



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-thesesexercice-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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle
de Médecine Spécialisée en Neurologie

Par

Gioia MIONE

Le 17 octobre 2013

**Effet de la thrombolyse intraveineuse par alteplase (rtPA) sur
l'autonomie à trois mois d'un accident vasculaire cérébral ischémique
chez les patients de plus de 80 ans**

Examineurs de la thèse :

Pr H. VESPIGNANI

Président du jury

Pr S. BRACARD

Juge

Pr X. DUCROCQ

Juge

Dr S. RICHARD

Directeur de thèse

Dr K. LAVANDIER

Juge

LISTE DES PROFESSEURS



Président de l'Université de Lorraine:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie »	:	Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain »	:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances »	:	Professeur Marc BRAUN

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- 2 ^{eme} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{eme} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
 CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-
 Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques
 LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
 Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis
 PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU -
 Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD -
 Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle
 SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
 VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS -
Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

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

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À mon président du jury

M. le Professeur Hervé VESPIGNANI,

Professeur de Neurologie,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'attention que vous avez portée à mon travail, pour la confiance que vous m'avez témoignée et tiens à vous témoigner mon profond respect.

À mes juges

À M. le Professeur Serge BRACARD,

Professeur de radiologie,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de juger mon travail. Je tiens également à vous remercier de m'avoir offert au sein de votre service les conditions idéales pour m'initier à la neuroradiologie.

À M. le Professeur Xavier DUCROCQ,

Professeur de Neurologie,

Pour l'intérêt et l'enthousiasme que vous avez témoigné à l'égard de mon travail, pour la confiance que vous m'avez accordée. Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

À mon directeur de thèse

M. le Dr Sébastien RICHARD,

Docteur en médecine spécialisé en Neurologie,

Je te remercie profondément d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Merci encore pour ton aide, ton soutien, tes critiques constructives, la confiance que tu m'as témoignée tant dans mon travail « littéraire » que dans mon exercice à l'UNV et tes différents enseignements. Tu es un maître formidable.

À Mme le Docteur Karine LAVANDIER,

Docteur en médecine spécialisée en Gériatrie et Pathologies Neurovasculaires,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, à la lumière de votre double expérience de gériatre et de spécialiste en pathologies neurovasculaires.

À Mme le Dr Nathalie THILLY, pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de me conseiller et d'effectuer tout le traitement statistique des données récoltées.

À Mme les Docteurs Agnès FINANCE et Marielle BRAUN, pour avoir guidé mes premiers pas dans ma vie d'interne avec gentillesse, attention et bienveillance. Bien que je n'aie pas suivi la voie de la rééducation, je garderai à jamais le souvenir de mes débuts vos côtés. Quel bel accueil en Lorraine !

À M. le Dr Jean-Christophe LACOUR, pour m'avoir transmis tes connaissances et ton goût pour les pathologies neurovasculaires (ce n'est que le début !), pour m'avoir laissé taquiner l'échodoppler et pour les échanges de souvenirs écossais, of course !

À Sébastien, pour ton éternel soutien et l'amour partagé au détour de chaque journée. Tu as su donner à ma vie la dose d'épices, douces, sucrée ou fortes, dont j'avais besoin.

À mon père, Fulvio, pour la fierté que tu me témoignes, pour m'avoir transmis ton amour de la médecine, ta foi en l'Humain, et ton sourire. J'espère être à la hauteur.

À ma mère, Brigitte, pour ton soutien inconditionnel dans tous mes projets, des plus farfelus aux plus sages, pour ce goût de la différence que tu m'as transmis, pour tes heures d'écoute attentive. Je suis heureuse de celle que tu m'as permis de devenir.

À mon frère, Victor, je suis très fière de toi ; et tout le reste, tu le sais déjà.

À notre grand-père Guy, je sais que tu aurais été très fier de tes petits-enfants. Jamais nous ne t'oublierons.

À Sophie, Marie-Lorraine, Simon, Nicolas, Nathalie, Anna, Radwan, Marie, Amélie, Olivier, Philippe, Jacques, Solène, Basile, Marion, Lisa, Chifaou, Maud, Lavinia, Rémi, Aurélie, Aïcha, Camille, Emmanuelle, Raphaëlle, Romain, Mélanie, Liang, Simon, Floriane, Guillaume, dans le désordre, mes compagnons « through good times and bad times », selon les jours et le degré d'agressivité du 221.

À toutes celles et ceux qui ont croisé ma route, m'ont accueilli, ont partagé mes réussites et mes angoisses, leurs doutes et leur confiance, m'ont fait grandir, etc. ...

À Mathieu, tu m'as accompagné toutes ces années, discrètement perché sur mon épaule, tu as été le soutien qui m'a permis de surmonter mes moments de découragement. Cette route, c'est un peu pour nous deux, et avec quelques détours, que je l'ai parcourue. Tu gardes à jamais une place dans mon cœur. *« Le plus gros poisson de la rivière le devient en ne se faisant jamais attraper. »*

*« Ils ne savaient pas que c'était impossible,
alors ils l'ont fait. »*

Mark Twain

SERMENT

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

Outcome of intravenous rtPA for acute ischemic stroke in patients over 80 years old _ _ _ _ 15

Effet de la thrombolyse intraveineuse par alteplase sur l'autonomie a trois mois d'un accident vasculaire cérébral ischémique chez les patients de plus de 80 ans _ _ _ _ _ 24

Bibliographie _ _ _ _ _ 34

Annexes _ _ _ _ _ 36

Score NIHSS _ _ _ _ _ 36

Echelle de Rankin modifiée _ _ _ _ _ 37

Classification TOAST _ _ _ _ _ 38

OUTCOME OF INTRAVENOUS RTPA FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS OVER 80 YEARS OLD

Gioia Mione MD[†], Xavier Ducrocq PhD[†], Nathalie Thilly MD^{††}, Jean-Christophe Lacour MD[†], Hervé Vespignani MD[†], Sébastien Richard PhD[†]

[†] Department of Neurology, University Hospital of Nancy, France

^{††} Department of Clinical Epidemiology, University Hospital of Nancy, France

Correspondance to Gioia Mione MD, Department of Neurology, Hôpital Central, 29 avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, CO n°34, 54000 Nancy, France.

E-mail : gioia.mione@sfr.fr

Tel : +33 6 10 34 88 05

Keywords : outcome, thrombolysis, ischemic stroke, old patients

ABSTRACT

Background and purpose – Practitioners are faced with an increasingly important challenge when considering recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) therapy for older patients with ischemic stroke. While this treatment has been shown to be beneficial in patients over 80 years old, despite more severe cerebral infarcts than younger patients, the effect of rtPA on quality of life has not been well assessed in this specific population.

Methods – We analysed retrospectively collected data from 321 patients over 80 years admitted for an acute cerebral infarction to the stroke unit of Nancy University Hospital between 1st January 2009 and 31st December 2012. Patients were stratified into two groups: treated or not with rtPA. Baseline characteristics and outcome were collected and compared between both groups. Primary outcome was 3-month score on the modified Rankin Scale.

Results – The 55 patients treated with rtPA had a higher National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission (14.2 versus 8.2; $P < 0.0001$) than the non-treated group. They were more likely to have intracranial hemorrhage (20% versus 4.9%; $P = 0.0001$) without increased mortality rate ($P = 0.9451$) and a more favourable outcome (OR=7.4 (3.2-17.0); $P < 0.0001$) at 3 months.

Conclusions – RtPA therapy would appear to improve functional prognosis and consequently the quality of life in the elderly after an ischemic stroke without influencing the mortality rate. This suggests that age alone should no longer be a barrier to rtPA therapy.

INTRODUCTION

One third of all strokes occur in patients aged 80 years old or more¹ and are the first cause of death at this age. Ischemic stroke is recognised as being more severe. Old age is associated with a higher mortality, a higher risk of recurrence, increased disability and handicap and a fivefold increased risk of dementia.² The probability of a favourable outcome decreases by 25% every ten years and the mortality increases by 72%.³ Nonetheless, it was only in 2012 that a large randomised study focused specifically on the benefits of intravenous thrombolysis in elderly patients having suffered from ischemic stroke.⁴ The NINDS study⁵ included very few elderly patients, the mean age being under 70 years old. A few observational studies have shown that, in comparison to younger patients, the older experienced more complications and had a less favourable outcome.^{6,7,8,9} As a result, this reinforced the reluctance on behalf of the practitioner to consider rtPA therapy as an option when faced with an ischemic stroke in patients ≥ 80 years old. A recent survey found that most neurologists declared that they were reluctant to administer rtPA to patients with dementia, coming from a nursing home, with severe stroke or over 80 years old.¹⁰ In 2012, the results of the Third International Stroke Trial (IST-3),⁴ which included 53% of patients over 80 years old, put into question the age limit of 80 years in Europe for using rtPA at the acute phase of an ischemic stroke. It showed that rtPA therapy conveyed a benefit that was at least as important in patients ≥ 80 as in younger patients. However, the odds ratio (OR) for the primary outcome of patients being alive and independent at 6 months was only slightly in favour of rtPA therapy in the older without reaching significance. Nonetheless, while it would seem that age is no longer as formal a restriction to intravenous thrombolysis, the remaining question is: Does it improve quality of life compared to single standard care in a stroke unit ? Practitioners are therefore exposed to an increasingly important challenge: to estimate the benefit of a fibrinolytic treatment at the acute phase of an ischemic stroke in terms of quality of life in a patient aged 80 or more who is less likely to recover without treatment than a younger patient. We retrospectively studied the characteristics and outcome of all the patients aged 80 years and more, admitted in our stroke unit at the acute phase of an ischemic stroke.

METHODS

This is a single centre retrospective cohort study.

Patients

Medical records of all patients aged 80 or more who were admitted to the Nancy University Hospital stroke unit for an acute ischemic stroke between 1st January 2009 and 31st December 2012, were reviewed. Patients were identified on the admissions register of the stroke unit. Ischemic stroke was defined as a sudden, lasting, neurological loss found by neurological examination, corresponding to a cerebral artery involvement and after brain imaging had excluded any intracranial haemorrhage. The following prognostic factors were investigated in the statistical analysis: age, sex, origin, diabetes, hypertension, atrial fibrillation, hyperlipidemia, ischemic heart disease, past history of ischemic stroke or transient ischemic attack, infarct location, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission, mechanism according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification,¹¹ treatment with rtPA or not and time from onset to treatment if appropriate. Patients were stratified in two groups: treated with rtPA or not. Baseline characteristics and outcome were compared between both groups, all patients having being admitted to a specialised stroke unit.

Treatment

Intravenous thrombolysis was performed according to the conditions defined by ECASS¹² and ECASS III.¹³

Outcome

The following criteria were assessed: intracranial hemorrhage (ICH), discharge site, score on the modified Rankin Scale (mRS) at the 3-month follow up. ICH was assessed by a control CT scan 24 hours after administration of rtPA or by a non-systematic follow-up CT scan performed because of a clinical deterioration or before starting anticoagulant therapy for the non rtPA treated group. The primary outcome was 3-month score mRS, the assessment of which was not blinded to the treatment received. According to recent studies about ischemic stroke in the elderly,^{2,6} functional outcome was defined as favourable if the mRS was ≤ 2 . Secondary end points were the occurrence of an ICH and 3-month mortality.

Statistical analysis

All values are presented as median (standard deviation, minimum and maximum) for continuous variables and percentages for categorical variables. Group comparison was made

using the Chi-square test for continuous variables and a test derived from the Student t-test for categorical variables. To identify independent predictors of favourable outcome, logistic regression analysis was performed. After bivariate analysis, only variables achieving statistical significance of $P < 0.05$ were left in the final multivariable model. Analysis was performed in intention-to-treat according to the worst-case scenario for rtPA therapy. We assumed patients missing in the rtPA treated group were mRS 6 (death) at 3 months and patients missing in the non-rtPA treated group were mRS 0-2. Ethics committee approval was not needed as it was a retrospective study.

RESULTS

A total of 321 patients were enrolled from 1st January 2009 to 31st December 2012. The age ranged from 80 to 98 years (mean age: 84.1 years). There were slightly more women (58.6%). Fifty-five patients were treated with rtPA (17.1%). Baseline patient characteristics are shown in Table 1. Mean age and sex ratio were not significantly different between both groups: 84.3 years in the rtPA treated group versus 83.4 years in the non rtPA treated group ($P = 0.02826$) and 59.8% of women versus 52.7%, respectively ($P = 0.3341$). Hypertension was more frequent in the non-rtPA treated group (73.3% versus 60%; $P = 0.0476$). Otherwise no significant differences between risk factors and treatment on the day of admission were observed. Fifty-seven per cent of all patients were on platelet inhibitors, anticoagulant therapy or a combination. The infarct was seen on brain CT scan or MRI in 91.3% of cases. Middle cerebral artery (MCA) infarcts were significantly more frequent in the rtPA treated group (94.5 versus 63.5%; $P = 0.0004$). Only 1.8% of the intravenous thrombolysis procedures were done for vertebrobasilar strokes. Patients treated with rtPA showed a significantly higher NIHSS on admission with a mean score of 14.2 versus 8.2 in the non-rtPA treated group ($P < 0.0001$). In the rtPA treated group, large artery atherosclerosis (20% versus 9%) and cardio-embolic causes prevailed (52.7% versus 45.9%). The mean time from onset to treatment was 3.3 hours. Forty patients were lost to follow up, of whom only one had been treated with rtPA. There was no significant difference between patients lost to follow up and the other patients included, except for NIHSS score, which was significantly lower (6.8 versus 9.6; $P = 0.0218$).

	All (n=321)		Non rtPA group n = 266 (82,9%)			rtPA group n = 55 (17,1%)			
	n	% / Mean value (min - max)	n	% / Mean value	SD	n	% / Mean value	SD	P
Sex									
Male	133	41.4	107	40.2		26	47.3		0.3341
Female	188	58.6	159	59.8		29	52.7		
Age	321	84.1(80-98)	266	84.3	3.5	55	83.4	2.8	0.0924
Origin									
Home	273	85.0	223	83.8		50	90.9		0.2826
Institutionalized	40	12.5	35	13.2		5	9.1		
Other	8	2.5	8	3.0		0	0.0		
Risk factors									
Previous stroke or TIA	65	20.2	57	21.4		8	14.5		0.2475
Hypertension	228	71.0	195	73.3		33	60.0		0.0476
Atrial fibrillation	137	42.7	110	41.4		27	49.1		0.2909
Ischemic heart disease	67	20.9	51	19.2		16	29.1		0.0994
Diabete mellitus	62	19.3	54	20.3		8	14.5		0.3250
Hyperlipidemia	103	32.1	86	32.3		17	30.9		0.8371
Pretreatment with									
Antiplatelet therapy	124	38.6	97	36.5		27	49.1		0.3796
Anticoagulant therapy	41	12.8	37	13.9		4	7.3		
Double antiplatelet therapy	14	4.4	11	4.1		3	5.5		
Antiplatelet + anticoagulant	6	1.9	5	1.9		1	1.8		
None	136	42.4	116	43.6		20	36.4		
Infarct territory									
ACA + anterior choroidal + PCA	26	8.1	25	9.4		1	1.8		0.0004*
MCA	221	68.8	169	63.5		52	94.5		
Vertebrobasilar	28	8.7	27	10.2		1	1.8		
Multiple territories	18	5.6	17	6.4		1	1.8		
Negative imaging	28	8.7	28	10.5		0	0.0		
NIHSS score at admission	321	9.2(0-27)	266	8.2	7.1	55	14.2	5.0	<0,0001*
Etiology									
Large artery atherosclerosis	35	10.9	24	9.0		11	20.0		0.0052*
Cardioembolism	151	47.0	122	45.9		29	52.7		
Small vessel occlusion	33	10.3	33	12.4		0	0.0		
Other or undetermined	102	31.7	87	32.7		15	27.3		
Time from onset to tretament (h)	55	3.3(2-13)	NA	NA		55	3.3		
Discharge									
Home	101	31.5	89	33.5		12	21.8		0.1612
Retirement house	24	7.5	21	7.9		3	5.5		
Rehabilitation	99	30.8	82	30.8		17	30.9		
Medical ward	46	14.3	33	12.4		13	23.6		
Death or other destination	51	15.8	41	15.4		10	18.2		

Table 1 - Baseline and clinical characteristics of all patients and compared between rtPA group and non rtPA group

SD : Standard deviation, TIA : Transient ischemic attack, ACA : Anterior cerebral artery, PCA : Posterior cerebral artery, MCA : Middle cerebral artery, NIHSS : National institute of health stroke scale, * : significant difference

The rate of ICH was significantly higher in the rtPA treated group (20% versus 4.9%; P=0.0001). At the 3-month follow up, more patients had recovered their self-sufficiency (mRs=0-2) in the rtPA treated group (49.1% versus 30.8%; P=0.0092, OR=2.2 (1.2-3.0); P=0.0107) (Figure 1). Multivariate analysis was undertaken to compare outcomes between both groups adjusting for age, NIHSS score and mechanism. After this adjustment, the OR for a favourable outcome in the

rtPA treated group was 7.4 (3.2-17.0; $P<0.0001$). There was no significant difference for the 3-month mortality (27.8% versus 27.3%; $P=0.9451$) (Table 2).

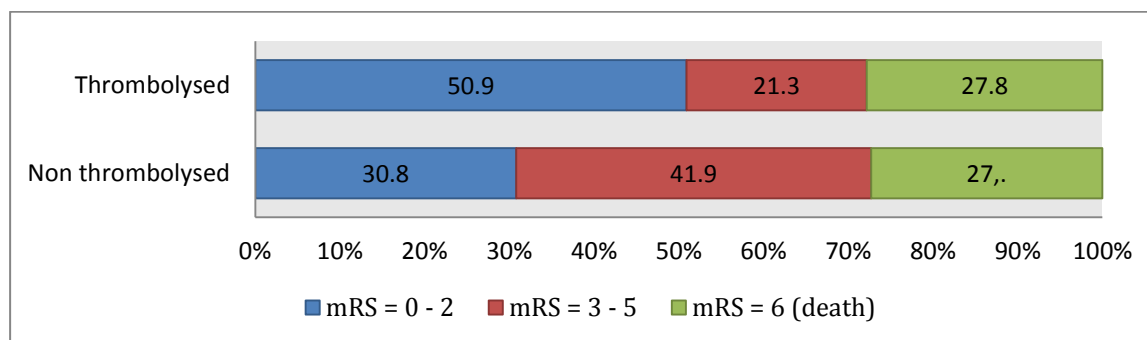


Figure 1 : Outcome assessed by the Modified Rankin Scale at day 90

mRS : modified Rankin scale

	Non rtPA group n=266 (82,9%)		rtPA group n=55 (17,1%)		
	n	%	n	%	p
Outcome at 3 months					
mRS = 0 - 2	82	30.8	27	49.1	0.0092*
mRS > 2	184	69.2	28	50.9	
Intracranial hemorrhage	13	4.9	11	20.0	0.0001*
Death at 3 months	62	27.3	15	27.8	0.9451

Table 2 : Outcome and hemorrhagic complications in non rtPA group and rtPA group

mRS : modified Rankin scale, * : significant difference

DISCUSSION

This single-centre retrospective study in an elderly population of patients with ischemic stroke support the findings of the IST3 in that age should no longer be considered as a barrier when assessing rtPA therapy in patients over 80 years old. Though the patients treated with rtPA presented with high NIHSS scores (14.2), high rates of platelet inhibitor or anticoagulant therapy (more than 50%), hypertension (60%) and strokes of cardio-embolic cause (52.7%), rtPA therapy would appear to improve functional prognosis and consequently the quality of life in this setting. The high incidence of predictive factors for hemorrhagic complications^{14,15} in these patients could dissuade the neurologist from considering the possibility of intravenous thrombolysis. It should not be forgotten that the natural prognosis of ischemic stroke in this specific population is particularly poor with a mortality rate of 16.5% between 81 and 90 years old (versus 8.7% between 71 and 80 years old) and up to 27.9% over 90 years.¹⁶ However, the benefit of rtPA therapy would appear to outweigh the potential risk of ICH. The risk of ICH was

significantly higher after intravenous thrombolysis without specifying if patients were symptomatic or not. This corresponded to the baseline characteristics of our population since the group treated with rtPA had more risk factors for ICH. However, the rate of ICH in the rtPA treated group was not higher than that of the ECASS III study which investigated a younger population receiving less treatment with platelet inhibitors (20% versus 31.1% respectively), with lower NIHSS on admission (mean value = 10.7), less atrial fibrillation (12.7%) but as much hypertension (62.4%).¹³ Nevertheless, despite all these predictive factors of a poor outcome, an mRS score ≤ 2 at 3 months was reached by 49.1% of the patients treated with rtPA compared with 30.8% of the patients who were not. After adjustment for age, NIHSS and mechanism, patients treated with rtPA had a 7.4 fold higher chance of recovering their self-sufficiency 3 months after an ischemic stroke. On the other hand, the 3-month mortality showed no significant difference between the groups, despite the higher risk of ICH. On the contrary, rtPA therapy appears to improve the functional prognosis of survivors. A study based on data from the International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) and the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)¹⁷ supports our results. The subgroup over 80 years old had similar baseline characteristics to our population. Increasing age admittedly led to poorer outcome, but this was improved in patients treated with rtPA. Thus, the benefit of thrombolysis was found not to be dependent on age. These results strengthen the argument for considering rtPA therapy on a case by case basis when faced with a patient ≥ 80 years old presenting with an ischemic stroke. The challenge is now, beyond saving patients with high disability, to improve their quality of life. Notwithstanding, this study has some limits due to the fact it was a retrospective single centre study which included a small number of patients.

CONCLUSION

Our study suggests that patient aged 80 years or more presenting with an ischemic stroke, should be assessed for intravenous rtPA treatment. Not only is the vital prognosis not worsened, but the functional prognosis and quality of life can be improved by this treatment. Our findings back up other studies in suggesting that age should no longer be an exclusion criterion for assessing the option of intravenous thrombolysis in light of its expected benefits and the otherwise poor outcome of ischemic stroke in old patients. Other studies are required to define clinical and radiological predictive factors of favourable outcome, with a blinded

follow-up assessment, or in other groups of patients such as in the very old, aged 90 years and more.

Disclosures – None

REFERENCES

1. Russo T, Felzani G, Marini C. Review article stroke in the very old : a systematic review of studies on incidence, outcome and resource use. *Journal of Aging Research*. 2011;2011:1-6
2. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010;41:2568-2574
3. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (≥ 80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005;36:2421–2425
4. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial {IST-3}) : a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379: 2352-2363
5. The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *NEJM*. 1995;333:1581-1587
6. Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenant M, Leys D, Hénon H. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients ≥ 80 years of age. *J Neurol*. 2012;259:1461–1467
7. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing*. 2006;35:572–580
8. Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, McCombe JA, Emery DJ, Dean N, et al. Intravenous rt-PA for acute stroke : comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1234–1237
9. Simon JE, Sandler DL, Warwick Pexman JH, Hill MD, Buchan AM for the Calgary stroke programme. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in

- patients over 80 years old with acute ischaemic stroke ? - The Calgary experience. *Age and Ageing*. 2004;33:143–149
10. Shamy MC, Jaigobin CS. The complexities of acute stroke decision-making : a survey of neurologists. *Neurology*. Published ahead of print August 14, 2013
 11. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
 12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025
 13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *NEJM*. 2008 ;359:1317-1329
 14. 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 – australian acute stroke study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32:438-441
 15. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke*. 1986;626–629.
 16. Bray BD, Campbell J, Hoffman A, Tyrrell PJ, Wolfe CDA, Rudd AG. Stroke thrombolysis in England : an age stratified analysis of practice and outcome. *Age and Ageing*. 2013;42:240-245
 17. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Lindsberg PJ, Ringleb PA, Wahlgren NG, et al. for the VISTA and SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly people : controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010;341:c6046

EFFET DE LA THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE PAR ALTEPLASE (rtPA) SUR L'AUTONOMIE A TROIS MOIS D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 80 ANS

RÉSUMÉ

Introduction – Il a été prouvé que les bénéfices du traitement par rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) dans l'AVC ischémique ne sont pas réduits au-delà de 80 ans, pourtant son effet sur la qualité de vie n'a pas encore été correctement évalué dans cette population.

Matériels et Méthodes – Nous avons recueilli de façon rétrospective les données de 321 patients âgés de plus de 80 ans, admis du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2012 à l'unité neurovasculaire (UNV) du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy pour un AVC ischémique. Les caractéristiques démographiques, cliniques et l'évolution à 3 mois étaient recueillis et comparés entre les deux groupes : thrombolysés et non thrombolysés. Le critère de jugement principal était le score de Rankin à 3 mois.

Résultats – Les patients thrombolysés (17.1%) avaient un score National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) à l'admission plus élevé (14.2 versus 8.2, $P < 0.0001$). Le risque de transformation hémorragique était augmenté dans le groupe thrombolysés (20% versus 4.9%, $P = 0.0001$) sans augmenter le taux de mortalité ($p = 0.9451$). En revanche, leur évolution à 3 mois était plus favorable (OR=7.4 (3.2-17.0), $P < 0.0001$).

Discussion – Malgré l'accumulation de facteurs de risque de transformation hémorragique et de mauvais pronostic, les patients thrombolysés ont eu une évolution plus favorable, sans augmenter la mortalité.

Conclusion – La thrombolyse intraveineuse par rtPA permet d'améliorer la qualité de vie des survivants à un AVC ischémique dans une population âgée de plus de 80 ans.

INTRODUCTION

Trente pour cent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) surviennent au-delà de 80 ans¹ et représentent à cet âge la première cause de mortalité. Les accidents ischémiques sont plus sévères et dominés par les causes cardio-emboliques (fibrillation atriale). Le pronostic chez la personne âgée est défavorable avec une mortalité accrue, un taux de récurrence élevé, une moins bonne récupération et un risque de démence multiplié par 5. La mortalité et la perte d'indépendance augmentent progressivement avec l'âge.² La probabilité d'une évolution favorable diminue de 25% tous les dix ans tandis que la mortalité à 3 mois augmente de 72%.³ Chez les plus de 90 ans, la mortalité à 90 jours est de l'ordre de 45%, le taux de handicap sévère de 27%, et seuls 9 % d'entre eux ont une évolution favorable (score de Rankin modifié entre 0 et 2).⁴ Pourtant jusqu'en 2012, aucune grande étude randomisée ne s'était penchée sur le bénéfice de la thrombolyse intraveineuse dans l'AVC ischémique au-delà de 80 ans. Les études ECASS⁵ et ECASS III⁶ n'incluent aucun patient de plus de 80 ans, restreignant l'indication du traitement par activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rtPA) en Europe. L'étude NINDS,⁷ quant à elle, inclue quelques patients de plus de 80 ans, avec un âge moyen inférieur à 70 ans. Quelques études observationnelles ont montré que, traités par rtPA à la phase aiguë d'un AVC ischémique, les patients de plus de 80 ans rencontraient plus de complications et un pronostic fonctionnel moins favorable que les plus jeunes. La plupart des études s'accordent sur une mortalité et un handicap à l'issue de l'AVC plus importants chez les patients âgés.^{2,3,8,9,10} Toutefois, il ne semble pas y avoir plus de complications hémorragiques chez les plus de 80 ans.^{3,9,11} Par conséquent, cela renforce les hésitations à envisager la thrombolyse intraveineuse pour un AVC ischémique chez un patient de plus de 80 ans. La plupart de neurologues, consultés au cours d'une enquête sur les difficultés de la prise de décision à la phase aiguë d'un AVC ischémique, ont déclaré être réticent à administrer un traitement fibrinolytique à des patients déments, venant de maisons de retraite, avec un infarctus étendu ou âgés de plus de 80 ans.¹²

La publication en juin 2012 d'une grande étude randomisée multicentrique incluant 53% de patients âgés de plus de 80 ans, the Third International Stroke Trial (IST3),¹³ a remis en cause la limite d'âge fixée à 80 ans en Europe pour l'utilisation du rtPA à la phase aiguë de l'AVC ischémique. Le traitement par rtPA paraissait au moins aussi efficace chez les patients âgés que chez les moins de 80 ans. L'odds ratio (OR) pour le critère « vivant et indépendant à 6 mois » était en faveur de la thrombolyse intraveineuse chez les plus de 80 ans, sans toutefois être

significatif. L'âge ne semble plus être un obstacle à la thrombolyse intraveineuse mais fait-on mieux avec le rtPA qu'avec une prise en charge classique en unité neurovasculaire (UNV) seule ?

Confronté à la difficile décision du meilleur traitement à administrer à un patient âgé victime d'un AVC ischémique, le neurologue doit répondre à cette importante question : quel impact sur la qualité de vie peut avoir le traitement par rtPA dans cette population spécifique ? Le médecin spécialisé en pathologies neurovasculaires est régulièrement confronté au problème suivant, celui du bénéfice à attendre et des risques d'un traitement fibrinolytique à la phase aiguë d'un AVC ischémique chez un patient de plus de 80 ans, pour lequel le pronostic naturel est déjà sombre. Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question de plus en plus récurrente, nous avons recueilli et comparé les caractéristiques et le devenir des patients de plus de 80 ans admis pour un AVC ischémique, selon qu'ils étaient thrombolysés par rtPA ou non.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique.

Patients

Les données concernant tous les patients de 80 ans ou plus, admis à l'UNV du CHU de Nancy pour la survenue d'un AVC ischémique du premier janvier 2009 au 31 décembre 2012, extraits à partir du registre des entrées de l'UNV, ont été analysés de façon rétrospective. L'AVC ischémique était défini comme un déficit neurologique brutal, persistant, objectivé par un examen clinique réalisé par un neurologue, correspondant à un territoire vasculaire défini, après avoir éliminé par imagerie un AVC hémorragique ou une lésion cérébrale pouvant se manifester ainsi (par exemple : tumeur cérébrale). Les facteurs pronostiques suivants étaient recueillis : l'âge, le sexe, le lieu de résidence, les facteurs de risque : antécédents de diabète, hypertension artérielle, fibrillation atriale, dyslipidémie, cardiopathie ischémique, AVC ou accident ischémique transitoire ; la localisation de l'AVC, sa sévérité initiale (score National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) *cf. Annexes*), le mécanisme étiologique selon la classification Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)¹⁴ (*cf. Annexes*), la réalisation d'une fibrinolyse intraveineuse par rtPA ou non et le délai de thrombolyse le cas échéant. La fibrillation atriale était retenue si elle était présente sur l'électrocardiogramme d'entrée ou si le

patient avait présenté des épisodes de fibrillation atriale paroxystique documentés. Les patients étaient séparés en deux groupes : thrombolysés et non thrombolysés. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques et leur évolution étaient comparées entre les deux groupes, tous les patients étant admis dans une UNV.

Traitement

L'indication du traitement intraveineux par rtPA était retenue sur décision du neurologue. La fibrinolyse était réalisée par alteplase par voie intraveineuse, selon les recommandations issues des études ECASS et ECASS III,^{5,6} à la posologie de 0.9 mg/kg (dose maximale de 90 mg). Dix pour cents de la dose étaient administrés en bolus intraveineux, puis après quelques minutes, les 90% restant étaient administrés au pousse seringue électrique sur une heure. Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge en UNV à la phase aiguë, sous monitoring de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de la saturation transcutanée en oxygène et de l'électrocardiogramme.

Suivi

Les critères de suivi suivant ont été recueillis : la survenue d'une transformation hémorragique, le lieu de sortie et le score de Rankin à 3 mois. La transformation hémorragique était recherchée sur le scanner de contrôle systématique à 24 heures chez les patients thrombolysés et, chez les patients non thrombolysés, sur un scanner de contrôle réalisé en raison d'une aggravation neurologique ou avant instauration d'un traitement anticoagulant. Le critère de jugement principal était le score sur l'échelle de Rankin modifiée (*cf. Annexes*) à 3 mois, établi à partir des données de la consultation de suivi en neurologie, de l'évaluation par un médecin rééducateur en service de médecine physique et réadaptation, ou par entretien téléphonique. Cette évaluation n'était pas réalisée en aveugle du traitement administré. Le critère de jugement principal était le score de Rankin à 3 mois. En se basant sur des études récentes consacrées à l'AVC ischémique chez le sujet âgé,^{2,8} l'issue favorable était définie comme un score de Rankin compris entre 0 et 2, correspondant à une autonomie conservée. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'une transformation hémorragique et le taux de mortalité à 3 mois.

Analyses statistiques

Toutes les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type, minimum et maximum) pour les variables continues et sous forme de pourcentages pour les variables catégorielles. La comparaison des groupes était faite par le test du Chi-2 pour les variables qualitatives et par un test issu du test de Student pour les variables quantitatives. Pour identifier les facteurs indépendants d'évolution favorable, une analyse en régression bivariée et en régression multivariée était réalisée. Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.1 en modèle bivarié ont été candidats au modèle multivarié. Les analyses étaient réalisées en intention de traiter, selon l'analyse au pire cas; c'est à dire qu'il était admis que les patients thrombolysés perdus de vue étaient mRS 6 (décès) à 3 mois tandis que les patients non thrombolysés étaient mRS 0 – 2.

RESULTATS

Nous avons inclus 321 patients âgés de plus de 80 ans, admis à l'UNV du CHU de Nancy à la phase aiguë d'un AVC ischémique, du premier janvier 2009 au 31 décembre 2012. L'âge moyen était de 84.1 ans, compris entre 80 et 98 ans (Tableau 1). On comptait une légère prédominance féminine (58.6%). Cinquante-cinq patients ont été traités par thrombolyse intra veineuse (17.1%). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge moyen et le sexe : 84.3 ans chez les patients non thrombolysés et 83.4 ans chez les patients thrombolysés ($p=0.02826$), 59.8% de femmes chez les non thrombolysés et 52.7% chez les thrombolysés ($p=0.3341$). Le seul facteur de risque pour lequel était retrouvé une différence significative était l'hypertension artérielle avec une fréquence plus élevée chez les patients non thrombolysés (73.3% versus 60%; $p=0.0476$). Les deux populations étaient comparables pour les autres facteurs de risque d'AVC et pour le traitement à l'admission par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. Cinquante-sept pour cent des patients prenaient habituellement un traitement antiagrégant plaquettaire, un traitement anticoagulant ou une association.

	Total (n=321)		Non thrombolysés n=266 (82.9%)			Thrombolysés n=55 (17.1%)			
	N	% / Moyenne (min - max)	n	% / Moyenne	Ecart type	N	% / Moyenne	Ecart type	p
Sexe									
Homme	133.0	41.4	107.0	40.2		26.0	47.3		0.3341
Femme	188.0	58.6	159.0	59.8		29.0	52.7		
Age	321.0	84.1(80-98)	266.0	84.3	3.5	55.0	83.4	2,8	0.0924
Provenance									
Domicile personnel	273.0	85.0	223.0	83.8		50.0	90.9		0.2826
EHPAD	40.0	12.5	35.0	13.2		5.0	9.1		
Autre	8.0	2.5	8.0	3.0		0.0	0.0		
Facteurs de risque									
Antécédent d'AVC/AIT	65.0	20.2	57.0	21.4		8.0	14.5		0.2475
HTA	228.0	71.0	195.0	73.3		33.0	60.0		0.0476
ACFA	137.0	42.7	110.0	41.4		27.0	49.1		0.2909
Cardiopathie ischémique	67.0	20.9	51.0	19.2		16.0	29.1		0.0994
Diabète	62.0	19.3	54.0	20.3		8.0	14.5		0.3250
Dyslipidémie	103.0	32.1	86.0	32.3		17.0	30.9		0.8371
Traitement à l'admission									
AAP	124.0	38.6	97.0	36.5		27.0	49.1		0.3796
Anticoagulant	41.0	12.8	37.0	13.9		4.0	7.3		
Double AAP	14.0	4.4	11.0	4.1		3.0	5.5		
AAP + anticoagulant	6.0	1.9	5.0	1.9		1.0	1.8		
Aucun	136.0	42.4	116.0	43.6		20.0	36.4		
Localisation AVC									
ACA + Choroïdienne antérieure + ACP	26.0	8.1	25.0	9.4		1.0	1.8		0.0004
ACA	5.0	1.6							
choroïdienne antérieure	1.0	0.3							
ACP	20.0	6.2							
ACM	221.0	68.8	169.0	63.5		52.0	94.5		
sylvien superficiel	107.0	33.3							
sylvien profond	54.0	16.8							
sylvien superficiel et profond	60.0	18.7							
vertébro basilaire	28.0	8.7	27.0	10.2		1.0	1.8		
territoires multiples	18.0	5.6	17.0	6.4		1.0	1.8		
imagerie négative	28.0	8.7	28.0	10.5		0.0	0.0		
Score NIHSS à l'admission	321.0	9.2(0-27)	266.0	8.2	7.1	55.0	14.2	5,0	<0.0001
Classification étiologique									
Athérosclérose des grosses artères	35.0	10.9	24.0	9.0		11.0	20.0		0.0052
Cardioembolique	151.0	47.0	122.0	45.9		29.0	52.7		
Maladie des petites artères	33.0	10.3	33.0	12.4		0.0	0.0		
Cause autre ou indéterminée	102.0	31.7	87.0	32.7		15.0	27.3		
Délai de thrombolyse (h)	55.0	3.3(2-13)	NA	NA		55.0	3.3		
Lieu de sortie									
Domicile	101.0	31.5	89.0	33.5		12.0	21.8		0.1612
EHPAD	24.0	7.5	21.0	7.9		3.0	5.5		
SSR	99.0	30.8	82.0	30.8		17.0	30.9		
Médecine	46.0	14.3	33.0	12.4		13.0	23.6		
Décès ou autre destination	51.0	15.8	41.0	15.4		10.0	18.2		

Tableau 1 : Descriptif des patients inclus et comparaison des caractéristiques des patients thrombolysés et non thrombolysés

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, AVC : Accident vasculaire cérébral, AIT : Accident ischémique transitoire, HTA : Hypertension artérielle, ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation atriale, AAP : Antiagrégant plaquettaire, ACA : Artère cérébrale antérieure, ACP : Artère cérébrale postérieure, ACM : Artère cérébrale moyenne, NIHSS : National institute of health stroke scale, h : heure, SSR : Soins de suite et réadaptation, * : différence significative

L'infarctus cérébral était objectivé par scanner ou imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale dans 91.3% des cas. Concernant la localisation de l'AVC, on retrouvait une différence significative entre les deux groupes avec une nette prépondérance du territoire cérébral moyen chez les patients thrombolysés (94.5% versus 63.5%; $p=0.0004$). Seul 1.8% de thrombolyses ont été réalisées pour une ischémie dans le territoire vertébro-basilaire.

Le score NIHSS à l'admission était significativement plus élevé chez les patients thrombolysés avec un score moyen à 14.2 contre 8.2 chez les patients non thrombolysés ($p<0.0001$). Chez les patients thrombolysés, l'étiologie était dominée par l'athérosclérose des grosses artères (20% versus 9%) et les causes cardio-emboliques (52.7% versus 45.9%). Il n'y avait en revanche aucun AVC lacunaire (maladie des petites artères) dans le groupe thrombolysés. Le délai moyen de thrombolyse était de 3.3 heures.

Quarante patients ont été perdus de vue dont un seul patient thrombolysé. Les perdus de vue avait un score NIHSS moyen significativement plus bas que les patients réévalués à trois mois (6.8 versus 9.6; $p=0.0218$). Hormis ce critère, les patients perdus de vue étaient comparables au reste de la population étudiée.

Le taux de transformation hémorragique était significativement plus important chez les patients thrombolysés (20% versus 4.9%; $p=0.0001$). A 3 mois, il y a significativement plus de patients autonomes (mRS=0–2) dans le groupe thrombolysés (49.1% versus 30.8%; $p=0.0092$, OR=2.2 (1.2-3.0); $p=0.017$) (Figure 1). Après ajustement sur le score NIHSS, l'âge et l'étiologie, l'OR est à 7.4 (3.2–17.0; $p<0.0001$) pour les patients thrombolysés. Enfin, on n'observe pas de différence significative sur la mortalité à 3 mois (27.8% versus 27.3%; $p=0.9451$) (Tableau 2).

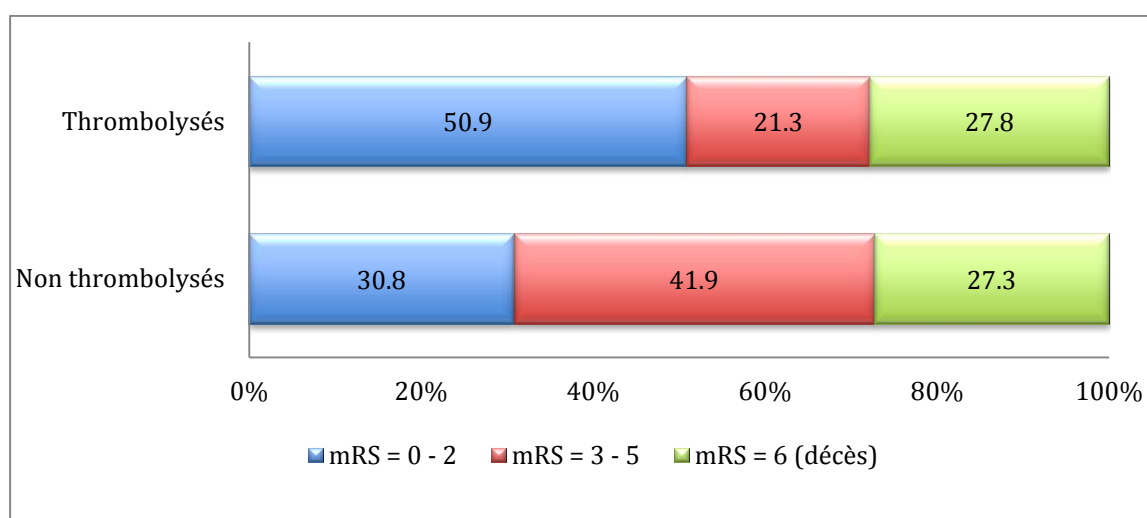


Figure 1 : Comparaison du score de Rankin à 3 mois selon thrombolyse

mRS : Score de Rankin modifié

	Non thrombolysés n=266 (82.9%)		Thrombolysés n=55 (17.1%)		
	N	% / Moyenne	N	% / Moyenne	p
Score de Rankin à 3 mois					
Rankin = 0-2	82.0	30.8	27.0	49.1	0.0092
Rankin > 2	184.0	69.2	28.0	50.9	
Transformation hémorragique	13.0	4.9	11.0	20.0	0.0001
Décès à 3 mois	62.0	27.3	15.0	27.8	0.9451

Tableau 2 : Comparaison des critères de jugement selon thrombolyse

mRS : Score de Rankin modifié, * : différence significative

DISCUSSION

Avec l'expérience, et la publication des résultats de l'étude IST3, l'âge n'est plus une contre-indication absolue à la fibrinolyse intraveineuse. Pourtant les patients thrombolysés présentaient des facteurs hautement prédictifs de complications hémorragiques : score NIHSS plus élevé (14.2 versus 8.2) corrélé à l'étendu de l'ischémie,¹⁵ proportion importante de patients traités par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant (plus de 50 %), d'hypertension artérielle (60%), d'AVC d'origine cardio-embolique (52.7%).^{16,17} Ces caractéristiques pourraient dissuader le neurologue d'envisager la mise en œuvre d'un traitement fibrinolytique chez un patient de plus de 80 ans victime d'un AVC ischémique. Il est important de rappeler le pronostic naturel particulièrement sombre de l'AVC ischémique chez le patient âgé, avec un taux de mortalité de 16.5% entre 81 et 90 ans (contre 8.7% entre 71 et 80 ans), et jusqu'à 27.9% au-delà de 90 ans.¹⁸ Le bénéfice attendu du traitement par rtPA apparaît alors supérieur au risque potentiel de transformation hémorragique, ce qui incite à envisager la possibilité d'une fibrinolyse intraveineuse, même chez des patients âgés.

Le risque d'une transformation hémorragique était significativement plus important après thrombolyse intraveineuse, sans que le recueil des données ait pu préciser pour chaque patient si elle était symptomatique ou non. Ce résultat était en adéquation avec les caractéristiques de notre population puisque le groupe thrombolysés cumulait la plupart des facteurs de risque de complication hémorragique. Pourtant, avec 20% de transformation hémorragique chez les patients thrombolysés, la proportion de complication hémorragique n'est pas supérieure à celle retrouvée au cours de l'étude ECASS III qui comptait des patients plus jeunes, moins souvent

traités par antiagrégant plaquettaire (31.1%) avec un score NIHSS à l'admission légèrement inférieur, moins de fibrillation atriale (12.7%) mais autant d'hypertendus (62.4%).⁶

Malgré ces facteurs de mauvais pronostic, un score de Rankin inférieur ou égal à 2 était atteint par 49.1% des patients thrombolysés contre 30.8% des patients non thrombolysés. En ajustant sur le score NIHSS, l'âge et l'étiologie, les patients thrombolysés avait 7.4 fois plus de chances de retrouver leur autonomie à 3 mois que les patients non thrombolysés. Il n'y avait en revanche pas de différence sur la mortalité à 3 mois, de l'ordre de 27% pour les deux groupes. Ainsi, l'augmentation du risque hémorragique ne s'accompagne pas d'une surmortalité; au contraire, le traitement par rtPA améliore le pronostic fonctionnel des survivants. Une étude, basée sur les données de l'International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) et du Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA),¹⁹ corrobore ces résultats. Le sous-groupe des patients âgés de plus de 80 ans présentait des caractéristiques similaires à notre population. L'âge avancé conduisait certes à une évolution plus défavorable, mais améliorée par la thrombolyse intraveineuse. Ainsi, le bénéfice apporté par ce traitement n'était pas dépendant de l'âge ; il était même préservé au fil des années. Ces résultats viennent renforcer la nécessité d'une discussion du traitement fibrinolytique au cas par cas lors d'un AVC ischémique chez un patient de plus de 80 ans car tout l'enjeu est, au-delà de sauver un patient lourdement handicapé, d'améliorer sa qualité de vie.

Toutefois, cette étude comportait un certain nombre de limites, en raison du caractère rétrospectif monocentrique de l'étude et du petit nombre de patients.

CONCLUSION

Notre expérience au sein de l'UNV du CHU de Nancy a montré que, pour un patient de 80 ans ou plus victime d'un AVC ischémique, l'évaluation de l'éligibilité à une thrombolyse intraveineuse par rtPA est tout à fait légitime. Non seulement, le pronostic vital n'est pas aggravé mais le pronostic fonctionnel et la qualité de vie peuvent se trouver améliorés grâce au traitement. L'âge ne doit plus être un critère d'exclusion pour l'évaluation du traitement fibrinolytique dans l'AVC ischémique. Il ne doit plus être à lui seul un frein à la mise en œuvre de ce traitement au vu du bénéfice à en attendre et du pronostic naturellement sombre de l'AVC ischémique chez le patient âgé. Des études multicentriques, prospectives, afin de

contrôler la reproductibilité de ces résultats sont souhaitables. D'autres études pourraient être conduites afin de préciser les critères cliniques et radiologiques d'une évolution favorable, avec une réévaluation à distance en aveugle du traitement administré ou bien encore dans certaines catégories de patients comme les plus de 90 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Russo T, Felzani G, Marini C. Review article stroke in the very old : a systematic review of studies on incidence, outcome and resource use. *Journal of Aging Research*. 2011;2011:1-6
2. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, Toni D, Wahlgren N. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010;41:2568-2574
3. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (≥ 80 years) stroke patients. *Stroke*. 2005;36:2421–2425
4. Mateen FJ, Nasser M, Spencer BR, Freeman WD, Shuaib A, Demaerschalk BM, Wudicks EF. Outcomes of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 90 years or older. *Mayo Clin Proc*. 2008;84:334-338
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, Bosven G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Kennedy RL, 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. *NEJM*. 2008 ;359:1317-1329
7. The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *NEJM*. 1995;333:1581-1587
8. Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenat M, Leys D, Hénon H. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients ≥ 80 years of age. *J Neurol*. 2012;259:1461–1467
9. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing*. 2006;35:572–580
10. Mouradian MS, Senthilselvan A, Jickling G, McCombe JA, Emery DJ, Dean N, Shuaib A. Intravenous rt-PA for acute stroke : comparing its effectiveness in younger and older patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1234–1237

11. Simon JE, Sandler DL, Warwick Pexman JH, Hill MD, Buchan AM for the Calgary stroke programme. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke ? - The Calgary experience. *Age and Ageing*. 2004;33:143–149
12. Shamy MC, Jaigobin CS. The complexities of acute stroke decision-making : a survey of neurologists. *Neurology*. Published ahead of print August 14,2013
13. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial {IST-3}) : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379: 2352-2363
14. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
15. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP, Tomsick T, Barsan WG, Biller J, Eberle R, Hertzberg V, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction : lesion size by computed tomography. *Stroke*. 1989;20:871-875
16. 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
17. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke*. 1986;626–629.
18. Bray BD, Campbell J, Hoffman A, Tyrrell PJ, Wolfe CDA, Rudd AG. Stroke thrombolysis in England : an age stratified analysis of practice and outcome. *Age and Ageing*. 2013;42:240-245
19. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egidio JE, Lindsberg PJ, Ringleb PA, Wahlgren NG, Lees KR for the VISTA and SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly people : controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010;341:c6046

ANNEXES

Score NIHSS

Medscape®		www.medscape.com					
Category	Score/Description	Date/Time Initials	Date/Time Initials	Date/Time Initials	Date/Time Initials	Date/Time Initials	
1a. Level of Consciousness (Alert, drowsy, etc.)	0 = Alert 1 = Drowsy 2 = Stuporous 3 = Coma						
1b. LOC Questions (Month, age)	0 = Answers both correctly 1 = Answers one correctly 2 = Incorrect						
1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist/let go)	0 = Obeys both correctly 1 = Obeys one correctly 2 = Incorrect						
2. Best Gaze (Eyes open - patient follows examiner's finger or face)	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation						
3. Visual Fields (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants)	0 = No visual loss 1 = Partial Hemianopia 2 = Complete Hemianopia 3 = Bilateral Hemianopia (Blind)						
4. Facial Paresis (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes shut)	0 = Normal 1 = Minor 2 = Partial 3 = Complete						
5a. Motor Arm - Left	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left					
5b. Motor Arm - Right (Elevate arm to 90° if patient is sitting, 45° if supine)		Right					
6a. Motor Leg - Left	0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp)	Left					
6b. Motor Leg - Right (Elevate leg 30° with patient supine)		Right					
7. Limb Ataxia (Finger-nose, heel down shin)	0 = No ataxia 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs						
8. Sensory (Pin prick to face, arm, trunk, and leg - compare side to side)	0 = Normal 1 = Partial loss 2 = Severe loss						
9. Best Language (Name item, describe a picture and read sentences)	0 = No aphasia 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute						
10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by patient repeating listed words)	0 = Normal articulation 1 = Mild to moderate slurring of words 2 = Near to unintelligible or worse X = Intubated or other physical barrier						
11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing to identify neglect or double simultaneous stimuli testing)	0 = No neglect 1 = Partial neglect 2 = Complete neglect						
TOTAL SCORE							
INITIAL	SIGNATURE	INITIAL	SIGNATURE	INITIAL	SIGNATURE		

Source: J Neurosci Nurs © 2006 American Association of Neuroscience Nurses

Echelle de Rankin modifiée

MODIFIED RANKIN SCALE (MRS)

Score Description

0 No symptom 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 without assistance

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

6 Dead

TOTAL (0–6): _____

References

Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957;2:200-15

Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." *Stroke* 1988;19(5):604-7

Provided by the Internet Stroke Center — www.strokecenter.org

Classification TOAST

Athérosclérose des grosses artères	1
Origine cardio-embolique	2
Occlusion de petit vaisseau	3
Cause autre et déterminée	4
Cause indéterminée : - Au moins 2 causes retrouvées - Pas de cause retrouvée - Exploration incomplète	5

VU

NANCY, le 13 septembre 2013
Le Président de Thèse

NANCY, le 16 septembre 2013
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. VESPIGNANI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6603

NANCY, le 26/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction – Il a été prouvé que les bénéfices du traitement par rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) dans l'AVC ischémique ne sont pas réduits au-delà de 80 ans, pourtant son effet sur la qualité de vie n'a pas encore été correctement évalué dans cette population.

Matériels et Méthodes – Nous avons recueilli de façon rétrospective les données de 321 patients âgés de plus de 80 ans, admis du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2012 à l'unité neurovasculaire (UNV) du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy pour un AVC ischémique. Les caractéristiques démographiques, cliniques et l'évolution à 3 mois étaient recueillis et comparés entre les deux groupes : thrombolysés et non thrombolysés. Le critère de jugement principal était le score de Rankin à 3 mois.

Résultats – Les patients thrombolysés (17.1%) avaient un score National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) à l'admission plus élevé (14.2 versus 8.2, $P < 0.0001$). Le risque de transformation hémorragique était augmenté dans le groupe thrombolysés (20% versus 4.9%, $P = 0.0001$) sans augmenter le taux de mortalité ($p = 0.9451$). En revanche, leur évolution à 3 mois était plus favorable (OR=7.4 (3.2-17.0), $P < 0.0001$).

Discussion – Malgré l'accumulation de facteurs de risque de transformation hémorragique et de mauvais pronostic, les patients thrombolysés ont eu une évolution plus favorable, sans augmenter la mortalité.

Conclusion – La thrombolyse intraveineuse par rtPA permet d'améliorer la qualité de vie des survivants à un AVC ischémique dans une population âgée de plus de 80 ans.

TITRE EN ANGLAIS : Outcome of intravenous rtPA for acute ischemic stroke in patients over 80 years old

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE EN NEUROLOGIE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : AVC ischémique, patients âgés, thrombolyse intraveineuse, évolution

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
