



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs du pronostic fonctionnel des infarctus cérébraux sans occlusion proximale traités par thrombolyse systémique

Guillaume Colavita

## ► To cite this version:

Guillaume Colavita. Facteurs prédictifs du pronostic fonctionnel des infarctus cérébraux sans occlusion proximale traités par thrombolyse systémique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02185624

**HAL Id: dumas-02185624**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02185624>**

Submitted on 16 Jul 2019

**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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**Facteurs prédictifs du pronostic fonctionnel des infarctus  
cérébraux sans occlusion proximale traités par  
thrombolyse systémique**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Nice

Le 18 Janvier 2019 à 18h

Par

**Guillaume COLAVITA**

Né le 28 Février 1988 à Sainte-Foy-lès-Lyon

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS	Président du jury
Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT	Assesseur
Monsieur le Professeur Gilles GARDON	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Hélène MAHAGNE	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent SUISSA	Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	Pr. ALUNNI Véronique
Recherche	Pr. DELLAMONICA Jean
Etudiants	M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus	Pr. PAQUIS Philippe
---------------------------------	---------------------

Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
---------------------------------	---------------------

Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
--	---------------------

Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
-------------------	--

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

# REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, le **Docteur Laurent SUISSA**

Tout d'abord, merci pour ce semestre à l'unité neurovasculaire durant lequel j'ai vraiment pris du plaisir à découvrir les différents aspects de la neurologie vasculaire, et ce en grande partie grâce à ta passion communicative pour cette discipline. Merci pour ton attitude générale à l'hôpital, ton professionnalisme et ta bienveillance, que ce soit envers les patients, les familles ou tous les membres du personnel hospitalier. Tu es et resteras pour moi un vrai modèle.

Et enfin, merci de m'avoir accompagné tout le long de cette thèse et merci infiniment pour tout le travail que cela t'a demandé. Ce fut un réel honneur d'avoir été dirigé par toi durant ce projet.

*Aux membres du jury,*

À Monsieur le **Professeur Pierre THOMAS**

Merci infiniment d'avoir accepté de présider cette thèse qui résume l'intérêt que j'ai nourri pour la neurologie durant mon internat grâce à mon court passage dans votre service. Merci encore pour votre accueil chaleureux lors de mon semestre. Bien qu'étant en dehors du cursus de neurologie, vous avez toujours montré beaucoup de bienveillance et d'intérêt à mon égard, et je vous en remercie.

À Monsieur le **Professeur Jacques LEVRAUT**

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et merci pour votre accueil au sein de votre service. Travailler aux urgences de l'hôpital Pasteur 2 fut pour moi une réelle aventure, avec ses hauts et ses bas, et certaines gardes passées avec les équipes resteront gravées à jamais dans ma mémoire.

À Monsieur le **Professeur Gilles GARDON**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger le travail qui clôture mon internat, et pour m'avoir accompagné en tant que tuteur durant ces trois années.

À Madame le **Docteur Marie-Hélène MAHAGNE**

Merci pour votre accueil dans le service de neurologie vasculaire, et merci d'avoir accepté mon projet de thèse.

*À toutes les équipes rencontrées,*

À tous les chefs qui m'ont accompagné durant mon internat : à Laurent PERRINI, mon premier chef et une très belle personne. À Maxime (oui je te considère comme un ancien chef !), et pour ces tirades que nous connaissons par cœur... Aux Docteurs Véronique BOURG, Caroline GIORDANA et Muriel LAFFONT qui m'ont encadré en neurologie. À l'équipe de pédiatrie d'Antibes : les Docteur Michel MOREIGNE, Ali KHALFI, Alexandra FORTIER et Héloïse DOISY. À tous les médecins du service des urgences de l'hôpital Pasteur. À la dernière chef que j'ai rencontré lors de mon internat, le Docteur Claire GOURC.

À tous les infirmiers, aides-soignants et secrétaires que j'ai croisés durant mon internat. Merci pour votre présence et votre professionnalisme. Avec une attention toute particulière pour Anton, Sadija, Valentine, Mehdi, Florie et Mélodie.

*À mes amis,*

À Jeffrey et Sélim, mes amis de toujours, et témoins de mariage, je ne me lasserai jamais de partager des moments de vie avec vous, même s'ils sont plus rares à présent avec la distance. Messieurs, comme je m'efforçais de vous le répéter durant nos années de lycée : À la vie à la mort !!!

À Alexandre et Benjamin, mes amis d'enfance, avec qui j'ai partagé tellement de bons moments. À notre ancien lotissement et ses cinquante mètres de longs qui nous semblaient des kilomètres, et que nous avons parcourus sans relâche sur nos vélos.

À Thibaud, mon premier compagnon de route sur le chemin des études de médecine. À ton soutien durant ces deux P1, à ta détermination et à ton esprit combatif. Notre amitié, scellée dans l'adversité, représente tellement pour moi que rien ne saurait l'ébranler... Pas même Jaws !

À mes amis rencontrés durant l'externat, et à leur double voix. À Philippe, et ces fou rires mémorables, à base de nouilles et d'accent argentin. À Martin et son dynamisme légendaire, je me souviendrai toujours de notre périple italien, et la magnifique ascension du mont Cénis en écoutant The XX. À Adrien et nos petites ballades nocturnes en skateboard. À Jowan, à ton humour et notre passion commune pour le metal des années 80. À Clément et l'amour que nous avons en commun pour la cuisine authentique !

À l'ami Grégory, et son style raffiné,  
Ton allure frise parfois la nonchalance,  
Sans jamais toutefois, manquer de bienséance,  
Me diras-tu un jour tes mystérieux secrets ?

À Stéphane, une autre belle rencontre et à cette passion pour la photographie que tu as su me communiquer. À Eloïse et à votre amour !

À Camille et Xavier, couple de lillois égarés sur la Côte d'Azur, et à notre belle amitié !

À Yuta, et notre passion commune pour l'urethane et le bitume... À l'ami Oliveira qui nous a fait vibrer cette année !

À Elise et Vincent, mes premiers co-internes, quel plaisir ce fut de partager ces instants avec vous !

À Marion et Thibaud, et notre mémorable semestre en pédiatrie à Antibes.

À Charlotte, ma dernière co-interne, merci pour tes phrases légendaires tout droit sorties de l'espace ! Ce fut un plaisir de partager avec toi ce dernier semestre.

*À ma famille,*

À mes parents qui m'ont épaulé durant ces nombreuses années, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Et merci d'y avoir cru, surtout en ce qui concerne la première année.

À ma chère sœur, Béatrice, merci pour tout le soutien que tu m'as apporté jusqu'à maintenant. Je suis tellement fier de toi, de tes valeurs et de ton dynamisme. Tu ne baisses jamais les bras, et cela m'inspire beaucoup.

À mon oncle et ma tante, Michel et Geneviève, et ma cousine Delphine. Merci à vous trois pour votre inépuisable soutien.

À tous mes oncles et tantes, Antoine, Anna, Carmela, Thierry et Claudia. À la famille et à Sant'Elia.

À Isabelle, merci de m'avoir accueilli au sein de ta famille aussi naturellement et de manière aussi chaleureuse. À Juliette et Marion, mes super belles sœurs, et ma nouvelle grand-mère Michèle ! Une pensée émue pour Fabrice qui nous a quitté il y a un an et demi, et à sa compagne Michèle.

*À Pauline,*

À notre rencontre qui a tenu à si peu de choses ; deux petits jours de garde en cardiologie durant notre externat. Je me souviendrai toujours de la première fois où je t'ai vue, assise devant ton ordinateur, avec ta blouse trois fois trop grande, ton air timide et ton regard qui disait : « olalah, encore un externe de Lyon Est à qui je vais devoir expliquer le logiciel !! ». Oui, mais attention, pas n'importe lequel !

Depuis, notre amour a tellement muri et grandi. Il y a un an, nous nous sommes mariés, et ce jour là non plus, je ne l'oublierai jamais !

Pauline, quelle joie c'est de partager ta vie depuis ces quelques années. Merci pour tout ce que tu fais pour moi. Merci pour ta douceur, ton sourire et tes petites attentions de tous les jours.

À toutes nos premières fois. À notre premier rendez-vous au Ballon, notre premier fou rire (notre première gazométrie ?), et à notre premier voyage. Celui qui nous attend s'annonce merveilleux !

## TABLE DES MATIERES

<b>PREMIERE PARTIE</b> (MANUSCRIT EN FRANÇAIS).....	14
INTRODUCTION.....	15
METHODES.....	17
RESULTATS.....	20
CONCLUSION.....	25
DISCUSSION.....	28
REFERENCES.....	29
<b>DEUXIEME PARTIE</b> (ARTICLE EN ANGLAIS).....	32
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	39
RESUME.....	40

# **PREMIERE PARTIE**

*Manuscrit en Français*

## INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et leur prise en charge constituent un enjeu majeur de santé publique. Chaque année en France, plus de 140 000 patients en sont victimes. Une personne sur six fera un AVC dans sa vie et 30% d'entre eux garderont un handicap. Cette pathologie est associée à une forte mortalité puisqu'il s'agit de la première cause de mortalité chez la femme avant le cancer du sein, et la troisième cause de mortalité chez l'homme. L'AVC est également la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. L'origine ischémique (AVCI) représente 70 à 80% de l'ensemble des AVC (1,2). Sa prise en charge en phase aigüe permet depuis quelques années de modifier le pronostic fonctionnel et vital de cette pathologie.

Jusqu'en 2015, le gold standard de la prise en charge en phase aigüe des AVCI consistait à la réalisation d'une thrombolyse systémique par Altéplase (rt-PA). Basé sur l'étude princeps du NINDS et d'une méta-analyse (3,4), l'indication du traitement reposait sur un diagnostic clinique d'AVC, d'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) compatible et de la possibilité d'injecter le traitement fibrinolytique dans les 180, ou plus récemment dans les 270 premières minutes de la survenue des symptômes. En 2015, de nouvelles recommandations des sociétés savantes ouvrent l'ère de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge de l'AVCI en phase aigüe. Basé sur le fait que la thrombolyse systémique obtenait de faibles taux de recanalisation sur les occlusions artérielles proximales, il a été envisagé d'y associer un traitement endovasculaire pour améliorer le taux de reperfusion et ainsi améliorer le pronostic fonctionnel de ces patients (5–7). L'étude MR CLEAN a démontré pour la première fois l'intérêt du traitement combiné associant thrombolyse systémique et thrombectomie mécanique sur le pronostic fonctionnel des AVCI lié à une occlusion de gros tronc de la circulation antérieure (carotide interne et/ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne) (8). La méta-analyse HERMES a confirmé ces données en regroupant l'ensemble des études sur le sujet (9). Depuis lors, la prise en charge des AVCI en phase aigüe est dichotomisée en fonction du site d'occlusion. On distingue ainsi les AVCI avec occlusion de gros troncs justifiant d'un traitement combiné en phase aigüe et ceux présentant une occlusion plus distale, non accessible à la thrombectomie mécanique, justifiant d'un traitement thrombolytique seul. Aujourd'hui, il est admis sur le plan épidémiologique que moins de 10% des AVCI bénéficient en France d'un traitement de recanalisation. Parmi eux, 30-50% selon les séries sont associés à une occlusion artérielle proximale.



Pour une meilleure connaissance des traitements de recanalisation, l'identification de facteurs prédictifs cliniques ou paracliniques de la réponse clinique a fait l'objet de nombreuses publications (10–16). Depuis l'ère de la thrombectomie mécanique, rares sont les études à avoir étudié le sous-groupe des patients bénéficiant d'une thrombolyse seule, malgré qu'ils soient majoritaires. Nous avons voulu, dans cette étude, réaliser une autoévaluation de la pratique de la thrombolyse dans les accidents vasculaires sans occlusion de gros vaisseaux au sein de l'unité neurovasculaire du CHU de Nice. Nous avons cherché à identifier les facteurs cliniques et paracliniques prédictifs de l'échec du traitement dans cette population.

## METHODES

### Patients et méthodes

#### *Sélection des patients*

Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir du registre des AVC de l'unité neurovasculaire du CHU de Nice dont les données ont prospectivement été collectées. La population étudiée est celle de patients consécutifs âgés de plus de 18 ans ayant présenté un AVCI sans atteinte des gros troncs, traités par thrombolyse intraveineuse par rt-PA dans les 270 minutes après le début des symptômes, entre Janvier 2012 et Août 2016, dans l'unité neurovasculaire du CHU de Nice. L'absence d'occlusion proximale (carotide interne et/ou segment M1 de l'artère cérébrale moyenne) était adjudiquée sur la base d'une angio-IRM en temps de vol (3DTOF), soit d'une angio-IRM injectée des troncs supra-aortiques ou bien d'une angio-TDM. Nous avons exclu les patients n'ayant pas bénéficié d'imagerie neurovasculaire à l'admission, ou ceux dont le suivi à 3 mois n'a pu être réalisé.

#### *Déroulement du protocole en phase aigüe*

Pour chaque patient, une évaluation clinique à l'admission était réalisée par un neurologue vasculaire incluant l'évaluation de la gravité de l'accident vasculaire cérébral à l'aide du National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Un recueil précis des antécédents médicaux du patients a été réalisé incluant notamment l'âge, le genre, les facteurs de risque cardiovasculaires, l'historique médical et les traitements antérieurs. Les constantes à l'arrivée du patient étaient mesurées : tension artérielle (mmHg), glycémie capillaire (g/L), température corporelle (°C), la fréquence cardiaque (/min). Un prélèvement sanguin était également réalisé et traité au laboratoire du CHU de Nice pour analyse comprenant une NFS, les tests de coagulation standard, un ionogramme sanguin et un bilan lipidique. L'ECG à l'arrivée était interprété afin de détecter un trouble du rythme cardiaque. L'imagerie du parenchyme cérébral utilisée était dépendante de son accessibilité et des contre-indications (TDM ou IRM). Pour les patients ayant bénéficié d'une IRM lors de la phase aigüe, une analyse de l'image avec le logiciel OSIRIX\* a permis d'extraire les variables suivantes: localisation de l'AVCI, volume total de l'AVC en DWI (cm<sup>3</sup>), évaluation du score ASPECT DWI (17), la présence de séquelles ischémiques en FLAIR, la présence de microbleeds en T2\*, la présence d'hypersignal vasculaire (ou « signe du spaghetti ») (18), et la présence d'une leucopathie périventriculaire selon la classification de FAZEKAS (19).

Le traitement par thrombolyse intraveineuse était administré selon les recommandations à la dose de 0,9 mg/kg d'Altéplase (Actilyse\*) dont 10% de la dose en bolus et les 90% restant en perfusion continue à la seringue électrique. Un traitement intraveineux par Nicardipine (Loxen\*) était mis en place lorsque la tension artérielle systolique du patient à l'arrivée était supérieure à 180 mmHg.

A 24 heures du traitement, les complications hémorragiques étaient évaluées par contrôle scannographique systématique selon la classification ECASS I. A 3 mois, une évaluation clinique ou, à défaut, téléphonique permettait de mesurer l'indépendance fonctionnelle des patients traités par utilisation de l'échelle de Rankin modifiée (mRS). Le score mRS est déterminé comme suivant : (0) Aucun symptôme (1) Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées (2) Handicap faible: incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie (3) Handicap modéré: besoin d'aide mais marche possible sans assistance (4) Handicap modérément sévère: marche et gestes quotidiens impossibles sans aide (5) Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent (6) Décès.

### ***Critère d'évaluation principal***

Le critère d'évaluation principal classique retenu pour cette étude est le score de Rankin modifié (mRS) au troisième mois du traitement thrombolytique. Celui-ci était évalué par un neurologue soit lors d'une visite clinique de suivi au troisième mois, soit à défaut lors d'un appel téléphonique.

La population étudiée a été dichotomisée en deux groupes. Le groupe des patients « indépendants » était défini par des patients obtenant à 3 mois un score mRS compris entre 0 et 2. Le groupe des patients « dépendants ou décédés » était défini par des patients dont le mRS était supérieur ou égal à 3.

### ***Analyse statistique***

Afin de définir les variables associées au pronostic fonctionnel, une analyse univariée a été réalisée. Le test de Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour les variables qualitatives et test t de Student pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives étaient présentées de manière appropriées soit par la médiane et l'écart interquartile, soit par la moyenne et l'écart type. Les variables qualitatives étaient présentées par le nombre absolu (%). Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif. Pour définir les variables indépendamment associées à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS > 2), une

analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante a été réalisée. Le modèle de régression logistique incluait toutes les variables non redondantes associées à  $mRS \leq 2$  à 3 mois avec  $p < 0,1$  en analyse univariée. Les analyses statistiques ont été conduites avec le logiciel STATA SE version 10.0

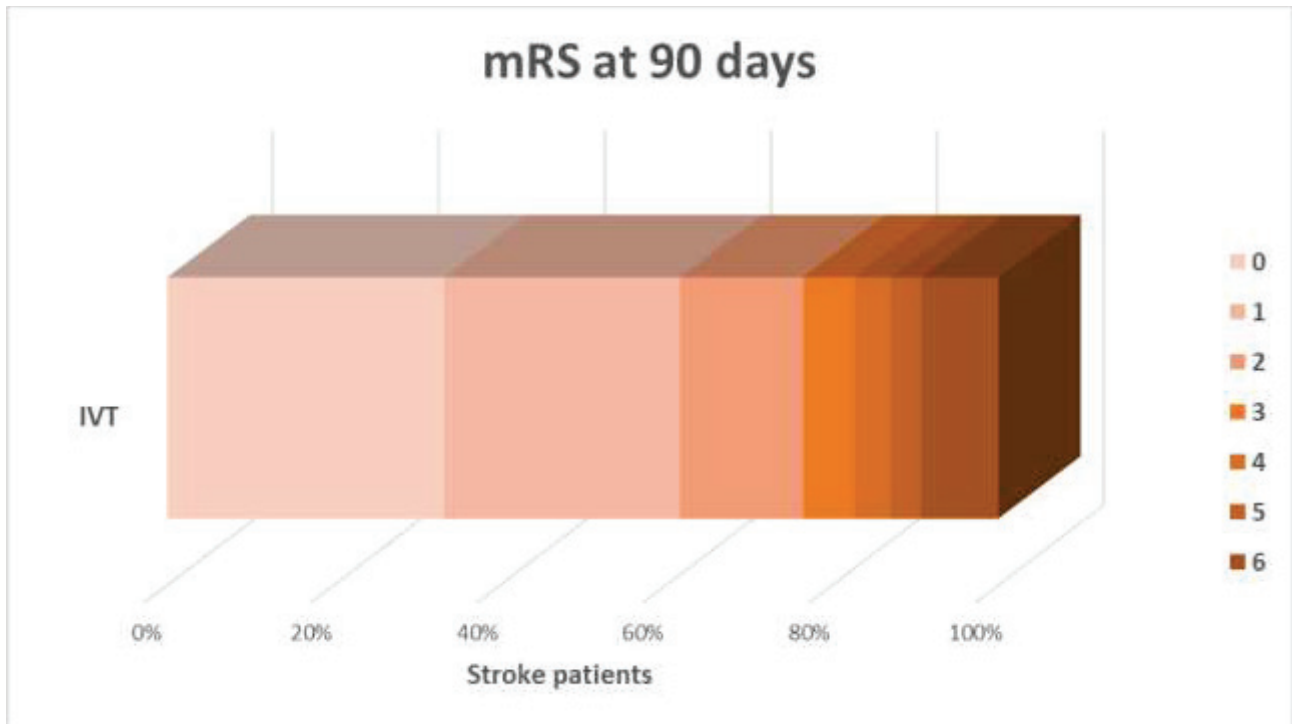
## RESULTATS

De janvier 2012 et aout 2016, 172 patients présentant un AVCI associé à une occlusion distale ont été inclus dans l'étude. En accord avec nos critères d'exclusion, 10 patients ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques de la population étudiée (n=162) sont présentées dans le **tableau 1**.

	All patients (n=162)
<b>Demographic characteristics</b>	
Age (Years)	69.85±14.45
Men	92 (56.79%)
<b>Comorbidities and risk factors</b>	
Hypertension	81 (50.00%)
Diabetes mellitus	27 (16.67%)
Smoking (recent or current)	32 (19.75%)
Atrial fibrillation	20 (12.35%)
Coronary disease	12 (7.41%)
History of ischemic stroke	14 (8.64%)
Peripheral arterial disease	8 (4.94%)
Hypercholesterolaemia	33 (20.37%)
<b>Anterior treatments</b>	
Antiaggregation therapy	56 (34.57%)
Statin therapy	26 (16.05%)
<b>Clinical characteristics</b>	
Baseline NIHSS score	9.56±5.09
Systolic blood pressure (mmHg)	159.39±26.05
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.66±16.37
Blood glucose (g/L)	1.30±0.42
Body temperature (°C)	36.91±0.58
Sinus rhythm on baseline ECG	122 (75.31%)
<b>Imaging characteristics</b>	
Baseline imaging by MRI	152 (93.83%)
Anterior stroke	119 (73.45%)
ASPECTS Score (DWI)	9[8-9]
Stroke volume on DWI (cm3)	10.70±16.87
Old ischemic stroke in MRI FLAIR	12 (7.41%)
Leucoaraiosis (Fazekas classification)	1[1-2]
Distal Hyperintense Vessel Sign on FLAIR (y vs n)	69 (42.59%)
Cerebral microbleeds (T2*)	18 (11.10%)
<b>Biological characteristics</b>	
Haemoglobin (g/dl)	14.47±7.07
Leukocytes (G/l)	8.50±3.49
Clearance of creatinine MDRD (ml/mn/1.73m2)	77.78±23.40
HbA1c (%)	6.00±1.25
Brain Natriuretic Peptide BNP (pg/ml)	201.74±219.42
C-Reactive Protein CRP (mg/l)	10.91±26.24
Platelets count (G/l)	227.74±65.27

**Tableau 1:** Caractéristiques d'admission de la population étudiée

L'âge moyen était de  $69,85 \pm 14,45$  ans et 92/162 (56,79%) des patients étaient des hommes. A l'admission, le NIHSS moyen était de  $9,56 \pm 5,09$ . 50,00% des patients avaient des antécédents d'hypertension, 16,67% étaient diabétiques, 19,75% étaient des fumeurs et 12,35% avaient une fibrillation auriculaire connue. L'ECG d'admission s'inscrivait en rythme sinusal pour 122/162 (75,31%) des patients. 56/162 (34,57%) patients étaient traités avec au moins un traitement antiplaquettaire. Dans notre cohorte, 152/162 (93,83%) des patients ont bénéficiés d'une IRM cérébrale à l'admission. Le volume moyen du cœur ischémique en DWI était de  $10,70 \pm 16,87$  cm<sup>3</sup>. 119/162 (73,45%) ont présentés un AVCI de la circulation antérieure. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'administration du traitement était de  $165,25 \pm 54$  minutes. À 24 heures, le NIHSS moyen était de  $5,33 \pm 6,31$  et 23/162 (14,20%) patients présentaient une transformation hémorragique. La répartition étiologique (classification TOAST) des AVCI de notre cohorte était la suivante : athérosclérose des grosses artères 9/162 (5,56%), cardio-embolique 61/162 (37,65%), athérosclérose des petits vaisseaux 8/162 (4,94%), autre étiologie déterminée 4/162 (2,47%), cryptogénique 67/162 (41,36%) et investigations incomplètes 13/162 (8,02%). À 3 mois, 124/162 (76,54%) les patients présentaient un bon pronostic fonctionnel ( $mRS \leq 2$ ) et 38/162 (23,46%) patients avaient un  $mRS > 2$  (**Figure 1**). À 3 mois, 15/162 (9,26%) patients étaient décédés.



**Figure 1:** Répartition des scores de Rankin modifiés (mRS) à 90 jours.

L'analyse univariée réalisée pour définir les variables pré-thérapeutiques associées au pronostic fonctionnel à 3 mois est présentée dans le tableau 2 ci-dessous. Les caractéristiques associées au résultat fonctionnel à 90 jours étaient l'âge ( $p < 0,001$ ), l'hypertension ( $p = 0,006$ ), l'usage du tabac ( $p = 0,039$ ), la maladie coronarienne ( $p = 0,021$ ) et maladie artérielle périphérique ( $p < 0,001$ ). Au sein des deux groupes constitués, aucune différence n'a été retrouvée en ce qui concerne l'antécédent de fibrillation auriculaire. La gravité de l'AVCI appréhendée par le score NIHSS était un facteur prédictif d'échec du traitement ( $11,68 \pm 5,10$  versus  $8,94 \pm 4,92$  ;  $p = 0,005$ ). La glycémie d'admission était significativement plus élevée chez les patients dans le groupe de mauvais pronostic ( $1,48 \pm 0,48$  versus  $1,24 \pm 0,39$  g/dL ;  $p = 0,009$ ). Les patients avec un mauvais résultat clinique à 3 mois présentaient à l'admission un cœur ischémique plus étendu, appréhendé soit en volume DWI ( $16,45 \pm 22,09$  cm<sup>3</sup> versus  $9,08 \pm 14,81$  cm<sup>3</sup> ;  $p = 0,088$ ), soit par le score ASPECTS ( $p = 0,066$ ). Quant aux caractéristiques biologiques, la clairance de la créatinine et le BNP étaient significativement plus élevés dans le groupe des patients dépendants à 3 mois.

	mRS ≤ 2 at 90 days n=124 (76.54%)	mRS > 2 at 90 days n=38 (23.46%)	<i>p</i>
<b>Demographic characteristics</b>			
Age (Years)	* 68.01±15.08	75.86±10.22	<0.001
Men	69 (55.65%)	23 (60.53%)	0.512
<b>Comorbidities and risk factors</b>			
Hypertension	* 55 (44.35%)	26 (68.42%)	0.006
Diabetes mellitus	† 17 (13.71%)	10 (26.32%)	0.061
Smoking (recent or current)	* 29 (23.39%)	3 (7.89%)	0.039
Atrial fibrillation	13 (10.48%)	7 (18.42%)	0.178
Coronary disease	* 6 (4.84%)	6 (15.79%)	0.021
History of ischemic stroke	10 (8.06%)	4 (10.53%)	0.612
Peripheral arterial disease	* 2 (1.61%)	6 (15.79%)	<0.001
Hypercholesterolaemia	27 (21.77%)	6 (15.79%)	0.449
<b>Anterior treatments</b>			
Antiaggregation therapy	* 34 (27.42%)	22 (57.89%)	<0.001
Statin therapy	20 (16.13%)	6 (15.79%)	0.994
<b>Clinical characteristics</b>			
Baseline NIHSS score	* 8.94±4.92	11.68±5.10	0.005
Systolic blood pressure (mmHg)	158.01±26.06	164.00±25.84	0.222
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.41±16.09	88.49±17.47	0.738
Blood glucose (g/L)	* 1.24±0.39	1.48±0.48	0.009
Body temperature (°C)	36.92±0.55	36.88±0.67	0.691
Sinus rhythm on baseline ECG	95 (76.61%)	27 (71.05%)	0.718
<b>Imaging characteristics</b>			
Baseline imaging by MRI	117 (94.35%)	35 (92.11%)	0.635
Anterior stroke	93 (75.00%)	26 (68.42%)	0.421
ASPECTS Score (DWI)	† 9[8-9]	9[7-9]	0.066
Stroke volume on DWI (cm <sup>3</sup> )	† 9.08±14.81	16.45±22.09	0.088
Old ischemic stroke in MRI FLAIR	10 (8.06%)	2 (5.26%)	0.581
Leucoaraiosis (Fazekas classification)	† 1[1-2]	1[1-2]	0.072
Distal Hyperintense Vessel Sign	56 (45.16%)	13 (34.21%)	0.263
Cerebral microbleeds (T2*)	16 (12.90%)	2 (5.26%)	0.199
<b>Biological characteristics</b>			
Haemoglobin (g/dl)	† 14.82±7.94	13.34±2.40	0.073
Leukocytes (G/l)	8.23±2.56	9.36±5.45	0.222
Clearance of creatinine (ml/mn)	* 81.16±23.11	66.94±21.80	<0.001
HbA1c (%)	5.92±1.25	6.27±1.21	0.132
Brain Natriuretic Peptide (pg/ml)	* 176.97±186.52	287,40±294,87	0.042
C-Reactive Protein CRP (mg/l)	8.33±15.96	19.11±44.99	0.155
Platelets count (G/l)	231.02±67.39	217.26±57.58	0.222

**Tableau 2 :** Analyse univariée des variables pré-thérapeutiques (\*  $p < 0,05$  ; †  $p < 0,1$ )



Enfin, une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs qui étaient indépendamment associés au mauvais pronostic clinique à 3 mois (**Tableau 3**). Celle-ci a montré que le score NIHSS initial, l'âge et la glycémie capillaire d'admission étaient des facteurs prédictifs indépendants de dépendance ou de décès à trois mois. Dans le **tableau 3**, on peut voir qu'une différence d'âge de 10 ans pour un même patient augmente son risque d'avoir un mauvais pronostic d'un facteur 1,62 ( $p=0,016$ ). Une augmentation de 5 points de son score NIHSS initial augmente son risque d'avoir un mauvais pronostic d'un facteur 1,57 ( $p=0,023$ ) et une augmentation de 0,5 g/l de la glycémie capillaire d'admission augmente son risque d'un facteur 1,63 ( $p=0,024$ ).

	OR [95% CI]	<i>p</i>
Age (/10 years)	1.62 [1.10-2.40]	0,016
NIHSS score baseline (/5 pts)	1.57 [1.06-2.32]	0,023
Glycemia baseline (/0.5 g/l)	1.63 [1.14-6.25]	0,024

**Tableau 3:** Facteurs indépendamment associés à un mauvais pronostic clinique à 3 mois du traitement thrombolytique.

## DISCUSSION

La thrombolyse cérébrale systémique par rt-PA constitue le traitement gold standard des AVC ischémiques aigus. Au cours de ces dernières années, l'attention s'est principalement portée sur les AVC dus à l'occlusion de gros vaisseaux tels que l'occlusion de la carotide interne ou du premier segment de l'artère cérébrale moyenne justifiant selon les dernières recommandations d'un traitement combiné associant thrombolyse et traitement endovasculaire. Depuis cette dichotomie basée sur la présence ou l'absence d'occlusion d'un gros tronc artériel, peu de données ont été publiées sur la population des AVCI avec occlusion distale pourtant majoritaire. Dans cette étude, nous avons analysé les facteurs prédictifs de l'évolution clinique à 3 mois du traitement thrombolytique chez des patients victimes d'un AVCI en phase aigüe sans occlusion de gros troncs. Dans ce contexte, nous soulignons que la glycémie à l'admission, une variable modifiable, est un facteur prédictif indépendant de l'évolution clinique post-thrombolyse, aux côtés de facteurs non modifiables tels que l'âge et le NIHSS d'admission.

Dans cette cohorte, le taux de mortalité et les résultats fonctionnels à 3 mois après la fibrinolyse cérébrale étaient conformes aux rapports précédemment publiés. Rai et al. retrouvaient un taux d'indépendance de 69,4% et un taux de mortalité de 11,7% chez des patients ayant subi un AVC sans occlusion de gros troncs 3 mois après thrombolyse systémique (respectivement dans cette étude 76,54% et 9,26%) (20). La méta-analyse Cochrane d'essais cliniques randomisés (NINDS, ATLANTIS et ECASS) confirme des taux de dépendance et de mortalité significativement plus élevés (21). Cette différence reflète le fait que, dans les essais contrôlés randomisés, les patients victimes d'un AVCI avec ou sans occlusion proximale sont analysés ensemble de façon indifférenciée. On sait depuis longtemps que le site d'occlusion artériel reste un élément prédictif majeur du pronostic clinique après thrombolyse. Il avait été décrit que l'efficacité de recanalisation du rt-PA était bien meilleure en cas d'occlusion distale que proximale (20,22). C'est d'ailleurs une

des justifications principales à la réalisation des essais sur l'intérêt du traitement combiné en cas d'occlusion proximale.

Cette étude confirme que l'âge, le NIHSS pré-thérapeutique et la glycémie à l'admission sont des facteurs prédictifs indépendants du résultat clinique après la thrombolyse systémique d'un AVCI sans occlusion de gros troncs. Ces résultats sont conformes aux précédents rapports sur les prédicteurs indépendants du résultat fonctionnel chez les patients ayant subi un AVC avec ou sans occlusion des gros vaisseaux traités par rtPA (23). La gravité clinique de l'AVCI appréhendée par le score NIHSS pré-thérapeutique est un facteur prédictif indépendant classique d'un mauvais résultat fonctionnel, et notre analyse le confirme (/5 pts; OR: 1,57 [1.06-2.32]) (24). Même si la thrombolyse intraveineuse des personnes âgées est largement diffusée dans les unités neurovasculaires, selon nos résultats, l'âge croissant est cependant associé à des résultats plus médiocres (/ 10 ans; OR 1,62 [1,10-2,40]). Néanmoins, la persistance du bénéfice clinique du traitement a été démontré chez les patients âgés victimes d'AVCI traités par tPA (25,26). Dans cette étude, nous soulignons que la glycémie d'admission est un facteur prédictif indépendant modifiable du résultat clinique. Pour un patient victime d'un AVC traité par le tPA seul, l'augmentation de la glycémie à l'admission de 0,5 g/L entraîne une augmentation du risque de dépendance (mRS>2) de 1,63 [1,14-6,25]. Nous considérons que le risque accru de dépendance à trois mois après la fibrinolyse cérébrale était équivalent pour une augmentation de 0,5 g/L de la glycémie d'admission, une augmentation de 10 ans d'âge ou une majoration de 5 points du score NIHSS initial.

Dans la littérature, jusqu'à 50% des patients en phase aiguë d'un AVCI présentent une hyperglycémie (10). Selon les études existantes, l'hyperglycémie à l'admission est considérée comme un facteur de risque courant de mauvais pronostic après un AVC ischémique accélérant les processus moléculaires dans la pénombre ischémique conduisant à la mort cellulaire (27). L'hyperglycémie facilite le développement de l'acidose tissulaire dans la pénombre ischémique et

est associée à une aggravation de la fonction mitochondriale. Dans les études IRM, l'hyperglycémie dans les AVC aigus favorise l'évolution des tissus hypo-perfusés en infarctus par l'augmentation de la production exagérée de lactate (28). En ce qui concerne la thrombolyse systémique, l'hyperglycémie est un puissant stimulus pour inhiber la fibrinolyse plasmatique, augmenter les niveaux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) et réduire l'activité de l'activateur du plasminogène (tPA) de type tissulaire (29–32). Selon nos résultats, la glycémie à l'admission est considérée comme le seul facteur délétère modifiable chez les patients ayant subi un AVC sans occlusion proximale, indépendamment d'un diagnostic préexistant de diabète sucré.

Il existe certaines limites à cette étude monocentrique. Nous avons inclus les patients ayant subi un AVC sans occlusion des gros vaisseaux, mais nous n'avons pas pu différencier les patients ayant subi une occlusion vasculaire distale de ceux chez lesquels aucune occlusion vasculaire n'a pu être identifiée.

L'avantage potentiel d'un traitement hypoglycémiant par insulinothérapie en phase aiguë d'un AVC sur le pronostic fonctionnel n'a pas encore démontré. Cette hypothèse est actuellement testée dans le cadre d'un grand essai clinique randomisé (33). Nos résultats confirment l'intérêt de démontrer la neuroprotection aiguë par insulinothérapie dans les accidents vasculaires cérébraux, y compris les accidents vasculaires cérébraux sans occlusion des gros vaisseaux.

## CONCLUSION

Dans cette étude, nous mettons en évidence les facteurs prédictifs du pronostic clinique chez les patients ayant subi un AVCI sans occlusion proximale traités par rtPA. Nous avons identifié que l'âge, le NIHSS initial et le taux de glycémie à l'admission étaient des facteurs prédictifs indépendants de l'évolution clinique à 3 mois après le traitement en phase aiguë. L'hyperglycémie à l'admission, seul facteur modifiable, s'est révélée être un facteur prédictif de mauvais pronostic, indépendamment d'un diagnostic de diabète. Des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'intérêt potentiel d'un traitement agressif hypoglycémiant pour le traitement de l'hyperglycémie aiguë lors d'un AVCI, y compris quand celui-ci est associé à une occlusion distale.

## REFERENCES

1. Lecoffre C. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. :11.
2. Lecoffre C. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. :6.
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 14 1995;333(24):1581-7.
4. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD000213.
5. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* mars 2007;38(3):948-54.
6. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke.* févr 2010;41(2):295-9.
7. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y, et al. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2008;29(3):582-7.
8. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1 janv 2015;372(1):11-20.
9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 23 avr 2016;387(10029):1723-31.
10. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. *Stroke.* mai 2003;34(5):1235-41.
11. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke.* août 2005;36(8):1705-9.
12. Fierini F, Poggesi A, Pantoni L. Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke. *Expert Rev Neurother.* oct 2017;17(10):963-75.
13. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neurol.* juin 2008;255(6):875-80.
14. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke.* 18 juill 2017;

15. Tandberg Askevold E, Naess H, Thomassen L. Predictors for recanalization after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* févr 2007;16(1):21-4.
16. Hou D, Liu J, Feng R, Gao Y, Wang Y, Wu J. The role of high-sensitivity C-reactive protein levels in functional outcomes in patients with large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion. *Neurol Res.* nov 2017;39(11):981-7.
17. Lassalle L, Turc G, Tisserand M, Charron S, Roca P, Lion S, et al. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Assessment of the Perfusion-Diffusion Mismatch. *Stroke.* 2016;47(10):2553-8.
18. Kamran S, Bates V, Bakshi R, Wright P, Kinkel W, Miletich R. Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke. *Neurology.* 25 juill 2000;55(2):265-9.
19. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* août 1987;149(2):351-6.
20. Rai A, Cline B, Williams E, Carpenter J, Roberts T. Intravenous thrombolysis outcomes in patients presenting with large vessel acute ischemic strokes--CT angiography-based prognosis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* avr 2015;25(2):238-42.
21. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 oct 2009;(4):CD000213.
22. Padma S, Majaz M. Intra-arterial versus intra-venous thrombolysis within and after the first 3 hours of stroke onset. *Arch Med Sci AMS.* 30 juin 2010;6(3):303-15.
23. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke.* déc 2008;39(12):3316-22.
24. Saposnik G, Young B, Silver B, Di Legge S, Webster F, Beletsky V, et al. Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy: predictors and association with outcome. *JAMA.* 20 oct 2004;292(15):1839-44.
25. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 29 nov 2014;384(9958):1929-35.
26. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ.* 23 nov 2010;341:c6046.
27. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* mars 2012;11(3):261-71.

28. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol.* juill 2002;52(1):20-8.
29. Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* déc 1993;13(12):1822-8.
30. Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arterioscler Dallas Tex.* févr 1988;8(1):68-72.
31. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients--relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost.* 30 juin 1989;61(3):370-3.
32. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol.* 2001;38(2):71-6.
33. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE, Juneja R, Barsan WG, Janis S, et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* févr 2014;9(2):246-51.



## **DEUXIEME PARTIE**

Article publié en anglais dans la revue *Mathews Journal of Emergency  
Medicine* le 16 Novembre 2018

*Predictors of clinical Outcome after Intravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke without Large  
Vessel Occlusion : The Role of Admission Glycemia*

## Predictors of Clinical Outcome after Intravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke without Large Vessel Occlusion: The Role of Admission Glycemia

Bruno Chiara, Colavita Guillaume, Romero Gwendoline, Mahagne Marie-Hélène, Suissa Laurent

Stroke Unit - University Hospital of Nice – Pasteur<sup>2</sup> Hospital – Voie Romaine – 06000 Nice – France

**Corresponding Author:** Suissa Laurent, Stroke Unit - University Hospital of Nice – Pasteur<sup>2</sup> Hospital – Voie Romaine – 06000 Nice – France, **Tel:** 0033492032790; **Email:** suissa.laurent@free.fr

**Received Date:** 05 Oct 2018

**Accepted Date:** 12 Nov 2018

**Published Date:** 16 Nov 2018

**Copyright** © 2018 Laurent S

**Citation:** BRUNO Chiara, COLAVITA Guillaume, ROMERO Gwendoline, MAHAGNE Marie-Hélène, et al. (2018). Predictors of Clinical Outcome after Intravenous Thrombolysis in Ischemic Stroke without Large Vessel Occlusion: The Role of Admission Glycemia. *M J E-Med.* 3(1): 030.

### ABSTRACT

**Introduction:** In the era of mechanical thrombectomy, intravenous thrombolysis (IVT) by tissue plasminogen activator (tPA) remains the first choice treatment for ischemic stroke without large vessel occlusion. In literature few studies are available regarding the acute phase treatment of ischemic stroke without large vessel occlusion. The existence of potential predictive factors of clinical improvement after IVT treatment in this subgroup of stroke patients is not well established.

**Aim of the study:** To identify predictive factors of clinical outcome in patients treated with tPA alone for acute stroke without large vessel occlusion.

**Methods:** A retrospective analysis of a prospectively collected database of consecutive patients aged over 18 years, hospitalized in Stroke Unit of Nice from January 2012 to August 2016 for acute ischemic stroke without large artery occlusion, treated with IV tPA within 4.5 hours, were realized. Clinical outcome was apprehended by the modified Rankin Scale (mRS) at 3 months. To determine independent predictive pre-treatment variables of good clinical outcome (mRS≤2), univariate and multivariate binary logistic regression models were used.

**Results:** 162 stroke patients were analyzed in the study. At 3 months, 119/162 (76.46%) patients had mRS≤2. The multivariate analysis showed that age (>10 years; OR: 1.62 95%CI[1.10-2.40]), baseline NIHSS (>5 pts; OR: 1.57 95%CI[1.06-2.32]) and admission glycemia (>0.5 g/l; OR 1.63 [1.14-6.25]) were independent predictive factors of poor clinical outcome after IVT.

**Conclusion:** Age, baseline NIHSS and admission glycemia are independent predictive factors of clinical outcome after IVT. Admission glycemia was the only modifiable independent predictive factor found. Studies are required to demonstrate the potential benefit of an aggressive glucose-lowering treatment for the management of acute hyperglycemia in acute ischemic stroke including stroke treated by tPA alone.

### KEYWORDS

Acute Ischemic Stroke; Thrombolysis; Outcome Predictor; Hyperglycaemia.

### INTRODUCTION

Stroke is the leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries [1]. It is a devastating condition requiring an immediate medical treatment by physicians well experi-

enced in stroke management. Intravenous thrombolysis (IVT) with tissue plasminogen activator (tPA) has been shown to be capable of improving clinical outcome in a selected group of

ischemic stroke patients within 4.5 hours after stroke onset [2, 3]. In 2015, randomized controlled trials (RCTs) demonstrated the effectiveness of mechanical thrombectomy (MT) in addition to IVT for acute stroke due to large artery occlusion. Since then, the way of approaching the treatment for any acute ischemic stroke was split, dividing the ones caused by large artery occlusion by the others. Although most of the attention is now focused on the MT, IVT alone remains the first choice treatment for ischemic strokes without large vessel occlusion, which statistically are the most frequent. Nevertheless, in literature few studies are available regarding the acute phase treatment of ischemic stroke without large vessel occlusion. The IVT efficacy is well established but the response to this treatment is variable. In order to select patients who will benefit the most from the IVT treatment, an accurate analysis aimed to detect potential predictive factors of clinical improvement could be very important. In the literature, a number of studies are available on this issue, analyzing demographic and biological characteristic, medication use before stroke and radiological characteristics [4–14]. The aim of this study is to identify predictive factors of clinical outcome for patients affected by stroke without large artery occlusion receiving IVT alone.

## MATERIALS AND METHODS

### Aim of the study

To identify predictive factors of clinical outcome in patients treated with tPA alone for acute stroke without large vessel occlusion.

### Patient selection and procedure

We performed a retrospective analysis of a prospectively collected database of consecutive patients aged over 18 years, hospitalized in Stroke Unit in Nice from January 2012 to August 2016 for acute ischemic stroke without large artery occlusion, who received a recanalization treatment with IV tPA within 4.5 hours from symptoms onset. We excluded all patients who did not received a vascular neuroimaging at admission and those with missing clinical follow-up or presenting missing data after 3 months period. At the admission, every patient has been evaluated by a neurologist. Stroke severity has been graded using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Baseline clinical and biological characteristics are recorded. For each patient has been carried out an imaging evaluation by cerebral MRI or CT angiography scan, documenting the absence of large artery occlusion. We recorded radiological data as stroke volume (by circumventing manually hyperintensity area on diffusion weighted MRI (DWI) sequences), MRI Alberta Stroke Program Early Computed Tomography

score (ASPECTS) applied to DWI, stroke localization (anterior or posterior), presence of an old ischemic stroke in MRI FLAIR, leucoaralosis (Fazekas classification), Distal Hyperintense Vessel Sign (DHV) on FLAIR and presence of cerebral Micro-Bleeds in T2\* sequence [15, 16]. IVT by tPA was administered according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study protocol [2]. In case of admission elevated blood pressure (SBP>180 mmHg), a treatment by IV Nicardipine has been administered. The workflow's duration from stroke onset to emergency admission, radiological imaging and thrombolytic treatment was calculated. After 24 hours, the hemorrhagic complications were recorded in accordance with ECASS I classification. After 3 months, modified Rankin Scale (mRS) was computed based on clinical follow up by neurologist or by means of telephonic interview. After etiological evaluation every stroke event was classified in accordance with "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" TOAST criteria. The main clinical outcome considered within this study is the mRS at 3 months. The modified Rankin Scale (mRS) is the most popular outcome measure and is an ordinal scale with 6 categories ranging from zero (no symptoms) to five (complete physical dependence). A sixth category can be added to signify death. The population was dichotomized into two groups: independent patients with a mRS between 0 and 2 and dependent or death patients with a mRS equal to 3 or higher.

The research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

### Statistical analysis

In order to define a statistically significant difference according to clinical outcome a univariate analysis of pretreatment data was computed. Chi 2 test was assessed for categorical variables and Student's t test for continuous variables. Non parametric continuous variables were represented by medians and interquartile ranges and medians and standard deviation for parametric variables. Categorical variables are presented by absolute numbers (%).  $p < 0.05$  was considered to be significant. Independent predictive variables of good outcome (mRS $\leq 2$  at 3 months) were assessed by multivariate analysis by backward stepwise logistic regression. The regression model included all non-redundant variables associated to mRS $\leq 2$  at 3 months with  $p < 0.1$  in the univariate analysis. Statistical analyses were conducted using STATA SE Version 10.0 software.

## RESULTS

As from January 2012 to August 2016, 172 patients met the inclusion criteria. 10 patients were excluded from the study

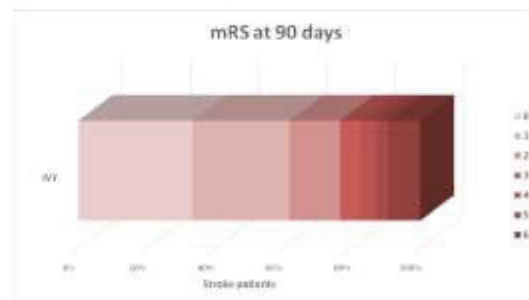
according to exclusion criteria. Baseline characteristics of studied population are presented in Table 1.

**Table 1:** Baseline characteristic of study population.

	All patients (n=162)
<b>Demographic characteristics</b>	
Age (Years)	69.85±14.45
Men	92 (56.79%)
<b>Comorbidities and risk factors</b>	
Hypertension	81 (50.00%)
Diabetes mellitus	27 (16.67%)
Smoking (recent or current)	32 (19.75%)
Atrial fibrillation	20 (12.35%)
Coronary disease	12 (7.41%)
History of ischemic stroke	14 (8.64%)
Peripheral arterial disease	8 (4.94%)
Hypercholesterolaemia	33 (20.37%)
<b>Anterior treatments</b>	
Antiaggregation therapy	56 (34.57%)
Statin therapy	26 (16.05%)
<b>Clinical characteristics</b>	
Baseline NIHSS score	9.56±5.09
Systolic blood pressure (mmHg)	159.39±26.05
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.66±16.37
Blood glucose (g/L)	1.30±0.42
Body temperature (°C)	36.91±0.58
Sinus rhythm on baseline ECG	122 (75.31%)
<b>Imaging characteristics</b>	
Baseline imaging by MRI	152 (93.83%)
Anterior stroke	119 (73.45%)
ASPECTS Score (DWI)	9[8-9]
Stroke volume on DWI (cm <sup>3</sup> )	10.70±16.87
Old ischemic stroke in MRI FLAIR	12 (7.41%)
Leucoaralosis (Fazekas classification)	1[1-2]
Distal Hyperintense Vessel Sign on FLAIR (y vs n)	69 (42.59%)
Cerebral microbleeds (T2*)	18 (11.10%)
<b>Biological characteristics</b>	
Haemoglobin (g/dl)	14.47±7.07
Leukocytes (G/l)	8.50±3.49
Clearance of creatinine MDRD (ml/mn/1.73m <sup>2</sup> )	77.78±23.40
HbA1c (%)	6.00±1.25
Brain Natriuretic Peptide BNP (pg/ml)	201.74±219.42
C-Reactive Protein CRP (mg/l)	10.91±26.24
Platelets count (G/l)	227.74±65.27

The mean age was 69.85±14.45 years and 92/162 (56.79%) patients were men. At admission, the mean NIHSS was 9.56±5.09. 50.00% of patients had hypertension history,

16.67% had diabetes mellitus, 19.75% were smoker and 12.35% had atrial fibrillation. Baseline ECG showed sinus rhythm in 122/162 (75.31%) patients. 56/162 (34.57%) patients were already treated with antiplatelet therapy. In the cohort, 152/162 (93.83%) patients underwent brain MRI at admission. The mean stroke volume in DWI was 10.70±16.87 cm<sup>3</sup>. 119/162 (73.45%) subjects had an anterior circulation stroke. The mean workflow duration from stroke onset to IVT was 165.25±54 minutes. At 24 hours, the mean NIHSS was 5.33±6.31 and 23/162 (14.20%) patients presented hemorrhagic transformation. TOAST etiological stroke subgroups were distributed as follow: Large-artery atherosclerosis 9/162 (5.56%), cardioembolism 61/162 (37.65%), small-vessel occlusion 8/162 (4.94%), stroke of other determined etiology 4/162 (2.47%), negative evaluation 67/162 (41.36%) and incomplete evaluation 13/162 (8.02%). At 3 months, 124/162 (76.54%) patients had a favorable clinical outcome (mRS≤2) and 38/162 (23.46%) patients had a mRS>2 (Figure 1). At 3 months, 15/162 (9.26%) patients was died.



**Figure 1:** modified Rankin Scale (mRS) at 90 days.

The univariate analysis is presented in Table 2. Looking at demographic and cardiovascular risk factors, characteristics associated to functional outcome at 90 days were age ( $p<0.001$ ), hypertension history ( $p=0.006$ ), tobacco use ( $p=0.039$ ), coronary disease ( $p=0.021$ ) and peripheral artery disease ( $p<0.001$ ). Within the two groups no difference was reported with regard to history of atrial fibrillation. The stroke severity measured by NIHSS was a predictive factor of poor clinical outcome (11.68±5.10 versus 8.94±4.92;  $p=0.005$ ). Admission blood glucose level before IVT was higher in patient with worse clinical outcome (1.24±0.39 g/dL versus 1.48±0.48 g/dL;  $p=0.009$ ). Patients with poor clinical outcome had higher stroke volume on DWI apprehended by measure of volume (16.45±22.09 cm<sup>3</sup> versus 9.08±14.81 cm<sup>3</sup>;  $p=0.088$ ) or ASPECTS ( $p=0.066$ ). As for biological characteristics, clearance of creatinine and BNP levels were significantly higher in the dependent-death group.

**Table 2:** Univariate analysis of pretreatment data. (\* p<0.05; † p<0.1).

	mRS ≤ 2 at 90 days n=124 (76.54%)	mRS > 2 at 90 days n=38 (23.46%)	p
<b>Demographic characteristics</b>			
Age (Years)	* 68.01±15.08	75.86±10.22	<0.001
Men	69 (55.65%)	23 (60.53%)	0.512
<b>Comorbidities and risk factors</b>			
Hypertension	* 55 (44.35%)	26 (68.42%)	0.006
Diabetes mellitus	† 17 (13.71%)	10 (26.32%)	0.061
Smoking (recent or current)	* 29 (23.39%)	3 (7.89%)	0.039
Atrial fibrillation	13 (10.48%)	7 (18.42%)	0.178
Coronary disease	* 6 (4.84%)	6 (15.79%)	0.021
History of ischemic stroke	10 (8.06%)	4 (10.53%)	0.612
Peripheral arterial disease	* 2 (1.61%)	6 (15.79%)	<0.001
Hypercholesterolaemia	27 (21.77%)	6 (15.79%)	0.449
<b>Anterior treatments</b>			
Antiaggregation therapy	* 34 (27.42%)	22 (57.89%)	<0.001
Statin therapy	20 (16.13%)	6 (15.79%)	0.994
<b>Clinical characteristics</b>			
Baseline NIHSS score	* 8.94±4.92	11.68±5.10	0.005
Systolic blood pressure (mmHg)	158.01±26.06	164.00±25.84	0.222
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.41±16.09	88.49±17.47	0.738
Blood glucose (g/L)	* 1.24±0.39	1.48±0.48	0.009
Body temperature (°C)	36.92±0.55	36.88±0.67	0.691
Sinus rhythm on baseline ECG	95 (76.61%)	27 (71.05%)	0.718
<b>Imaging characteristics</b>			
Baseline imaging by MRI	117 (94.35%)	35 (92.11%)	0.635
Anterior stroke	93 (75.00%)	26 (68.42%)	0.421
ASPECTS Score (DWI)	† 9[8-9]	9[7-9]	0.066
Stroke volume on DWI (cm <sup>3</sup> )	† 9.08±14.81	16.45±22.09	0.088
Old ischemic stroke in MRI FLAIR	10 (8.06%)	2 (5.26%)	0.581
Leucoaralosis (Fazekas classification)	† 1[1-2]	1[1-2]	0.072

Distal Hyperintense Vessel Sign	56 (45.16%)	13 (34.21%)	0.263
Cerebral microbleeds (T2*)	16 (12.90%)	2 (5.26%)	0.199
<b>Biological characteristics</b>			
Haemoglobin (g/dl)	† 14.82±7.94	13.34±2.40	0.073
Leukocytes (G/l)	8.23±2.56	9.36±5.45	0.222
Clearance of creatinine (ml/min)	* 81.16±23.11	66.94±21.80	<0.001
HbA1c (%)	5.92±1.25	6.27±1.21	0.132
Brain Natriuretic Peptide (pg/ml)	* 176.97±186.52		0.042
C-Reactive Protein CRP (mg/l)	8.33±15.96	19.11±44.99	0.155
Platelets count (G/l)	231.02±67.39	217.26±57.58	0.222

The multivariate analysis showed that age (/10 years; OR: 1.62 95%CI[1.10-2.40]), baseline NIHSS (/5 pts; OR: 1.57 95%CI[1.06-2.32]) and admission glycemia (/0.5 g/l; OR 1.63 [1.14-6.25]) were independent predictive factors of poor clinical outcome after IVT (Table 3).

**Table 3:** Independent pretreatment data associated to poor clinical outcome at 3 months.

	OR [95% CI]
Age (/10 years)	1.62 [1.10-2.40]
NIHSS score baseline (/5pts)	1.57 [1.06-2.32]
Glycemia baseline (/0.5 g/l)	1.63 [1.14-6.25]

## DISCUSSION

IVT constitutes the mainstay of therapy in acute ischemic stroke. In recent years, most of the attentions are focused on stroke due to large vessel occlusion, and in literature few studies are available regarding the acute phase treatment of ischemic stroke without large vessel occlusion. In this study, we have analyzed the predictive factors of clinical outcome after IVT in patients having an acute ischemic stroke with distal artery occlusion. In this context, we highlight that admission glycemia, a modifiable variable, is an independent predictor of clinical outcome like non-modifiable factors such as age and baseline NIHSS.

In this cohort, mortality rate and functional outcome at 3 months after IVT were in line to previous reports. Rai et al. found a good outcome rate of 69.4% and a mortality rate of 11.7% in stroke patients without large vessel occlusion 3 months after IVT (Respectively in this study 76.54% and 9.26%) [17]. Cochrane meta-analysis of randomized clinical trials (NINDS, ATLANTIS, and ECASS) supports significantly

higher dependence and mortality rates [18]. This difference probably reflects the facts that in randomized controlled trials all stroke patients with or without large artery occlusion are analyzed together. In fact, in stroke patients without large artery occlusion, IVT alone is more effective on clinical outcome [17, 19].

This study supports that age, baseline NIHSS and admission glycemia are independent predictive factors of clinical outcome after IVT (Table 3). These results are in line to previous reports studying independent predictors of functional outcome in stroke patients with or without large vessel occlusion treated by tPA [20]. Clinical severity of stroke apprehended by baseline NIHSS is a classical independent predictive factor for poor functional outcome, and our analysis confirm it (/5 pts; OR 1.57 [1.06-2.32]) [21]. IVT in elderly is largely diffused. According to our results, increasing age is associated with poorer outcome (/10 years; OR 1.62 [1.10-2.40]). Nevertheless, clinical benefits were demonstrated also in elderly stroke patients treated by tPA [22, 23]. In this study, we highlight that the admission glycemia is modifiable independent predictive factor of clinical outcome. For a stroke patient treated by tPA alone, the increase in admission glycemia of 0.5 g/L leads to increase the risk of dependence (mRS>2) by 1.63[1.14-6.25]-fold. We consider that the increased risk of dependence at 3 months after IVT was equivalent for the increase in 0.5 g/L of admission glycemia, 10 years of aging or 5 points on baseline NIHSS.

In literature, up to 50% of patients in the acute phase of ischemic stroke have hyperglycemia [5]. According to existing studies, admission hyperglycemia is considered as a common risk factor for poor outcome after ischemic stroke accelerating the molecular processes leading to cell death on ischemic penumbra [4]. Hyperglycemia facilitates development of tissue acidosis in the ischemic penumbra and is associated with worsening of mitochondrial function. In MR studies, hyperglycemia in acute ischemic stroke is shown to promote the evolution of hypoperfused tissue to infarction by means of increased brain lactate production. Concerning IVT, hyperglycemia is a strong stimulus to inhibit plasma fibrinolysis, increase levels of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and decrease tissue-type plasminogen activator (tPA) activity [24–27]. According to our results, admission glycemia is considered as the only modifiable deleterious factor in stroke patients without large artery occlusion, independently of a preexisting diagnosis of diabetes mellitus.

The potential benefit of a glucose-lowering treatment with aggressive insulin titration in acute stroke is not yet demonstrated, and this hypothesis is currently being testing in a large randomized clinical trial [28]. Our results confirm the interest

to demonstrate acute neuroprotection by insulin therapy in stroke including stroke without large vessel occlusion.

#### Limitations of the study

There are some limitations to this single-center study. We included stroke patients without large vessel occlusion but we could not differentiate stroke patients with distal vascular occlusion from those in whom no vascular occlusion could be identified.

#### CONCLUSIONS

In this study, we highlight predictive factors of clinical outcome in stroke patients without large artery occlusion treated by tPA. We realized that age, baseline NIHSS and admission glycemia level are independent predictive factors of clinical outcome at 3 months after acute treatment. Admission hyperglycemia was found to be a predictive factor for poor outcome independently of a diagnosis of diabetes and it was the only modifiable factor found in our cohort. Further studies are required to demonstrate the potential benefit of an aggressive glucose-lowering treatment for the management of acute hyperglycemia in acute ischemic stroke including stroke treated by tPA alone.

#### REFERENCES

1. Favate AS and Younger DS. (2016). Epidemiology of Ischemic Stroke. *Neurol Clin*. 34(4): 967-980.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 333(24): 1581-1587.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, et al. (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 359(13): 1317-1329.
4. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE and Kappelle LJ. (2012). Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 11(3): 261-271.
5. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, et al. (2003). Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 34(5): 1235-1241.
6. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, et al. (2005). Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 36(8): 1705-1709.
7. Luitse MJA, van Seeters T, Horsch AD, Kool HA, et al. (2013). Admission hyperglycaemia and cerebral perfusion deficits in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 35(2): 163-167.

8. Hou D, Liu J, Feng R, Gao Y, et al. (2017). The role of high-sensitivity C-reactive protein levels in functional outcomes in patients with large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion. *Neurol Res.* 39(11): 981-987.
9. Quan W, Chen Z, Yang X, Li J, et al. (2017). Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of 90-day outcome in large artery atherosclerosis stroke patients. *Int J Neurosci.* 127(11): 1019-1027.
10. Liberale L, Montecucco F, Bonaventura A, Casetta I, et al. (2017). Monocyte count at onset predicts poststroke outcomes during a 90-day follow-up. *Eur J Clin Invest.* 47(10): 702-710.
11. Ni Chróinin D, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, et al. (2013). Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke.* 44(2): 448-456.
12. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, et al. (2008). Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 255(6): 875-880.
13. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, et al. (2017). Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke.*
14. Fierini F, Poggies A and Pantoni L. (2017). Leukoaraiosis as an outcome predictor in the acute and subacute phases of stroke. *Expert Rev Neurother.* 17(10): 963-975.
15. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, et al. (2001). Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22(8): 1534-1542.
16. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, et al. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 149(2): 351-356.
17. Rai A, Cline B, Williams E, Carpenter J, et al. (2015). Intravenous thrombolysis outcomes in patients presenting with large vessel acute ischemic strokes—CT angiography-based prognosis. *J Neuroimaging.* 25(2): 238-242.
18. Wardlaw JM, Murray V, Berge E and del Zoppo GJ. (2009). Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* (7): CD000213.
19. Padma S and Majaz M. (2010). Intra-arterial versus intravenous thrombolysis within and after the first 3 hours of stroke onset. *Arch Med Sci.* 6(3): 303-315.
20. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, et al. (2008). Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke.* 39(12): 3316-3322.
21. Saposnik G, Young B, Silver B, Di Legge S, et al. (2004). Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy: predictors and association with outcome. *JAMA.* 292(15): 1839-1844.
22. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, et al. (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 384(9958): 1929-1935.
23. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egidio JA, et al. (2010). Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ.* 341: c6046.
24. Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ and Sobel BE. (1993). Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb.* 13(12):1822-1828.
25. Auwerx J, Bouillon R, Collen D and Geboers J. (1988). Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis.* 8(1): 68-72
26. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, et al. (1989). Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients—relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost.* 61(3): 370-373.
27. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, et al. (2001). Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol.* 38(2): 71-76.
28. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE, Juneja R, et al. (2014). The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke.* 9(2): 246-251.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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 seront 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 les 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.



## RESUME

### **Facteurs prédictifs du pronostic fonctionnel des infarctus cérébraux sans occlusion proximale traités par thrombolyse systémique**

**Introduction :** A l'ère de la thrombectomie, la thrombolyse par l'administration de l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) reste le traitement gold standard pour les accidents vasculaires ischémiques (AVCI) sans atteinte des gros troncs. L'existence de facteurs prédictifs cliniques ou paracliniques de la réponse clinique à la thrombolyse intraveineuse dans ce sous-groupe de patients n'a pas encore été beaucoup étudiée.

**Objectifs :** Identifier les facteurs prédictifs du pronostic fonctionnel chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse par (rt-PA) pour les AVCI sans atteinte des gros troncs.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective à partir du registre des AVC de l'unité neurovasculaire du CHU de Nice dont les données ont prospectivement été collectées. La population étudiée est celle de patients consécutifs âgés de plus de 18 ans ayant présenté un AVCI sans atteinte des gros troncs, traités par thrombolyse intraveineuse par rt-PA dans les 270 minutes après le début des symptômes, entre Janvier 2012 et Août 2016. Le pronostic fonctionnel des patients a été évalué avec le score de Rankin modifié (mRS) à 3 mois. Pour déterminer les facteurs prédictifs indépendants de bon pronostic fonctionnel (mRS < 2), une analyses univariée et une analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante ont été réalisées.

**Résultats :** 162 patients ayant présenté un AVCI ont été inclus dans l'étude. A 3 mois, 119/162 (76.46%) des patients avaient un mRS  $\leq$  2. L'analyse multivariée a montré que l'âge (/10 ans ; OR : 1.62 95%IC[1.10-2.40]), le NIHSS initial (/5 points ; OR 1.57 95%IC[1.06-2.32]) et la glycémie capillaire d'admission (/0.5g/l ; OR 1.63 [1.14-6.25]) étaient des facteurs indépendants prédictifs de mauvais pronostic après une thrombolyse intraveineuse.

**Conclusion :** L'âge, le score NIHSS initial et la glycémie capillaire d'admission sont des facteurs prédictifs indépendants de mauvais pronostic après thrombolyse par rt-PA par voie intraveineuse dans les AVCI sans atteinte proximale. L'hyperglycémie à l'admission, seul facteur modifiable, s'est révélée être un facteur prédictif de mauvais pronostic, indépendamment d'un diagnostic de diabète. Des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'intérêt potentiel d'un traitement agressif hypoglycémiant pour le traitement de l'hyperglycémie aiguë lors d'un AVCI, y compris quand celui-ci est associé à une occlusion distale.