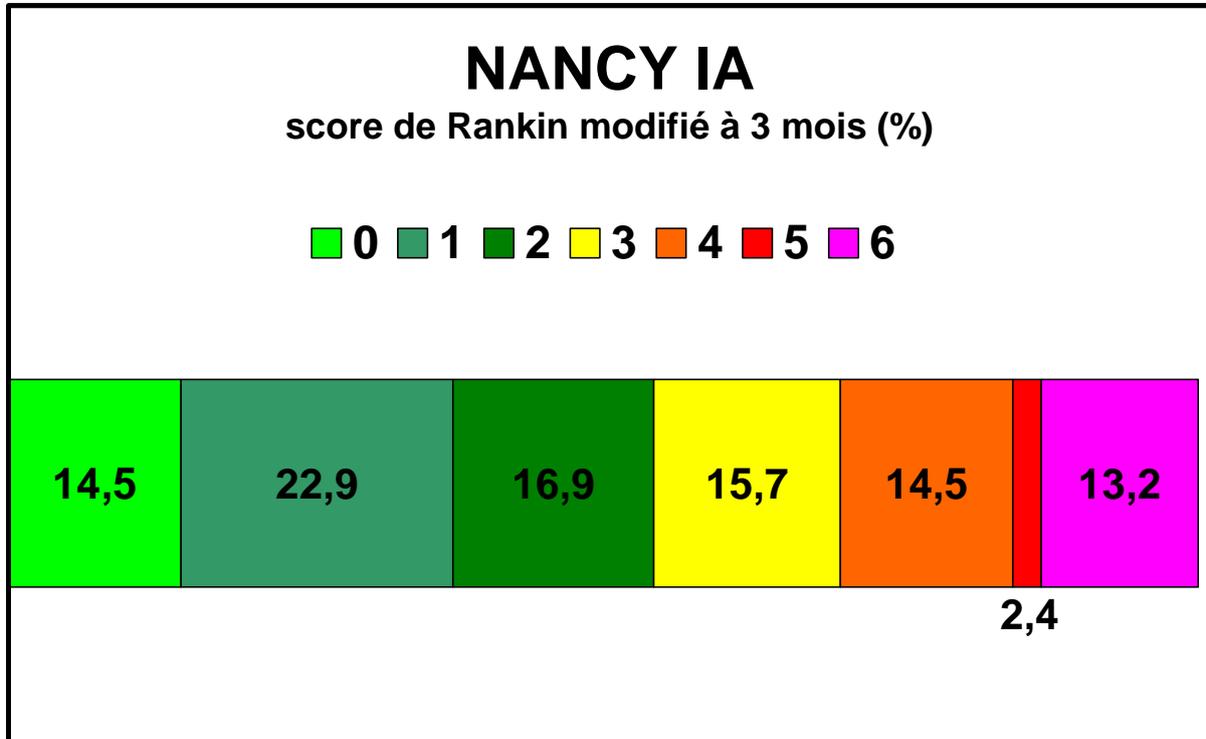


### **3.3.7.4 Les saignements tardifs (après 36 heures)**

saignement	Nombre de patients (sur 83)
HI 1	16
HI2, HI2 r	18 (1 HI2 r)
PH1	5
PH2, PH2 r	11 (1 PH2 r)
Pas de saignement	32
Pas de scanner	0
NA	1

Parmi les patients classés « pas de scanner » dans l'étude des saignements précoces, un patient a présenté un saignement de type PH1 « tardif ».

### 3.3.7.5 Le score de Rankin modifié à trois mois



## **3.4 Résultats des thrombolyse intra-artérielles en fonction du pronostic à trois mois (mRS)**

### **3.4.1 Les caractéristiques démographiques**

#### **3.4.1.1 Le sexe**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Masculin	17 (38%)	18 (47%)	35 (42%)	0,38
Féminin	28 (62%)	20 (53%)	48 (58%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

#### **3.4.1.2 L'âge (années)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	45	56 ± 17	57 (41 - 72)	0,015
3-6	38	66 ± 14	69 (63 - 74)	
Total	83	61 ± 17	65 (48 - 74)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

#### **3.4.1.3 L'âge (2 classes)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Age > 80 ans	1 (2%)	1 (3%)	2 (2%)	1,00
Age ≤ 80 ans	44 (98%)	37 (97%)	81 (98%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.4.2 Les facteurs de risques et antécédents vasculaires**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Tabagisme	17 (38%)	10 (26%)	27 (33%)	0,27
Diabète	2 (4%)	5 (13%)	7 (8%)	0,15
HTA	14 (31%)	24 (63%)	38 (46%)	0,004
Dyslipidémie	19 (42%)	19 (50%)	38 (46%)	0,48
AVC antérieur	2 (4%)	5 (13%)	7 (8%)	0,24
Coronaropathie	7 (16%)	5 (13%)	12 (14%)	0,76
Troubles du rythme	12 (27%)	10 (26%)	22 (27%)	0,97
Ensemble des patients	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher (AVC antérieur).

### **3.4.3 Les traitements associés**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Anticoagulants/antiagrégants	13 (29%)	9 (24%)	22 (27%)	0,59
Statines	7 (16%)	10 (26%)	17 (20%)	0,23
Ensemble des patients	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Aucun	32 (71%)	29 (76%)	61 (73%)	0,60
Anti-vitamine K	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	
Asasantine	9 (20%)	7 (18%)	16 (19%)	
Aspirine	0 (0%)	2 (5%)	2 (2%)	
Aspirine + clopidogrel	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	
Clopidogrel	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	
Total	1 (100%)	0 (100%)	1 (1%)	

p : probabilité du test de Fisher.

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Aspirine seule	9 (22%)	7 (19%)	16 (21%)	0,79
Aucun anticoagulant ni anti-agrégant	32 (78%)	29 (81%)	61 (79%)	
Total	41 (100%)	36 (100%)	77 (100%)	

p : probabilité du test de Fisher.

## **3.4.4 Les caractéristiques de l'AVC**

### **3.4.4.1 Le côté de la lésion**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Droit	24 (53%)	20 (53%)	44 (53%)	0,95
Gauche	21 (47%)	18 (47%)	39 (47%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.4.4.2 Le score NIHSS initial**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	45	14 ± 5	15 (12 - 17)	< 0,0001
3-6	38	19 ± 5	18 (16 - 22)	
Total	83	17 ± 5	17 (13 - 20)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.4.3 L'étiologie (classification TOAST)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
I - athéromateuse	7 (16%)	8 (21%)	15 (18%)	0,071
II - cardio-embolique	25 (56%)	16 (42%)	41 (49%)	
III - accident lacunaire	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IV - autre	3 (7%)	0 (0%)	3 (4%)	
Va - multiple	2 (4%)	3 (8%)	5 (6%)	
Vb - bilan négatif	7 (16%)	4 (11%)	11 (13%)	
Vc - bilan incomplet	1 (2%)	7 (18%)	8 (10%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

Comparaison TOAST I vs. II : p = 0,34 (test du Chi-2)

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
II - cardio-embolique	25 (56%)	16 (42%)	41 (49%)	0,22
Autre	20 (44%)	22 (58%)	42 (51%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

### **3.4.4.4 La localisation de l'occlusion**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Portion M1 de l'artère sylvienne				0,031
M1p : proximale	11 (25%)	8 (21%)	19 (23%)	
M1m : moyenne	13 (30%)	5 (13%)	18 (22%)	
M1d : distale	5 (11%)	3 (8%)	8 (10%)	
Sous-total	29 (66%)	16 (42%)	45 (55%)	
Autres localisations				
aM1 : au-delà de M1	4 (9%)	1 (3%)	5 (6%)	
CI : carotide interne	4 (9%)	10 (26%)	14 (17%)	
T : occlusion en T	7 (16%)	11 (29%)	18 (22%)	
Sous-total	15 (34%)	22 (58%)	37 (45%)	
Total	44 (100%)	38 (100%)	82 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.  
probabilité de la comparaison "portion M1 de l'artère sylvienne" vs "autres localisations".

### **3.4.4.5 La zone de pénombre ischémique (mismatch)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	36 (100%)	30 (94%)	66 (97%)	0,13
Non	0 (0%)	2 (6%)	2 (3%)	
Total	36 (100%)	32 (100%)	68 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.4.4.6 La leucoaraiose profonde**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	6 (16%)	10 (31%)	16 (23%)	0,12
Non	32 (84%)	22 (69%)	54 (77%)	
Total	38 (100%)	32 (100%)	70 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.4.4.7 La leucoaraiose périventriculaire**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	8 (21%)	15 (47%)	23 (33%)	0,022
Non	30 (79%)	17 (53%)	47 (67%)	
Total	38 (100%)	32 (100%)	70 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.4.4.8 La leucoaraiose profonde et/ou périventriculaire**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	9 (24%)	16 (50%)	25 (36%)	0,022
Non	29 (76%)	16 (50%)	45 (64%)	
Total	38 (100%)	32 (100%)	70 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.4.4.9 Les microsaignements anciens (microbleeds)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	2 (12%)	2 (11%)	4 (11%)	1,00
Non	15 (88%)	16 (89%)	31 (89%)	
Total	17 (100%)	18 (100%)	35 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.4.5 Les caractéristiques de la thrombolyse**

#### **3.4.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	45	337 ± 64	332 (297 - 365)	0,73
3-6	38	338 ± 72	340 (290 - 367)	
Total	83	337 ± 67	338 (290 - 367)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

#### **3.4.5.2 Le traitement thrombolytique**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Actilyse	38 (84%)	23 (61%)	61 (73%)	0,0004
Urokinase	6 (13%)	2 (5%)	8 (10%)	
Abciximab	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)	
Mécanique	1 (2%)	12 (32%)	13 (16%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

#### **3.4.5.3 La dose d'actilyse (mg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	38	38 ± 17	40 (20 - 50)	0,65
3-6	23	37 ± 19	35 (20 - 50)	
Total	61	38 ± 17	40 (20 - 50)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.5.4 La pression artérielle systolique initiale (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	42	145 ± 24	146 (128 - 156)	0,23
3-6	36	151 ± 25	152 (134 - 172)	
Total	78	148 ± 25	147 (130 - 163)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.5.5 La pression artérielle diastolique initiale (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	42	82 ± 16	84 (84 - 91)	0,17
3-6	36	88 ± 13	86 (86 - 98)	
Total	78	85 ± 15	85 (85 - 97)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.5.6 La glycémie initiale (g/l)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	44	1,19 ± 0,26	1,13 (0,98 - 1,34)	0,051
3-6	37	1,33 ± 0,35	1,29 (1,09 - 1,58)	
Total	81	1,25 ± 0,31	1,16 (1,03 - 1,40)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

## **3.4.6 Le suivi des 24 heures après thrombolyse**

### **3.4.6.1 Le nombre de mesures de pression artérielle**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	21 ± 8	20 (14 - 30)	0,15
3-6	34	24 ± 7	26 (20 - 29)	
Total	74	23 ± 7	24 (15 - 29)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.2 La pression artérielle systolique la plus élevée (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	158 ± 24	161 (139 - 175)	0,040
3-6	34	174 ± 29	172 (148 - 196)	
Total	74	165 ± 28	163 (146 - 180)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.3 La pression artérielle diastolique la plus élevée (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	92 ± 16	91 (80 - 102)	0,30
3-6	34	96 ± 19	97 (81 - 111)	
Total	74	94 ± 18	93 (80 - 105)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.4 La pression artérielle systolique la plus basse (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	103 ± 16	103 (92 - 115)	0,020
3-6	34	114 ± 18	113 (100 - 127)	
Total	74	108 ± 18	110 (93 - 119)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.5 La pression artérielle diastolique la plus basse (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	48 ± 14	49 (35 - 58)	0,89
3-6	34	47 ± 13	49 (40 - 54)	
Total	74	47 ± 13	49 (35 - 57)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.6 La pression artérielle systolique moyenne (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	130 ± 20	129 (115 - 145)	0,007
3-6	34	144 ± 20	146 (125 - 161)	
Total	74	136 ± 21	135 (119 - 153)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.7 La pression artérielle diastolique moyenne (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	69 ± 13	68 (60 - 75)	0,87
3-6	34	68 ± 11	69 (58 - 75)	
Total	74	68 ± 12	69 (60 - 75)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.8 La pression artérielle systolique médiane (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	129 ± 20	128 (114 - 145)	0,006
3-6	34	143 ± 20	143 (125 - 158)	
Total	74	136 ± 21	135 (117 - 153)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.6.9 La pression artérielle diastolique médiane (mmHg)**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	40	68 ± 13	67 (62 - 76)	0,55
3-6	34	66 ± 10	67 (58 - 74)	
Total	74	67 ± 12	67 (59 - 75)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

## **3.4.7 Les résultats de la thrombolyse**

### **3.4.7.1 Le score NIHSS à 24-36h**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	41	8 ± 6	7 (4 - 9)	< 0,0001
3-6	31	17 ± 6	18 (13 - 22)	
Total	72	12 ± 7	9 (6 - 18)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36h**

mRS 90	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
0-2	41	7 ± 5	7 (4 - 11)	< 0,0001
3-6	31	2 ± 4	1 (0 - 3)	
Total	72	5 ± 6	4 (0 - 9)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.4.7.3 Réduction du score NIHSS de 4 points ou plus**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	32 (78%)	6 (19%)	38 (53%)	< 0,0001
Non	9 (22%)	25 (81%)	34 (47%)	
Total	41 (100%)	31 (100%)	72 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Chi-2.

### **3.4.7.4 Saignement parenchymateux massif (PH2) précoce (24-36 heures)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	2 (4%)	8 (21%)	10 (12%)	0,038
Non	43 (96%)	30 (79%)	73 (88%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.4.7.5 Saignement parenchymateux massif (PH2) tardif (au-delà de 24-36 heures)**

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Oui	2 (4%)	8 (21%)	10 (12%)	0,038
Non	43 (96%)	30 (79%)	73 (88%)	
Total	45 (100%)	38 (100%)	83 (100%)	

mRS 90 : score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

## **3.4.8 Régressions logistiques multivariées**

Réponse : mRS 3-6 à 90 jours

$R^2 = 0,47$ . Le modèle explique 50% de la variance observée.

ASC = 84%. Le pouvoir discriminant du modèle est de 84% (16% de probabilité de prédire de manière erronée le mRS à 90 jours).

Facteur	Evénements / patients	Interprétation	OR (IC95%p)	p
NIHSS H0 > 12	31/72	oui vs non	5,4 (1,1 - 27,0)	0,040
Réduction du NIHSS à H24 < 4 points		oui vs non	16,3 (4,8 - 55,5)	< 0,0001

OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

## **3.5 Résultats de la thrombolyse intra-artérielle en fonction du saignement massif précoce (PH2)**

### **3.5.1 Les caractéristiques démographiques**

#### **3.5.1.1 Le sexe**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Masculin	5 (50%)	30 (41%)	35 (42%)	0,74
Féminin	5 (50%)	43 (59%)	48 (58%)	
Total	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

### **3.5.1.2 L'âge (années)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	66 ± 20	75 (62 - 78)	0,11
Non	73	60 ± 16	65 (46 - 72)	
Total	83	61 ± 17	65 (48 - 74)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.2 Les facteurs de risques et pathologies associées**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Tabagisme	2 (20%)	25 (34%)	27 (33%)	0,49
Diabète	1 (10%)	6 (8%)	7 (8%)	1,00
HTA	6 (60%)	32 (44%)	38 (46%)	0,50
Dyslipidémie	4 (40%)	34 (47%)	38 (46%)	0,74
AVC antérieur	2 (20%)	5 (7%)	7 (8%)	0,20
Coronaropathie	1 (10%)	11 (15%)	12 (14%)	0,56
Troubles du rythme	3 (30%)	19 (26%)	22 (27%)	0,72
Ensemble des patients	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

### **3.5.3 Les traitements associés**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Anticoagulants/antiagrégants	4 (40%)	18 (25%)	22 (27%)	0,92
Statines	3 (30%)	14 (19%)	17 (20%)	0,42
Ensemble des patients	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Aucun	55 (75%)	6 (60%)	61 (73%)	0,60
Anti-vitamine K	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Asasantine	12 (16%)	4 (40%)	16 (19%)	
Aspirine	2 (3%)	0 (0%)	2 (2%)	
Aspirine + clopidogrel	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Clopidogrel	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Total	1 (100%)	0 (100%)	1 (1%)	

p : probabilité du test de Fisher.

mRS 90 :	0-2	3-6	Total	p
Aspirine seule	12 (18%)	4 (40%)	16 (21%)	0,20
Aucun anticoagulant ni anti-agrégant	55 (82%)	6 (60%)	61 (79%)	
Total	67 (100%)	10 (100%)	77 (100%)	

p : probabilité du test de Fisher.

## **3.5.4 Les caractéristiques de l'AVC**

### **3.5.4.1 Le côté de la lésion**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Droit	7 (70%)	37 (51%)	44 (53%)	0,32
Gauche	3 (30%)	36 (49%)	39 (47%)	
Total	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.5.4.2 Le score NIHSS initial**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	18 ± 5	18 (16 - 21)	0,26
Non	73	16 ± 5	16 (13 - 19)	
Total	83	17 ± 5	17 (13 - 20)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.4.3 L'étiologie (classification TOAST)**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Etiologie				
I - athéromateuse	1 (10%)	14 (19%)	15 (18%)	0,39
II - cardio-embolique	5 (50%)	36 (49%)	41 (49%)	
III - accident lacunaire	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IV - autre	0 (0%)	3 (4%)	3 (4%)	
Va - multiple	0 (0%)	5 (7%)	5 (6%)	
Vb - bilan négatif	1 (10%)	10 (14%)	11 (13%)	
Vc - bilan incomplet	3 (30%)	5 (7%)	8 (10%)	
Total	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.5.4.4 La localisation de l'occlusion**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Portion M1 de l'artère sylvienne				0,50
M1p : proximale	1 (10%)	18 (25%)	19 (23%)	
M1m : moyenne	5 (50%)	13 (18%)	18 (22%)	
M1d : distale	1 (10%)	7 (10%)	8 (10%)	
Sous-total	7 (70%)	38 (53%)	45 (55%)	
Autres localisations				
aM1 : au-delà de M1	0 (0%)	5 (7%)	5 (6%)	
CI : carotide interne	2 (20%)	12 (17%)	14 (17%)	
T : occlusion en T	1 (10%)	17 (24%)	18 (22%)	
Sous-total	3 (30%)	34 (47%)	37 (45%)	
Total	10 (100%)	72 (100%)	82 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher. probabilité de la comparaison "portion M1 de l'artère sylvienne" vs "autres localisations".

### **3.5.4.5 La zone de pénombre ischémique (mismatch)**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Mismatch				
Oui	9 (100%)	57 (97%)	66 (97%)	0,32
Non	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	
Total	9 (100%)	59 (100%)	68 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

### **3.5.4.6 La leucoaraïose profonde**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Leucoaraïose profonde				
Oui	1 (11%)	15 (25%)	16 (23%)	0,67
Non	8 (89%)	46 (75%)	54 (77%)	
Total	9 (100%)	61 (100%)	70 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

### **3.5.4.7 La leucoaraïose périventriculaire**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Oui	3 (33%)	20 (33%)	23 (33%)	1,00
Non	6 (67%)	41 (67%)	47 (67%)	
Total	9 (100%)	61 (100%)	70 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

### **3.5.4.8 Les microsaignements anciens (microbleeds)**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Oui	0 (0%)	4 (13%)	4 (11%)	1,00
Non	3 (100%)	28 (88%)	31 (89%)	
Total	3 (100%)	32 (100%)	35 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

### **3.5.5 Les caractéristiques de la thrombolyse**

#### **3.5.5.1 Le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	373 ± 57	355 (345 - 367)	0,055
Non	73	333 ± 68	331 (289 - 363)	
Total	83	337 ± 67	338 (290 - 367)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

#### **3.5.5.2 Le traitement thrombolytique**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Traitement				0,67
Actilyse	9 (90%)	52 (71%)	61 (73%)	
Urokinase	0 (0%)	8 (11%)	8 (10%)	
Abciximab	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	
Mécanique	1 (10%)	12 (16%)	13 (16%)	
Total	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test de Fisher.

#### **3.5.5.3 La dose d'actilyse (mg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	9	43 ± 20	40 (30 - 50)	0,45
Non	52	37 ± 17	39 (20 - 50)	
Total	61	38 ± 17	40 (20 - 50)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.5.4 La pression artérielle systolique initiale (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	144 ± 27	138 (131 - 165)	0,75
Non	68	148 ± 24	147 (130 - 163)	
Total	78	148 ± 25	147 (130 - 163)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.5.5 La pression artérielle diastolique initiale (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	86 ± 16	84 (71 - 100)	0,88
Non	68	85 ± 15	85 (76 - 93)	
Total	78	85 ± 15	85 (75 - 97)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.5.6 La glycémie initiale (g/l)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	1,42 ± 0,45	1,27 (1,13 - 1,58)	0,17
Non	71	1,23 ± 0,28	1,16 (1,00 - 1,40)	
Total	81	1,25 ± 0,31	1,16 (1,03 - 1,40)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

## **3.5.6 Le suivi des 24 heures après thrombolyse**

### **3.5.6.1 Le nombre de mesures de pression artérielle**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	25 ± 8	27 (17 - 32)	0,30
Non	64	22 ± 7	24 (15 - 29)	
Total	74	23 ± 7	24 (15 - 29)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.2 La pression artérielle systolique la plus élevée (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	184 ± 36	170 (158 - 202)	0,12
Non	64	163 ± 25	162 (142 - 179)	
Total	74	165 ± 28	163 (146 - 180)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.3 La pression artérielle diastolique la plus élevée (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	100 ± 21	103 (79 - 120)	0,34
Non	64	93 ± 17	92 (81 - 103)	
Total	74	94 ± 18	93 (80 - 105)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.4 La pression artérielle systolique la plus basse (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	107 ± 15	103 (96 - 111)	0,84
Non	64	108 ± 19	111 (93 - 120)	
Total	74	108 ± 18	110 (93 - 119)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.5 La pression artérielle diastolique la plus basse (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	49 ± 14	49 (45 - 61)	0,68
Non	64	47 ± 13	49 (35 - 56)	
Total	74	47 ± 13	49 (35 - 57)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.6 La pression artérielle systolique moyenne (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	146 ± 18	142 (134 - 154)	0,14
Non	64	135 ± 21	135 (117 - 152)	
Total	74	136 ± 21	135 (119 - 153)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.7 La pression artérielle diastolique moyenne (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	69 ± 10	66 (64 - 77)	0,73
Non	64	68 ± 12	69 (60 - 75)	
Total	74	68 ± 12	69 (60 - 75)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.6.8 La pression artérielle systolique médiane (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	143 ± 19	138 (130 - 154)	0,24
Non	64	135 ± 21	135 (116 - 153)	
Total	74	136 ± 21	135 (117 - 153)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney

### **3.5.6.9 La pression artérielle diastolique médiane (mmHg)**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	10	68 ± 9	65 (64 - 73)	0,99
Non	64	67 ± 12	68 (59 - 75)	
Total	74	67 ± 12	67 (59 - 75)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

## **3.5.7 Résultats de la thrombolyse IA**

### **3.5.7.1 Le score NIHSS à 24-36h**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	7	15 ± 7	18 (7 - 22)	0,20
Non	65	11 ± 7	9 (5 - 18)	
Total	72	12 ± 7	9 (6 - 18)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.7.2 Réduction du score NIHSS à 24-36h**

Saignement	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
Oui	7	2 ± 3	0 (0 - 6)	0,14
Non	65	5 ± 6	4 (1 - 10)	
Total	72	5 ± 6	4 (0 - 9)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney.

### **3.5.7.3 Réduction du score NIHSS de 4 points ou plus**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
Réduction > 4 points				
Oui	3 (43%)	35 (54%)	38 (53%)	0,70
Non	4 (57%)	30 (46%)	34 (47%)	
Total	7 (100%)	65 (100%)	72 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher.

### **3.5.7.4 Le score de Rankin modifié à J90**

Saignement massif à H36	Oui	Non	Total	p
mRS J90				
0	0 (0%)	12 (16%)	12 (14%)	0,17
1	1 (10%)	18 (25%)	19 (23%)	
2	1 (10%)	13 (18%)	14 (17%)	
3	2 (20%)	11 (15%)	13 (16%)	
4	2 (20%)	10 (14%)	12 (14%)	
5	0 (0%)	2 (3%)	2 (2%)	
6	4 (40%)	7 (10%)	11 (13%)	
Total	10 (100%)	73 (100%)	83 (100%)	

Saignement massif à H36 score de Rankin modifié, p = probabilité du test du Fisher, NA = non applicable.

## **3.6 Occlusion dans la portion M1 de l'artère sylvienne - comparaisons des résultats des thrombolyse intraveineuses et intra-artérielles**

### **3.6.1 Localisation de l'occlusion sur l'artère sylvienne**

Localisation	TIV	TIA	Total	p
M1 distale	12 (24%)	8 (18%)	20 (21%)	0,72
M1 moyenne	20 (40%)	18 (40%)	38 (40%)	
M1 proximale	18 (36%)	19 (42%)	37 (39%)	
Total	50 (100%)	45 (100%)	95 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2

### **3.6.2 Le score NIHSS initial**

Thrombolyse	n	m ± DS	médiane (IIQ)	p
intraveineuse	50	15,0 ± 5,6	16,0 (11,0 - 19,0)	0,59
intra-artérielle	45	14,7 ± 4,7	15,0 (12,0 - 18,0)	
Total	95	14,9 ± 5,2	15,0 (11,0 - 18,0)	

n = effectif, m = moyenne, DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, p = probabilité du test de Mann-Whitney

### **3.6.3 Les caractéristiques initiales**

#### **3.6.3.1 Les caractéristiques démographiques et facteurs de risque vasculaires**

	TIV (n = 50)	TIA (n = 45)	p
Age (ans)	67 ± 13 (41 - 86)	60 ± 17 (19 - 82)	0,057
Hommes	28 (56)	19 (42)	0,18
Antécédents :			
hypertension	28 (56)	21 (47)	0,36
diabète	7 (14)	3 (7)	0,32
dyslipidémie	21 (42)	21 (47)	0,65
tabagisme	23 (46)	13 (29)	0,086
troubles du rythme	10 (20)	10 (22)	0,79
coronaropathie	9 (18)	8 (18)	0,98
AVC	3 (6)	2 (4)	1,00

moyenne ± déviation standard (extrêmes) ou nombre (pourcentage). p du test du Chi-2 ou de Fisher le cas échéant

#### **3.6.3.2 Gravité, étiologie, et temps écoulé entre l'AVC et la fin de la thrombolyse**

	TIV (n = 50)	TIA (n = 45)	p
NIHSS initial moyen	15,0 ± 5,6	14,7 ± 4,7	0,59
Etiologie :			
athéromateuse	7 (14)	6 (13)	0,71
cardio-embolique	26 (52)	27 (60)	
autre	1 (2)	1 (2)	
multiple	5 (10)	2 (4)	
bilan négatif	10 (20)	6 (13)	
bilan incomplet	1 (2)	3 (7)	
Fin de thrombolyse			
en heures	3,8 ± 0,5	5,7 ± 1,1	< 0.0001
	231 ± 32	341 ± 67	

moyenne ± déviation standard ou nombre (pourcentage). p du test du Chi-2 ou de Fisher le cas échéant

## **3.6.4 Score de Rankin modifié à J90**

### **3.6.4.1 Selon le mode de thrombolyse**

	Score de Rankin modifié à J90		Total	p
	3-6	0-2		
Thrombolyse intraveineuse	21 (57%)	29 (50%)	50 (53%)	0,52
intra-artérielle	16 (43%)	29 (50%)	45 (47%)	
Total	37 (100%)	58 (100%)	95 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2.

Risque d'observer un score 3-6 après TIV : odds ratio (IC95%) = 1,31 (0,57 - 3,01), p = 0,52.

### **3.6.4.2 Selon la localisation et le mode de thrombolyse**

Localisation	Intervention	Score de Rankin modifié à J90		Total	p
		3-6	0-2		
M1 distale	intraveineuse	5 (63%)	7 (58%)	12 (60%)	1,00
	intra-artérielle	3 (38%)	5 (42%)	8 (40%)	
	Total	8 (100%)	12 (100%)	20 (100%)	
M1 moyenne	intraveineuse	9 (64%)	11 (46%)	20 (53%)	0,27
	intra-artérielle	5 (36%)	13 (54%)	18 (47%)	
	Total	14 (100%)	24 (100%)	38 (100%)	
M1 proximale	intraveineuse	7 (47%)	11 (50%)	18 (49%)	0,84
	intra-artérielle	8 (53%)	11 (50%)	19 (51%)	
	Total	15 (100%)	22 (100%)	37 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher.

Risque d'observer un score 3-6 après TIV ajusté à la localisation : odds ratio (IC95%) = 1,31 (0,57 - 3,01)

Test de Mantel-Haenszel : p = 0,52. Il n'y a pas de différence de réponse à J90 selon le mode de thrombolyse.

Test d'homogénéité des odds ratios de Breslow-Day : p = 0,64. Les odds ratios à l'intérieur de chaque strate (mode de thrombolyse x localisation) sont homogènes.

### **3.6.5 Comparaison du mode de thrombolyse ajustée au temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse**

Temps écoulé dans le groupe TIV : début de l'intervention + 60 minutes

Réponse : mRS 3-6 à 90 jours

R<sup>2</sup> = 0,01. Le modèle global n'est pas significatif (p = 0,94).

ASC = 54%. Le pouvoir discriminant du modèle est de 54%.

Facteur	Evénements / patients	Interprétation	OR (IC95%p)	p
Mode de thrombolyse	37/95	IV vs IA	1.65 (0.47 - 5.78)	0.43
Localisation M1p		vs M1d	1.07 (0.35 - 3.26)	0.91
Localisation M1m		vs M1d	0.92 (0.30 - 2.81)	0.88
Temps écoulé		par heure supplémentaire	1.13 (0.69 - 1.86)	0.63

OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%.

### **3.6.6 Saignement parenchymateux massif (PH2) précoce (24-36 heures)**

#### **3.6.6.1 Selon le mode de thrombolyse**

Thrombolyse	Saignement massif précoce		Total	p
	oui	non		
intraveineuse	0 (0%)	50 (57%)	50 (53%)	0,004
intra-artérielle	7 (100%)	38 (43%)	45 (47%)	
Total	7 (100%)	88 (100%)	95 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2.

Risque d'observer un saignement massif après TIA : odds ratio (IC95%) = 19,7 (1,1 - 357,1),  
p = 0,004.

NB : L'ajustement au temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la fin de la thrombolyse ne peut être effectué en l'absence de saignement dans le groupe TIV.

### **3.6.6.2 Selon la localisation et le mode de thrombolyse**

Localisation	Intervention	Saignement massif précoce		Total	p
		oui	non		
M1 distale	intraveineuse	0 (0%)	12 (63%)	12 (60%)	0,40
	intra-artérielle	1 (100%)	7 (37%)	8 (40%)	
	Total	1 (100%)	19 (100%)	20 (100%)	
M1 moyenne	intraveineuse	0 (0%)	20 (61%)	20 (53%)	0,017
	intra-artérielle	5 (100%)	13 (39%)	18 (47%)	
	Total	5 (100%)	33 (100%)	38 (100%)	
M1 proximale	intraveineuse	0 (0%)	18 (50%)	18 (49%)	1,00
	intra-artérielle	1 (100%)	18 (50%)	19 (51%)	
	Total	1 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	

p : probabilité du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher.

Risque d'observer un saignement massif après TIA ajusté à la localisation

n : odds ratio (IC95%) = 6,7 (1,1 - 42,2)

Test de Mantel-Haenszel : p = 0,003. Le risque de saignement est significativement accru après TIA.

Test d'homogénéité des odds ratios de Breslow-Day : p = non estimable (présence de cellules vides).

# **4- DISCUSSION**

Nous aborderons dans un premier temps les effets respectifs des paramètres cliniques et paracliniques sur le pronostic et le risque de saignement. Puis, nous confronterons nos résultats à ceux d'autres séries nationales et à ceux de SITS-MOST. Enfin, en nous focalisant sur les AVC compliquant une occlusion de la portion M1 de la sylvienne, nous essayerons de dresser une comparaison entre les deux procédures.

## **4.1 Impact des différents paramètres cliniques et paracliniques sur le pronostic à trois mois et le risque de saignement**

### **4.1.1 Le sexe**

Nos résultats, qu'il s'agisse des thrombolyses intraveineuses ou intra-artérielles, montrent que le sexe n'aurait pas d'influence sur le pronostic. Kent et al. ont abouti à la même conclusion en combinant les données des études NINDS, ATLANTIS, et ECASS II (40). L'ensemble représentait 2178 patients traités soit par rt-PA, soit par placebo. Les femmes étaient un peu plus âgées, avaient plus fréquemment un antécédent d'hypertension artérielle, et une pression artérielle de départ plus élevée mais elles étaient par contre traitées en moyenne vingt cinq minutes plus tôt. Il n'y avait pas de différence notable concernant la sévérité de l'AVC ni en

ce qui concerne le degré d'extension des signes précoces d'ischémie (score ASPECTS). En définissant un bon pronostic comme un score mRS au maximum de 1 à trois mois, ils n'ont pas observé de différence entre les hommes et les femmes. Toutefois, ils soulignent que la réponse au traitement était meilleure chez les femmes. En effet, sous placebo, le pronostic était pire chez les femmes. Plusieurs hypothèses ont été avancées, avec par exemple des valeurs plus élevées de certains inhibiteurs de l'activateur du plasminogène chez les femmes à la phase aiguë d'un AVC.

Saposnik et al. ont cherché à identifier les facteurs pronostiques d'une amélioration neurologique majeure (définie par un score NIHSS à 0 ou 1 à 24 heures ou par une réduction d'au moins 8 points par rapport au score de départ). A partir de leur étude portant sur un peu plus de 200 patients, traités par voie intraveineuse d'après les recommandations NINDS, ils ont trouvé, en analyse multivariée, trois facteurs ; une glycémie à l'admission inférieure à 8 mmol/l, l'absence d'AVC constitué sur le scanner de contrôle et le sexe féminin (41).

### **4.1.2    L'âge**

Les grandes études randomisées n'ont pas inclus, hormis la seconde partie de NINDS, les patients dont l'âge dépasse la septième décennie. Ainsi, une revue de la littérature publiée récemment par la Cochrane rapportait le chiffre de 0.5% de patients âgés de plus de 80 ans (42). Pourtant l'incidence des AVC et la morbi-mortalité engendrée augmentent avec l'âge. Il apparaît donc crucial de préciser l'impact des thrombolyse chez ces patients.

Les résultats des thrombolyse intraveineuses de notre série ne montrent pas de différence pronostique en fonction de l'âge, y compris en dichotomisant les moins et les plus de 80 ans. Cette observation pourrait de ce fait encourager la pratique de la fibrinolyse dans la population âgée. Actuellement, faute de preuve sur l'efficacité mais aussi sur l'innocuité du rt-PA au-delà de 80 ans, il n'y a pas d'AMM après cet âge.

En effet, les patients âgés ont souvent été exclus des protocoles d'études en raison de la crainte d'une augmentation du risque de saignement. Longstreth Jr et al. ont précisé ce risque à partir des données issues de NINDS. Vingt cinq patients de plus de 80 ans ont été traités par rt-PA. La survenue d'une hémorragie intracrânienne symptomatique était presque trois fois supérieure pour les patients de plus de 80 ans, mais cette constatation doit être interprétée avec circonspection compte tenu du faible effectif de patients (43). Larrue et al. en reprenant les résultats issus de l'étude ECASS II ont montré un risque augmenté d'hémorragies parenchymateuses dans la population âgée (44).

A l'inverse, l'équipe du Professeur Amarenco à l'hôpital Bichat, à partir d'une série de 129 patients dont 17% d'octogénaires ne retrouve pas d'augmentation significative du risque de transformation hémorragique symptomatique chez les patients de plus de 80 ans (45). Sylaja et al. aboutissent à la même conclusion. Leur étude a porté sur les patients de la cohorte « Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study », dans laquelle 1135 patients ont été traités par altéplase dans un délai de trois heures, selon les modalités de NINDS. Près d'un quart des patients avaient plus de 80 ans. Alors que les patients les plus âgés avaient un score NIHSS initial plus élevé, ils ont observé un taux similaire d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques (46). Pundik et al. ont montré, à partir d'une série de 488 patients, que le taux de transformations hémorragiques symptomatiques n'était pas plus élevé au-delà de 80 ans, après ajustement sur le mode d'administration, le score NIHSS initial, la pression artérielle moyenne et la glycémie (47). Récemment, Mateen et al. n'ont pas retrouvé de risque augmenté y compris chez les 28 nonagénaires que comportait leur série. Alors qu'il s'agissait d'AVC sévères, avec un score NIHSS à l'admission supérieur à 15 pour plus de 50% des patients âgés de plus de 80 ans, les taux d'hémorragies cérébrales symptomatiques étaient comparables avec les résultats des grandes études randomisées (7% pour les nonagénaires et 4% pour les octogénaires) (48). Toutefois, même si ces publications récentes montrent une absence de risque de saignement significativement augmenté, elles ne justifient pas forcément

l'emploi de rt-PA chez ces patients. En effet, qu'en est-il de l'efficacité de la thrombolyse dans cette population ?

Les mêmes travaux qui révèlent des résultats rassurants vis-à-vis du risque de saignement montrent dans le même temps un taux de mauvais pronostic plus élevé (45) ou un taux de pronostic favorable à trois mois plus faible et un pourcentage de décès plus élevé dans le groupe de patients les plus âgés (46). Néanmoins, comme l'histoire naturelle d'un patient victime d'AVC s'associe souvent à un pronostic défavorable, ces résultats n'encouragent donc pas à exclure systématiquement les patients âgés de plus de 80 ans.

Quant aux résultats des thrombolyse intra-artérielles, il existe une association entre âge et pronostic à trois mois en faveur des patients les plus jeunes. Toutefois, cette observation est à interpréter avec prudence compte tenu du faible nombre de patients âgés. En effet, seulement deux patients avaient plus de 80 ans dans notre étude. Avec la même réserve, il ne semble pas y avoir non plus d'influence de l'âge sur le risque de transformation hémorragique massive. Les données de la littérature sont, à ce sujet, encore plus limitées que pour les thrombolyse intraveineuses.

### **4.1.3    La prise antérieure d'un (de) traitement(s) antiagrégant(s) ou d'un anticoagulant**

Nos résultats ne montrent pas d'augmentation significative du risque de saignement massif chez les patients traités avant thrombolyse intra-artérielle par un (des) traitement(s) antiagrégant(s) ou par un anticoagulant.

La revue de la littérature apporte des réponses contradictoires en fonction des études. Par exemple, Larrue et al. ont repris les données de l'étude ECASS II et retrouvent une augmentation de l'incidence des hémorragies parenchymateuses et des hémorragies symptomatiques chez les patients traités par rt-PA et prenant au préalable de l'aspirine, alors qu'il n'y avait pas de risque surajouté dans NINDS et ECASS (44).

Il existe plusieurs définitions des transformations hémorragiques symptomatiques. Ainsi, d'après la définition NINDS, il s'agit de n'importe quel type d'hémorragie sur l'imagerie de contrôle associée à toute détérioration neurologique. Dans l'étude ECASS II, elle associe une hémorragie documentée par l'imagerie à une détérioration neurologique avec une élévation d'au moins quatre points du score NIHSS par rapport à la valeur de départ, ou par rapport à la plus petite valeur enregistrée dans les 7 premiers jours, ou correspond à tout saignement qui a conduit au décès. Les critères de SITS- MOST sont plus précis : il s'agit d'une hémorragie parenchymateuse de type PH2 sur le scanner de 22-36 heures associée à une augmentation d'au moins quatre points du score NIHSS par rapport à celui de départ ou par rapport au score le plus bas relevé dans les 24 premières heures.

Toutes ces définitions compliquent l'interprétation du risque de saignement symptomatique ainsi que les comparaisons entre les études :

Les travaux de Diedler et al. ont porté sur les 11 865 patients du registre SITS-ISTR traités par rt-PA dans un délai de trois heures par voie intraveineuse entre décembre 2002 et novembre 2007 (49). L'augmentation du risque de saignement symptomatique n'était pas vérifiée avec toutes les définitions. Quant à l'association aspirine-clopidogrel, elle majorait le risque de saignement d'après les définitions NINDS et ECASS II mais la différence n'était plus significative avec les critères de SITS-MOST. Toutefois, quelle que soit la définition considérée, d'autres publications suggèrent un risque accru de saignements symptomatiques avec cette association d'anti-agrégants, comme celle de Cucchiara et al., qui reprend les

résultats des études SAINT I et SAINT II, où 20% des patients traités par aspirine et clopidogrel ont présenté une hémorragie symptomatique (50).

Nous remarquons, d'après les résultats de notre série de thrombolyse intraveineuses, que la prise d'antiagrégant/anticoagulant y compris d'aspirine seule est associée à un moins bon pronostic à trois mois. Cette observation se confirme lorsque nous considérons les analyses multivariées.

Bravo et al. ont étudié 605 patients traités par thrombolyse intraveineuse dans un délai de trois heures, dont 23% étaient traités au préalable par un antiplaquettaire, en majorité sous aspirine seule. Les auteurs soulignent qu'il y a eu moins d'infarctus hémorragiques de type I (HI I) dans le groupe de patients sous antiplaquettaire. Or, ils rappellent que des études antérieures ont montré que les HI I étaient le témoin d'une recanalisation précoce et qu'ils étaient ainsi associés à un meilleur pronostic. Les auteurs expliquent également que l'aspirine pourrait inhiber le rt-PA et générer ainsi un plus faible taux de recanalisation (51). En considérant cette hypothèse, nous avons déterminé le taux d'HI I en fonction de la prise ou non d'antiplaquettaire(s). Nous observons une proportion supérieure d'HI I chez les patients sans antiplaquettaire dans notre série d'intra-artérielles (18% versus 10%) mais cette hypothèse physiopathologique ne se vérifie plus pour les thrombolyse intraveineuses où la proportion d'HI I est supérieure chez les patients sous antiplaquettaire(s) (9,37% versus 5,88%).

L'hypothèse selon laquelle les antiagrégants pourraient inhiber le thrombolytique est contradictoire avec les résultats de l'étude publiée récemment par Uyttenboogaart et al. qui montrent qu'en dépit d'une augmentation de l'incidence des transformations hémorragiques symptomatiques, le bénéfice net du rt-PA en intraveineux était plus grand chez les patients traités au préalable par anti-plaquettaire (52).

#### **4.1.4    La prise antérieure d'une statine**

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la prise de statine et le pronostic à trois mois pour nos deux séries. Nos résultats sont, sur ce point, en accord avec ceux de l'étude conduite par Meier et al. qui a porté sur plus de 300 patients traités par thrombolyse intra-artérielle (53).

Contrairement à ce que les auteurs sus-cités ont pu observer, la prise de statines ne semble pas augmenter le risque de saignement grave dans notre série de thrombolyse intra-artérielles. Meier et al. expliquent que l'augmentation du risque de saignement serait liée à une potentialisation de l'activité du rt-PA et une diminution de l'activité des inhibiteurs des activateurs du plasminogène de type I par les statines. Il n'ont pas retrouvé de corrélation entre le taux de LDL ou de HDL cholestérol et le risque de saignement secondaire. Certes, notre étude présente plusieurs limites sur ce sujet dont la restriction aux saignements massifs et un effectif faible de patients. Toutefois, des réserves peuvent également être émises quant à l'interprétation des résultats de l'étude de Meier et al. En effet, leur étude n'est pas randomisée, et son modèle d'analyse multivariée ne tient pas compte de facteurs pouvant potentiellement influencer le risque hémorragique tels que la pression artérielle, la glycémie, et les signes d'ischémie précoces sur l'imagerie. Cependant, malgré ces biais de sélection, d'autres publications ont aussi révélé une élévation du risque de saignement indépendamment d'un traitement thrombolytique avec les statines. Il s'agit par exemple de l'étude SPARCL dont l'objectif primaire était d'évaluer l'intérêt d'employer de fortes doses d'atorvastatine en prévention secondaire après un AVC (54).

### **4.1.5    Le score NIHSS initial**

De façon non surprenante, nous observons quelle que soit la procédure, que le score NIHSS initial est un facteur prédictif indépendant du pronostic. Nos collègues Niçois retrouvaient eux aussi, dans leur série de thrombolyse intraveineuses, qu'un score NIHSS supérieur à 12 est prédictif d'un pronostic défavorable à trois mois (34). Dernièrement, Sanak et al. à partir d'une étude portant sur 125 patients victimes d'un AVC hémisphérique traités par thrombolyse dans un délai de trois heures, ont montré qu'un score NIHSS inférieur ou égal à 13 était associé à un bon pronostic.

### **4.1.6    Le score NIHSS à 24-36 heures**

La non amélioration du score NIHSS d'au moins quatre points à 24-36 heures heures constitue un facteur prédictif de mauvais pronostic. Cela se vérifie en analyse multivariée pour les thrombolyse intraveineuses et intra-artérielles. Dans la série de Nice (34), il s'agit même du meilleur paramètre clinique prédictif d'un mauvais pronostic à trois mois.

### **4.1.7    L'étiologie de l'AVC**

L'étiologie de l'AVC ne semble pas avoir de répercussion sur le pronostic à trois mois. Les tendances sont même différentes entre nos séries. Les accidents d'origine cardio-emboliques génèreraient plutôt de meilleurs résultats que les AVC compliquant une athéromatose dans l'étude des thrombolyse intra-artérielles, ce qu'observent de façon significative nos collègues Toulonnais dans leur série de thrombolyse intraveineuses (33). Par contre, nous observons le contraire pour les thrombolyse intraveineuses.

### **4.1.8    La zone de pénombre ischémique**

Nous constatons qu'il existait une zone de pénombre ischémique chez la plupart de nos patients, qu'ils aient été traités en intraveineux ou en intra-artériel. Cela explique sûrement que nous ne retrouvions pas d'association entre la présence d'un mismatch et le pronostic à trois mois, par manque de puissance (du au faible effectif de patients sans mismatch). Pourtant, l'existence d'une zone de pénombre augmente la probabilité du succès de la thrombolyse et l'obtention d'un bon pronostic (26).

### **4.1.9    La leucoaraïose**

Concernant la leucoaraïose, son caractère prononcé n'engendre pas dans notre série de thrombolyses intra-artérielles de majoration du risque d'accident hémorragique. Nous pouvons là encore supposer un manque de puissance de notre étude car la plupart des travaux récents retrouvent une association (56) – (57) – (58).

Toutefois, les conclusions divergent quant à la topographie de la leucoaraïose impliquée dans l'augmentation du risque hémorragique. En effet, Neumann-Haefelin et al. montrent qu'il s'agit de la leucoaraïose profonde, qui, lorsqu'elle est marquée augmente le risque de saignement (56), alors que Fiehler et al. retrouvent une augmentation du risque d'hématomes parenchymateux de type II (classification ECASS) pour des grades 2 et 3 de leucoaraïose périventriculaire (classification Fazekas) (59).

Nous pouvons par contre remarquer dans la série intraveineuse que la leucoaraïose périventriculaire modérée à sévère tend à être corrélée à un mauvais pronostic, et que l'association devient significative pour la série intra-artérielle. Ariës et al. ont évalué de façon rétrospective 400 patients, traités par thrombolyse intraveineuse jusqu'à 4h30 après les

premiers symptômes. Près de 25% des patients de leur série présentaient une leucoaraïose : l'échelle qu'ils ont employée afin de la coter (Van Swieten Scale – VSS) ne leur a pas permis de dichotomiser la forme périventriculaire de la forme profonde. Toutefois, ils notent également une association entre leucoaraïose et un pronostic défavorable à trois mois (58).

### **4.1.10 Les microbleeds**

Notre étude portant sur les thrombolyse intra-artérielles ne montre pas de risque surajouté de saignement massif chez des patients ayant un (des) microbleeds. Nous pouvons émettre plusieurs réserves quant à l'interprétation de ce résultat. En effet, notre série comporte un faible effectif de patients et seulement 4,8% de patients avec microbleeds, alors que la proportion varie en général de 12 à 18% suivant les études. D'autre part, il convient de souligner que ce critère n'a pu être évalué qu'environ une fois sur deux (pas de séquence T2\*, séquence en écho de gradient ininterprétable, réalisation d'un scanner et non d'une IRM). Cependant, même si notre étude pourrait manquer de puissance, ce résultat ne va pas à l'encontre des conclusions des principaux articles traitant de ce sujet. Dans l'étude menée par Kakuda et al. qui comptait 70 patients dont 15,7% avaient au moins un microbleeds, aucune hémorragie symptomatique ne s'est produite dans le groupe de patients avec microbleeds. Trois saignements asymptomatiques se sont produits dans ce groupe, à distance des microbleeds (60). De même, Derex et al. n'ont pas noté d'augmentation du risque de saignement. Leur cohorte était certes réduite à 44 patients traités par rt-PA en intraveineux, dans laquelle 18% étaient porteurs de microbleeds (61). L'étude à plus grande échelle qui a conforté ces résultats est BRASIL avec 570 patients inclus, traités par altéplase en intraveineux dans un délai de six heures. 86 patients avaient un (des) microbleeds soit environ 15%. L'objectif principal était de comparer le taux d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques entre patients porteurs et ceux dépourvus de microbleeds (définition SITS-

MOST). Même si nous ne pouvons pas écarter formellement une augmentation minimale du risque de saignement en présence de microbleeds, la différence n'est pas significative (62). Il convient toutefois, compte tenu des faibles effectifs de patients avec plusieurs microbleeds dans ces études, d'interpréter avec prudence ce résultat vis-à-vis des patients avec de nombreux microbleeds. Kim et al. ont ainsi voulu préciser le risque en cas de multiplicité des microbleeds. Leur série comportait 65 patients, des déficits correspondants à de petits foyers de saignement ancien ont été décelés chez 25 d'entre eux : 12 avaient au maximum 2 microbleeds, 8 en avaient entre trois et dix, et 5 en avaient plus que dix. Ni la présence de ces microbleeds, ni leur nombre n'ont été associés à une augmentation du risque de transformation hémorragique, ou à la survenue d'un saignement symptomatique (définition NINDS). Même si la proportion de patients porteurs de plusieurs microbleeds est plus élevée dans cette étude que dans les autres, leur nombre reste relativement faible et ne permet pas d'exclure d'éventuels facteurs confondants (63).

#### **4.1.11 Le délai qui sépare les premiers symptômes du début du traitement**

Nous constatons dans notre série de thrombolyse intraveineuses que le pronostic à trois mois n'est pas corrélé au délai de prise en charge. Pourtant, il est licite de défendre l'adage « Time is Brain ». En effet, le temps écoulé depuis les premiers symptômes jusqu'au début du traitement conditionne le délai de reperfusion qui constitue un facteur prédictif indépendant de pronostic favorable (64).

Nous pouvons sur ce point nous interroger sur l'effet délétère que peut engendrer l'allongement du délai admissible pour réaliser une thrombolyse intra-veineuse. Alors que l'AMM européenne mentionne toujours que l'altéplase doit être utilisé dans un délai maximal de trois heures, les résultats de l'analyse poolée des études ECASS, NINDS et ATLANTIS (5) ainsi que ceux d'ECASS III (7) révèlent une efficacité du rt-PA administré jusqu'à 4h30 après les premiers symptômes. Ces résultats nous encouragent à dépasser la limite de trois heures, afin de traiter et améliorer le pronostic d'une proportion plus importante de patients. Pourtant, le risque est de voir augmenter le délai écoulé entre le moment d'admission du patient et le moment où nous réalisons le bolus de rt-PA. En effet, l'allongement de l'intervalle de temps maximal de délivrance de l'altéplase depuis les premiers symptômes pourrait ainsi conduire à considérer l'AVC non plus comme une urgence mais comme une urgence relative. L'étude STARS a été réalisée à la demande de la Food and Drug Administration pour évaluer en pratique courante les bénéfices et les risques de la thrombolyse intraveineuse dans un délai de trois heures. Ses résultats publiés il y a dix ans révélaient déjà que plus les patients arrivent tard après la survenue de l'AVC, et plus le délai avant le début du traitement diminue. En moyenne, tout intervalle supplémentaire de trente minutes entre la survenue de l'accident et l'arrivée dans l'institution s'accompagne d'une réduction de 15 minutes entre l'arrivée à l'hôpital et le début de la perfusion (65). Plus récemment, Ferrari et coll. observent un délai entre l'arrivée à l'hôpital et l'administration du rt-PA augmenté de près de sept minutes et d'environ un quart d'heure pour les patients admis dans la première heure par rapport à ceux qui arrivent respectivement au cours de la 2<sup>ème</sup> et de la 3<sup>ème</sup> heure (66). Des données du registre SITS-ISTR publiées il y a quelques semaines sont plus rassurantes et révèlent que le délai médian entre l'admission du patient et le début de la thrombolyse n'a pas augmenté depuis le dernier trimestre 2008, moment à partir duquel la proportion d'AVC thrombolysés après 3h jusqu'à 4h30 a rapidement augmenté (67).

L'étude DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial) a testé des doses croissantes de desmotéplase jusqu'à 9 heures après la survenue de l'AVC sur une centaine de patients avec un mismatch d'au moins 20% sur l'IRM. Il s'agit d'une étude randomisée contre placebo, dans laquelle le pronostic clinique est aussi bon pour les patients traités entre six et neuf heures que ceux traités entre trois et six heures (68).

Schellinger et al. ont voulu comparer les effets de la fibrinolyse intraveineuse réalisée dans et au-delà d'un délai de 3 heures sur des données IRM avec celle réalisée dans un délai de 3 heures à partir d'un scanner. Tous les patients traités évalués en IRM avaient un mismatch d'au moins 20%. Il s'agissait lors de sa publication dans Stroke en 2007 de l'étude évaluant le plus grand nombre de patients (presque cinq cents) à partir d'une IRM. L'usage de cette modalité d'imagerie au-delà de trois heures est un facteur prédictif indépendant de bon pronostic malgré un délai de traitement supplémentaire d'environ deux heures et des AVC plus sévères (environ deux points de plus sur le score NIHSS) (69).

Récemment, une étude portant sur des patients thrombolysés par voie intra-artérielle ayant tous un mismatch sur l'imagerie, a comparé les taux de recanalisation, de transformations hémorragiques symptomatiques, de mortalité à un mois et le pronostic à trois mois entre des patients traités avant et au-delà de six heures. Aucune différence n'a été observée entre les 21 patients traités après six heures et les 34 autres traités plus précocement (70).

L'évaluation initiale des patients avec une IRM explique probablement au moins en partie l'absence d'association entre le délai et le pronostic chez nos patients.

## **4.1.12 La pression artérielle**

L'autorégulation du débit sanguin cérébral est défaillante à la phase aiguë d'un AVC. Le flux sanguin est donc très sensible aux variations de la pression systolique. Il est difficile de déterminer un intervalle de pressions systoliques et diastoliques cibles. Les risques d'une

pression trop élevée sont d'augmenter l'incidence des saignements secondaires et de majorer l'œdème cérébral, et celui d'une tension trop faible d'aggraver la pénombre ischémique.

Castillo et al. montrent ainsi qu'il existe une courbe en « U » entre les moyennes des pressions systoliques et diastoliques au cours des 24 premières heures après un AVC (sans thrombolyse) et le pronostic fonctionnel à trois mois. Il existe une augmentation d'environ 25% du risque de mauvais pronostic pour toute élévation ou diminution de 10 mmHg au-dessus ou en-dessous de 180 mmHg pour la moyenne des systoliques. Ils observent des résultats similaires avec un seuil à 100 mmHg pour la moyenne des pressions diastoliques (71).

Les pressions systoliques et diastoliques de départ n'ont pas d'influence notable sur le pronostic à trois mois. Cela se vérifie pour nos deux séries de thrombolyse. Les données de la littérature sont contradictoires sur ce point. Alors que Yong et al. observent que des pressions élevées au départ s'associent à un bon pronostic (72), les travaux de Sare et al. aboutissent au contraire pour la pression artérielle systolique (73).

Alors que Larrue et al. ont montré qu'il y avait une corrélation entre une pression systolique de départ élevée et le risque de survenue d'une hémorragie parenchymateuse, la différence n'apparaît pas significative dans notre série de thrombolyse intra-artérielles (44).

Par contre, nous observons, dans chaque série, que les pressions les plus élevées parmi les systoliques maximales enregistrées au cours des 24 premières heures sont corrélées à un mauvais pronostic. Cela corrobore les résultats de Yong et al. qui ont remarqué, en reprenant les données d'ECASS II que les valeurs maximales enregistrées étaient inversement associées à un pronostic favorable (74).

Nous pouvons également remarquer quelle que soit la procédure qu'un mauvais pronostic à trois mois s'associe à des moyennes et médianes de pressions systoliques plus élevées au cours des 24 premières heures. Perini et al. en Italie ont récemment évalué les profils tensionnels d'une série de 86 patients, traités par thrombolyse intraveineuse. Les mesures de pression étaient répétées à 6, 12, 18 et 32 heures après la fibrinolyse. Ils ont également retrouvé que des chiffres élevés de pression systolique étaient corrélés à un mauvais pronostic (75).

Enfin, dans nos deux séries, les pressions les plus basses parmi les tensions systoliques minimales enregistrées au cours des 24 premières heures s'associent à un bon pronostic à trois mois. Il en va de même pour les pressions diastoliques minimales dans la série des thrombolyse intraveineuses. Cela se confirme dans le modèle de régression logistique multivarié, où une pression diastolique toujours supérieure à 50 mmHg au cours des 24 premières heures s'associe à un mauvais pronostic à 3 mois.

Il apparaît difficile d'encourager la baisse de pression artérielle systolique compte tenu de l'existence probable de nombreux facteurs confondants. Par contre, il eut été intéressant de préciser l'intervalle de temps lors duquel ces patients avaient, au cours des 24 premières heures, une pression diastolique très basse, et d'étudier de façon concomitante les variations de la pression systolique soit, en d'autre terme d'étudier la pression pulsée. En effet, cette dernière pourrait potentiellement avoir un effet sur la récupération. Aslanyan et al. ont remarqué qu'une pression pulsée élevée à la phase aiguë d'un AVC s'associait à un mauvais pronostic (76).

### **4.1.13 La glycémie à l'admission**

Des chiffres glycémiques élevés ainsi que l'antécédent de diabète ne semblent pas avoir de répercussion sur le risque de saignement massif dans la série des thrombolyse intra-artérielles. Pourtant cet effet délétère de l'hyperglycémie est connu depuis plusieurs années. Demchuk et al. rapportaient déjà il y a plus de dix ans que plus la glycémie au moment de la prise en charge était élevée et plus le risque d'hémorragie intracrânienne était grand. Leur série comportait 138 patients traités dans un délai de trois heures par thrombolyse intraveineuse. Une analyse de régression logistique multivariée a même montré que seule la glycémie était un facteur prédictif indépendant d'hémorragie symptomatique. Dans une analyse séparée, ils ont également montré que l'antécédent de diabète était aussi un facteur prédictif de transformation hémorragique (77).

Nous remarquons par contre qu'il existe une association entre des chiffres glycémiques élevés à l'admission et un mauvais pronostic à trois mois. La différence est significative en intraveineux et tend à l'être en intra-artériel.

Bruno et al. (78) ont repris les données de l'étude NINDS et notent que la probabilité d'une amélioration neurologique à trois mois diminue avec l'élévation de la glycémie à l'admission (OR = 0.76 pour toute augmentation de la glycémie de 100 mg/l, 95% CI 0,61 à 0,95, p = 0,01).

Cependant, l'analyse de régression logistique univariée, intégrant une courbe ROC, montre que malgré une corrélation significative pour les patients traités en intraveineux, la glycémie de départ n'est pas pour autant un facteur prédictif du pronostic.

Néanmoins, de nombreux travaux étayent les différents effets délétères potentiels de l'hyperglycémie à la phase aiguë d'un AVC.

Tout d'abord, l'hyperglycémie, qui affecterait plus de 50% des patients, produirait une acidose cellulaire profonde qui accélérerait les processus moléculaires conduisant à la mort cellulaire, générant ainsi un accident plus étendu et un moins bon pronostic. Ribo et al. ont enregistré les variations glycémiques chez des patients traités par rt-PA pour un accident ischémique non lacunaire. Le temps d'occlusion a pu être déterminé en répétant le doppler trans-crânien. Ils ont calculé pour chaque patient la différence de volume des anomalies de signal en diffusion entre l'IRM initiale et celle réalisée entre 24 et 36 heures. La durée de l'hyperglycémie durant le temps d'occlusion était, avec la durée totale d'occlusion, les facteurs les mieux corrélés aux anomalies de signal en diffusion. La progression de l'hypersignal en diffusion était presque trois fois plus rapide chez les patients avec une hyperglycémie (79). De façon similaire, Parsons et al. ont observé chez les 40 patients de leur série qui avaient un mismatch à l'admission, que l'hyperglycémie était corrélée à une réduction des zones initialement épargnées du mismatch. En d'autres termes, l'hyperglycémie s'associait à une transformation plus étendue des zones hypoperfusées en zones nécrosées. Ils ont également montré que l'hyperglycémie aurait un effet péjoratif sur la taille finale de l'infarctus et le pronostic via une élévation du taux de lactates (80).

D'autre part, l'hyperglycémie pourrait diminuer l'efficacité du rt-PA et réduire la probabilité de recanalisation précoce. Ribo et al. ont évalué 139 patients traités par rt-PA dans un délai de 3 heures. Ceux avec une recanalisation complète à 2 heures du bolus de rt-PA (évaluée par doppler trans-crânien) avaient une glycémie d'admission plus basse. Après ajustement sur l'âge, l'étiologie et les facteurs de risque vasculaires, une glycémie initiale supérieure à 158 mg/dl faisait partie des facteurs prédictifs indépendants d'absence de recanalisation précoce. D'un point de vue physiopathologique, certains récepteurs cellulaires de surface telle que l'anexine II agiraient sur le complexe rt-PA-plasminogène. Or, l'anexine II est une cible très vulnérable à la glycosylation. Ainsi, une hyperglycémie à la phase aiguë d'un AVC pourrait

engendrer une glycosylation de l'anexine II, perturbant ainsi l'effet du rt-PA sur le plasminogène en réduisant l'activité fibrinolytique (81).

## **4.2 Confrontation de nos résultats à ceux d'autres études nationales et à ceux de l'étude SITS-MOST**

### **4.2.1 Rappels sur les résultats**

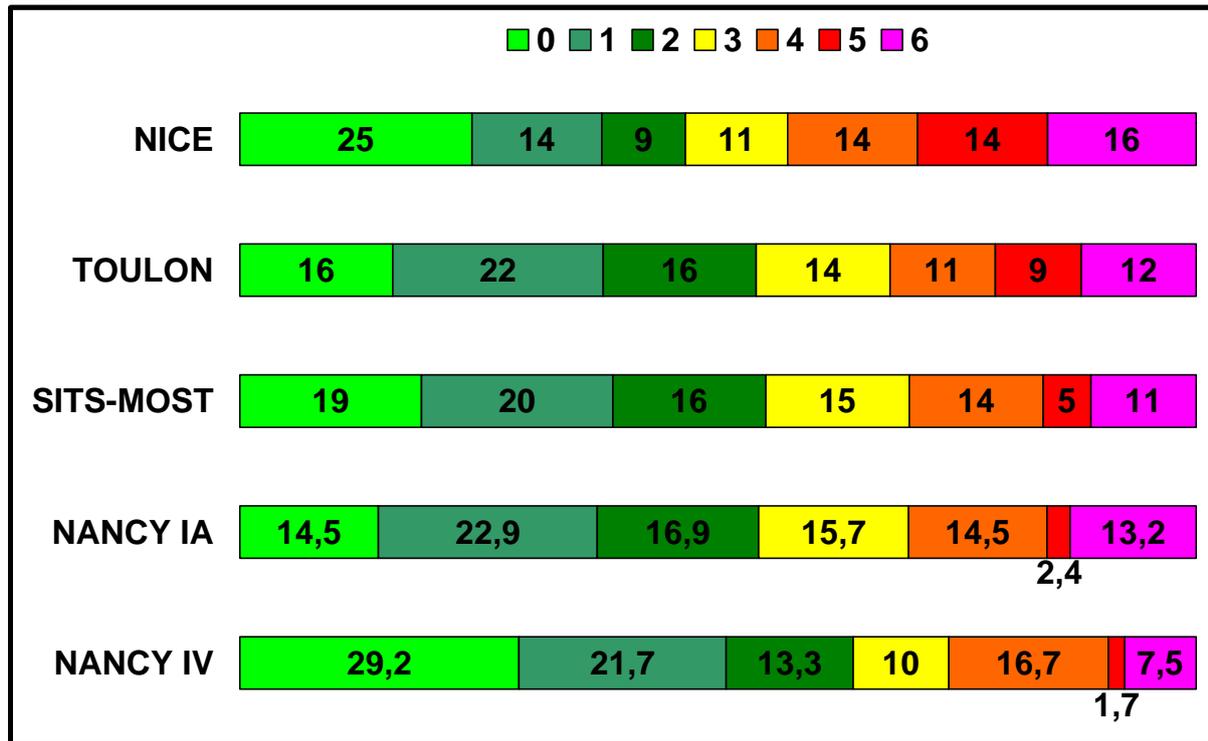
	Toulon	Nice	Nancy - IV	Nancy - IA	SITS-MOST
Nb. patients	101	142	120	83	6483
Années	2003-2009	2003-2007	2003-2009	2003-2009	2002-2006
Hommes (%)	57,4	58,5	56,7	57,8	60,2
Age (années)	63,2 (moyen)	65,5 (moyen)	63,5 (moyen)	61 (moyen)	68 (médián)
% âge > 80	0	13,4	9,2	2,4	0
HTA (%)	48,5	55	50	45,8	58,7
Diabète (%)	10	12	12,5	8,4	16
Dyslipidémie (%)	45	33,1	44,2	45,8	34,8
Tabagisme (%)	29	26,8	40,8	32,5	43,2
Tr. du rythme (%)	NA	23,2	19,2	26,5	23,9
Glycémie (g/l)	1,29 g/l	1,29 g/l	1,28 g/l	1,25 g/l	1,16g/l
Statine (%)	24	14,1	23,3	20,5	NA
Antiplaquettaire(s) (%)	30	16,2	26,7	24,1	29,8
AVK (%)	2	4,9	3	1,2	0

	Toulon	Nice	Nancy - IV	Nancy - IA	SITS MOST
NIHSS HO	15,2 (moyen)	15 (moyen)	12,7 (moyen) 13 (médian)	16,7 (moyen) 17 (médian)	12 (médian)
IRM (%)	85	27,7	94	94	NA
Délai (min.) début AVC – début procédure	156 (moyen)	156 (moyen)	172 (moyen)	335* (moyen)	136 (moyen)
TOAST					
I	27	28,2	19,2	18	35,1
II	40	41,5	40,8	49	35
III	0	0,7	0,8	0	8,3
IV	10	5	4,2	4	18,1
V	23	24,6	35	29	3,5

\* délai début AVC – fin de procédure

	Toulon	Nice	Nancy - IV	Nancy - IA	SITS MOST
mRS $\leq$ 2 (à 3 mois)	53,4	47,5	64,2	54,2	54,8
Saignements précoces					
HIC sympt. (%)	3 (NINDS)	8,2 (NINDS)	4,2 (NINDS)	2,4 (NINDS)	7,3 (NINDS)
HI 1	NA	NA	6,7	15,7	5,4
HI 2	NA	NA	9,2	21,7	4
PH 1	NA	NA	2,5	3,6	4,3
PH2	NA	NA	2,5	12	3,6
Décès à 3 mois (%)	12,5	13,1	7,5	13,25	11,3

Score de Rankin modifié à 3 mois  
(%) :



## 4.2.2 La thrombolyse intra-artérielle à Nancy

Etant donné l'absence d'études observationnelles à grande échelle sur les thrombolyse intra-artérielles, nous proposons de commenter nos résultats à la lumière de ceux de SITS-MOST. L'interprétation du délai est délicate. En effet, ne connaissant pas l'heure exacte du début de la procédure intra-artérielle, nous avons décidé de retenir l'heure de fin de thrombolyse, ce qui gêne la confrontation des données. Toutefois, aucun patient n'a été inclus dans SITS-MOST au-delà d'un délai de trois heures, alors que de nombreux patients ont eu une thrombolyse par voie intra-artérielle à Nancy parce qu'ils avaient dépassé ce délai pour pouvoir être traités par voie intraveineuse. La prise en charge des patients traités par voie intra-artérielle a donc été plus tardive que dans l'étude SITS-MOST.

Alors que nous constatons dans la série nancéenne des accidents plus sévères (NIHSS initial médian à 17 versus 12 dans SITS-MOST), pris en charge plus tardivement, force est de constater que les taux de bon pronostic à trois mois (défini par un score mRS  $\leq 2$ ) sont comparables entre les deux études.

L'interprétation des transformations hémorragiques dépend de la définition à laquelle on se réfère. Ainsi, si nous considérons les critères NINDS des saignements symptomatiques (transformation hémorragique documentée sur l'imagerie associée à l'augmentation d'au moins un point du score NIHSS), nous observons moins de complications de ce type dans notre série. Toutefois, ce taux de 2,4% est probablement minimisé en raison de scores NIHSS manquants à 24 heures, notamment ceux de trois patients dont l'évolution a été marquée par la survenue d'un hématome parenchymateux de type 2. Ainsi, nous observons une plus grande proportion d'hématomes de type PH2 dans notre série par rapport à celle de SITS-MOST (12% versus 3,6%).

## **4.2.3 La thrombolyse intraveineuse à Nancy**

### **4.2.3.1 Confrontation de nos résultats à ceux d'autres études nationales**

Nous avons choisi de confronter nos résultats à ceux des séries de Toulon et Nice principalement en raison d'effectifs comparables et parce que les thrombolyses ont été pratiquées durant la même période.

Les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque vasculaires de notre série sont comparables aux deux autres villes. Alors que nous avons discuté des effets potentiels défavorables que pouvait avoir une hyperglycémie à la phase aiguë d'un AVC, nous constatons des taux quasi-similaires entre les trois études. En ce qui concerne les étiologies, nous remarquons dans chaque série que l'origine de l'AVC est dans environ 40% des cas d'origine cardio-embolique. Même si le délai moyen entre les premiers signes et le début du traitement est un peu plus élevé dans notre série, la différence est faible avec les séries de Toulon et Nice (environ ¼ d'heure). Nous remarquons un pourcentage de bon pronostic à trois mois ( $mRS \leq 2$ ) nettement supérieur dans notre série comparé aux deux autres. Deux hypothèses peuvent expliquer cet écart. Tout d'abord, alors que le score NIHSS de départ est un facteur prédictif majeur du pronostic, comme en témoignent nos résultats y compris dans les modèles de régression logistique multivariée, les thrombolyses de notre série ont été effectuées chez des patients dont le score moyen initial étaient d'environ 13 alors qu'il était de 15 dans les séries de Toulon et Nice. D'autre part, le fait d'avoir évalué, pour la majorité de nos patients, l'indication de thrombolyse à partir d'une IRM et non à partir d'un scanner, a certainement contribué à mieux apprécier son intérêt. Ainsi, nous avons probablement écarté

des patients pour lesquels le rapport bénéfice/risque n'encourageait pas la pratique d'une fibrinolyse. Cette dernière hypothèse pourrait expliquer un taux supérieur de bon pronostic dans la série Toulonnaise de presque 6 points comparé à celle de Nice. En effet, alors que les patients ont un AVC de sévérité comparable (score initial moyen de 15 dans les 2 séries), le recours à l'IRM a été de 85% à Toulon et de seulement 27,7% à Nice.

Enfin, concernant les transformations hémorragiques symptomatiques, Toulon et Nancy ont des taux de saignements symptomatiques (définition NINDS) relativement faibles par rapport à la série Niçoise (respectivement 3%, 4,2% versus 8,2%). Le recours à l'IRM lors de l'évaluation initiale explique probablement en partie ces résultats. Shellinger et al. avaient montré dans leur étude que l'utilisation de l'IRM était associée à une diminution de moitié de la probabilité de saignements symptomatiques (69).

#### **4.2.3.2 Confrontation de nos résultats à ceux de l'étude SITS-MOST**

Nous constatons un taux de bon pronostic à trois mois supérieur de presque 10% en valeur absolue dans notre série en comparaison avec celle de SITS-MOST. Certes, les patients de cette étude observationnelle à grande échelle sont plus âgés, et présentent (hormis le critère dyslipidémie) davantage de facteurs de risque vasculaire. Cependant, le score médian initial est plus élevé dans notre série (13 versus 12), tout comme la glycémie d'admission, et le délai de traitement, facteurs ayant potentiellement un impact sur le pronostic. Par ailleurs, même si la moyenne d'âge est plus faible à Nancy, il convient de souligner qu'à l'inverse de SITS-MOST nous avons inclus des patients dont l'âge dépassait 80 ans. Or, si des travaux récents n'ont pas montré d'augmentation significative du risque hémorragique au-delà de cet âge, ils suggèrent par contre une efficacité moindre de la thrombolyse dans cette population.

Là encore, le fait d'avoir pratiqué le plus souvent une IRM à l'admission permet probablement d'expliquer au moins en partie le taux supérieur de pronostic favorable que nous observons dans notre série. Cette attitude explique peut-être également des taux de complications hémorragiques plus faibles dans notre étude.

### **4.3 Comparaison des thrombolyses intraveineuses et intra-artérielles dans les occlusions du segment M1 de la sylvienne.**

Les patients avec une occlusion en M1 ont dans chaque série un score NIHSS moyen égal à 15. Les deux séries sont comparables en termes de facteurs de risque vasculaires et en ce qui concerne les étiologies des infarctus. Les délais entre le début et la fin de la procédure sont plus longs lors des thrombolyses intra-artérielles. Ne connaissant pas précisément le temps moyen nécessaire à la réalisation de l'artériographie, nous ne pouvons pas, en toute rigueur, en déduire que le délai de prise en charge est plus court pour les patients traités en intraveineux. Toutefois, beaucoup de patients ont été traités par voie intra-artérielle parce que le délai écoulé depuis les premiers symptômes empêchait la réalisation d'une fibrinolyse intraveineuse, suggérant ainsi que le délai écoulé entre le début de l'AVC et le début du traitement est probablement plus long pour les thrombolyses intra-artérielles.

Le pronostic à trois mois n'est significativement pas différent entre les deux groupes.

Concernant le risque de transformations hémorragiques sévères, il est supérieur en cas de thrombolyse intra-artérielle.

Au total, alors que le délai avant l'initiation du traitement est probablement plus long et le risque de saignement massif plus élevé dans la série intra-artérielle, le pronostic au final est comparable entre les deux groupes, voire meilleur dans le groupe intra-artériel sans que la différence ne soit significative.

La procédure intra-artérielle « rattrape » en quelque sorte la perte de chance correspondant à l'allongement du délai écoulé entre le début des symptômes et l'initiation du traitement.

Dans une étude Nancéenne antérieure qui visait à comparer les deux procédures dans un délai de 6 heures, la thrombolyse intra-artérielle réalisée plus tard que la thrombolyse intraveineuse a apporté de meilleurs résultats que la voie veineuse mais de façon non significative (83).

Notre étude se rapproche de celle de Mattle et al. qui ont comparé les deux techniques chez des patients avec un « signe de la sylviennne hyperdense ». Les patients étaient traités en intraveineux dans un délai de trois heures, et en intra-artériel dans un délai de six heures.

Comme dans notre étude, la gravité initiale des AVC n'était pas différente entre les groupes.

Ils ont par contre réussi à démontrer un délai avant traitement plus long et un pronostic meilleur dans le groupe traité par voie intra-artérielle. Ils n'ont pas observé de différence significative en ce qui concerne le taux de transformations hémorragiques symptomatiques.

D'autres études sont en cours et visent à comparer l'efficacité des deux approches. Il s'agit par exemple de SYNTHESIS dont les patients sont traités en intraveineux ou en intra-artériel dans un délai de trois heures.

# **5- CONCLUSION**

Notre étude démontre quelle que soit la procédure (intra-artérielle ou intraveineuse) qu'un score NIHSS initial supérieur à 12 ainsi qu'une réduction inférieure à 4 points du score NIHSS sont des facteurs prédictifs indépendants d'un pronostic défavorable à trois mois. Des chiffres glycémiques élevés, la prise antérieure à l'AVC d'un anti-agrégant dans l'évaluation des thrombolyse intraveineuses ainsi qu'une leucoaraïose périventriculaire modérée à sévère dans la série intra-artérielle s'associent à un mauvais pronostic à trois mois.

Concernant la comparaison des deux procédures limitée aux occlusions proximales de la sylvienne, alors que les scores médians initiaux sont identiques entre les deux séries, la thrombolyse intra-artérielle génère des résultats au moins aussi satisfaisants que la thrombolyse intraveineuse alors que les délais avant l'initiation du traitement sont probablement plus longs.

Notre série de thrombolyse intraveineuses présente une proportion plus importante de pronostics favorables à 3 mois (définis par un score de Rankin  $\leq 2$ ) par rapport aux résultats de SITS-MOST. Cette différence s'explique probablement par le recours privilégié à l'IRM lors de l'évaluation initiale. Alors que nous ne retrouvons pas de corrélation entre le délai écoulé avant l'initiation du traitement et le pronostic à trois mois, force est de constater que la plupart de nos patients présentaient une pénombre ischémique sur l'IRM réalisée à leur admission. Cela ne présage-t-il pas que le critère « mismatch » puisse devenir prioritaire sur le critère temporel ?

## Bibliographie

1- HACKE W., KASTE M., FIESCHI C., TONI D., LESAFFRE E., VON KUMMER R.,  
BOYSEN G., BLUHMKI E., HÖXTER G., MAHAGNE M.-H., HENNERICI M.

Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute  
Hemispheric Stroke

The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)

JAMA, 1995, 274, 1017-1025

2- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.

Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke

The New England Journal of Medicine, 1995, 333, 1581-1587

3- HACKE W., KASTE M., FIESCHI C., VON KUMMER R., D AVALOS A., MEIER D.,  
LARRUE V., BLUHMKI E., DAVIS S., DONNAN G., SCHNEIDER D., DIEZ-TEJEDOR  
E., TROUILLAS P.

Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous  
alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)

The Lancet, 1998, 352, 1245-1251

4- CLARK W. M., WISSMAN S., ALBERS G. W., JHAMANDAS J. H., MADDEN K. P.,  
HAMILTON S.

Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5  
Hours After Symptom Onset

The ATLANTIS Study: A randomized Controlled Trial

JAMA, 1999, 282, 2019-2026

5- HACKE W., DONNAN G., FIESCHI C., et al.

Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials

The Lancet, 2004, 363, 768-774

6- WAHLGREN N., AHMED N., DAVALOS A., FORD G. A., GROND M., HACKE W., HENNERICI M. G., KASTE M., KUELKENS S., LARRUE V., LEES K. R., OROINE R., SOINNE L., TONI D., VANHOOREN G.

Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of thrombolysis in stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study

The Lancet, 2007, 369, 275-282

7- HACKE W., KASTE M., BLUHMKI E., BROZMAN M., DAVALOS A., GUIDETTI D., LARRUE V., LEES K. R., MEDEGHRI Z., MACHNIG T., SCHNEIDER D., VON KUMMER R., WAHLGREN N., TONI D.

Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke

The New England Journal of Medicine, 2008, 359, 1317-1329

8- SUSSMAN B. J., FITCH T. S. P.

Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion

JAMA, 1958, 167, 1705-1709

9- DEL ZOPPO G., HIGASHIDA R. T., FURLAN A. J., PESSIN M. S., ROWLEY H. A.,  
GENT M.

PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial  
Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke  
Stroke, 1998, 29, 4-11

10- FURLAN A., HIGASHIDA R., WECHSLER L., GENT M., ROWLEY H., KASE C.,  
PESSIN M., AHUJA A., CALLAHAN F., CLARK W. M., SILVER F., RIVERA F.

Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke  
The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial  
JAMA, 1999, 282, 2003-2011

11- OGAWA A., MORI E., MINEMATSU K., TAKI W., TAKAHASHI A., NEMOTO S.,  
MIYAMOTO S., SASAKI M., INOUE T.

Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral  
Artery Stroke  
The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan  
Stroke, 2007, 38, 2633-2639

12- JOSEPHSON S. A., SAVER J. L., SMITH W. S.

Comparison of mechanical Embolectomy and Intraarterial Thrombolysis in Acute Ischemic  
Stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II  
Neurocrit. Care, 2009, 10, 43-49

13- LEWANDOWSKI C., FRANKEL M., TOMSICK T. A., BRODERICK J., FREY J.,  
CLARK W., STARKMAN S., GROTTA J., SPILKER J., KHOURY J., BROTT T.

Combined Intravenous and Intra-arterial r-TPA Versus Intra-Arterial Therapy of Acute  
Ischemic Stroke

Emergency Management of stroke (EMS) Bridging Trial

Stroke, 1999, 30, 2598-2605

14- Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The  
Interventional Management of Stroke Study

Stroke, 2004, 35, 904-912

15- The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study

Stroke, 2007, 38, 2127-2135

16- MAZIGHI M., SERFATY J. M., LABREUCHE J., LAISSY J. P., MESEGUER E.,  
LAVALLEE P. C., CABREJO L., SLAOUI T., GUIDOUX C., LAPERGUE B., KLEIN I. F.,  
OLIVOT J. M., ABBOUD H., SIMON O., NICLOT P., NIFLE C., TOUBOUL P. J.,  
RAPHAELI G., GOHIN C., CLAEYS E. S., AMARENCO P.

Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in  
patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective  
cohort study

Lancet Neurol., 2009, 8, 802-809

17- KHATRI P., HILL M. D., PALESCH Y. Y., SPILKER J., JAUCH E. C.,  
CARROZZELLA J. A., DEMCHUK A. M., MARTIN R., MAULDIN P., DILLON C.,  
RYCKBORST K. J., JANIS S., TOMSICK T. A., BRODERICK J. P.

Methodology of the International Management of stroke III Trial

Int. J. Stroke, 2008, 2, 130-137

18- SUSEN S., ZAWADZKI C., ASSEMAN P., JUDE B.

Traitements fibrinolytiques

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2003, 13-022-E-10, 8 p

19- ALESSI M. C., DE PROST D., HANS M.

Thrombolytiques

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2000, 11-913-A-20, 7p

20- SUZUKI Y.

Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Ischemic Stroke

J. Pharmacol. Sci., 2010, 113, 203-207

21- TROUILLAS P., DERECH L., PHILIPPEAU F., NIGHOGHOSSIAN N., HONNORAT J.,  
HANSS M., FFRENCH P., ADELEINE P., DECHAVANNE M.

Early Fibrinogen Degradation Coagulopathy Is Predictive of Parenchymal Hematomas in  
cerebral rt-PA Thrombolysis

A Study of 157 Cases

Stroke, 2004, 35, 1323-1328

22- FASSBENDER K., DEMPFLER C.-E., MIELKE O., SCHWARTZ A.,

DAFFERTSHOFER M., ESCHENFELDER C., DOLLMAN M., HENNERICI M.

Changes in Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acute Ischemic Stroke Treated With

Recombinant Tissue Plasminogen Activator

Stroke, 1999, 30, 2101-2104

23- CHO T.-H., PIALAT J.-B., HERMIER M., DEREIX L., NIGHOGHOSSIAN N.

Imagerie par résonance magnétique multimodale dans la prise en charge en urgence des accidents ischémiques cérébraux

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2009, 17-046-B-80, 13 p

24- SANAK D., NOSAL V., HORAK D., BARTKOVA A., ZELENAK K., HERZIG R.,

BUCIL J., SKOLOUDIJK D., BURVAL S., CISARIKOVA V., VLACHOVA I., KÖCHER

M., ZAPLETALOVA J., KURCA E., KANOVSKY P.

Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis

Neuroradiology, 2006, 48, 632-639

25- KIMURA K., IGUCHI Y., SHIBAZAKI K., TERASAWA Y., INOUE T., UEMURA J.,

AOKI J.

Large Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging Done Before Intravenous Tissue

Plasminogen Activator Thrombolysis Predicts a Poor Outcome in patients With Acute Stroke

Stroke, 2008, 39, 2388-2391

26- ALBERS G. W., THIJIS V. N., WECHSLER L., KEMP S., SCHLAUG G., SKALABRIN E., BAMMER R., KAKUDA W., LANSBERG M. G., SHUAIB A., COPLIN W., HAMILTON S., MOSELEY M., MARKS P.

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

27- BONNAUD I., HOMMEL M., WOIMANT F.

La thrombolyse intraveineuse des infarctus cérébraux en France en 2005

Revue Neurologique, 2007, 163, 20

28- BONNAUD I., DEBIAIS S., GIRAUDEAU B., SAUDEAU D., PERROTIN D., DE TOFFOL B., AUTRET A.

Causes de non thrombolyse chez les patients avec AVC admis dans les 3 premières heures

Revue Neurologique, 2007, 163, 19

29- TROUILLAS P., NIGHOGHOSSIAN N., DEREK L., ADELEINE P., HONNORAT J., NEUSCHWANDER P., RICHE G., GETENET J.-C., LI W., FROMENT J.-C., TURJMAN F., MALICIER D., FORNIER G., GABRY A. L., LEDOUX X., BERTHEZENZ Y., FFRENCH P., DECHAVANNE M.

Thrombolysis With Intravenous rtPA in a Series of 100 Cases of Acute Carotid Territory Stroke

Determination of Etiological, Topographic, and Radiological Outcome Factors

Stroke, 1998, 29, 2529-2540

30- BARROSO B., LARRIEU J.-M., MORISSET C., CARLIER P., BERSANI D., DAKAR A., LAGABRIELLE J.-F., LARRIBAU E., LIPPA A., MANGON H., MONTAUT N., ROUANET F.

Faisabilité et sécurité de la thrombolyse des accidents vasculaires cérébraux du Centre hospitalier de Pau

Presse Med., 2007, 36, 859-866

31- SABLOT D., CASSARINI J.-F., AKOUZ A., BENEJEAN J.-M., LEIBINGER F., FAILLIE X., VIDRY E., AYRIGNAC X., CASTRO S., SINAYA L., BERTRAND J.-L., GARCIA Y., ARNOUD B., NEGRE C.

Utilisation du rt-PA intraveineux dans l'ischémie cérébrale en Centre Hospitalier Général : l'expérience de l'hôpital Saint-Jean de Perpignan

Revue Neurologique, 2006, 11, 1109-1117

32- TARDY J., ALBUCHER J.-F., PARIENTE J., CHOLLET F.

Evaluation à 4 ans de la filière « urgences AVC » de l'hôpital Purpan (Toulouse) et analyse de 69 patients consécutifs traités par rt-PA intraveineux

Revue Neurologique, 2007, 163, 3, 349-357

33- FAIVRE A., SAGUI E., CANINI F., WYBRECHT D., BOUNOLLEAU P., GRAPPERON J., ALLA P., VALANCE J.

Expérience de la thrombolyse intraveineuse des infarctus cérébraux à l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne de Toulon de septembre 2003 à juin 2009

Revue Neurologique, 2010, 12 p.

34- SUISSA L., BOZZOLO E., LACHAUD S., BERTHIER F., MAHAGNE M.-H.  
Thrombolyse intraveineuse par rt-PA des accidents vasculaires cérébraux ischémiques :  
l'expérience de l'unité neurovasculaire de Nice  
Revue Neurologique, 2009, 165, 471-478

35- KLEIN I., OPPENHEIM C., LECLERC X.  
Acute stroke imaging before IV thrombolysis : What modality of imaging for France in  
2007 ?  
Journal of Neuroradiology, 2008, 35, 34-41

36- ALEU A., MELLADO P., LICHY C., KÖHRMANN M., SCHELLINGER P. D.  
Hemorrhagic Complications After Off-Label Thrombolysis for Ischemic Stroke  
Stroke, 2007, 38, 417-422

37- DE KEYSER J., GDOVINOVA Z., UYTENBOOGAART M., VROOMEN P. C.,  
LUIJCKX G. J.  
Intravenous Alteplase for Stroke Beyond the Guidelines and in Particular Clinical Situations  
Stroke, 38, 2612-2618

38- MARSUR S., ABDULLAH A. R., SMITH E. E., HIDALGO R., EL-GHANDOUR A.,  
RORDORF G., SCHWAMM L. H.  
Risk of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke in Patients With Current  
Malignancy  
J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 2010

39- ADAMS Jr. H. P., BENDIXEN B. H., KAPPELLE L. J., BILLER J., LOVE B. B., LEE GORDON D., MARSH III E. E.

Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke

Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial

Stroke, 1993, 24, 35-41

40- KENT D. M., LYN PRICE L., RINGLEB P., HILL M. D., SELKER H. P.

Sex-Based Differences in Response to Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke

A Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials

Stroke, 2005, 36, 62-65

41- SAPOSNIK G., DI LEGGE S., WEBSTER F., HACHINSKI V.

Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke

Neurology, 2005, 65, 1169-1174

42- WARDLAW J. M., MURRAY V., BERGE E., DEL ZOPPO G. J.

Thrombolysis for acute ischaemic stroke

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, 4

43- LONGSTRETH Jr. W. T., DPHIL R. K., TIRSCHWELL D. L., CUSHMAN M., PSATY B. M.

Intravenous tissue plasminogen activator and stroke in the elderly

American Journal of Emergency Medicine, 2010, 28, 359-363

44- LARRUE V., VON KUMMER R., MÜLLER A., BLUHMKI E.

Risk Factors for severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated  
With Recombinant Tissue Plasminogen Activator

A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)

Stroke, 2001, 32, 438-441

45- MESEGUER E., LABREUCHE J., OLIVOT J. M., ABBOUD H., LAVALLEE P. C.,  
SIMON O., CABREJO L., ECHEVERIA A., KLEIN I. F., MAZIGHI M., AMARENCO P.

Determinants of outcome and safety of intravenous rt-PA therapy in the very old: a clinical  
registry study and systematic review

Age Ageing, 2008, 37, 107-111

46- SYLAJA P. N., COTE R., BUCHAN A. M., HILL M. D.

Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase  
for Stroke Effectiveness Study

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2006, 77, 826-829

47- PUNDIK S., McWILLIAMS-DUNNIGAN L., BLACKHAM K. L., KIRCHNER H. L.,  
SUNDARARAJAN S., SUNSHINE J. L., TARR R. W., SELMAN W. R., LANDIS D. M.,  
SUAREZ J. I.

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, 17, 266-272

48- MATEEN F. J., BUCHAN A. M., HILL M. D.

Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians versus nonagenarians  
Stroke, 2010, 41, 1833-1835

49- DIEDLER J., AHMED N., SYKORA M., UYTENBOOGAART M., OVERGAARD  
K., LUIJCKX G.-J., SOINNE L., FORD G. A., LEES K. R., WAHLGREN N., RINGLEB P.

Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving  
Antiplatelet Therapy at Stroke Onset  
Stroke, 2010, 41, 288-294

50- CUCCHIARA B., KASNER S. E., TANNE D., LEVINE S. R., DEMCHUK A., MEESE  
S.R., SANSING L., LEES K. R., LYDEN P.

Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic  
stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment  
(SAINT) I and SAINT II Trials  
Stroke, 2009, 40, 3067-3072

51- BRAVO Y., MARTI-FABREGAS J., COCHO D., RODRIGUEZ-YANEZ M.,  
CASTELLANOS M., PEREZ DE LA OSSA N., ROQUER J., OBACH V., MAESTRE J.,  
MARTI-VILALTA J. L.

Influence of Antiplatelet Pre-Treatment on the Risk of Symptomatic Intracranial  
Haemorrhage after Intravenous Thrombolysis  
Cerebrovascular Diseases, 2008, 26, 126-133

52- UYTENBOOGAART M., KOCH M. W., KOOPMAN K., VROOMEN P. C., DE KEYSER J., LUIJCKX G. J.

Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

Arch. Neurol., 2008, 65, 607-611

53- MEIER N., NEDELTCHEV K., BREKENFELD C., GALIMANIS A., FISCHER U., FINDLING O., REMONDA L., SCHROTH G., MATTLE H. P., ARNOLD M.

Prior Statin Use, Intracranial Hemorrhage, and Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke

Stroke, 2009, 40, 1729-1737

54- AMARENCO P., BOUGOUSSLAVSKY J., CALLAHAN A. III, GOLDSTEIN L. B., HENNERICI M., RUDOLPH A. E., SILLESEN H., SIMUNOVIC L., SZAREK M., WELCH K. M., ZIVIN J. A.

High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack

The New England Journal of Medicine, 2006, 355, 549-559

55- SANAK D., HERZIG R., ZAPLETALOVA J., HORAK D., KRAL M., SKOLOUDIJK D., BARTKOVA A., VEVERKA T., HERMAN M., KANOVSKY P.

Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis

Acta Neurol Scand., 2010

56- NEUMANN-HAEFELIN T., HOELIG S., BERKEFELD J., FIEHLER J., GASS A.,  
HUMPICH M., KASTRUP A., KUCINSKI T., LECEI O., LIEBESKIND D. S., ROTHER J.,  
ROSSO C., SAMSON Y., SAVER J. L., YAN B.

Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After  
Thrombolysis for Acute Stroke

Stroke, 2006, 37, 2463-2466

57- PALUMBO V., BOULANGER J. M., HILL M. D., INZITARI D., BUCHAN A. M.

Leucoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke

Neurology, 2007, 68, 1020-1024

58- ARIËS M. J. H., UYTENBOOGAART M., VROOMEN P. C., DE KEYSER J.,  
LUIJCKX G. J.

t PA treatment for acute ischaemic stroke in patients with leukoaraiosis

European Journal of Neurology, 2010, 17, 866-870

59- FIEHLER J., SIEMONSEN S., THOMALLA G., ILLIES T., KUCINSKI T.

Combination of T2\*W and FLAIR Abnormalities for the prediction of Parenchymal

Hematoma Following Thrombolytic Therapy in 100 Stroke Patients

Journal of Neuroimaging, 2009, 19, 311-316

60- KAKUDA W., THIJIS V. N., LANSBERG M. G., BAMMER R., WECHSLER L., KEMP  
S., MOSELEY M. E., MARKS M. P., ALBERS G. W.

Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis

Neurology, 2005, 65, 1175-1178

61- DEREK L., NIGHOGHOSSIAN N., HERMIER M., ADELEINE P., PHILIPPEAU F.,  
HONNORAT J., YILMAZ H., DARDEL P., FROMENT J.-C., TROUILLAS P.

Thrombolysis for Ischemic Stroke in Patients with Old Microbleeds on Pretreatment MRI  
Cerebrovascular Diseases, 2004, 17, 238-241

62- FIEHLER J., ALBERS G. W., BOULANGER J.-M., DEREK L., GASS A., HJORT N.,  
KIM J. S., LIEBESKIND D. S., NEUMANN-HAEFELIN T., PEDRAZA S., ROTHER J.,  
ROTHWELL P., ROVIRA A., SCHELLINGER P.,  
TRENKLER J.

Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis (BRASIL)  
Pooled Analysis of T2\*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients  
Stroke, 2007, 38, 2738-2744

63- KIM H. S., LEE D. H., RYU C. W., LEE J. H. CHOI C. G., KIM S. J., SUH D. C.  
Multiple Cerebral Microbleeds in Hyperacute Ischemic Stroke: Impact on Prevalence and  
Severity of Early Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Treatment  
American Journal of Radiology, 2006, 186, 1443-1449

64- KHATRI P., ABRUZZO T., YEATTS S. D., NICHOLS C., BRODERICK J. P.,  
TOMSICK T. A.  
Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-  
dependent  
Neurology, 2009, 73, 1066-1072

65- ALBERS G. W., BATES V. E., CLARK W. M., BELL R., VERRO P., HAMILTON S. A.

Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke

The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study

JAMA, 2000, 283, 1145-1150

66- FERRARI J., KNOFLACH M., KIECHL S., WILLEIT J., MATOSEVIC B., SEYFANG L., LANG W.

Stroke Thrombolysis: having More Time Translates Into Delayed Therapy. Data From the Austrian Stroke Unit Registry.

Stroke, 2010, 41, 2001-2004

67- AHMED N., WAHLGREN N., GROND M., HENNERICI M., LEES K. R., MIKULIK R., PARSONS M., ROINE R. O., TONI D., RINGLEB P.

Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR

Lancet Neurol., 2010, 9, 866-874

68- HACKE W., ALBERS G., AL-RAWI Y., BOGOUSSLAVSKY J., DAVALOS A., ELIASZIW M., FISCHER M., FURLAN A., KASTE M., LEES K. R., SOEHNGEN M., WARACH S.

The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS)

A Phase II MRI-Based 9-Hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial With Intravenous Desmoteplase

Stroke, 2005, 36, 66-73

69- SCHELLINGER P. D., THOMALLA G., FIEHLER J., KÖHRMANN M., MOLINA C. A., NEUMANN-HAEFELIN T., RIBO M., SINGER O. C., ZARO-WEBER O., SOBESKY J.

MRI-based and CT-Based Thrombolytic Therapy in Acute Stroke Within and Beyond Established Time Window

An Analysis of 1210 Patients

Stroke, 2007, 38, 2640-2645

70- ABOU-CHEBL A.

Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke May Be Safely Performed With No Time Window Limit in Appropriately Selected Patients

Stroke, 2010, 41, 1996-2000

71- CASTILLO J., LEIRA R., GARCIA M. M., SERANA J., BLANCO M., DAVALOS A.

Blood Pressure Decrease During the Acute Phase of Ischemic Stroke Is Associated With Brain Injury and Poor Stroke Outcome

Stroke, 2004, 35, 520-527

72- YONG M., DIENER H.-C., KASTE M., MAU J.

Characteristics of Blood Pressure Profiles as Predictors of Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke

Stroke, 2005, 36, 2619-2625

73- SARE G. S., ALI M., SHUAIB A., BATH P. M. W.

Relationship Between Hyperacute Blood Pressure and Outcome After Ischemic Stroke

Data From the Vista Collaboration

Stroke, 2009, 40, 2098-2103

74- YONG M., KASTE M.

Association of Characteristics of Blood Pressure Profiles and Stroke Outcomes in the

ECASS-II Trial

Stroke, 2008, 39, 366-372

75- PERINI F., DE BONI A., MARCON M., BOLGAN I., PELLIZZARI M., DIONISIO L.

D.

Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for  
ischemic stroke

J. Neurol. Sci., 2010, 297,52-54

76- ASLANYAN S., WEIR C. J., LEES K. R.

Elevated Pulse Pressure During the Acute Period of Ischemic Stroke Is Associated With Poor

Stroke Outcome

Stroke, 2004, 35, 153-155

77- DEMCHUK A. M., MORGENSTERN L. B., KRIEGER D. W., CHI T. L., HU W.,

WEIN T. H., HARDY R. J., GROTTA J. C., BUCHAN A. M.

Serum Glucose Level and Diabetes Predict Tissue Plasminogen Activator-Related

Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke

Stroke, 1999, 30, 34-39

78- BRUNO A., LEVINE S. R., FRANKEL M. R., BROTT T. G., LIN Y., LYDEN P. D.,  
BRODERICK J. P., KWIATKOWSKI T. G., FINEBERG S. E.

Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial  
Neurology, 2002, 59, 669-674

79- RIBO M., MOLINA C. A., DELGADO P., RUBIERA M., DELGADO-MEDEROS R.,  
ROVIRA A., MUNUERA J., ALVAREZ-SABIN J.

Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated  
with Tpa

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2007, 27, 1616-1622

80- PARSONS M. W., BARBER A., DESMOND P. M., BAIRD T. A., DARBY D. G.,  
BYRNES G., TRESS B. M., DAVIS S. M.

Acute Hyperglycemia Adversely Affects Stroke Outcome: A Magnetic Resonance Imaging  
and Spectroscopy Study

Ann. Neurol., 2002, 52, 20-28

81- RIBO M., MOLINA C., MONTANER J., RUBIERA M., DELGADO-MEDEROS R.,  
ARENILLAS J. F., QUINTANA M., ALVAREZ-SABIN J.

Acute Hyperglycemia State Is Associated With Lower tPA-Induced Recanalization Rates in  
Stroke Patients

Stroke, 2005, 36, 1705-1709

82- MATTLE H. P., ARNOLD M., GEORGIADIS D., BAUMANN C., NEDELTCHEV K.,  
BENNINGER D., REMONDA L., VON BÜDINGEN C., DIANA A., PANGALU A.,  
SCHROTH G., BAUMGARTNER R. W.

Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With  
Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign

Stroke, 2008, 39, 379-383

83- DUCROCQ X., BRACARD S., TAILLANDIER L., ANXIONNAT R., LACOUR J.C.,  
GUILLEMIN F., DEBOUVERIE M., BOLLAERT P.E.

Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic  
stroke.

Randomised study of 27 patients.

J. Neuroradiol., 2005, 32, 26-32

# Annexe 1

## Classification **TOAST** des etiologies des infarctus **cérébraux** et AIT

D'apres Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et a/*.  
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(1):35-41.

Table 1. *TOAST classification of subtypes of acute ischemic stroke*

*Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)"*

*Cardioembolisms (high-risk/medium-risk)'*

*Small-vessel occlusion (lacune)'*

*Stroke of other determined etiology'*

*Stroke of undetermined etiology*

*a- Two or more causes identified*

*b- Negative evaluation*

*c- Incomplete evaluation*

# Annexe 2

## Score de Rankin :

Value	Symptoms
0	no symptoms at all
1	no significant disability, despite symptoms ; able to carry out all usual duties and activities
2	slight disability; unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs
3	moderate disability ; requiring some help, but able to walk without assistance
4	moderately severe disability ; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	severe disability ; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention

# Annexe 3

## Score NIHSS :

Instructions	Scale Definition	Score
<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive.            1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond.            2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped).            3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>	
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be <b>correct</b> - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients <b>who</b> do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly.            1 = Answers one question correctly.            2 = Answers neither question correctly.</p>	
<p>1c. LOC Commands: The patient <b>is</b> asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly.            1 = Performs one task correctly.            2 = Performs neither task correctly.</p>	
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score <b>will</b> be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze <b>is</b> testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side <b>will</b> occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal.            1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present.            2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	

3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a dearcut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.

4. Facial Palsy: Ask — or use pantomime to encourage — the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.

5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.

6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.

7. Limb Ataxia: This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.

- 0 = No visual loss. — — —
- 1 = Partial hemianopia.
- 2 = Complete hemianopia.
- 3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).

- 0 = Nonna! symmetrical movements. — — —
- 1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).
- 2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).
- 3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).

- 0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds. — — —
- 1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support. — — —
- 2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees. drifts down to bed, but has some effort against gravity.
- 3 = No effort against gravity; limb falls.
- 4 = No movement.
- UN = Amputation or joint fusion, explain:

Sa. Left Arm  
5b. Right Arm

- 0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds. — — —
- 1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.
- 2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.
- 3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.
- 4 = No movement.
- UN = Amputation or joint fusion, explain:

6a. Left Leg  
6b. Right Leg

- 0 = Absent. — — —
- 1 = Present in one limb.
- 2 = Present in two limbs.
- UN = Amputation or joint fusion, explain:

8. Sensory: Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, "**severe** or total sensory loss," should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will, therefore, probably score 1 or 0. The patient **with** brainstem stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients **in** a coma (item 1a=3) are automatically given a 2 on this **item**.

9. Best language: A great deal of information about comprehension **will** be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes **with** the tests, ask the patient to **identify** objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient in a coma (item 1a=3) **will** automatically score 3 on this item. The examiner must choose a score for the patient with stupor or **limited** cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.

10. Dysarthria: If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient is intubated or has other physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.

11. Extinction and Inattention (formerly Neglect): Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosognosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality **is** scored only **if** present, the item is never untestable.

a = Normal; no sensory loss.

1 = ~~Mild-to-moderate~~ sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched.

2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.

0 = No aphasia; normal.

1 = ~~Mild-to-moderate~~ aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.

2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.

3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.

0 = Normal.

1 = ~~Mild-to-moderate~~ dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.

2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.

UN = Intubated or other physical barrier, explain:

0 = No abnormality.

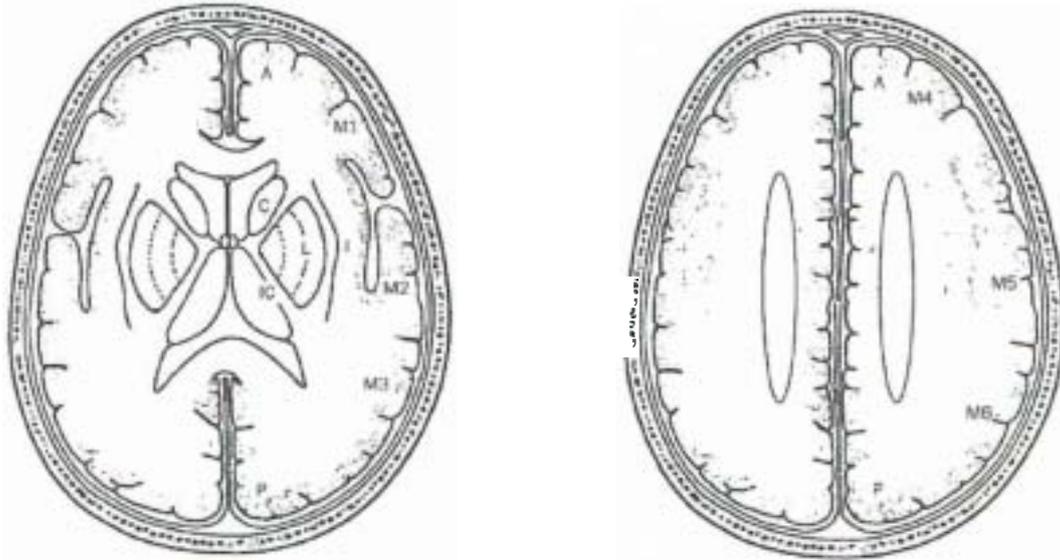
1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation **in** one of the sensory modalities.

2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one side of space.

# Annexe 4

Score ASPECT :

D'apres Barber *at al.*, 2000 (145)



**Legende** : A: circulation anterieure, P: circulation posterieure, C : noyau caude, L : noyau lenticulaire, IC : capsule interne, I :ruban insulaire, MCA : artere sylvienne, M1 : cortex sylvien anterieur, M2 : cortex sylvien lateral au ruban insulaire, M3 :cortex sylvien posterieur, M4, M5, M6 sont les territoires corticaux anterieur, lateral et posterieur de l'artere **cerebrale** moyenne au-dessus de M1 , M2, M3 et en-dehors des ganglions de la base. Les structures sous-corticales sont representees par 3 items (C, L, IC) et le cortex sylvien par 7 points (cortex insulaire, M1 , M2, M3, M4, M5 et M6).

Il s'agit d'un score qui evalue 10 regions d'interet dans le territoire sylvien. Dans chaque zone, l'absence d'hypodensite est cotee 1, et la presence d'une hypodensite est cotee 0.

## Annexe 5

Critères retenus pour déterminer le facteur dyslipidémie – document issu des recommandations publiées par l'Anaes en 2000 « modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire »

Modalités de prise en charge	LDL-cholesterol (g/l)	Facteurs de risque cardio-vasculaire associés
Intervention diététique	> 1,6	Absence de facteur de risque
	> 1,3	Deux ou plus facteurs de risque Maladie coronarienne
Intervention medicamenteuse	> 2,2	Sujet sans facteur de risque
	> 1,9	Un facteur de risque
	> 1,6	Deux facteurs de risque
	> 1,3	Plus de deux facteurs de risque
	> 1,3	Maladie corona rienne

## Annexe 6

### Evaluation de la leucoaraïose périventriculaire et profonde à partir de la classification de Fazekas et Schmidt.

Détail de la cotation appliquée lors du recueil de données (extrait de l'article : Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke.

Neumann-Haefelin et al. Stroke, 2006, 37, 2463-2466).

For the DWM (Deep White Matter), scores correspond to the following characteristics:

- 0, no lesion
- 1, punctuate foci
- 2, beginning confluent foci
- 3, confluent changes

For the PVWM (periventricular White Matter), scores correspond to the following characteristics:

- 0, no changes
- 1, caps or a pencil-thin lining
- 2, smooth halo
- 3, irregular changes extending into the DWM

## Summary

### Objectives:

- to present intravenous and intra-arterial thrombolysis of the Nancy stroke unit made between 2003 to 2009.
- to identify clinical and paraclinical predictive factors of outcome at three months.
- to compare our results with other French series and with SITS-MOST study.
- to compare intravenous with intra-arterial thrombolysis for patients with proximal occlusion of middle cerebral artery.

### Material and Methods:

- 120 intravenous thrombolysis and 83 intra-arterial thrombolysis.

### Results:

- NIHSS score at baseline above 12 and decrease at 24-36 hours less than 4 points are independent predictive factors of poor functional outcome at three months follow-up.
- high glycaemia at baseline and antiplatelet treatment before thrombolysis are associated with poor functional outcome at three months in intravenous group.
- mild to severe periventricular leukoaraiosis is associated with bad outcome in intra-arterial series.
- there is no correlation between delay from stroke onset to treatment and outcome at 90 days follow-up in our 2 series.
- Comparison of intravenous and intra-arterial thrombolysis in case of proximal occlusion of middle cerebral artery: median NIHSS score at baseline is equal to 15 in our 2 groups. Risk factors and etiology of stroke are not significantly different between our two series. Intra-arterial thrombolysis finish later than intravenous thrombolysis. Outcome at three months is not significantly different between our two groups. Risk to have a modified Rankin score (mRS) 3-6 at three months after intravenous thrombolysis: OR (IC95%) = 1,31 (0,57 – 3,01), p = 0,52.
- Comparison of our intravenous thrombolysis with SITS-MOST study: median NIHSS score at baseline is equal to 13 in our intravenous series vs 12 in SITS-MOST. Mean delay before treatment onset is 36 minutes higher in our study than SITS-MOST. mRS  $\leq 2 = 64,2\%$  vs  $54,8\%$  in SITS-MOST.

### Conclusions:

Although intra-arterial thrombolysis finish later (and probably also begin later) than intravenous thrombolysis, outcome at three months is no significantly different between our two series for patients with proximal occlusion of the middle cerebral artery. Moreover, initial severity of stroke is not significantly different.

Favourable outcome rate at three months is higher than 10% in our intravenous series compared to SITS-MOST results. Nevertheless, initial severity of stroke and mean time to treatment onset are more important in our study.

This difference may be explained by evaluation with RMI for the most part of our patients. Therefore, characteristics of stroke evaluated by RMI (particularly mismatch) may become more important than temporal criterion when we assess thrombolysis indication.

VU

**NANCY, le 15 septembre 2010**

Le Président de Thèse

**NANCY, le 17 septembre 2010**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Professeur H. VESPIGNANI**

**Mme le Professeur M.C. BÉNÉ**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE**

**NANCY, le 21 septembre 2010**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1**

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON**

---

## **RESUME DE LA THESE :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 120 fibrinolyse intraveineuses et 83 thrombolyse intra-artérielles. Un score NIHSS initial supérieur à 12, et une réduction du score NIHSS à 24-36 heures inférieure à quatre points sont des facteurs prédictifs indépendants d'un mauvais pronostic à trois mois dans nos deux séries. Une glycémie élevée à l'admission et la prise antérieure d'un traitement anti-agrégant s'associent à un mauvais pronostic à J90 pour les thrombolyse intraveineuses. Une leucoaraiose périventriculaire modérément sévère à sévère s'associe à un pronostic défavorable à trois mois pour les thrombolyse intra-artérielles. Il n'y a pas de différence pronostique entre les procédures à trois mois pour les patients ayant une occlusion proximale de la sylvienne (risque d'observer un score de Rankin modifié 3-6 à trois mois après thrombolyse intraveineuse ; OR (IC95%) = 1,31 (0,57-3,01), p = 0,52). Nous observons un taux de pronostic favorable à trois mois (mRS  $\leq$  2) supérieur de près de 10% dans notre série de thrombolyse intraveineuses par rapport à SITS-MOST (64,2% versus 54,8%). Cette différence s'explique probablement au moins en partie par le recours privilégié à l'IRM à Nancy pour évaluer l'indication de thrombolyse.

---

## **TITRE EN ANGLAIS :**

Intravenous and intra-arterial thrombolysis in stroke : experience of the Nancy stroke unit between 2003 to 2009.

---

## **THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2010**

---

## **MOTS CLEFS :**

Thrombolyse intraveineuse; thrombolyse intra-artérielle; rt-PA; score de Rankin modifié à trois mois; Hémorragies intracrâniennes symptomatiques; occlusion de la portion proximale de la sylvienne.

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

