

## SOMMAIRE

	<b>Liste des abréviations</b>	22
	<b>Liste des figures</b>	23
	<b>Liste des tableaux</b>	24
	<b>Liste des annexes</b>	25
<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b>	26
	1. Généralités sur les accidents vasculaires cérébraux	26
	2. Particularité de la prise en charge des AIT à haut risque et infarctus cérébraux mineurs	32
	3. Recommandations et prise en charge des IC mineurs	35
	4. Impact de la prise en charge en phase aiguë des IC mineurs et AIT à haut risque sur le handicap fonctionnel à 3 mois	43
<b>II.</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	45
	1. Objectif principal	45
	2. Objectifs secondaires	45
<b>III.</b>	<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	46
	1. Critères d'inclusion	46
	2. Critères d'exclusion	46
	3. Description de la prise en charge en urgence des patients victimes d'AVC au CHU de Rouen par l'unité mobile de soins et fiche d'unité mobile de soins	47
	4. Imagerie	48
	5. Prise en charge thérapeutique	50
	6. Recueil des données	51
	7. Statistiques	53
<b>IV.</b>	<b>RÉSULTATS</b>	55
	1. Sélection des patients	55
	2. Comparaison des patients traités par thrombolyse intraveineuse à ceux pris en charge en prévention secondaire	57
	3. Comparaison des groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation plaquettaire et double anti-agrégation plaquettaire	64
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION</b>	71
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION</b>	82
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES</b>	83
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	87
<b>IX.</b>	<b>RÉSUMÉ</b>	94

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	:	Adénosine Diphosphate
AHA	:	American heart association
AIT	:	Accident ischémique transitoire
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
AOD	:	Anticoagulants oraux directs
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
AVK	:	Antivitamine K
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
ECG	:	Electrocardiogramme
ESO	:	European stroke organisation
FA	:	Fibrillation atriale
FLAIR	:	Fluid attenuated inverse recovery
IC	:	Infarctus cérébral
IC 95%	:	Intervalle de confiance à 95%
IDE	:	Infirmier(ère) diplômé(e) d'état
IOA	:	Infirmier(ère) organisateur(trice) de l'accueil des urgences
IRM	:	Imagerie par résonnance magnétique
mRS	:	Score de Rankin modifié
OR	:	Odds ratio
rt-PA	:	recombined-tissue plasminogen activator
SAU	:	Service d'accueil des urgences
SAOS	:	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SD	:	Standard derivation
sICH	:	Symptomatic intracranial hemorrhage
TDM	:	Tomodensitométrie
TOF	:	Time of flight
t-PA	:	tissue-plasminogen activator
UMS	:	Unité mobile de soins

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Projection de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux en France ; Béjot et al, 2016
- Figure 2 : Les deux types d'accidents vasculaires cérébraux ; Organisation mondiale de la santé
- Figure 3 : Évolution de la pénombre ischémique et de la nécrose en fonction du temps
- Figure 4 : Action du rt-PA sur la fibrine ; Internal journal of medecine
- Figure 5 : Formation d'un thrombus par agrégation plaquettaire ; Collet et al, 2004
- Figure 6 : Action de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire ; Internal journal of medecine
- Figure 7 : Evaluation du pronostic des IC mineurs traités par thrombolyse intraveineuse ; Lihuan et al, 2019
- Figure 8 : Action du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire ; pharmacomédicale.com
- Figure 9 : Récidives ischémiques et hémorragie en fonction du temps des groupes aspirine et clopidogrel+aspirine ; Hao et al, 2018
- Figure 10 : Parcours de soin d'un patient atteint d'un accident vasculaire cérébral au CHU de Rouen
- Figure 11 : TDM multimodalités, patient présentant une hémianopsie latérale homonyme gauche, NIHSS=2
- Figure 12 : IRM réalisée dans le cadre d'un AVC du réveil, patient présentant un déficit moteur brachio-facial droit avec dysarthrie, infarctus sylvien superficiel gauche, NIHSS=3
- Figure 13 : Flow chart
- Figure 14 : Répartition des étiologies dans les groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire
- Figure 15 : Scores de Rankin à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire
- Figure 16 : Répartition des étiologies dans les groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation et double anti-agrégation
- Figure 17 : Scores de Rankin à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation plaquettaire et double anti-agrégation plaquettaire
- Figure 18 : Conduite à tenir devant un patient se présentant à moins de 4h30 du début des symptômes après un déficit régressif, score NIHSS=0
- Figure 19 : Conduite à tenir devant un patient se présentant avec un déficit neurologique mineur, score NIHSS 1 à 5 à moins de 4h30 du début des symptômes.

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire
- Tableau 2 : Caractéristiques radiologiques des patients des groupe thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire
- Tableau 3 : Évolution à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire.
- Tableau 4 : Critères de sécurité des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire
- Tableau 5 : Critères de jugement secondaires des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire
- Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation et double anti-agrégation
- Tableau 7 : Caractéristiques radiologiques des groupe thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation et double anti-agrégation
- Tableau 8 : Évolutions à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et simple anti-agrégation plaquettaire
- Tableau 9 : Évolution à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et double anti-agrégation plaquettaire
- Tableau 10 : Évolution des 3 mois des groupes simple anti-agrégation et double anti-agrégation plaquettaire

## LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 : Score de RANKIN modifié
- Annexe 2 : Score ABCD2
- Annexe 3 : Score NIHSS
- Annexe 4 : Fiche UMS
- Annexe 5 : Classification ECASS des transformations hémorragiques



## I. INTRODUCTION

### 1. Généralités sur les accidents vasculaires cérébraux

#### 1.1 Epidémiologie

L'accident vasculaire cérébral (AVC) correspond à l'interruption brutale de la circulation sanguine artérielle cérébrale conduisant à une souffrance immédiate du parenchyme cérébral. Il se manifeste par l'apparition brutale d'un déficit neurologique focal, avec pour principales manifestations cliniques un déficit moteur ou sensitif hémicorporel, une dysarthrie, des troubles du langage à type d'aphasie ou une amputation du champ visuel rentrant dans le cadre d'une hémianopsie latérale homonyme.

Il s'agit d'une pathologie fréquente dont l'incidence est de 150 000 cas par an en France soit presque 100 cas pour 100 000 habitants par an (1). Plus de 100 000 patients sont ainsi hospitalisés pour AVC chaque année. Les hommes sont 1,5 fois plus touchés que les femmes. Cette incidence pourrait augmenter de 55% d'ici à 2030. Cela s'explique par le vieillissement de la population mais également par la meilleure prise en charge à la phase aiguë aboutissant à une diminution de la mortalité des AVC et donc une augmentation de l'incidence des récives (2) (Figure 1).

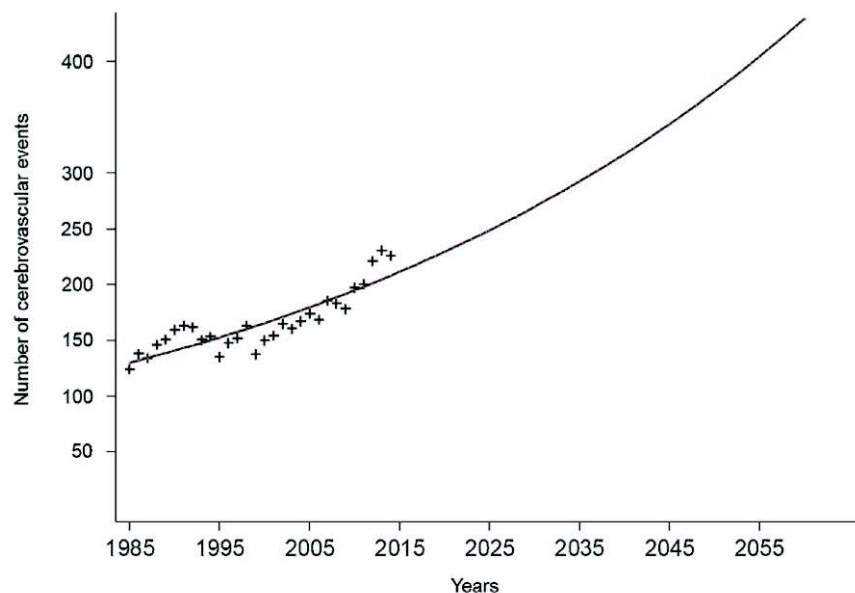


Figure 1 : Projection de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux en France ; Béjot et al, 2016

Les AVC engendrent environ 30 000 décès par an, représentant ainsi la première cause de mortalité chez les femmes et la troisième chez l'homme en France. Dans la population survivante, il persiste des séquelles chez un patient sur 2, constituant ainsi la première cause de handicap acquis de

l'adulte en France. Parmi les patients actifs victimes d'un accident vasculaire cérébral, seulement 40% retrouveront une activité professionnelle à temps plein. Enfin, à plus long terme il constitue la deuxième cause de troubles neurocognitifs majeurs après la maladie d'Alzheimer et aboutit à d'autres symptômes retentissant sur la vie quotidienne telle que la fatigue, l'anxiété, l'apathie, la dépression. Il engendre ainsi d'importants coûts et constitue un problème de santé publique majeur.

Il existe deux principaux types d'AVC (Figure 2) :

- L'accident vasculaire ischémique ou infarctus cérébral (IC), lié le plus souvent à l'occlusion d'un vaisseau artériel cérébral, représentant environ 80% des AVC
- L'accident vasculaire hémorragique, conséquence de la rupture d'un vaisseau intracrânien, représentant 20% des AVC.

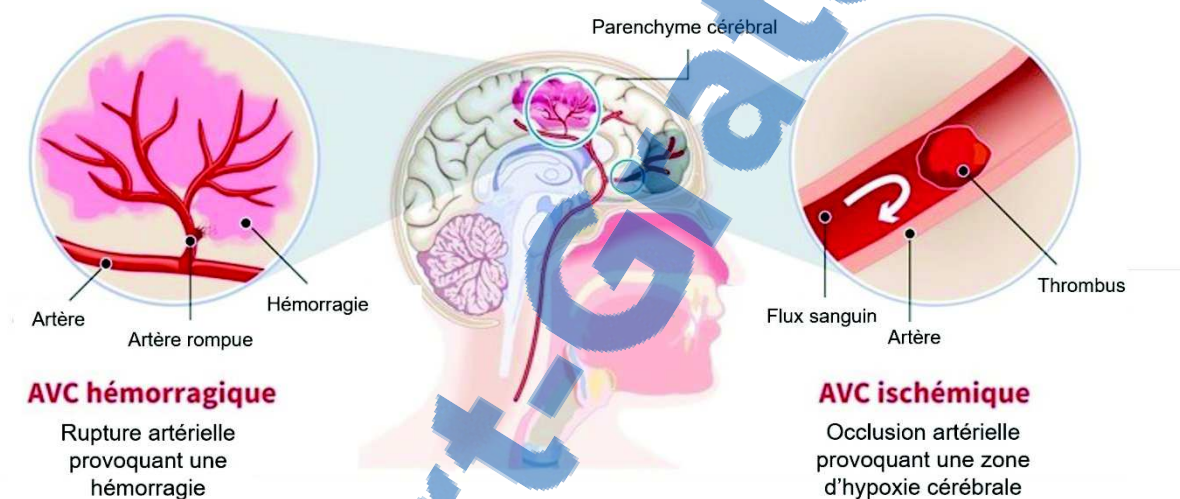


Figure 2 : Les deux types d'accidents vasculaires cérébraux ; Organisation mondiale de la santé

L'accident ischémique transitoire (AIT) est défini comme un épisode neurologique déficitaire de survenue brutale causé par une ischémie focale du cerveau ou de la rétine, dont les symptômes durent typiquement moins d'une heure sans preuve d'infarctus aigu à l'imagerie (3). Il en survient plus de 30 000 par an en France (2). Une prise en charge urgente et un bilan étiologique complet sont nécessaires. En effet, 10% des patients victimes d'AIT présenteront un infarctus cérébral constitué dans le mois qui suit, ce risque étant maximal dans les premiers jours faisant suite à l'AIT. Trente pour cent des infarctus cérébraux sont ainsi précédés d'AIT.

La principale cause d'IC et d'AIT est l'athérosclérose, 30% des cas, puis les étiologies cardio emboliques et la maladie des petites artères cérébrales, chacune responsables de 20% des

événements ischémiques et enfin, des causes rares (5%), comprenant notamment les dissections artérielles survenant préférentiellement chez les sujets jeunes. La cause de l'évènement reste inconnue dans environ 25% des cas malgré un bilan étiologique bien mené (2).

### 1.2 Traitements des infarctus cérébraux à la phase aigüe

Lorsque survient un IC aigü, lié à l'occlusion d'une artère cérébrale, il en découle une hypoxie des territoires cérébraux irrigués par cette artère. L'hypoxie va engendrer une souffrance de cette partie du parenchyme cérébral initialement réversible que l'on appelle pénombre. En cas de persistance de cette occlusion artérielle et de l'hypoxie, la pénombre va progressivement évoluer vers la nécrose, constituant des lésions cérébrales irréversibles (Figure 3). L'objectif des traitements des IC à la phase aigüe est de lever cette occlusion artérielle cérébrale et ainsi l'hypoxie des territoires cérébraux concernés. La réoxygénation de ces territoires cérébraux au stade de pénombre va permettre d'éviter leur évolution vers la nécrose et donc possiblement permettre une réversibilité des symptômes.

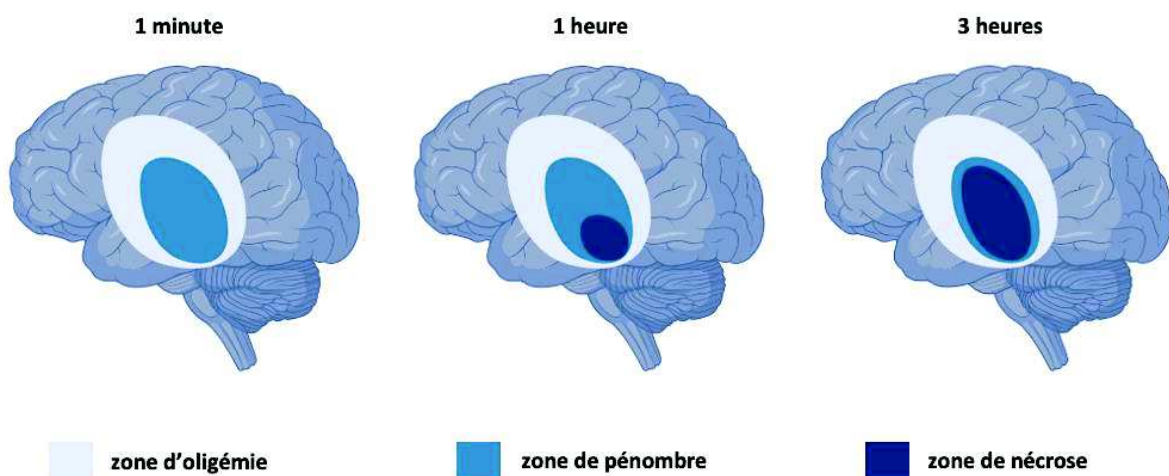


Figure 3 : Évolution de la pénombre ischémique et de la nécrose en fonction du temps

Le premier traitement de l'IC à la phase aigüe à avoir été validé à la fin des années 90 fut la thrombolyse intraveineuse, consistant en l'administration intraveineuse d'un produit thrombolytique, le rt-PA (recombined-tissue Plasminogen Activator) destiné à recanaliser l'artère occluse. Le rt-PA est un dérivé de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Il mime l'action du t-PA qui est responsable d'un clivage protéolytique nécessaire à la transformation du plasminogène en plasmine. La plasmine



va ensuite participer à la dégradation de la fibrine dont les thrombus artériels sont très riches (Figure 4). Son métabolisme est hépatique et sa demi-vie très courte, de 4 à 5 minutes (4). Il est prescrit à la posologie de 0,9mg/kg par voie intraveineuse. Dix pour cent de cette dose est administrée en bolus, puis les 90% restant sur 1h en perfusion à la seringue électrique.

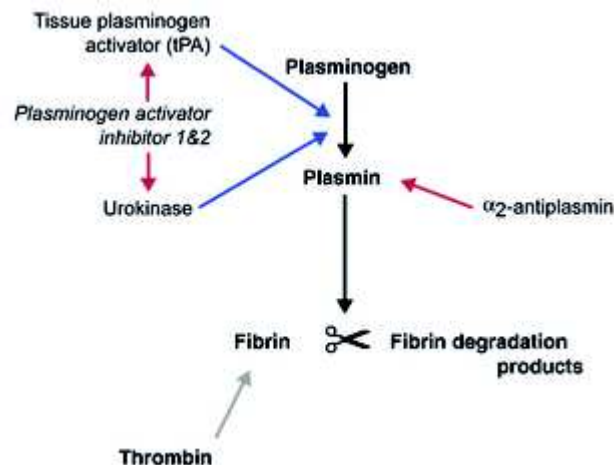


Figure 4 : Action du rt-PA sur la fibrine ; Internal journal of medecine

C'est avec la publication de l'étude NINDS (5) en 1995 que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) fut obtenue en France en 2002. A ce jour, il s'agit du seul produit thrombolytique approuvé en France dans le cadre du traitement d'urgence des infarctus cérébraux. Par la suite, l'étude ECASS III (6) permit l'extension de la fenêtre thérapeutique de 3h à 4h30 après le début des symptômes à partir de 2012.

La seconde stratégie thérapeutique de revascularisation développée fut la thrombectomie mécanique, validée en 2015. Ce traitement consiste en une désobstruction par voie endovasculaire de l'artère et cible les infarctus cérébraux avec occlusion dite « proximale » d'un gros vaisseau. En 2016 est parue la méta analyse HERMES (7), regroupant les données des 5 principales études sur le sujet et confirmant le bénéfice de la thrombectomie mécanique dans les 6h après l'apparition des symptômes.

Depuis 2018, la publication des études DAWN (8) et DEFUSE (9), permet l'extension des délais de thrombectomie mécanique jusqu'à 24h00 après le début des symptômes chez des patients respectant des critères cliniques et radiologiques bien précis.

Ces deux traitements de phase aigüe permettent une réduction de la mortalité et une réduction du risque de handicap fonctionnel. Ainsi l'étude NINDS retrouvait une majoration du taux de patients présentant un pronostic favorable de 12% dans le groupe thrombolyse intraveineuse par

rapport au groupe placebo. La méta analyse HERMES montrait elle une majoration de chance de présenter un score de Rankin (mRs) (Annexe n°1)  $\leq 2$  à 3 mois de 19,5% (Odds ratio (OR) 1,73) dans le groupe thrombectomie mécanique par rapport au groupe traitement médical optimal.

La thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie mécanique font l'objet de recommandations de grade A (10) pour les IC présentant un score NIHSS  $\geq 6$ .

### **1.3 Traitements en prévention secondaire des infarctus cérébraux**

Le processus amenant à la formation d'un thrombus par agrégat de plaquettes est séparé en trois étapes (Figure 5). Tout d'abord l'adhésion des plaquettes puis leur activation et enfin leur agrégation. Dans le cas des occlusions artérielles d'origine athéromateuse, les plaquettes forment dans un premier temps un tapis au niveau de la plaque lésée. Puis, l'interaction du GpIb et du facteur van Willebrand permet l'adhérence des plaquettes au sous endothélium activé. La rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérome met en contact le sang circulant avec les éléments prothrombogènes du cœur lipidique tels que le facteur tissulaire. Cela provoque l'activation des plaquettes et le début de la cascade réactionnelle amenant à la création d'un thrombus. La prothrombinase permet la transformation de la prothrombine en thrombine, à l'origine de la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Le complexe GP IIb/IIIa est quant à lui responsable de l'agrégation plaquettaire par le fibrinogène, qui forme des ponts interplaquettaires. La sérotonine, la thromboxane A2 et l'adénosine diphosphate (ADP) sont libérés par les plaquettes pour activer et recruter de nouvelles plaquettes. C'est la thromboxane A2 qui est la cible de l'aspirine qui agit donc à l'étape de l'agrégation plaquettaire (11).

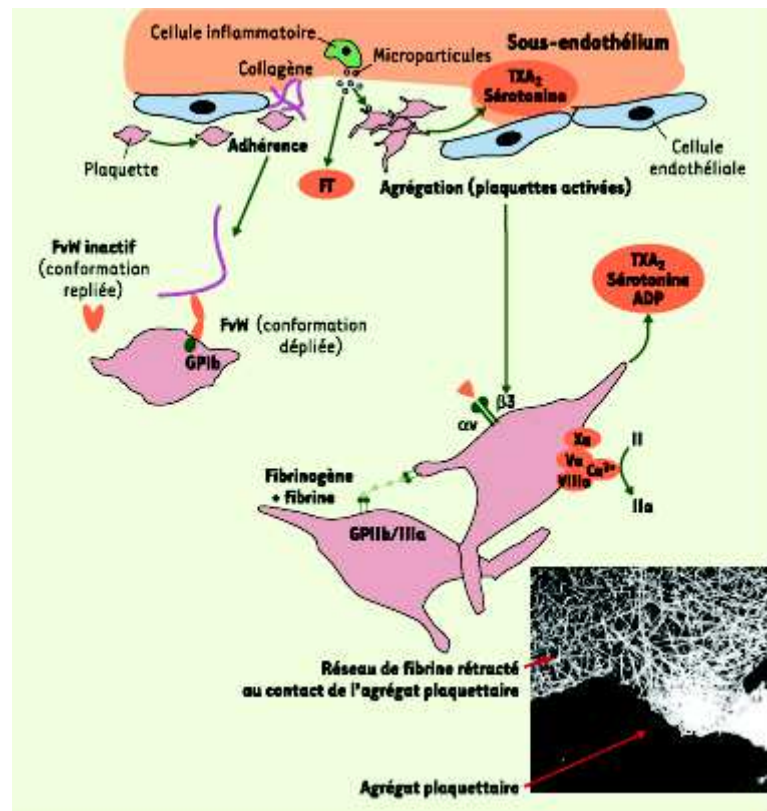


Figure 5 : Formation d'un thrombus par agrégation plaquettaire ; Collet et al, 2004

Les traitements antithrombotiques les plus anciennement et les plus souvent utilisés après un IC à des fins de prévention secondaire sont les anti-agrégants plaquettaires, le plus souvent l'aspirine. Ils sont destinés à prévenir une récurrence ischémique tant sur le plan neurologique qu'extra neurologique notamment cardiaque chez ces patients à haut risque de récurrence ayant déjà présentés un IC.

L'aspirine induit une inhibition irréversible de la cyclooxygénase de type 1 par acétylation. Cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A2 et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire (Figure 6). Les plaquettes étant dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase. L'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne. Son métabolisme est hépatique (12).

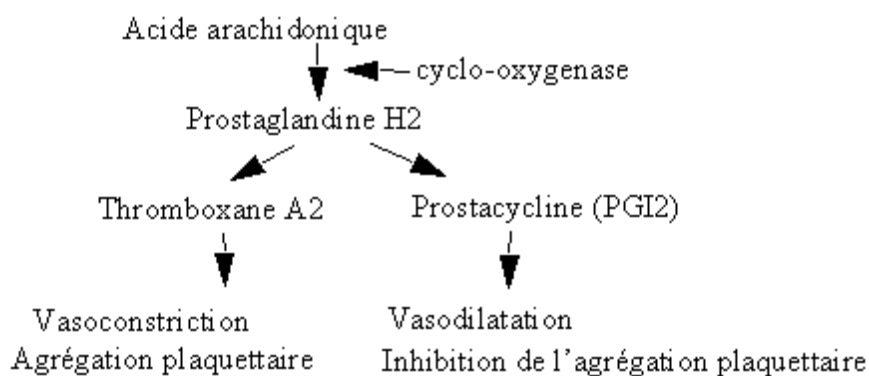


Figure 6 : Action de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire ; Internal journal of medicine

Leurs effets ont été évalués dans deux larges études de cohortes à la fin des années 90 (13,14). Néanmoins, le bénéfice était très modeste puisque seuls dix récides d'IC ou décès avaient été évités pour 1000 patients traités, réduisant ainsi la mortalité de 14%.

Des publications plus récentes ont démontré que l'effet protecteur de l'aspirine avait probablement été sous-estimé par ces études notamment pour les infarctus mineurs et les AIT dans les premières semaines faisant suite à l'épisode (15). La réduction du risque d'infarctus cérébral, d'infarctus du myocarde ou de décès de cause vasculaire était même évaluée à 60% à 6 semaines dans une méta-analyse publiée par Rothwell et al en 2016 et regroupant près de 16000 patients (16).

Dans le cas particulier des infarctus cérébraux d'étiologie cardio-embolique liés à un trouble du rythme emboligène, les traitements anticoagulants par antivitamine K ou anticoagulants oraux directs ont démontrés leur supériorité par rapport à l'aspirine sur la prévention des récides d'infarctus cérébraux (17).

De façon associée à ces thérapeutiques antithrombotiques, la majeure partie de la prévention secondaire repose sur le contrôle des facteurs de risque vasculaire modifiables. Il s'agit de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie, du diabète, du tabac, de l'obésité, de la consommation d'alcool ou encore du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS).

## 2. Particularité de la prise en charge des AIT à haut risque et infarctus cérébraux mineurs

### 2.1 Définition des AIT à haut risque et IC mineurs

Le risque de récive ischémique précoce des AIT peut être évalué par le score ABCD2 (Annexe n°2). Il prend en compte l'âge du patient, sa pression artérielle, des données cliniques, la durée des

symptômes et l'antécédent de diabète. Le risque de récurrence ischémique à 2 jours de l'évènement est ainsi évalué à 1% pour les scores 0-3, 4,1% pour les scores 4-5 et 8,1% pour les scores 6-7 (18). On retient un haut risque de récurrence pour les scores ABCD2 $\geq$ 4.

Les IC dits « mineurs » sont des événements ischémiques avec une faible expression clinique, les symptômes neurologiques présentés par les patients sont modérés. Il n'existe pas de définition consensuelle des IC mineurs. Elle est le plus souvent basée sur le score du New Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Annexe n°3), compris entre 0 et 3 ou 0 et 5 pour la majorité des articles de la littérature. Dans la grande majorité des cas, cette clinique modérée est corrélée à un faible volume de nécrose. Il a été démontré un lien entre le volume de nécrose, le score NIHSS initial et le devenir à 3 mois (19).

Une des premières définitions de l'IC mineur fut celle du NINDS tPA trials (5) qui ne prenait pas en compte le score NIHSS mais définissait les symptômes mineurs comme : un déficit non mesurable par le NIHSS, une atteinte sensitive pure, une ataxie isolée, une dysarthrie isolée ou une paralysie faciale isolée. Par la suite d'autres études retinrent comme définition un score de NIHSS compris entre 0 et 3 (20). Park et al (21) proposèrent quant à eux une définition qui n'est pas seulement limitée au score NIHSS et correspondant à des symptômes n'entrants pas dans le score NIHSS ou cotant au maximum pour 1 dans les critères de conscience, regard, paralysie faciale, sensibilité ou dysarthrie.

En 2019 est parue une méta-analyse (22), retrouvant des définitions basées le plus fréquemment sur le score NIHSS mais également sur le score de Rankin ou l'index de Barthel. La définition la plus utilisée correspondait à un score de NIHSS $\leq$ 5.

En définitive, les définitions des IC mineurs sont nombreuses, hétérogènes et semblent intriquées. Nous retiendrons dans notre travail un score NIHSS compris entre 0 et 5 qui a récemment été utilisé dans d'autres études sur le sujet des IC mineurs telles que l'étude THALES (23).

## 2.2 Epidémiologie et évolution

Les AIT et IC mineurs représentent environ 65% des nouveaux IC en Europe dont 30% d'AIT et 35% d'IC mineurs (24). Les patients sont en moyenne plus jeunes de 6 à 7 ans par rapport aux patients victimes d'un IC constitué plus sévère. Concernant les étiologies, il existe une surreprésentation de la micro angiopathie cérébrale (26%), une proportion d'IC cardio emboliques similaire (22%) et une part moins importante de patients atteints d'athérome des gros vaisseaux (18%) (25). Les AIT et IC mineurs

d'étiologie athéromateuse sont ceux qui sont le plus à risque de récurrence ou de dégradation précoce (26).

Les AIT et IC mineurs ont longtemps été considérés comme des événements sans gravité, de récupération rapide et sans conséquence à long terme pour le patient. Concernant la thrombolyse intraveineuse chez ces patients, le bénéfice n'est pas démontré et les recommandations actuelles ne sont pas claires au sujet de la conduite à adopter. Ainsi il est écrit dans les recommandations de l'AHA de 2019 (10): « pour les patients éligibles présentant des symptômes d'AVC modérés mais handicapants, la thrombolyse intraveineuse est recommandée pour les patients pouvant recevoir ce traitement dans les 4h30 après la survenue des symptômes » et : « pour les patients éligibles présentant des symptômes d'AVC modérés et non handicapants, la thrombolyse intraveineuse n'est pas recommandée ».

Pourtant, un registre autrichien d'AVC (26) a montré un taux de dégradation clinique chez ces patients de 4,5% dans les premiers jours de prise en charge. Cette aggravation était définie par une augmentation du score NIHSS d'au moins 2 points et n'était que très rarement liée à une transformation hémorragique et le plus souvent liée à une aggravation de l'évènement initial ou à une récurrence précoce. De même, il est décrit qu'environ un quart des patients hospitalisés pour un IC mineur ne pourront retrouver leur domicile après l'hospitalisation (27).

Une étude de cohorte prospective de Khatri et al (28) a retrouvé un taux de handicap à 3 mois (défini comme un score de mRS  $\geq 2$ ) de 29% chez des patients atteints d'IC avec score initial NIHSS  $\leq 5$ . Un quart des patients présentant un handicap ayant même un score de NIHSS à 3 mois supérieur à celui de début de prise en charge. Les principaux facteurs de risque retrouvés étaient : l'âge, le diabète, un mRS à l'entrée non nul, un déficit toujours présent à l'entrée, le NIHSS à l'entrée et la présence de signes ischémiques sur l'imagerie réalisée en urgence (29).

La présence d'un handicap à 3 mois pourrait être liée à un déficit initial sous-estimé, une aggravation de l'IC initial ou encore des comorbidités conduisant à d'autres événements intercurrents. Le score NIHSS, utilisé pour évaluer la gravité initiale d'un IC n'est pas un très bon reflet du handicap. Ainsi un déficit moteur du membre supérieur dominant pourra n'être coté qu'à 1 ou 2 sur le score NIHSS alors qu'il engendrera un handicap très significatif. De plus, les troubles neurocognitifs ne sont que peu évalués par ce score notamment les troubles du langage, la négligence, les troubles dysexécutifs et les troubles mnésiques.

Les IC dits « mineurs » ne le sont donc pas toujours sur le plan fonctionnel à long terme.

De plus, les patients concernés présentent également un important risque de récurrence ischémique cérébrale.

En effet, le taux de récurrence chez les patients ayant subi un AIT à haut risque est évalué à 8% à 7 jours, 11,5% à 1 mois et 17,3% à 3 mois (30). En ce qui concerne les patients ayant subi un IC mineurs ce risque est de 11,5% à 7 jours, 15% à 1 mois et 18,5% à 3 mois (31). La majorité de ces récurrences surviennent dans les 48 heures faisant suite à l'évènement (30).

En comparaison, le taux de récurrence ischémique pour les IC, tous scores NIHSS confondus est estimé à 20% à 5 ans (32).

Malgré ces risques de séquelles fonctionnelles neurologiques et de récurrences, le recours aux soins en cas d'AIT ou IC mineurs est très souvent retardé ou insuffisant. Une étude de cohorte (33) sur 1000 patients consécutifs atteints d'AIT ou IC mineurs a montré que seulement 70% recevaient un examen médical dans les 24h et 46% dans les 3h suivant la survenue des symptômes. Parmi ceux présentant une récurrence ischémique dans les 90 jours suivant le premier épisode, 31% n'avaient pas consultés après le premier déficit.

### **3. Recommandations et prise en charge des IC mineurs**

#### **3.1 Thrombolyse intraveineuse**

Dans leur guideline de 2019 (10), l'American Heart Association (AHA) recommande une prise en charge par thrombolyse intra veineuse avant 3h (recommandation classe I grade B) et entre 3h et 4h30 (classe IIb, grade B) pour les infarctus cérébraux mineurs, définis comme ayant un score NIHSS compris entre 0 et 5 « handicapants ». Ces recommandations apparaissent également dans les guideline de 2021 de l'European Stroke Organisation (ESO) (34). La définition du handicap dans ce cas reste imprécise, correspondant selon cette recommandation à un déficit qui limiterait les activités de la vie quotidienne s'il devait persister à l'identique.

De même, il n'y a pas de recommandations concernant les patients ayant un AIT et/ou des symptômes neurologiques en cours de régression lors de la prise en charge en urgence.

Cette incertitude concernant la prise en charge découle du fait que les AIT et les IC mineurs ont été exclus des principales études concernant les procédures de revascularisation.

Les analyses secondaires des principales études ayant permis la mise sur le marché de la thrombolyse intraveineuse semblent contradictoires. Une analyse post hoc de l'étude NINDS (35)

montrait une diminution du risque de handicap à 3 mois chez les patients ayant présentés un IC mineur traités par thrombolyse intraveineuse versus placebo. Cependant la définition d'infarctus mineur utilisée dans cette étude était large avec un score de NIHSS moyen de 4 jusqu'à 9. A l'inverse une analyse post hoc de l'étude IST-3 (36), incluant les patients de cette cohorte avec un score de NIHSS  $\leq 5$  ne retrouvait pas de supériorité de la thrombolyse intraveineuse sur le handicap à 6 mois. Une analyse de sous-groupe de l'étude ECASS-III (37) a elle démontrée le bénéfice de la thrombolyse intraveineuse pour tous les sous-groupes de sévérités (0-9, 10-19 et  $>20$ ).

En 2014, Emberson et al ont réalisés une méta-analyse des 9 principales études évaluant l'efficacité de la thrombolyse intraveineuse (38). La supériorité de la thrombolyse intraveineuse était retrouvée pour tous les sous-groupes de gravités, notamment pour les scores NIHSS 0 à 4 avec un OR à 1,48. L'augmentation relative de transformation hémorragique symptomatique était similaire entre ces sous-groupes.

En 2019, a été publiée une méta-analyse (39) regroupant les résultats de dix études rétrospectives s'intéressant à l'utilisation de la thrombolyse intraveineuse dans les infarctus mineurs (incluant les patients avec un score de NIHSS  $\leq 5$ ). Le rt-PA vs placebo permettait une augmentation significative du taux de bonne évolution à 3 mois défini comme un mRs  $\leq 2$  (67,8 vs 63,3%) (Figure 7). Il existait par ailleurs une augmentation du nombre d'hémorragies intra crâniennes (3,8 vs 0,6%) et il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité.

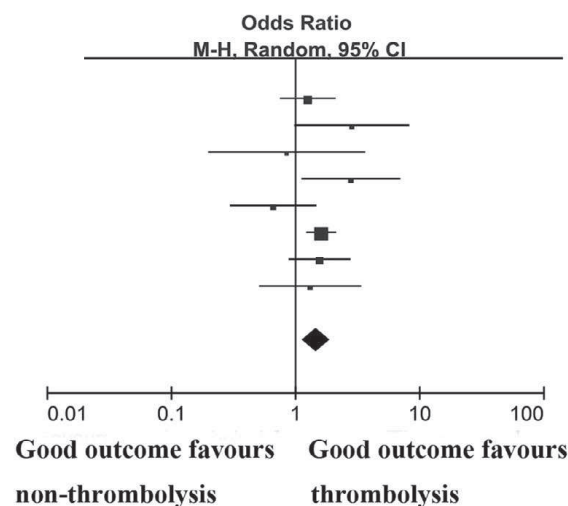


Figure 7 : Evaluation du pronostic des IC mineurs traités par thrombolyse intraveineuse ; Lihuan et al, 2019



Il n'existe à ce jour qu'une étude prospective menée à ce sujet : l'étude PRISMS (40) parue en 2017. Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, multicentrique, randomisée en double aveugle, comparant un traitement par alteplase vs aspirine chez des patients se présentant à moins de 3h de leurs symptômes avec un score NIHSS $\leq$ 5 et un déficit jugé non handicapant. Un déficit non handicapant était considéré tel que, s'il demeurait inchangé, n'aurait pas de retentissement sur les activités de la vie quotidienne (marche, hygiène, toilette) ou sur la reprise d'une activité professionnelle. Il n'a pas été démontré d'efficacité significative de l'alteplase par rapport à l'aspirine, le critère de jugement principal était une évolution favorable à 3 mois, définie comme un score de mRs $\leq$ 1. Par ailleurs le taux d'hémorragie intra crânienne était significativement plus élevé dans le groupe alteplase (3,2 vs 0%). Néanmoins, cette étude a été interrompue précocement par le sponsor du fait d'un manque d'inclusions. En effet moins d'un tiers de la population nécessaire évaluée dans le protocole a finalement pu être randomisée. De plus, les patients avec AIT et/ou symptômes neurologiques en cours d'amélioration ne représentaient que moins de 5% des patients inclus. Les conclusions qui peuvent en être tirées sont limitées.

A ce jour, aucune étude prospective randomisée n'a été menée pour évaluer l'efficacité d'une thrombolyse intraveineuse chez les patients présentant un IC avec NIHSS $\leq$ 5 avec un déficit considéré comme handicapant.

### **3.2 Cas particulier des IC mineurs avec occlusion artérielle visible à l'imagerie**

Une étude rétrospective parut en 2013 par Kim et al (41) et portant sur 378 patients a évalué les facteurs prédictifs de dégradation neurologique précoce chez les patients atteints d'IC mineurs. Une occlusion artérielle avait été retrouvée à l'imagerie cérébrale chez 71% des patients ayant présenté une détérioration neurologique précoce et seulement chez 28 % des patients n'en ayant pas présenté. L'occlusion artérielle était donc un facteur indépendant de mauvaise évolution pour les IC mineurs. Cette association était d'autant plus forte que l'occlusion était proximale. Ces résultats concordent avec ceux de deux autres études rétrospectives (29,42) qui évaluaient cette fois les facteurs prédictifs de handicap à 3 mois. La présence d'une occlusion intracrânienne était également un facteur prédictif de mauvaise évolution.

Ces IC mineurs avec occlusion artérielle pourraient donc particulièrement bénéficier d'un traitement par thrombolyse intraveineuse. C'est ce que semble indiquer l'étude de Heldner et al (43), qui ont retrouvés dans leurs registres d'IC mineurs avec occlusion artérielle un taux de détérioration

neurologique précoce de 22,7% chez les patients non thrombolysés et de 10,3% chez les patients thrombolysés.

Même si les différentes guidelines ne donnent à l'heure actuelle pas de recommandations sur le traitement par thrombolyse intraveineuse des IC mineurs avec occlusion artérielle à l'imagerie, compte-tenu des résultats des études citées précédemment, l'attitude thérapeutique active avec réalisation de la thrombolyse intraveineuse dans cette situation est le plus communément admise par les cliniciens impliqués dans la prise en charge des AVC.

Dans ses guidelines parues en 2021, l'ESO a émis un avis d'expert sur les infarctus mineurs avec occlusion de gros vaisseaux qui suggère d'utiliser la thrombolyse intraveineuse chez ces patients, y compris chez ceux qui présentent un déficit considéré non handicapant (34).

Concernant la thrombectomie mécanique pour les IC mineurs avec occlusion artérielle proximale, une méta analyse (44) regroupant des données de 5 registres de patients ayant été traités par thrombectomie mécanique avec un score NIHSS $\leq$ 5 retrouvait une nette efficacité sur le handicap à 3 mois par rapport aux patients traités par traitement médical seul. Ces résultats favorables étaient retrouvés chez les patients traités par rt-PA associé à la thrombectomie mécanique ou thrombectomie mécanique seule.

Un registre français d'IC mineurs avec occlusion proximale nommé MINOR STROKE (45) a comparé l'évolution de ces patients traités par thrombolyse intraveineuse ou thrombectomie mécanique. Il a démontré une augmentation significative de la proportion de patients avec score mRS à 3 mois  $\leq$ 1 dans le sous-groupe de patients avec occlusion M1 traité par thrombectomie mécanique, il n'y avait pas de différence pour les occlusions du segment M2, le rapport bénéfice risque paraissant même plus en faveur de la thrombolyse intraveineuse chez ces patients.

Une autre étude française prospective randomisée évaluant l'efficacité de la thrombectomie mécanique chez les patients atteints d'IC avec un score NIHSS $\leq$ 5 et occlusion proximale est en cours : l'étude IN EXTREMIS MOSTE, à laquelle participe le CHU de Rouen.

Pour résumer, l'indication à une thrombolyse intraveineuse chez les IC mineurs avec occlusion artérielle est le plus souvent retenue même si cette indication n'apparaît pas dans les recommandations. La thrombectomie mécanique quant à elle peut être discutée en cas d'occlusion proximale au cas par cas et au mieux randomisée dans les études prospectives en cours.

### 3.3 Prévention secondaire et double anti-agrégation plaquettaire.

Sur le plan de la prévention secondaire, la littérature s'est enrichie ces dernières années avec l'avènement de la double anti-agrégation plaquettaire pour la prévention secondaire des récives ischémiques après un AIT à haut risque ou un IC mineur.

La double anti-agrégation plaquettaire utilisée dans cette indication est une association d'aspirine et de clopidogrel. Le clopidogrel est un anti-agrégant plaquettaire de la famille des thiénopyridines. Il agit sur la voie de l'activation plaquettaire dépendant de l'ADP, en ayant un effet antagoniste sur son récepteur P2Y12, entraînant une inhibition irréversible (Figure 8). Le clopidogrel requiert un métabolisme hépatique par le cytochrome P2C19 pour être transformé dans sa forme active. Un polymorphisme génétique engendrant une dysfonction de ce cytochrome causera donc une diminution de l'efficacité du clopidogrel (46).

L'activité anti-agrégante du clopidogrel agit en synergie avec celle de l'aspirine car ils n'inactivent pas la même voie d'agrégation plaquettaire (47).

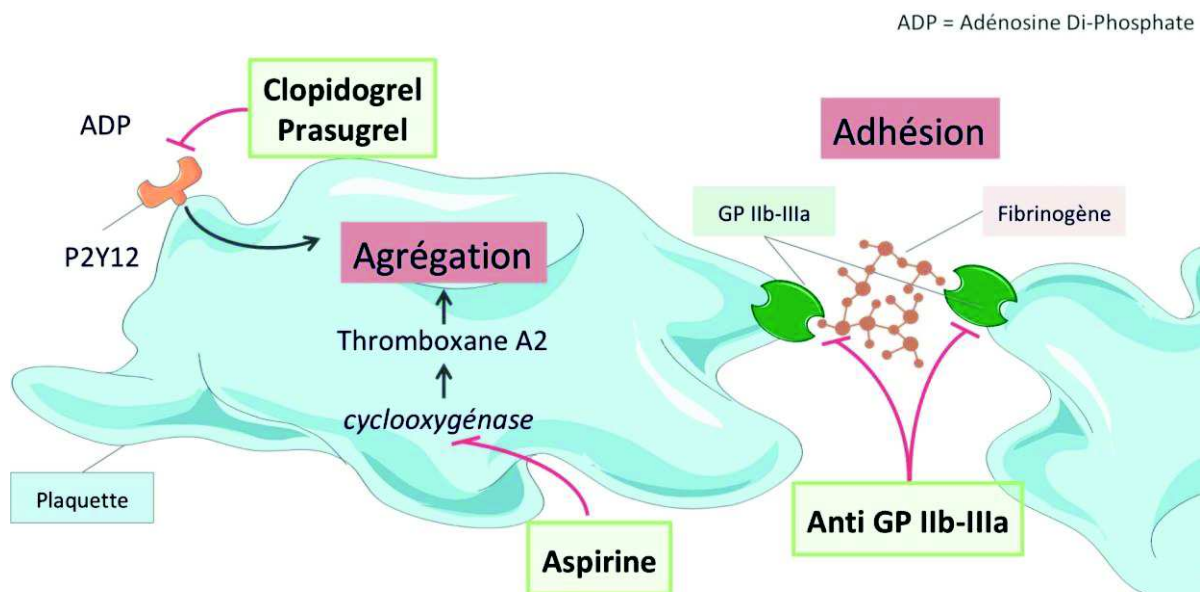


Figure 8 : Action du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire ; pharmacomédicale.com

Cette association thérapeutique a déjà démontrée son efficacité sur la diminution des récives d'évènements ischémiques coronariens (47).

En 2013 a été publiée l'étude CHANCE (48), il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et réalisée dans 114 hôpitaux chinois. Elle incluait des patients atteints d'AIT avec un score ABDC2  $\geq 4$  ou d'IC mineurs (défini comme un score NIHSS  $\leq 3$ ) dans les 24 heures de la survenue des symptômes. Le groupe intervention recevait de l'aspirine (75 à 300mg) jusqu'au 21<sup>ème</sup> jour et une dose de charge de clopidogrel de 300mg le premier jour puis 75 mg du deuxième au 90<sup>ème</sup> jour. Le groupe contrôle recevait le l'aspirine de J1 à J90 et un placebo. Le critère de jugement principal était une récurrence d'accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) à 90 jours. Plus de 2500 patients ont été inclus dans chaque groupe. On retrouvait une réduction relative du risque d'AVC de 32% dans le groupe intervention en comparaison au groupe contrôle. Le taux d'hémorragie cérébrale était similaire dans les 2 groupes avec une légère augmentation des événements hémorragiques (intra et extra crâniens) néanmoins non significative. Cette diminution du risque de récurrence d'AVC était surtout très importante dans les premiers jours.

Une analyse secondaire de l'étude CHANCE a également retrouvée une réduction significative du handicap à 3 mois (défini comme mRs > 1) dans le groupe double anti-agrégation (49). Ces résultats suggèrent une diminution du risque de récurrence d'événements ischémiques en lien avec le handicap à 3 mois. Le suivi des patients issus de cette étude était en faveur d'une persistance de cette réduction du risque à long terme. Le taux de récurrence ischémique à un an était de 10,6% dans le groupe clopidogrel-aspirine et 14% dans le groupe aspirine seul (50).

Malgré ces résultats positifs, cette étude ne modifia ni les recommandations ni les pratiques au moment de sa parution. Ceci s'explique par l'augmentation du risque hémorragique surtout après le premier mois, mais également par le fait que la population d'étude était uniquement asiatique et que ces résultats étaient considérés comme peu extrapolables à une population caucasienne. D'une part la répartition des étiologies d'IC n'est pas la même, la proportion de la population atteinte de certains facteurs de risque comme l'HTA et l'obésité diffère également. La prévalence de l'athérome intracrânien est plus élevée dans les populations d'origine asiatique que caucasienne, pouvant atteindre 35 à 50% dans des cohortes de patients asiatiques victimes d'IC (51). Il n'a pas été effectué de recherche d'athérome intra crânien dans l'étude CHANCE, tous les patients n'ayant pas eu d'imagerie injectée. D'autre part, il existe une plus grande proportion de patients porteur d'un polymorphisme du cytochrome CYP 2C19 modifiant le métabolisme du clopidogrel dans les populations asiatiques (52), ce qui pourrait en diminuer l'efficacité en rapport à une population caucasienne. Il est également question d'une différence d'accès à la prévention secondaire (coût des traitements, accès aux consultations de spécialistes...).

C'est en 2018 que l'étude POINT (53) amena des données supplémentaires en faveur de la double anti-agrégation plaquettaire. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec un recrutement dans 269 sites d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle Zélande. Les patients inclus présentaient un IC mineur avec score NIHSS  $\leq 3$  ou un AIT avec score ABCD2  $\geq 4$ . Le groupe intervention recevait une dose de charge de clopidogrel de 600 mg puis 75 mg par jour de J2 à J90 ainsi que de l'aspirine. Le groupe contrôle recevait de l'aspirine et un placebo.

Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant AVC ischémique, infarctus myocardique ou décès lié à une cause ischémique.

Cette étude fut arrêtée prématurément du fait d'une efficacité démontrée sur le critère de jugement principal mais également d'une augmentation significative des hémorragies graves dans le groupe traitement.

Le critère de jugement principal survint chez 5% des patients du groupe intervention et 6,5% du groupe contrôle, amenant à une réduction relative du risque significative de 26%. Il était survenu une hémorragie grave chez 0,9% des patients traités par double anti-agrégation vs 0,4% dans le groupe aspirine seule. Une analyse secondaire a permis de démontrer que l'efficacité était plus importante à 30 jours qu'à 90 jours, à l'inverse le risque hémorragique était plus grand dans la période J8-J90 que dans les 7 premiers jours. La plus grande proportion d'hémorragie grave en comparaison à l'étude CHANCE est probablement liée à la dose de charge de clopidogrel plus importante ainsi qu'à la plus longue durée de double anti-agrégation.

Comme pour l'étude CHANCE, une analyse post hoc de l'étude POINT a évalué l'efficacité sur le handicap à 3 mois (54). Elle ne retrouvait pas de réduction significative de ce handicap, toutes causes confondues décrit comme un score mRs  $> 1$  (14,3 vs 14,7%). Néanmoins il était retrouvé une réduction de ce risque de 37% pour les patients atteints d'IC mineurs, en excluant ceux atteints d'AIT et une réduction de 22% de ce risque lorsque n'était pris en compte que le handicap lié à l'évènement initial ou à une récurrence survenue après la randomisation.

Ces résultats furent repris dans une méta analyse (55), regroupant ainsi plus de 10 000 AIT ou IC mineurs traités par clopidogrel et aspirine dans les 24h suivant l'apparition des symptômes. Il était retrouvé une réduction relative du risque d'accident vasculaire cérébral à 3 mois de 30% par rapport à une anti-agrégation simple. La majoration du risque d'hémorragie modérée à grave était faible (majoration du risque absolu de 0,2%), les évènements hémorragiques étant beaucoup plus rare que les évènements ischémiques (23 hémorragies cérébrales contre 786 AVC ischémiques). La courbe d'incidence de ces récurrences montrait une nette prédominance de la réduction du risque de récurrence

par rapport au groupe aspirine seule dans les 10 premiers jours et quasiment aucun bénéfice après 21 jours (Figure 9). Une analyse secondaire réalisée à partir du 22<sup>ème</sup> jour montrait même qu'il n'y avait plus aucune différence concernant le nombre de récurrence entre les 2 groupes alors qu'il y avait 2 fois plus d'hémorragie dans le groupe double anti-agrégation.

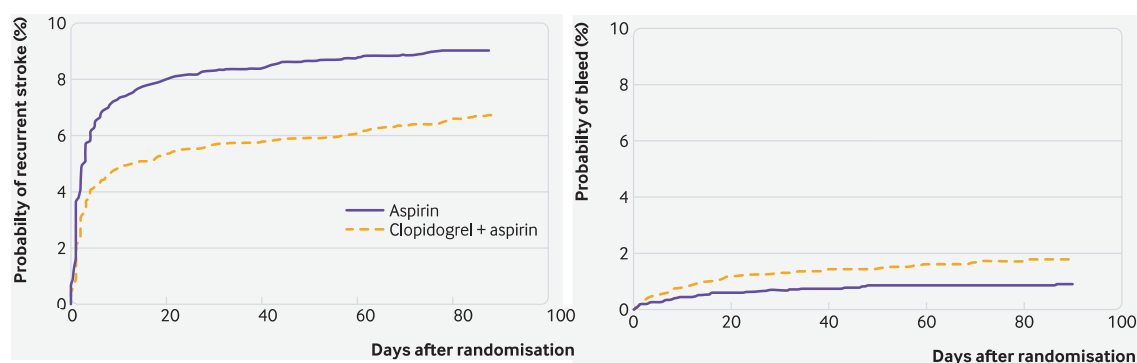


Figure 9 : Récidives ischémiques et hémorragie en fonction du temps des groupes aspirine et clopidogrel+aspirine;

Hao et al, 2018

L'étude THALES (23), parue en juillet 2020 a évaluée l'efficacité d'une autre molécule en association à l'aspirine dans la prévention secondaire des infarctus cérébraux après un infarctus mineur ou un AIT en visant principalement les évènements d'origine athéromateuse : le ticagrelor. Le ticagrelor agit sur la voie de l'ADP en se fixant sur le récepteur P2Y12 pareillement au clopidogrel mais en engendrant une inhibition réversible. A la différence du clopidogrel il agit directement sur l'agrégation plaquettaire sans nécessité de recourir à un métabolisme hépatique.

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée en double aveugle dans laquelle était inclus des patients se présentant à moins de 24h de leur déficit avec un infarctus cérébral avec score NIHSS≤5 ou un AIT. Le groupe traitement recevait aspirine et ticagrelor durant 30 jours en comparaison à un second groupe qui recevait un placebo et de l'aspirine. Il a été retrouvé une réduction du risque de survenue d'un critère composite comprenant la survenue d'un IC ou décès de 17% dans le groupe traité par ticagrelor et aspirine par rapport à l'aspirine seule. Une hémorragie sévère survenait chez 0,5% des patients du groupe ticagrelor et il n'a pas été montré d'efficacité sur le handicap. Il n'existe à ce jour pas d'étude ayant comparée l'efficacité d'une double anti-agrégation par clopidogrel et aspirine vs ticagrelor et aspirine.

Ces différents travaux ont conduits à de nouvelles recommandations pour la pratique clinique en décembre 2018 (56). Ainsi il est désormais recommandé dans les guideline de l'AHA de 2019 et

2021 (10,57), chez les patients victimes d'un IC mineur avec un score de NIHSS $\leq$ 3 ou d'un AIT avec score ABCD2 $\geq$ 4, dans les 24h de l'apparition de leurs symptômes d'administrer une dose de charge de 300 mg de clopidogrel ainsi que 75 mg d'aspirine à J1 puis 75 mg de clopidogrel et 75 mg d'aspirine par jour pour une durée de 21 à 90 jours avant de poursuivre par une anti-agrégation simple.

La double anti-agrégation par ticagrelor et aspirine apparaît elle pour la première fois dans les recommandations de juillet 2021 (57). Il s'agit d'une recommandation de niveau 2b, grade B qui concerne les IC avec score NIHSS $\leq$ 5, ou AIT avec score ABCD2 $\geq$ 6 ou présentant une sténose athéromateuse de l'artère carotide interne homolatérale  $\geq$ 30%. Il est écrit que cette double anti-agrégation « peut être considérée » chez ces patients en vue de réduire le risque de récurrence ischémique cérébrale à 30 jours.

#### **4. Impact de la prise en charge en phase aiguë des IC mineurs et AIT à haut risque sur le handicap fonctionnel à 3 mois**

Les études récentes concernant la double anti-agrégation plaquettaire en phase aiguë des IC mineurs excluent les patients ayant reçu une thrombolyse et/ou une thrombectomie en phase hyper aiguë afin d'éviter un surrisque hémorragique tant sur le plan cérébral que sur le plan systémique. Il est donc actuellement admis que les patients ayant bénéficiés d'une revascularisation en urgence pour un IC mineur ne sont ni éligibles à une prévention secondaire par double anti-agrégation dans les 24h ni à la dose de charge recommandée.

Notre problématique est donc celle-ci. Les AIT à haut risque et IC mineurs sont des événements fréquents. Il existe un risque de dégradation neurologique précoce, de récurrence ischémique et un risque de handicap fonctionnel à 3 mois.

En cas d'occlusion artérielle les données de la littérature sont en faveur de la revascularisation en urgence par une thrombolyse intraveineuse. La thrombectomie mécanique peut être discutée en cas d'occlusion proximale.

En revanche, pour les patients présentant un AIT à haut risque ou un IC mineur sans occlusion artérielle visible à l'imagerie et se présentant dans les 4h30, les recommandations actuelles sont imprécises.

Le clinicien a le choix entre la décision de revasculariser en urgence avec une thrombolyse intraveineuse, ou la décision de ne pas réaliser la thrombolyse intraveineuse en la jugeant « futile » et

de favoriser la prévention secondaire rapide avec une double anti-agrégation plaquettaire après dose de charge de clopidogrel, ou une anti-agrégation simple.

Est-il plus judicieux d'adopter une stratégie de revascularisation malgré des symptômes dits « mineurs », avec un risque hémorragique lié à la thrombolyse, ou plutôt une stratégie de prévention secondaire d'emblée visant à réduire le risque de récurrence ?

**Quel est le bénéfice de chacune de ces attitudes sur le pronostic fonctionnel à 3 mois ?  
Quelles en sont les conséquences sur le risque de transformation hémorragique ?**

A notre connaissance, il n'existe à ce jour qu'une seule publication comparant le pronostic fonctionnel des patients avec IC mineurs aigus traités par thrombolyse intraveineuse, double anti-agrégation plaquettaire ou aspirine seule (Wang et al. octobre 2020 (58)). Il s'agit d'une étude rétrospective de données issues d'un registre national chinois de patients thrombolysés comparées aux données de patients issus de l'étude CHANCE. Elle évaluait l'impact de ces différentes stratégies thérapeutiques sur le score mRs à 3 mois (bonne évolution si  $mRs \leq 1$ , mauvaise évolution si  $mRs \geq 2$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes concernant le pronostic fonctionnel à 3 mois. Les effectifs inclus étaient trop peu nombreux, ce qui conduit à un manque de puissance. De plus, la population étudiée est exclusivement asiatique ce qui pose les mêmes problèmes d'extrapolation à une population caucasienne que décrits plus haut pour l'étude CHANCE.

C'est à partir de ces problématiques que nous avons construit notre travail en analysant une population de patients consécutifs avec IC mineurs ou AIT à haut risque sans occlusion artérielle visible à l'imagerie pris en charge au CHU de Rouen dans les 4h30 suivant l'apparition des symptômes. De façon rétrospective nous avons essayé de déterminer sur quels critères les patients étaient soit thrombolysés, soit récusés de la thrombolyse et dans ce cas quel traitement de prévention secondaire a été mis en place en urgence. Nous avons ensuite analysé le devenir de ces patients et l'impact de la décision thérapeutique sur le pronostic fonctionnel neurologique à 3 mois.



## **II. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **1. Objectif principal**

L'objectif principal est d'évaluer le pronostic fonctionnel à 3 mois des patients traités par thrombolyse intraveineuse en comparaison à ceux pris en charge directement en prévention secondaire par simple anti-agrégation plaquettaire ou double anti-agrégation plaquettaire pendant 21 jours.

Le critère de jugement principal est le score de Rankin à 3 mois. L'évolution est considérée comme favorable pour un  $mRs \leq 1$ .

### **2. Objectifs secondaires**

Critères de jugements secondaires :

- Récidive ischémique cérébrale à 3 mois
- Transformation hémorragique cérébrale sur l'imagerie à 24h
- Transformation hémorragique cérébrale symptomatique (ou sICH), définie comme une transformation hémorragique entraînant une aggravation d'au moins 4 points sur le score NIHSS
- Survenue d'une hémorragie extra crânienne
- Evolution favorable à la sortie d'hospitalisation
- Retour à domicile ou non
- Décès à 3 mois
- Ischémie non cérébrale à 3 mois

### III. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, au CHU de ROUEN, de patients admis en urgence pour un infarctus cérébral mineur ou un accident ischémique transitoire à haut risque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 31 décembre 2020.

La liste des patients a été obtenue à partir des fiches de prise en charge en urgence de tous les patients victimes d'AVC survenus il y a moins de 4h30 au CHU de Rouen, ces fiches sont remplies par l'unité mobile de soin (UMS). (Annexe n°4)

Les données cliniques, biologiques et radiologiques ont ensuite été recueillies dans les dossiers informatisés des patients hospitalisés au sein du service de neurologie du CHU de Rouen.

#### 1. Critères d'inclusion

- Patients admis avec des symptômes compatibles avec le diagnostic d'AVC et pris en charge par l'UMS à l'arrivée aux urgences
- Score de Rankin avant l'hospitalisation < 2
- Score de NIHSS ≤ 5 à l'arrivée
- Horaire de début des symptômes connue et < 4h30 ou infarctus cérébral du réveil avec mismatch Flair/Diffusion à l'IRM cérébrale
- Absence d'occlusion cérébrale visible à l'imagerie cérébrale
- Hospitalisation dans le service de neurologie du CHU de Rouen
- Diagnostic final d'infarctus cérébral ou d'AIT à haut risque

#### 2. Critères d'exclusion

- Score de Rankin avant l'hospitalisation ≥ 2
- Score NIHSS 0 à l'arrivée aux urgences avec score ABCD2 < 4 et diagnostic final d'AIT
- Présence d'une occlusion artérielle visible sur l'imagerie réalisée en urgence
- Traitement par anticoagulant de type antivitamine K (AVK) ou anticoagulant oral direct (AOD)
- Fibrillation atriale (FA) sur l'électrocardiogramme (ECG) d'entrée ou antécédent de FA.

- Patients traités par double anti-agrégation plaquettaire pendant 3 mois du fait de sténoses artérielles intracrâniennes
- Patients inclus dans des protocoles de recherches industriels
- Patients non domiciliés dans la région, dossiers incomplets

### **3. Description de la prise en charge en urgence des patients victimes d'AVC au CHU de Rouen par l'unité mobile de soins et fiche d'unité mobile de soins**

Au CHU de ROUEN, un poste d'infirmier(e) diplômé(e) d'état (IDE) dédié à la prise en charge aigüe des accidents vasculaires cérébraux a été créé en 2014, constituant l'unité mobile de soins (UMS) qui est disponible 24h/24, 7j/7 depuis 2017.

Le rôle de l'UMS dans la filière de prise en charge des AVC est essentiel. En effet, l'infirmier(e) organisateur(rice) de l'accueil (IOA) du service d'accueil des urgences (SAU) prévient le neurologue d'astreinte et l'UMS de l'arrivée d'un patient victime d'un potentiel AVC. Le patient est alors pris en charge par le binôme UMS-neurologue dès l'arrivée au box d'accueil du SAU sans rentrer dans le circuit classique des urgences. Après recueil des constantes, pose de voie veineuse périphérique, prélèvement d'un bilan biologique, le patient est immédiatement brancardé par le binôme d'astreinte vers le service de radiologie où l'imagerie cérébrale en urgence est réalisée.

L'UMS dispose du matériel nécessaire à la réalisation d'une thrombolyse intraveineuse qui sera réalisée le plus rapidement possible mais également d'autres drogues utiles à la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux telles que des antihypertenseurs, antalgiques ou antiémétiques. Il a été démontré que la mise en place de l'UMS a permis de diminuer les délais de prise en charge des patients atteints d'infarctus cérébraux et d'améliorer leur pronostic fonctionnel au CHU de Rouen (59).

Pour chaque patient, l'IDE remplit un document appelé fiche UMS qui recueille les constantes à l'arrivée du patient aux urgences (pression artérielle aux deux bras, fréquence cardiaque, glycémie et température), l'heure d'apparition des symptômes, l'heure d'arrivée du patient aux urgences, l'heure de début et de fin de prise en charge par l'UMS, le score NIHSS d'entrée ainsi qu'une description clinique brève, les principaux résultats d'imagerie, la décision thérapeutique (thrombolyse intraveineuse, thrombectomie...) et enfin l'orientation du patient après sa prise en charge. Le parcours de soin d'un patient admis en urgence pour un AVC est représenté dans la figure 10.

Ces fiches UMS sont stockées et comptabilisées et sont notamment utilisées à des fins statistiques pour les patients pris en charge au CHU de Rouen.

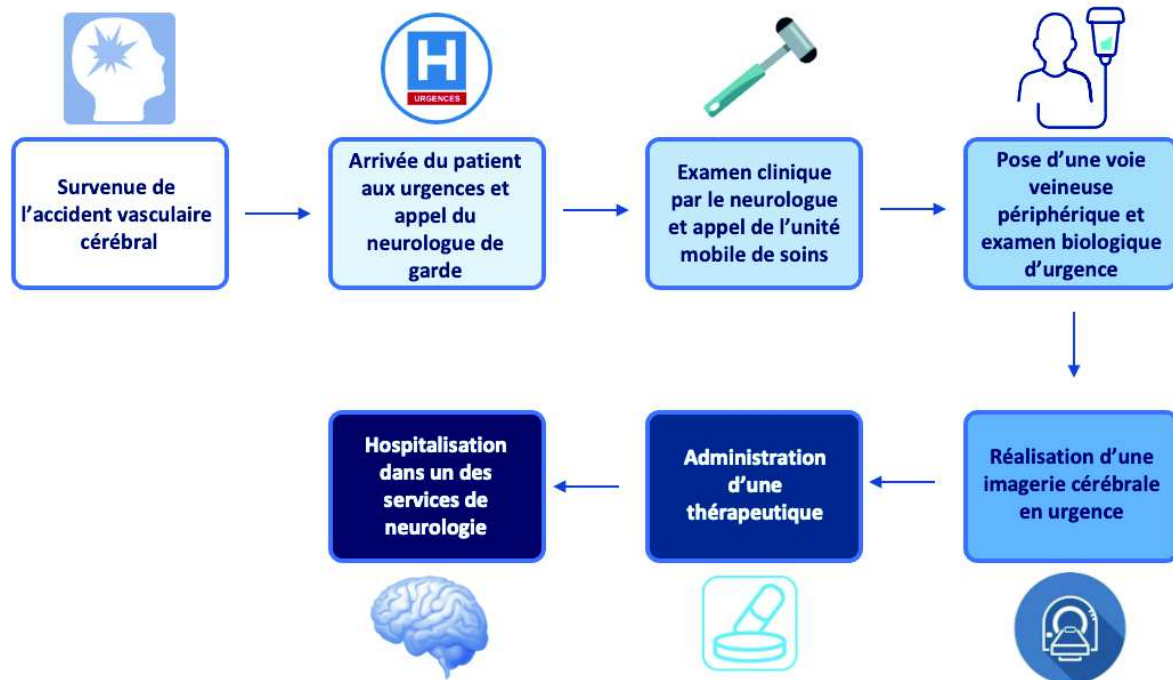


Figure 10 : Parcours de soin d'un patient atteint d'un accident vasculaire cérébral au CHU de Rouen

## 4. Imagerie

### 4.1 A l'admission

Dans la grande majorité des cas, il s'agissait d'une tomodensitométrie (TDM) multimodalités qui comprenait une TDM cérébrale sans injection, une angioTDM des troncs supra aortiques et cérébrale et une TDM de perfusion (exemple sur la figure 11).

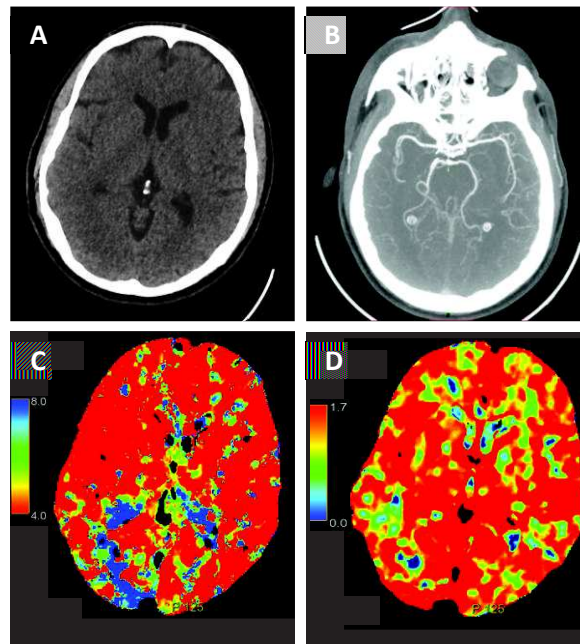


Figure 11 : TDM multimodalités, patient présentant une hémianopsie latérale homonyme gauche, NIHSS=2

A : TDM sans injection      B : AngioTDM cérébrale  
C : TDM de perfusion image en Tmax.      D : TDM de perfusion image en Blood volume

Les patients pour lesquels l'heure de début des symptômes était inconnue ont bénéficiés d'une IRM cérébrale en urgence qui comprenait les séquence Diffusion, FLAIR, TOF et T2\* (exemple sur la figure 12).

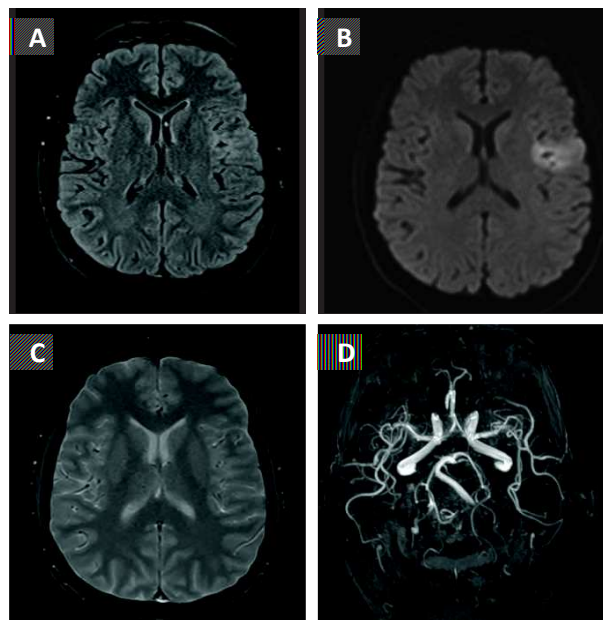


Figure 12 : IRM réalisée dans le cadre d'un AVC du réveil, patient présentant un déficit moteur brachio-facial droit avec dysarthrie, infarctus sylvien superficiel gauche, NIHSS=3

A : Séquence FLAIR      B : Séquence Diffusion  
C : Séquence T2\*      D : ARM TOF

Il est à noter que dans certains cas la séquence de perfusion de la TDM multimodalités était indisponible. Nous n'avons pas exclu ces patients de l'analyse des données.

#### **4.2 A 24 heures**

Il était effectué chez tous les patients une imagerie de contrôle à 24h de la prise en charge.

La plupart du temps il s'agissait d'une IRM cérébrale avec au minimum des séquences Diffusion, FLAIR, TOF et T2\*.

Dans certain cas il pouvait s'agir d'une TDM cérébrale avec ou sans injection de produit de contraste. C'était principalement le cas des patients pour lesquels l'IRM n'était pas disponible à 24h (week-end) ou qui présentaient une contre-indication à l'IRM.

Les volumes d'ischémie cérébrale ont été mesurés en IRM en séquence de diffusion par «contourage» à l'aide d'un logiciel de calcul semi-automatisé.

### **5. Prise en charge thérapeutique**

Dans les cas où il a été décidé de réaliser une thrombolyse intraveineuse, celle-ci était réalisée soit directement dans le service d'imagerie médicale, soit dans le service de soins intensifs de neurologie vasculaire. Elle était réalisée selon les recommandations en vigueur (10). La pression artérielle était surveillée de manière étroite tout comme les autres constantes du patient dans le service de soins intensifs de neurologie vasculaire selon les recommandations (10).

Dans le cas des AVC du réveil ou d'horaire inconnue, elle était administrée après réalisation d'une IRM cérébrale en cas de mismatch Flair/Diffusion selon les recommandations ayant découlées de l'étude WAKE-UP STROKE (60).

Si la thrombolyse intraveineuse n'était pas indiquée, une thérapeutique de prévention secondaire était introduite le plus rapidement possible selon les recommandations (57).

En cas de décision de traitement par simple anti-agrégation, les patients recevaient une première dose d'aspirine de 75 mg à 300 mg ou 75 mg de clopidogrel (par exemple en cas de traitement antérieur par aspirine ou d'allergie à l'aspirine) à l'appréciation du neurologue. Ce traitement était le plus souvent administré à l'arrivée dans le service de neurologie.

En cas de décision de traitement par double anti-agrégation plaquettaire, les recommandations du guide de bonne pratique clinique parues dans le British Medical Journal en 2018 étaient appliquées (56). Il s'agissait de l'administration le jour de l'évènement d'un bolus de 300 mg de clopidogrel et de 75 mg d'aspirine puis de 75 mg de clopidogrel et 75 mg d'aspirine par jour pendant 21 jours avant un relais par simple anti-agrégation plaquettaire.

## **6. Recueil des données**

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

### **6.1 Données démographiques**

- Age
- Sexe
- Facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, obésité, tabagisme actif, SAOS appareillé ou non
- Antécédents médicaux personnels d'IC ou d'AIT, de cardiopathie ischémique
- Traitement anti-agrégant plaquettaire
- Score de Rankin modifié avant l'hospitalisation

### **6.2 Données cliniques à l'admission**

- Pression artérielle systolique et diastolique à l'admission (au bras gauche si possible sinon au bras droit)
- Fréquence cardiaque
- Glycémie d'entrée
- Score de NIHSS à l'admission
- Caractère handicapant ou non handicapant du déficit à l'admission comme défini dans les guideline de l'AHA (10)
- Score ABCD2 pour les AIT

### **6.3 Données liées à l'imagerie réalisée en urgence**

- Allongement du Tmax sur les imageries réalisées en TDM de perfusion
- Présence de sténoses artérielles d'origine athéromateuse intracrâniennes

### **6.4 Délais de prise en charge**

- Délai entre l'heure d'apparition des symptômes et l'arrivée aux urgences
- Le délai entre admission aux urgences et administration du bolus de rt-PA pour les patients recevant une thrombolyse intraveineuse (ou door to needle time)

### **6.5 Données de l'imagerie à 24 heures**

- Volume de l'infarctus constitué en mL
- Transformation hémorragique définie selon la classification ECASS II (61) (Annexe n°5)
- Transformation hémorragique symptomatique

### **6.6 Données d'évolution immédiate**

- Le score de Rankin à la sortie d'hospitalisation permettant de définir l'évolution favorable ou défavorable en sortie d'hospitalisation
- Le retour à domicile après hospitalisation du patient ou nécessité d'une convalescence ou d'une institutionnalisation
- Diagnostic final d'infarctus cérébral ou d'AIT
- Survenue d'une hémorragie non cérébrale

### **6.7 Données de la consultation de neurologie de suivi à 3 mois**

- Score de Rankin à 3 mois permettant de définir l'évolution favorable ou défavorable à 3 mois
- Récidive ischémique cérébrale à 3 mois
- Décès à 3 mois
- Survenue d'une ischémie non cérébrale à 3 mois



- Etiologie retenue selon la classification ASCOD (62) : athéromateuse, microangiopathie cérébrale, cardio embolique, dissection, autre ou indéterminé

## 7. Statistiques

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes avec leurs écarts types. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de valeurs brutes et de pourcentages.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.0.2 (2020-06-22) Copyright (C) 2020 The R Foundation for Statistical Computing. Elles ont été réalisées par Pierre BLAVIER, interne en DES de Santé publique au CHU de Rouen.

Nous avons d'abord comparé les patients traités par thrombolyse intraveineuse, groupe « thrombolyse intraveineuse » à ceux qui ne l'étaient pas, c'est-à-dire les patients pris en charge en par simple anti-agrégation ou double anti-agrégation plaquettaire, ces patients sont réunis dans le groupe « prévention secondaire ». Dans une seconde analyse, nous avons comparés les patients ayant reçus ces trois traitements indépendamment : groupe « thrombolyse intraveineuse », groupe « simple anti-agrégation plaquettaire » ou groupe « double anti-agrégation plaquettaire ». Cette analyse a été réalisée en comparant les groupes 2 à 2.

Pour les analyses univariées, nous avons réalisés des tests du Chi2 ou test de Fisher selon la situation pour les variables qualitatives et des test t de Student pour les variables quantitatives. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de modèles de régression logistique.

Pour répondre à l'objectif principal de notre étude, une analyse multivariée a été réalisée. Les variables qui ont été prises en compte dans l'ajustement sont les suivantes : âge, diabète, volume d'ischémie, caractère handicapant du déficit, NIHSS à l'entrée, le score de Rankin à l'entrée, allongement du Tmax, diagnostic d'IC et non d'AIT, présence d'un facteur de risque cardio vasculaire.

En ce qui concerne les données manquantes pour le critère de jugement principal, nous avons réalisé les analyses en « last observation carried forward », c'est-à-dire que nous avons retenu le score de Rankin mesuré lors de la dernière évaluation soit à la sortie d'hospitalisation.

Parmi les critères de jugement secondaires, des analyses multivariées ont été réalisées pour 3 d'entre eux. Le score de Rankin à la sortie et la proportion de retour à domicile ont été ajustés sur les mêmes variables que le critère de jugement principal. L'analyse du taux de transformation

hémorragique à elle été ajustée sur l'âge, l'antécédent d'HTA, le diagnostic d'IC, la tension artérielle systolique à l'entrée et le score NIHSS à l'entrée.

En cas de donnée manquante pour un critère de jugement secondaire, l'évènement était considéré comme non survenu lors des analyses univariées et multivariées.

Ces résultats ont été présentés sous forme d'Odds ratio avec intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Nous avons retenu un risque alpha de 5% pour déterminer la significativité des tests.

Nous n'avons pas réalisé de correction des tests multiples.

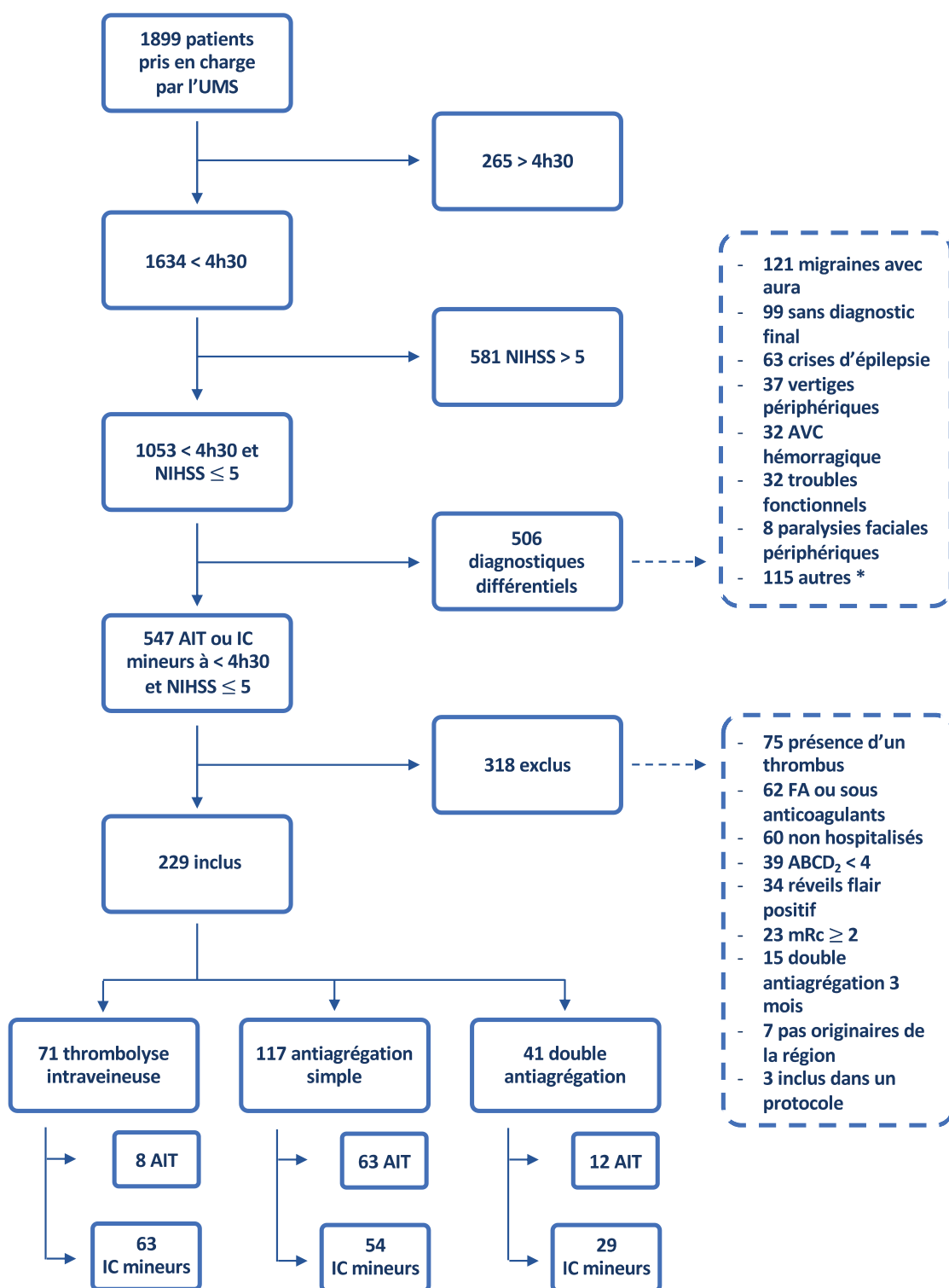
#### **IV. RESULTATS**

##### **1. Sélection des patients**

Au total, 1899 fiches UMS ont été rédigées par le binôme neurologue-IDE d'UMS entre le 01/01/2019 et le 31/12/2020 et analysées dans notre étude. Parmi ces patients, 265 ont été exclus car leur déficit avait débuté plus de 4h30 avant l'arrivée aux urgences. Puis 581 ont été exclus en raison d'un score NIHSS>5.

Au total, 1053 patients ont donc été admis aux urgences avec un score NIHSS≤5 et un déficit survenu il y a moins de 4h30. Parmi eux, 506 ont été exclus car le diagnostic retenu n'était pas un AIT ou un IC mineur, 318 patients présentaient l'un des critères d'exclusion décrits dans la section Matériel et Méthode.

Nous avons donc inclus dans notre étude 229 patients, 71 avaient reçus une thrombolyse intraveineuse (31%), 117 une simple anti-agrégation plaquettaire (51,1%) et 41 une double anti-agrégation plaquettaire (17,9%). L'ensemble de ces étapes ainsi que la liste des diagnostics différentiels retenus sont présentés ci-dessous sur la figure 13.



## \* Autres diagnostics différentiels :

- 18 malaises	- 1 canal lombaire étroit
- 13 lésions tumorales	- 1 délirium tremens
- 12 confusions	- 1 dumping syndrom
- 10 ictus amnésiques	- 1 diplopie monoculaire
- 7 hémorragies sous-arachnoïdiennes	- 1 gastroentérite
- 6 hypoglycémies	- 1 dissection aortique
- 5 poussées hypertensives	- 1 fracture du plancher de l'orbite
- 4 hypotensions orthostatiques	- 1 hématome sous-dural
- 3 fluctuations lacunaires	- 1 intoxication volontaire aux benzodiazépines
- 3 iatrogénies	- 1 ischémie médullaire
- 2 atteintes nerveuses périphériques	- 1 maladie de Lyme
- 2 encéphalopathies	- 1 malformation artério-veineuse
- 2 ivresses aiguës	- 1 névrite optique rétrobulbaire
- 2 méningoencéphalites	- 1 œdème local
- 2 occlusions de l'artère centrale de la rétine	- 1 poussée de sclérose en plaque
- 2 sciatiques	- 1 sepsis
- 2 syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible	- 1 syncope
- 1 accès fébrile	- 1 tendinopathie de l'épaule
	- 1 thrombose veineuse cérébrale

Figure 13 : Flow chart

## 2. Comparaison des patients traités par thrombolyse intraveineuse à ceux pris en charge en prévention secondaire

### 2.1 Données démographiques de bases des populations et analyses univariées

L'âge médian du groupe thrombolyse intraveineuse était de 63 ans et celui du groupe prévention secondaire était de 66 ans. Le sex-ratio était de 1,96 dans le groupe thrombolyse intraveineuse et de 1,6 dans le groupe prévention secondaire. Il n'y avait pas de différence significative concernant les facteurs de risques vasculaires entre les 2 groupes.

Concernant les données cliniques à l'arrivée, le score NIHSS était plus important dans le groupe thrombolyse intraveineuse : 2,51 contre 0,97 ( $p < 0,001$ ). Lorsque l'on analyse la proportion de ces scores NIHSS à l'entrée par sous-groupe de NIHSS 0, 1 à 3 ou 4-5 il existe également une différence significative ( $p < 0,001$ ), principalement liée à la plus grande proportion de patients avec un score NIHSS à 0 dans le groupe prévention secondaire 44,9% contre 5,6%. Ce déficit était plus souvent considéré comme handicapant dans le groupe thrombolyse intraveineuse : 76,6% contre 40,8% ( $p < 0,001$ ). Il y avait également plus d'AVC du réveil dans ce groupe, 8,5% contre 1,9% ( $p = 0,046$ ). Le diagnostic d'IC mineur et non d'AIT avait été retenu plus fréquemment dans le groupe thrombolyse intraveineuse : 88,7% que dans le groupe prévention secondaire : 51,9% ( $p < 0,001$ ). L'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques des patients figure dans le tableau 1.

	Thrombolyse intraveineuse		Prévention secondaire		p-value
Nombre de patient	71		158		
Age moyen (SD)	64,01	(14,19)	64,49	(13,86)	0,810
Fréquence cardiaque moyenne (SD)	78,11	(12)	80,54	(15,01)	0,230
TA systolique moyenne (SD)	163,32	(26,75)	159,90	(26,42)	0,380
TA diastolique moyenne (SD)	89,55	(15,10)	87,53	(17,26)	0,396
Glycémie moyenne (SD)	1,21	(0,32)	1,20	(0,41)	0,867
Sexe masculin (%)	47	(66,20)	97	(61,39)	0,584
HTA (%)	29	(40,85)	86	(54,43)	0,071
Diabète (%)	4	(5,63)	23	(14,56)	0,086
Dyslipidémie (%)	28	(39,44)	54	(34,17)	0,536
Obésité (%)	16	(22,54)	37	(23,42)	1,000
SAOS (%)	4	(5,63)	20	(12,66)	0,170
Cardiopathie ischémique (%)	5	(7,04)	17	(10,76)	0,522
Tabac (%)	16	(22,54)	36	(22,78)	1,000
Antécédents d'AVC (%)	7	(9,86)	21	(13,20)	0,606
Anti-agrégation (%)	17	(23,94)	41	(25,95)	0,874
Double anti-agrégation (%)	1	(1,41)	3	(1,90)	1,000
Hypo-cholestérolémiant (%)	14	(19,72)	33	(20,89)	0,980

	Thrombolyse intraveineuse		Prévention secondaire		p-value
Rankin moyen (SD)	0,13	(0,34)	0,15	(0,35)	0,706
Délai moyen depuis apparition des symptômes (min) (SD)	125,23	(49,41)	117,64	(56,16)	0,345
NIHSS moyen (SD)	2,51	(1,35)	0,97	(1,18)	< 0,001
NIHSS par sous groupe					< 0,001
0 (%)	4	(5,63)	71	(44,94)	
1 à 3 (%)	50	(70,42)	80	(50,63)	
4 à 5 (%)	17	(23,94)	7	(4,43)	
Déficit handicapant (%)	42	(59,15)	37	(23,42)	< 0,001
ABCD2 moyen des AIT (SD)	4	(0,58)	4,18	(1,13)	0,686
IC (%)	63	(88,73)	82	(51,90)	< 0,001
AIT (%)	8	(11,26)	76	(48,10)	
AVC du réveil (%)	6	(8,5)	3	(1,90)	0,046

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire

Sur le plan des caractéristiques radiologiques ; un allongement du Tmax sur l'imagerie de perfusion était plus souvent retrouvé chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse : 29,51% contre 9,36% ( $p < 0,001$ ). Le volume d'ischémie cérébrale moyen sur l'imagerie réalisée à 24h était également plus important chez ces patients : 2,93mL contre 1mL ( $p < 0,001$ ). Les caractéristiques radiologiques sont rapportées dans le tableau 2.

	Thrombolyse intraveineuse		Prévention secondaire		p-value
Allongement du Tmax (%)	18/61	(29,51)	13/139	(9,35)	< 0,001
Sténose athéromateuse (%)	9	(12,68)	12	(7,60)	0,325
Volume d'ischémie moyen à 24h (mL) (SD)	2,93	(6,16)	1	(2,74)	< 0,001

Tableau 2 : Caractéristiques radiologiques des patients des groupe thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire

Les étiologies retenues étaient significativement différentes entre les 2 groupes ( $p=0,02$ ). L'origine des IC mineurs et AIT thrombolysés étaient plus souvent cardio embolique alors que l'on retrouvait plus de causes athéromateuses et indéterminées dans le groupe prévention secondaire. La répartition de ces étiologies est représentée sur la figure 14.

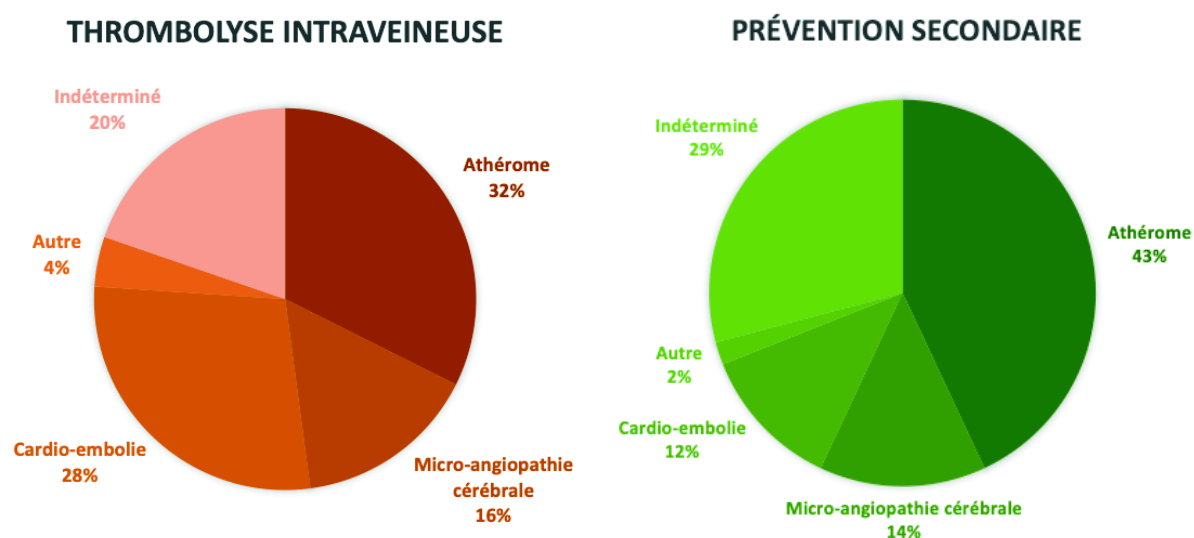


Figure 14 : Répartition des étiologies dans les groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire.



## 2.2 Critère de jugement principal

En ce qui concerne notre critère de jugement principal, une évolution favorable avait été constatée pour 88,7% des patients du groupe thrombolyse intraveineuse et 95,6% du groupe prévention secondaire. La figure 15 représente la répartition des scores de Rankin à 3 mois dans les 2 groupes.

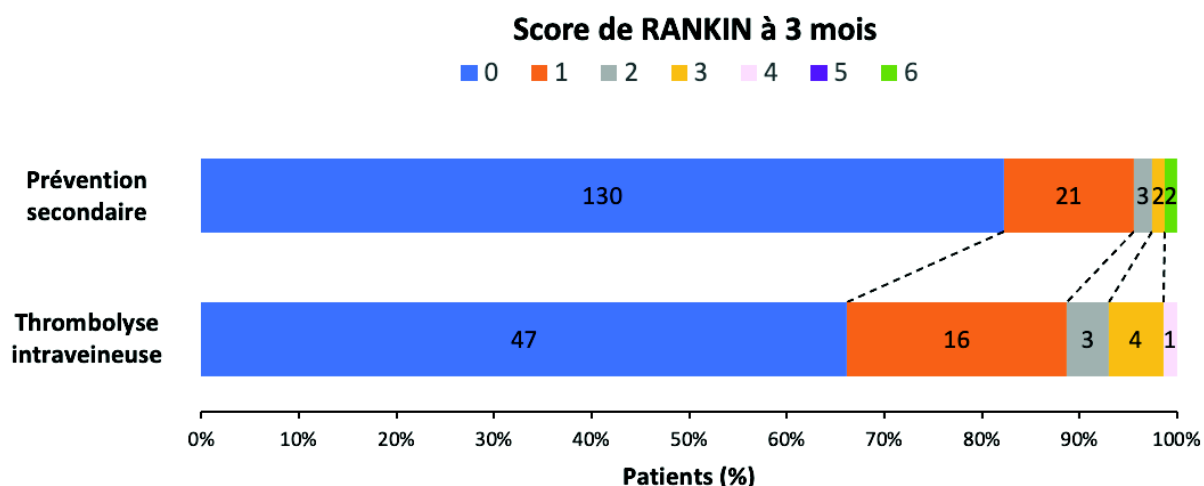


Figure 15 : Scores de Rankin à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en analyse univariée (OR 2,726, IC 95% [0,825-9,241],  $p=0,08$ ) ni en analyse multivariée (OR ajusté 0,974, IC 95% [0,220-4,221],  $p=0,972$ ). Les ajustements ont été réalisés sur : l'âge, le diabète, le volume d'ischémie cérébrale à 24h, le caractère handicapant du déficit, le score NIHSS à l'entrée, le score de Rankin avant l'hospitalisation, la présence d'un allongement du Tmax sur l'imagerie d'entrée, le diagnostic d'IC et non d'AIT et la présence d'un facteur de risque cardio vasculaire. Les analyses univariées et multivariées de l'évolution favorable à 3 mois figurent sur le Tableau 3.

	Thrombolyse intraveineuse	Prévention secondaire	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR non ajusté (IC 95%)	p-value	OR ajusté (IC 95%)	p-value
Evolution favorable (%)	63 (88,7)	151 (95,6)	2,726 (0,825-9,241)	0,08	0,974 (0,220-4,221)	0,972

Tableau 3 : Evolution à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire.

Parmi les patients perdus de vue, 30/31 (96,77%) dans le groupe prévention secondaire et 5/7 (71,43%) dans le groupe thrombolyse intraveineuse ont été considérés comme ayant une évolution favorable.

### 2.3 Critères de jugements secondaires

Concernant les données de sécurité, il existe une augmentation significative du taux de transformation hémorragique dans le groupe thrombolyse intraveineuse (OR 9,796, IC 95% [1,884-97,217],  $p=0,002$ ) (selon la classification ECASS : 5 IH1, 2 IH2 et 1 PH1) par rapport au groupe prévention secondaire (1 PH1 et 1 PH2).

Après ajustement sur les variables suivantes : l'âge, l'antécédent d'HTA, le diagnostic d'IC et non d'AIT, la tension artérielle systolique à l'entrée et le score NIHSS à l'entrée, cette différence n'était plus significative (OR ajusté 3,637, IC 95% [0,757-27,076],  $p=0,139$ ).

Aucune hémorragie symptomatique ni aucune hémorragie extra crânienne ne sont survenues. (Tableau 4)

	Thrombolyse intraveineuse	Prévention secondaire	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR non ajusté (IC 95%)	p-value	OR ajusté (IC 95%)	p-value
Transformation hémorragique (%)	8 (11,30)	2 (1,30)	9,796 (1,884- 97,217)	0,002	3,637 (0,757- 27,076)	0,139
SICH (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1	1		
Hémorragie extra-crânienne (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1	1		

Tableau 4 : Critères de sécurité des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire

Parmi les autres données d'évolution, les événements récurrence ischémique cérébrale à 3 mois (1,3%), ischémie non cérébrale à 3 mois (2,4%) et décès (1,5%) ne sont survenus que dans le groupe prévention secondaire. Nous n'avons donc pas réalisé d'analyse multivariée sur ces éléments. La proportion d'évolution favorable à la sortie d'hospitalisation était significativement plus importante dans le groupe prévention secondaire en analyse univariée (Chi2 10,013,  $p=0,002$ ), ce qui n'était pas

retrouvé en analyse multivariée (OR ajusté 1,381, IC 95% [0,329-5,763],  $p=0,653$ ). Il en est de même pour la proportion de patients ayant retrouvés leur domicile (Chi2 11,503,  $p=0,001$ ) et (OR ajusté 0,951, IC 95% [0,244-3,603],  $p=0,941$ ). Le tableau 5 reprend les analyses effectuées sur les critères de jugement secondaires.

	Thrombolyse intraveineuse	Prévention secondaire	Analyse univariée			Analyse multivariée	
			OR non ajusté (IC 95%)	Chi2	p-value	OR ajusté (IC 95%)	p-value
Evolution favorable à la sortie (%)	59 (83,10)	151 (95,6)		10,013	0,002	1,381 (0,329- 5,763)	0,653
Retour à domicile (%)	59 (83,10)	151 (95,6)		11,503	< 0,001	0,951 (0,244- 3,603)	0,941
Récidive ischémique (%)	0 (0,00)	2 (1,30)	0		0,854		
Décès (%)	0 (0,00)	2 (1,50)	0		0,820		
Ischémie non cérébrale (%)	0 (0,00)	3 (2,40)	0		0,526		

Tableau 5 : Critères de jugement secondaires des groupes thrombolyse intraveineuse et prévention secondaire

### **3. Comparaison des groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation plaquettaire et double anti-agrégation plaquettaire**

#### **3.1 Données démographiques de base des populations et analyses univariées**

Le Tableau 6 décrit les caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients répartis en 3 groupes. L'âge médian était de 63 ans dans le groupe thrombolyse intraveineuse, 65 ans dans le groupe simple anti-agrégation plaquettaire et 67 ans dans le groupe double anti-agrégation plaquettaire. Le sex-ratio était de 1,96 dans le groupe thrombolyse intraveineuse, 1,29 dans le groupe simple anti-agrégation et de 3,1 dans le groupe double anti-agrégation plaquettaire.

Les patients du groupe double anti-agrégation plaquettaire présentaient plus fréquemment des facteurs de risques cardiovasculaires avec une différence significative retrouvée pour la tension artérielle ( $p=0,026$ ), le diabète de type 2 ( $p=0,036$ ) et le SAOS ( $p=0,022$ ). Ils étaient plus souvent traités par hypocholestérolémiant ( $p=0,004$ ).

Concernant les données cliniques d'entrée, une nouvelle fois, il était retrouvé dans le groupe thrombolyse intraveineuse un score NIHSS d'entrée plus élevé ( $p<0,001$ ), une proportion de déficit handicapant plus importante ( $p<0,001$ ), plus d'IC mineurs ( $p<0,001$ ) et plus d'AVC du réveil ( $p=0,007$ ). Les patients du groupe double anti-agrégation plaquettaire présentaient quant à eux une tension artérielle systolique ( $p=0,026$ ) et une glycémie d'entrée significativement plus importantes ( $p=0,013$ ).

	Thrombolyse intraveineuse		Simple anti-agrégation plaquettaire		Double anti- agrégation plaquettaire		p-value
Nombre de patient	71		117		41		
Age moyen (SD)	64,01	(14,19)	63,56	(14,69)	67,15	(10,88)	0,358
Fréquence cardiaque moyenne (SD)	78,11	(12,00)	80,06	(15,51)	81,93	(13,58)	0,375
TA systolique moyenne (SD)	163,32	(26,75)	156,82	(27,07)	169,05	(22,40)	0,026
TA diastolique moyenne (SD)	89,55	(15,10)	85,76	(16,73)	92,59	(17,95)	0,053
Glycémie moyenne (SD)	1,21	(0,32)	1,15	(0,30)	1,35	(0,62)	0,013
Sexe masculin (%)	47	(66,20)	66	(56,41)	31	(75,61)	0,071
HTA (%)	29	(40,85)	59	(50,43)	27	(65,85)	0,026
Diabète (%)	4	(5,63)	14	(11,97)	9	(21,95)	0,036
Dyslipidémie (%)	28	(39,44)	35	(29,91)	19	(46,34)	0,125
Obésité (%)	16	(22,54)	23	(19,66)	14	(34,15)	0,165
SAOS (%)	4	(5,63)	11	(9,40)	9	(21,95)	0,022
Cardiopathie ischémique (%)	5	(7,04)	13	(11,11)	4	(9,76)	0,656
Tabac (%)	16	(22,54)	28	(23,93)	8	(19,51)	0,844
Antécédents d'AVC (%)	7	(9,86)	15	(12,82)	6	(14,63)	0,806
Anti-agrégation (%)	17	(23,94)	28	(23,93)	13	(31,71)	0,584
Double anti- agrégation (%)	1	(1,41)	2	(1,71)	1	(2,44)	0,922
Hypo- cholestérolémiant (%)	14	(19,72)	17	(14,53)	16	(38,02)	0,004

	Thrombolyse intraveineuse	Simple anti-agrégation plaquettaire	Double anti- agrégation plaquettaire	p-value
Rankin moyen (SD)	0,13 (0,34)	0,14 (0,35)	0,17 (0,38)	0,806
Délai moyen depuis apparition des symptômes (min) (SD)	125,23 (49,41)	119,50 (56,97)	111,89 (53,90)	0,484
NIHSS moyen (SD)	2,51 (1,35)	0,84 (1,08)	1,37 (1,37)	< 0,001
NIHSS par sous groupe				< 0,001
0 (%)	4 (5,63)	56 (47,86)	15 (36,59)	
1 à 3 (%)	50 (70,42)	57 (48,72)	23 (56,10)	
4 à 5 (%)	17 (23,94)	4 (3,42)	3 (7,32)	
Déficit handicapant (%)	42 (59,15)	24 (20,51)	13 (31,71)	< 0,001
ABCD2 moyen des AIT (SD)	4 (0,58)	4,06 (1,13)	4,75 (0,97)	0,125
IC (%)	63 (88,73)	54 (46,15)	28 (68,29)	< 0,001
AIT (%)	8 (11,26)	63 (53,85)	13 (31,71)	
AVC du réveil (%)	6 (8,45)	0 (0,00)	3 (7,32)	0,007

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation et double anti-agrégation

Un allongement du Tmax était significativement plus souvent retrouvé chez les patients thrombolysés ( $p=0,004$ ) et le volume d'ischémie mesuré à 24h était significativement plus important ( $p=0,005$ ). Les caractéristiques radiologiques des 3 groupes sont regroupées dans le tableau 7.

	Thrombolyse intraveineuse		Simple anti-agrégation plaquettaire		Double anti-agrégation plaquettaire		p-value
Allongement du Tmax (%)	18/61	(25,40)	7/102	(6,00)	6/37	(14,60)	0,004
Sténose athéromateuse (%)	9	(12,70)	7	(6,00)	5	(12,20)	0,232
Volume d'ischémie moyen à 24h (mL) (SD)	2,93	(6,16)	1,02	(2,86)	0,92	(2,38)	0,005

Tableau 7 : Caractéristiques radiologiques des groupe thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation et double anti-agrégation

Il existait également une différence significative concernant les étiologies retrouvées dans les 3 groupes ( $p < 0,001$ ). La répartition des étiologies est représentée sur la figure 16. Les patients du groupe thrombolyse intraveineuse présentaient plus souvent un évènement d'origine cardio-embolique tandis que les patients traités par simple anti-agrégation avaient plus fréquemment une cause indéterminée et ceux du groupe double anti-agrégation étaient plus souvent liés à de l'athérome. La proportion d'infarctus sur microangiopathie cérébrale était similaire entre les 3 groupes.

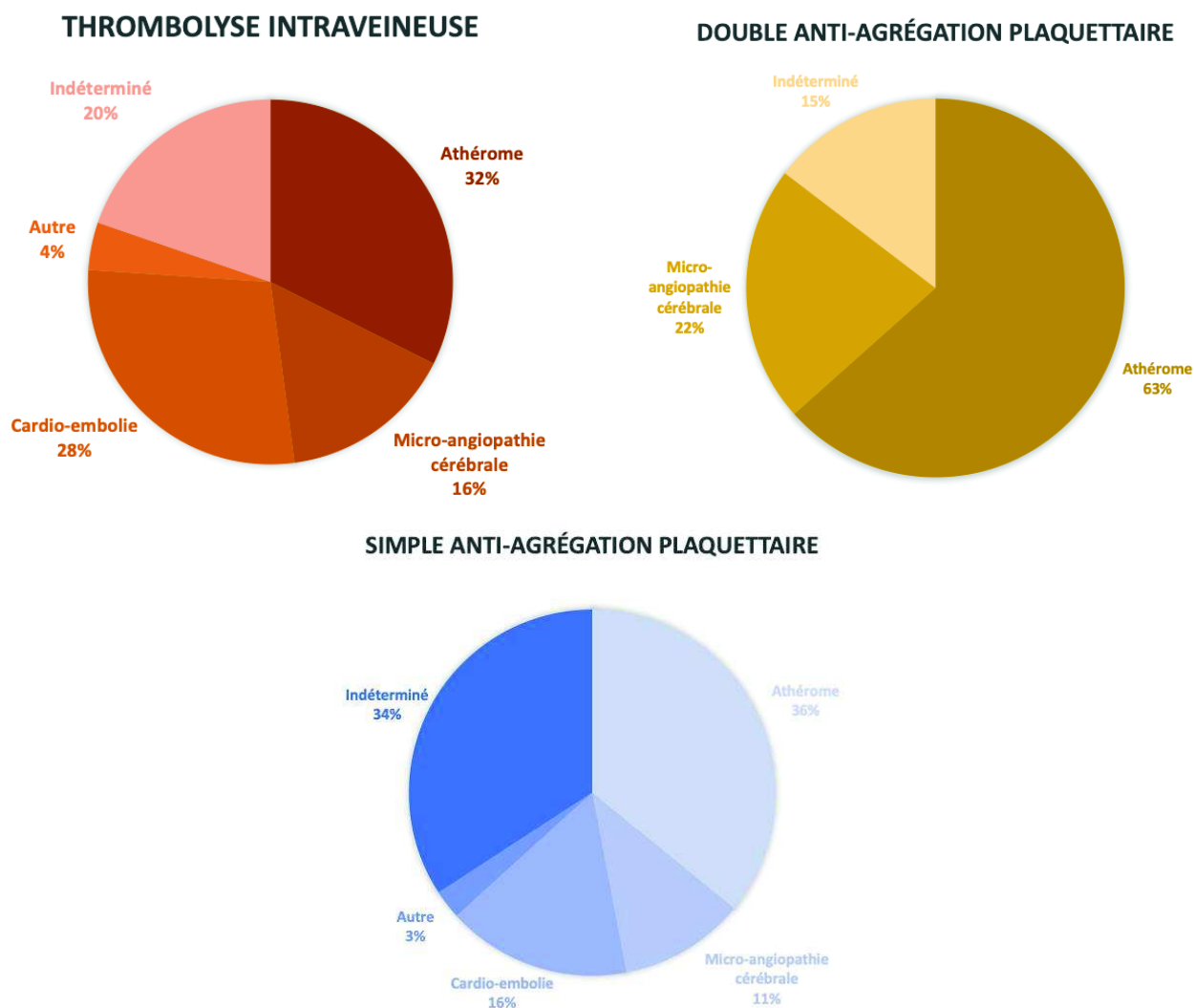


Figure 16 : Répartition des étiologie dans les groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation et double anti-agrégation

### 3.2 Critère de jugement principal

La figure 17 reprend la répartition des scores de Rankin à 3 mois dans ces 3 groupes. Une évolution favorable était survenue chez 88,7% des patients du groupe thrombolyse intraveineuse, 95,7% du groupe simple anti-agrégation plaquettaire et 95,1% du groupe double anti-agrégation plaquettaire.



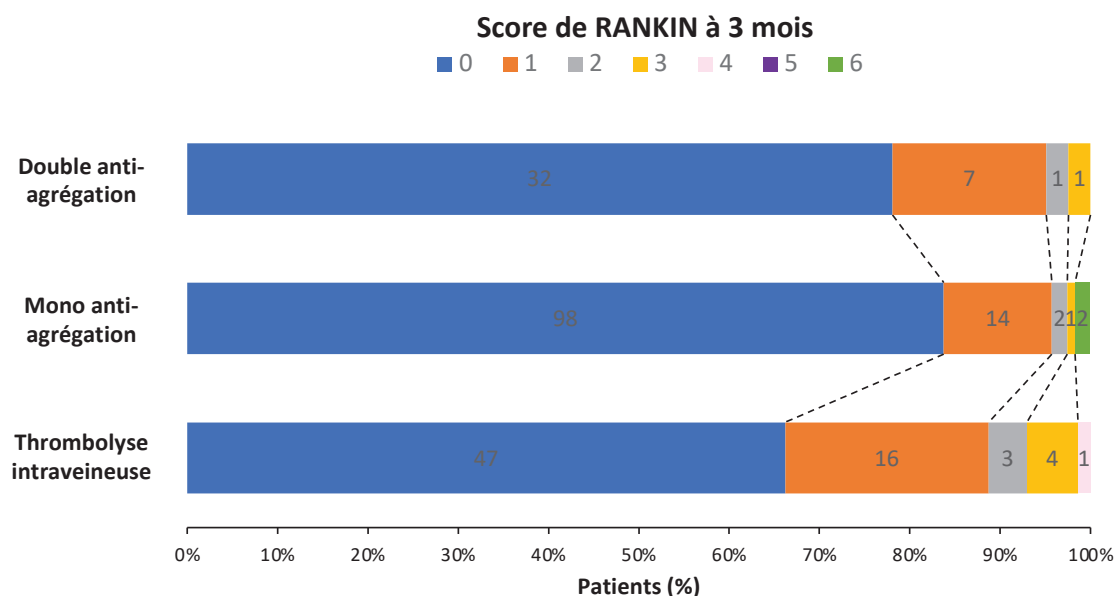


Figure 17 : Scores de Rankin à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation plaquettaire et double anti-agrégation plaquettaire

Nous avons réalisé une comparaison de la proportion de patients ayant présentés une évolution favorable à 3 mois dans ces 3 groupes. Une analyse univariée a été réalisée en comparant les groupes 2 à 2. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative que ce soit entre les groupes thrombolyse intraveineuse et simple anti-agrégation (OR 2,828, IC 95% [0,777-11,477],  $p=0,08$ ), thrombolyse intraveineuse et double anti-agrégation (OR 2,459, IC 95% [0,457-24,939],  $p=0,321$ ), ou simple anti-agrégation et double anti-agrégation (OR 0,871, IC 95% [0,136-9,502],  $p=1$ ). Ces analyses sont représentées sur les tableaux 8, 9 et 10.

	Thrombolyse intraveineuse	Simple anti-agrégation plaquettaire	Analyse univariée	
			OR non ajusté (IC 95%)	p-value
Evolution favorable (%)	63 (88,7)	112 (95,7)	2,828 (0,777-11,477)	0,08

Tableau 8 : Evolution à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et simple anti-agrégation plaquettaire

	<b>Thrombolyse intraveineuse</b>	<b>Double anti- agrégation plaquettaire</b>	<b>Analyse univariée</b>	
			<b>OR non ajusté (IC 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Evolution favorable (%)</b>	63 (88,7)	39 (95,1)	2,459 (0,457- 24,939)	0,321

Tableau 9 : Évolution à 3 mois des groupes thrombolyse intraveineuse et double anti-agrégation plaquettaire

	<b>Simple anti-agrégation plaquettaire</b>	<b>Double anti- agrégation plaquettaire</b>	<b>Analyse univariée</b>	
			<b>OR non ajusté (IC 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Evolution favorable (%)</b>	112 (95,7)	39 (95,1)	0,871 (0,136- 9,502)	1

Tableau 10 : Evolution à 3 mois des groupe simple anti-agrégation et double anti-agrégation plaquettaire

## V. DISCUSSION

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant l'évolution favorable à 3 mois entre les patients avec IC mineur et/ou AIT à haut risque traités par thrombolyse intra veineuse et ceux non thrombolysés et traités par anti-agrégation plaquettaire en prévention secondaire.

La comparaison du pronostic fonctionnel à 3 mois des 3 groupes : thrombolyse intraveineuse, simple anti-agrégation plaquettaire et double anti-agrégation plaquettaire ne mettait pas non plus en évidence de différence significative.

Il n'y avait pas de différence concernant le taux de récurrence ischémique cérébrale ni le taux de transformation hémorragique cérébrale entre les différents groupes après réajustement.

Ces résultats concordent avec l'étude de Wang et al (58) qui n'avait pas montré de différence significative sur le pronostic fonctionnel à 3 mois entre ces 3 stratégies thérapeutiques.

Le pronostic fonctionnel à 3 mois, évalué par le score de Rankin est le reflet de l'évolution immédiate de l'état neurologique après un IC mineur, que ce soit la récupération fonctionnelle à la suite de ce déficit, la survenue d'une transformation hémorragique ou d'une aggravation liée à l'ischémie, mais également le reflet de la récurrence ischémique à distance.

### Concernant l'évolution immédiate de l'IC mineur/AIT à haut risque :

Dans notre étude, les patients du groupe thrombolyse intraveineuse étaient significativement plus graves à leur arrivée que les patients non thrombolysés, avec un déficit persistant et souvent considéré comme handicapant. Ils présentaient plus souvent un allongement du Tmax au scanner traduisant la zone de pénombre et donc probablement une occlusion artérielle distale non visible à l'angioscanner.

Nous avons retrouvé que les patients du groupe thrombolyse intraveineuse ont un bon pronostic fonctionnel à 3 mois malgré ces caractéristiques initiales et pourrait donc traduire une efficacité de cette stratégie thérapeutique pour les patients présentant une zone de pénombre ou un NIHSS plus élevée avec déficit persistant. Ce sont en effet ces caractéristiques cliniques et radiologiques qui ont influencé les neurologues prenant en charge des AIT et IC mineurs en urgence au CHU de Rouen vers la décision thérapeutique de thrombolyser.

Il a été démontré que les principaux facteurs de risques d'évolution défavorable après un infarctus cérébral mineur sont : l'âge, le diabète, un mRS à l'entrée non nul, le NIHSS à l'entrée plus élevé, la présence de signes ischémiques visibles sur l'imagerie réalisée en urgence et le volume d'ischémie final (19,29).

Beaucoup de symptômes neurologiques ne sont pas pris en compte par le score NIHSS initial mais peuvent être traduits par l'existence d'une pénombre à l'imagerie de perfusion alors même que le NIHSS est faible. Il en va ainsi des troubles cognitifs, de l'instabilité à la marche, des troubles de déglutition.

Plusieurs études de cohortes ont retrouvées une proportion d'imageries montrant des signes de pénombre chez les patients atteints d'AIT ou d'IC mineurs de 30 à 40 % (63–65). Il a été démontré que la présence d'une pénombre sur l'imagerie réalisée à l'arrivée du patient était prédictive de mauvaise évolution pour les AIT et IC mineurs (66). Une détérioration neurologique était constatée 7 fois plus fréquemment chez les patients présentant une anomalie des cartographies de perfusion à l'entrée en comparaison à ceux qui n'en présentaient pas.

La revascularisation en urgence grâce à la thrombolyse intraveineuse a pour objectif chez ces patients de sauver cette zone de pénombre, afin d'éviter l'aggravation neurologique immédiate et de réduire le volume de nécrose final, corrélé au pronostic fonctionnel à 3 mois (67).

L'absence de revascularisation et la prescription d'une anti-agrégation plaquettaire a été favorisée dans notre étude par la présence d'un déficit régressif avec un score de NIHSS à 0 à l'entrée et l'absence de pénombre sur l'imagerie de perfusion. Ces caractéristiques peuvent suggérer un AIT, un mécanisme d'IC lié à une maladie des petites artères (IC lacunaires), ou une lésion corticale de très petite taille, avec une bonne collatéralité. La thrombolyse intraveineuse semble alors moins pertinente, avec un risque hémorragique difficile à accepter pour les cliniciens prenant en charge ce type de patients. Dans ce cas, l'importance d'éviter une récurrence ischémique précoce grâce à une anti-agrégation plaquettaire rapide est privilégiée, et l'évolution naturelle de l'AIT ou IC est considérée comme favorable. De plus, l'aspirine pourrait avoir une action fibrinolytique notamment sur le réseau microvasculaire (68,69). En présence d'aspirine, les réseaux de fibrines sont plus larges, plus perméables et donc plus fragiles (70). L'aspirine renforcerait également l'activité lytique du t-PA sur le caillot de fibrine (71). Ces modifications seraient expliquées par un blocage de l'acétylation en différents sites du fibrinogène. Ceci pourrait en partie expliquer l'évolution favorable des IC mineurs et AIT à hauts risques traités rapidement par anti-agrégation.

Il est nécessaire de prendre en compte la proportion très importante dans notre étude d'AIT (37% des patients inclus). Les AIT sont moins à risque de pronostic défavorable à 3 mois et de récurrence ischémique cérébrale que les IC. En comparaison, il n'y en avait que 28% dans l'étude CHANCE (50) et l'étude de Wang et al comparant ces 3 traitements n'évaluait elle que leur efficacité sur les IC mineurs. Cette proportion était plus élevée dans le groupe prévention secondaire que dans le groupe thrombolyse intraveineuse pour les raisons précédemment décrites. Nous avons réalisé un ajustement sur cette variable lors de l'analyse multivariée du pronostic fonctionnel à 3 mois. Néanmoins, cela pourrait avoir favorisé l'évolution favorable des groupes non thrombolysés et ayant bénéficié d'une anti-agrégation plaquettaire dans les premières 24 heures.

Concernant la sécurité des différentes stratégies thérapeutiques étudiées : Le taux de transformation hémorragique du groupe thrombolyse intraveineuse était de 11,3% contre 1,3% des patients du groupe prévention secondaire. Cette différence était statistiquement significative en analyse univariée mais ne l'était plus après réalisation des ajustements. Il s'agissait de pétéchies hémorragiques dans la grande majorité des cas classées IH1 ou 2 selon la classification ECASS avec seulement 2 patients classés PH1 et 1 PH2. Aucun de ces événements n'a entraîné de dégradation clinique significative classant le patient en sICH et nous n'avons pas constaté d'hémorragie extra cérébrale.

La thrombolyse intraveineuse est un facteur de risque connu de transformation hémorragique. Une méta analyse des principales études ayant abouti aux recommandations sur la thrombolyse intraveineuse retrouvait une proportion de transformation hémorragique symptomatique de 9,6% des patients traités contre 2,6% chez ceux traités par aspirine (72). Peu de données sont disponibles sur le taux de transformation hémorragique non symptomatique. Ainsi une hémorragie avait été constatée chez 3,8% des patients dans la méta analyse de Liuhan et al (39) et 3,2% dans l'étude PRISMS (40). Cependant, dans la grande majorité des cas, les patients de ces études subissaient une TDM cérébrale et non une IRM cérébrale. L'IRM avec séquence T2\* est bien plus sensible que la TDM pour la détection de pétéchies hémorragiques. Ceci explique probablement que nous ayons retrouvés une proportion importante de transformations hémorragiques non symptomatiques. Enfin, le score NIHSS à l'entrée, l'étiologie cardio embolique (73) et le volume lésionnel (74) sont des facteurs de risque connus de transformation hémorragique. Ces variables sont significativement plus importantes dans notre groupe thrombolyse intraveineuse ce qui a pu favoriser les transformations hémorragiques.

Compte tenu du caractère majoritairement asymptomatique des transformations hémorragiques cérébrales des patients thrombolysés, il n'y avait pas d'influence sur le pronostic fonctionnel à 3 mois qui restait excellent dans les différents groupes, sans différence significative.

En ce qui concerne les traitements anti-agrégants et le risque hémorragique, nos résultats sont concordant avec ceux de la littérature : l'étude POINT retrouvait 2,5% d'évènements hémorragiques dont 0,9% graves dans le groupe double anti-agrégation et 0,9% dont 0,4% graves dans le groupe simple anti-agrégation. Dans l'étude CHANCE la proportion d'évènements hémorragiques du groupe double anti-agrégation était de 2,3% dont seulement 0,3% d'évènements graves. Il est à noter que le schéma de double anti-agrégation utilisé dans notre étude est plus proche de celui de l'étude CHANCE avec une dose de charge moins importante de clopidogrel que dans l'étude POINT (300 mg versus 600 mg) et une durée de double anti-agrégation moins longue.

Aucune de ces études n'avait recueilli d'informations sur l'étiologie de l'AIT ou de l'infarctus mineur. Cela pourrait avoir influencé ce risque hémorragique tout comme dans notre étude. L'étude THALES (23) excluait les infarctus cardio emboliques, incluait des AIT et IC mineurs préférentiellement d'origine athéromateuse et retrouvait 0,4% d'hémorragies cérébrales dans le groupe traité et 0,1% dans le groupe aspirine. Notre étude incluait tous les types d'étiologies.

Notre étude montre donc la sécurité des différentes stratégies thérapeutiques : le risque hémorragique est faible en cas d'absence de thrombolyse intraveineuse et simple anti-agrégation plaquettaire ou double anti-agrégation courte (21 jours), les chiffres concordant avec la littérature. Le risque hémorragique existe en cas de thrombolyse intraveineuse mais est asymptomatique dans la plupart des cas, quelle que soit l'étiologie de l'IC et n'influence pas l'évolution à 3 mois. Nous n'avons constaté aucun décès dans ce groupe.

Pourtant, présenter un IC mineur ou en cours de régression serait l'un des motifs d'exclusion à la thrombolyse intraveineuse les plus fréquents (75–77), évalué à 51% des patients exclus de la thrombolyse (78). Une étude prospective parue en 2018 a montré que parmi les IC mineurs se présentant aux urgences à moins de 4h de leur déficit et ne présentant pas de contre-indication à une thrombolyse IV, seulement 18,7% recevaient ce traitement (79). Il est décrit que 28,3% de ces patients n'ont pas pu retrouver leur domicile et 28,5% ne pouvaient pas se déplacer sans aide à la fin de leur hospitalisation (77). Un travail d'éducation des populations mais également des médecins au sujet des AIT ou IC est donc à poursuivre. Parmi ceux qui ont été traités par rt-PA, il a été retrouvé un temps de prise en charge significativement plus long chez les IC mineurs par rapport aux autres IC (80). Cette différence n'était pas retrouvée pour les IC mineurs pris en charge au CHU de Rouen puisque le « door to needle time » des patients inclus dans notre étude et traités par thrombolyse intraveineuse était de 64 minutes alors qu'il est d'environ 77 minutes, tous IC confondus.

Dans notre étude, 23,4% des patients pris en charge dans le groupe prévention secondaire présentaient à leur arrivée un déficit qui était considéré comme handicapant et 9% un allongement du Tmax. La raison pour laquelle ces patients n'avaient pas reçu de thrombolyse intraveineuse n'a pas été retrouvée.

Il semble néanmoins y avoir une évolution progressive des pratiques en faveur de la prise en charge aigüe active de ces IC mineurs, la proportion de patients thrombolysés avec NIHSS≤5 avait presque doublée entre le début des années 2000 et le début des années 2010 (de 7,3 à 13,4%) (81), ce taux a été évalué à 18,7% en 2018 (79).

#### Concernant la récurrence ischémique à distance :

Le nombre de patients tous groupes confondus ayant évolué défavorablement à 3 mois : 12/191 soit 6,28% ainsi que le nombre de récurrence ischémique à 3 mois : 2 patients, 1,1% sont très inférieurs aux chiffres rapportés dans la littérature qui rapporte une évolution défavorable dans 29% des cas après un IC mineur (28) et environ 10% des cas après un AIT (54).

Plusieurs études récentes ont montré que le taux d'évènements ischémiques cérébraux suivant un AIT est probablement moindre à l'heure actuelle qu'au moment des études de cohortes historiques sur le sujet qui retrouvaient jusqu'à 22% de récurrences ischémiques à 3 mois au début des années 2000 (30). Dans une étude norvégienne de cohorte prospective parue en 2019 (82) portant sur 577 patients atteints d'AIT, un infarctus cérébral était survenu chez 0,9% des patients à une semaine, 3,3% à 3 mois et 5,4% à un an. Une étude de registre française d'Amarenco et al (83) de 2018, évaluant le risque de récurrence à long terme dans une cohorte de 3847 patients après un AIT a constaté la survenue de 5,1% d'IC à un an et 9,5% à cinq ans. Une étude issue de la cohorte de Framingham a évalué le risque d'IC à 3 mois après un AIT entre 1957 et 2017 (84). Plus de 14 000 patients étaient inclus. Le taux d'IC à 3 mois était 3 fois inférieur dans la période 2000-2017 que 1957-1985 et 2 fois inférieure à la période 1985-2000.

La diminution de ce risque de récurrence au fur et à mesure du temps pourrait être expliquée par un délai de prise en charge plus rapide, comme le montre notre étude, la réalisation d'un bilan étiologique plus exhaustif et la mise en place précoce de traitements de prévention secondaire. La prise en charge rapide en hospitalisation et la prescription urgente d'anti-agrégants ont démontrées leur efficacité sur la réduction du handicap et des récurrences ischémiques dans les études EXPRESS STUDY (85) et SOS TIA (86). La meilleure prise en charge des facteurs de risques vasculaires dans la population générale pourrait également expliquer la diminution du risque de récurrence ischémique chez les patients atteints d'IC mineurs et AIT.

C'est également le cas des AIT inclus dans notre étude qui ont été pris en charge dans une filière neurologique dans les 4h30 suivant la survenue des symptômes et hospitalisés dans un service de neurologie où l'administration de traitement et le bilan étiologique ont pu être réalisés précocement.

Pour les AIT et IC mineurs n'ayant pas été traités par thrombolyse intraveineuse, il est recommandé d'administrer rapidement, après réalisation d'une imagerie cérébrale, dans les 24 premières heures, un traitement par aspirine en prévention d'une récurrence ischémique. L'introduction de la double anti-agrégation chez ces patients doit-elle être réalisée à moins de 24h de l'apparition des symptômes selon les recommandations (57). La présence de facteurs de risque vasculaire tels qu'une hypertension artérielle ou un diabète étaient des arguments en faveur de l'instauration d'une double anti-agrégation plaquettaire dans notre étude, ce qui correspond au profil athéromateux des patients cibles en bénéficiant dans les différentes études citées (POINT, CHANCE, THALES).

L'étude de Lan et al (87) publiée en 2019 comparait de façon rétrospective des IC mineurs qui avaient été traités par thrombolyse intraveineuse versus double anti-agrégation plaquettaire d'emblée sans thrombolyse. Il était retrouvé une réduction significative du mRs à 3 mois en faveur du groupe double anti-agrégation avec une évolution favorable dans 91,6% des cas et seulement 78% dans le groupe thrombolyse intraveineuse. De la même façon, l'analyse secondaire de l'étude CHANCE (49) mettait en évidence une diminution du risque d'évolution défavorable dans le groupe double anti-agrégation en comparaison au groupe simple anti-agrégation. Ces études ont été réalisées sur des populations uniquement asiatiques, plus souvent atteintes d'athérome intra crânien et qui pourraient donc particulièrement bien répondre à une double anti-agrégation plaquettaire.

Dans notre étude, le groupe double anti-agrégation comprenait une majorité d'étiologie athéromateuse mais également des IC lacunaires et des causes indéterminées, pouvant atténuer l'efficacité de cette stratégie thérapeutique sur la récurrence ischémique et le pronostic fonctionnel à 3 mois. Il n'y avait aucun infarctus cardio embolique dans ce groupe conformément à la cible thérapeutique de cette prévention secondaire.

Concernant les patients recevant une thrombolyse intraveineuse, une imagerie de contrôle doit être réalisée à 24h de l'administration de rt-PA avant d'introduire une anti-agrégation. Ce retard dans l'introduction d'une prévention secondaire pourrait augmenter le risque de récurrence ischémique chez les patients thrombolysés. Nous n'avons pas constaté de récurrence dans le groupe thrombolyse intraveineuse dans notre étude, probablement en raison des étiologies diverses des IC le composant, notamment cardio-embolique ou lacunaires, pour lesquels la prévention secondaire peut être différée et n'est pas la cible préférentielle de la simple ou double anti-agrégation plaquettaire en urgence, et



le risque de récurrence moins important que les patients athéromateux avec nombreux facteurs de risque vasculaires.

Le pronostic des AIT et IC mineurs n'est pas seulement modifié par les récurrences ischémiques cérébrales mais également par les ischémies non cérébrales, particulièrement les syndromes coronariens. L'incidence des syndromes coronariens aigus à 5 ans d'un AIT ou IC mineurs a été évaluée à 2,5% (83). Nous avons recueilli 3 récurrences ischémiques non cérébrales dans notre étude qui étaient toutes des syndromes coronariens aigus. Ces patients avaient tous été traités par simple anti-agrégation plaquettaire soit un taux de 3,19% dans ce groupe. Un des patients inclus dans notre étude et traité par simple anti-agrégation, âgé de 85 ans et hospitalisé à 82 minutes de la survenue d'un déficit moteur du membre supérieur gauche avec score NIHSS à 2 a présenté à moins d'une semaine de son entrée un syndrome coronarien aigu et une récurrence ischémique cérébrale qui ont conduit à son décès. Ce patient a été pris en charge au début de l'année 2019 et n'a pas bénéficié d'une double anti-agrégation plaquettaire qui aurait été indiquée dans son cas.

Notre étude comporte plusieurs limites. Le nombre de patients inclus dans notre étude, 229, est probablement trop faible pour mettre en évidence une différence significative sur l'évolution défavorable des AIT ou IC mineurs. Il en découle un manque de puissance statistique.

La double anti-agrégation plaquettaire dans les premières 24 heures suivant un IC mineur ou un AIT à haut risque est progressivement entrée en pratique courante pendant l'année 2019 dans notre équipe. En comparaison elle est utilisée en Chine depuis 2015, ce qui explique que la plupart des cohortes d'AIT à haut risque et IC mineurs traités par double anti-agrégation soient issues de ce pays.

Un autre biais de notre étude est son caractère rétrospectif et non randomisé. Cela a engendré des perdus de vue et une perte de donnée pour les éléments qui étaient recueillis lors de la consultation de suivi à 3 mois. Le taux de perdus de vues sur le critère de jugement principal dans notre étude est de 16,59%. Ce taux élevé, plus élevé dans le groupe prévention secondaire, s'explique en partie par un défaut de programmation de consultation de suivi à 3 mois notamment pour les AIT et les IC rapidement régressifs. De nombreux patients ne se sont également pas présentés à leur consultation, peut être faussement rassurés par la réversibilité de leurs symptômes.

L'un des principaux points forts de notre étude est l'inclusion consécutive et systématique de tous les patients pris en charge dans la filière alerte AVC au CHU de Rouen sur 2 ans, contrairement à l'étude de Wang et al, issue de 2 cohortes différentes, une provenant d'un registre chinois de thrombolyse intraveineuse et l'autre provenant de l'étude CHANCE (58). Notre étude est en « conditions de vie réelle » et permet d'analyser nos pratiques.

La problématique exposée dans notre étude est fréquemment rencontrée par les neurologues : 547 patients sur les 1899 pris en charge en urgence entre 2019 et 2020 au CHU de Rouen présentaient un score NIHSS $\leq$ 5 et un diagnostic d'IC ou AIT, ce qui représente près de 30% des patients. Il nous paraissait donc nécessaire d'analyser nos pratiques et de proposer une harmonisation de la prise en charge des patients.

Ainsi, d'après les données de notre étude et après revue de la littérature, nous proposons 2 arbres décisionnels à appliquer lors de la prise en charge à moins de 4h30 du début des symptômes d'un déficit régressif (NIHSS=0) ou d'un déficit mineur avec score NIHSS compris entre 1 et 5 et qui sont présentés sur les figures 18 et 19. Il nous paraît important de différencier ces 2 situations car la régression complète du déficit influencera l'accès à certaines thérapeutiques, principalement la thrombolyse intraveineuse en l'absence de thrombus visible. Ces arbres décisionnels s'appliquent particulièrement aux centres qui ont pour habitude d'utiliser dans le cadre de la prise en charge aigüe des AVC une imagerie de perfusion et/ou une TDM multimodalités comme le fait le CHU de Rouen.

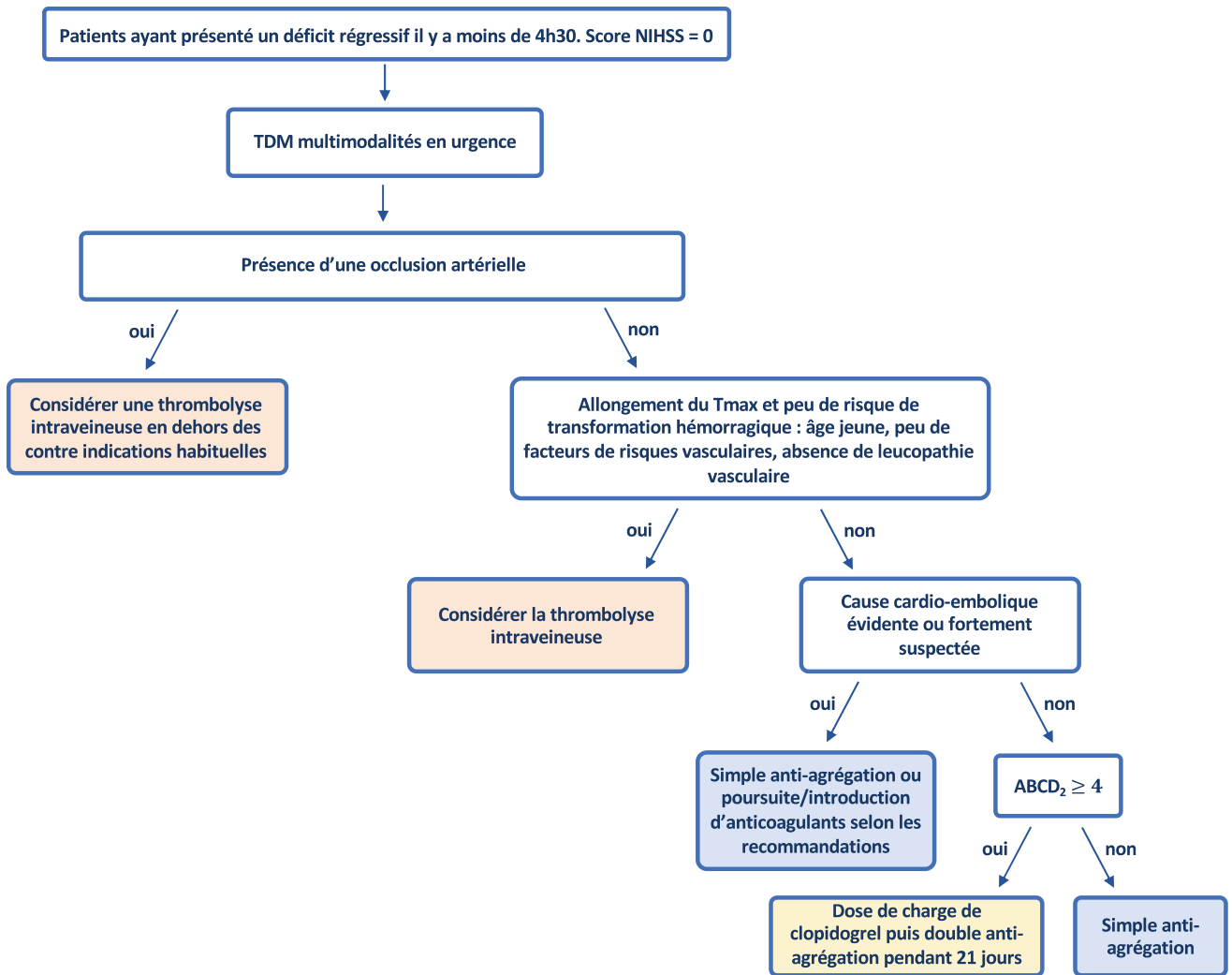
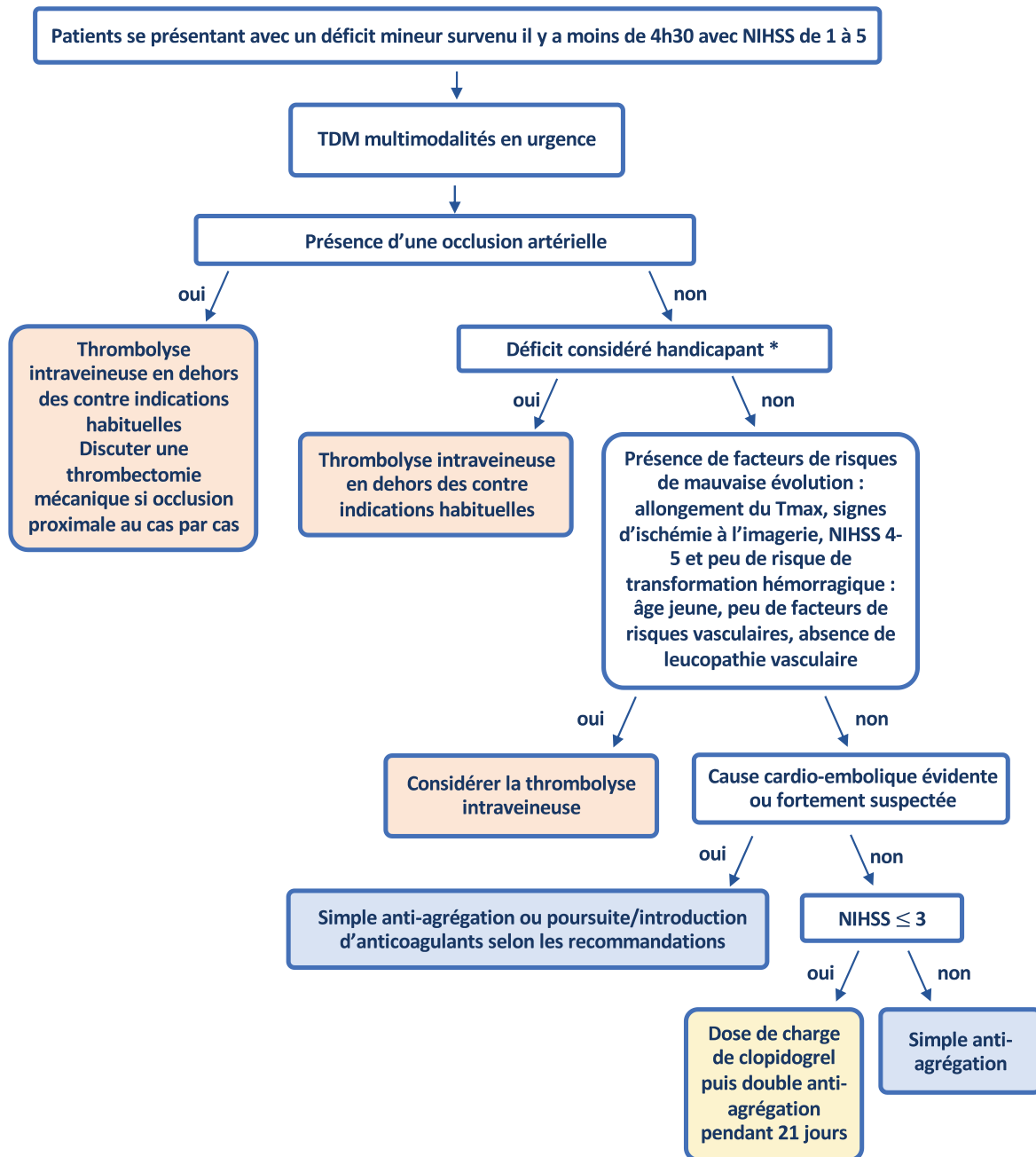


Figure 18 : Conduite à tenir devant un patient se présentant à moins de 4h30 du début des symptômes après un déficit régressif, score NIHSS=0



\* Un déficit doit être considéré comme handicapant s'il amenait un handicap retentissant sur la vie quotidienne en persistant à l'identique qu'au moment de l'examen d'entrée

Figure 19 : Conduite à tenir devant un patient se présentant avec un déficit neurologique mineur, score NIHSS 1 à 5 à moins de 4h30 du début des symptômes.

Un dernier axe de discussion à propos de la prise en charge des infarctus mineurs serait finalement d'associer une thérapeutique de recanalisation lorsqu'elle paraît adaptée puis une double anti-agrégation plaquettaire selon les préconisations publiées. Zhao et al (88) ont réalisés une étude rétrospective évaluant l'efficacité et la tolérance d'une double anti-agrégation plaquettaire à la suite d'une thrombolyse intraveineuse. Elle portait sur 207 patients atteints d'IC mineurs avec score NIHSS $\leq$ 5 et ayant reçus une thrombolyse intraveineuse. Ils étaient répartis dans un groupe aspirine seule et dans un groupe aspirine+clopidogrel pendant 21 jours. Chaque patient réalisait une imagerie de contrôle à 24h afin d'éliminer une transformation hémorragique avant l'inclusion dans un des 2 groupes. Une évolution favorable (définie comme un score de Rankin à 3 mois  $\leq$ 1) survenait significativement plus souvent dans le groupe aspirine+clopidogrel (82,4%) que dans le groupe aspirine seule (66,7%). Il y avait également une réduction du risque de récurrence ischémique cérébrale (4,9 contre 9,5%) néanmoins sans différence significative. Il n'y avait pas de majoration de la survenue d'évènements hémorragiques (1% dans chaque groupe). Une étude prospective, contrôlée, randomisée, en aveugle serait intéressante afin de valider ces résultats. Contrairement à ce qui était supposé auparavant, cette stratégie semble sûre et n'augmente pas le risque hémorragique

## VI. CONCLUSION

La prise en charge précoce des patients victimes d'AIT à haut risque et d'infarctus mineurs est essentielle, avec un bénéfice certain sur le pronostic fonctionnel à 3 mois. Le choix de la stratégie thérapeutique en urgence repose sur plusieurs éléments : âge du patient, antécédents médicaux, score NIHSS, données de l'imagerie de perfusion, délai de prise en charge. Il n'y a pour le moment pas de différence significative entre les différentes stratégies sur le pronostic fonctionnel à 3 mois dans la littérature constituée essentiellement d'études rétrospectives. Des études prospectives, randomisées sont nécessaires afin de comparer ces stratégies thérapeutiques. Plusieurs sont en cours comme les études TEMPO-2, TRUST, MOSTE ou CHANCE-2 (89).

La survenue d'évènements hémorragiques symptomatiques est peu fréquente quelle que soit la stratégie thérapeutique.

L'information du grand public mais également des médecins nous paraît essentielle afin d'augmenter le recours aux soins en urgence de ces patients. La mise en place de « cliniques d'AIT » pourrait être élargie à de plus nombreux centres prenant en charge des AVC.

Enfin, il existe des perspectives concernant la prise en charge de ces patients. L'association d'une procédure de revascularisation en urgence en cas d'anomalie de perfusion, et en l'absence de facteurs de risque de transformation hémorragique, puis d'une prévention secondaire optimale nous paraît la plus opportune. La double anti-agrégation plaquettaire, chez des patients athéromateux à haut risque de récurrence, débutée à 24 heures d'une thrombolyse intraveineuse pourrait être évaluée dans une étude prospective. D'autres traitements antithrombotiques en prévention secondaire sont également à l'étude, tels que le cilostazol, le dipyrimadole, l'anti-facteur XI (étude AXIOMATIC) et le ticagrelor. La prise en charge des IC mineurs et AIT à haut risque est donc amenée à encore évoluer dans les prochaines années.

## VII. ANNEXES

## Annexe 1 : Score de RANKIN modifié

Score	Description
0	Aucun symptôme.
1	Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes ; activités habituelles et autonomie conservées
2	Handicap léger; incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures mais autonomie
3	Handicap modéré ; requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance.
4	Handicap modérément sévère ; incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance.
5	Handicap sévère; alitement permanent, incontinence et nécessitant une attention et des soins de nursing constants
6	Décès

## Annexe 2 : Score ABCD2

Age	≥ 60 ans	+1
BP (Tension artérielle à l'admission)	≥ 140 / 90 mmHg	+ 1
Clinique	Faiblesse unilatérale	+ 2
	Trouble de la parole sans faiblesse	+ 1
Durée	10 à 59 minutes	+ 1
	≥ 60 minutes	+ 2
Diabète	Diabétique	+ 1

## Annexe 3 : Score NIHSS

Item	Intitulé	cotation	score
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice	
1b	orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse	
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué	
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard	
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadrantanopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (1a=3)	
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale	
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus	
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minimale à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale	
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible	
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	
		<b>TOTAL</b>	



## Annexe 4 : Fiche UMS

## ETIQUETTE PATIENT

Date: \_\_\_\_\_ n° .....

IDE: \_\_\_\_\_

Neurologue: \_\_\_\_\_

PA Gche: \_\_\_\_\_

PA Dte : \_\_\_\_\_

Pouls : \_\_\_\_\_

T°C: \_\_\_\_\_

HGT: \_\_\_\_\_ g/L

SaO2 = \_\_\_\_\_ % sous \_\_\_\_\_

	Biologie standard AVC
	Groupes Rh + RAI envoyés: OUI/ NON
	Autres à préciser:

Pose VAV \_\_\_\_\_

Bilan envoyé à \_\_\_\_ h \_\_\_\_

Pose de SAD Oui / non

Début des symptômes: ..... h..... ou Dernière heure vu normal : .....h.....
Arrivée du patient au SAU: h
Ou autre lieu :
Appel reçu IDE UMS: h
PEC IDE UMS: h
Fin de PEC UMS : h

Poids estimé: \_\_\_\_\_

EVA / EVS / Algoplus: \_\_\_\_\_

Score NIH : \_\_\_\_\_

Imagerie réalisée : TDM / IRM

**ACTILYSE** oui / non

Dose: \_\_\_\_\_ mg

Heure: \_\_\_\_\_ h

Lieu de la fibrinolyse:

- ☐ TDM URG  
☐ USINV  
☐ AUTRE LIEU : préciser :

**DIAGNOSTIC RETENU:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Orientation du patient:**

	USI
	UNV
	UNP
	Autre :

**THROMBECTOMIE** oui / non

Autre traitement administré :

---

**Annexe 5 : Classification ECASS des transformations hémorragiques***Complications hémorragiques:*

Les complications hémorragiques étaient recherchées sur l'IRM à H24, selon les critères ECASS

II|(34):

- \_ HI-1 : pétéchie limitées à la zone d'ischémie
- \_ HI-2 : pétéchie confluentes mais sans effet de masse
- \_ PH-1 : hématome < 30% du volume d'ischémie, avec discret effet de masse
- \_ PH-2 : hématome > 30% du volume d'ischémie, avec effet de masse notable

Un saignement intracrânien symptomatique était défini comme une hémorragie associée à une aggravation de 4 points ou plus du score NIHSS ou un décès du patient.

**VIII. BIBLIOGRAPHIE**

1. Guéniat J, Brenière C, Graber M, Garnier L, Mohr S, Giroud M, et al. Increasing Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry (1987–2012). *Neuroepidemiology*. 2018;50(1-2):47-56.
2. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):59-68.
3. Amarenco P. Transient Ischemic Attack. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med*. 14 mai 2020;382(20):1933-41.
4. Lahoti S, Gokhale S, Caplan L, Michel P, Samson Y, Rosso C, et al. Thrombolysis in Ischemic Stroke Without Arterial Occlusion at Presentation. *Stroke*. sept 2014;45(9):2722-7.
5. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 14 déc 1995;333(24):1581-8.
6. 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. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.
7. 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. *The Lancet*. avr 2016;387(10029):1723-31.
8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 4 janv 2018;378(1):11-21.
9. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*. oct 2017;12(8):896-905.
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke [Internet]*. déc 2019 [cité 8 nov 2020];50(12). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
11. Collet J-P, Choussat R, Montalescot G. L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *médecine/sciences*. mars 2004;20(3):291-7.
12. Santos-Gallego CG, Badimon J. Overview of Aspirin and Platelet Biology. *Am J Cardiol*. avr 2021;144:S2-9.

13. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*. mai 1997;349(9065):1569-81.
14. Chen Z-M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet*. juin 1997;349(9066):1641-9.
15. Amarenco P, Kim AS. Aspirin's Benefits Were Previously Underestimated and Are Primarily Accrued in the Acute Setting. *Stroke*. mai 2017;48(5):1438-40.
16. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *The Lancet*. juill 2016;388(10042):365-75.
17. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 3 févr 2017;120(3):514-26.
18. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet*. janv 2007;369(9558):283-92.
19. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial Lesion Volume Is an Independent Predictor of Clinical Stroke Outcome at Day 90: An Analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Database. *Stroke*. mai 2012;43(5):1266-72.
20. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, Marco De Marchis G, et al. What Is a Minor Stroke? *Stroke*. avr 2010;41(4):661-6.
21. Park TH, Hong K-S, Choi JC, Song P, Lee JS, Lee J, et al. Validation of Minor Stroke Definitions for Thrombolysis Decision Making. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. mai 2013;22(4):482-90.
22. Schwartz JK, Capo-Lugo CE, Akinwuntan AE, Roberts P, Krishnan S, Belagaje SR, et al. Classification of Mild Stroke: A Mapping Review. *PM&R*. sept 2019;11(9):996-1003.
23. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 16 juill 2020;383(3):207-17.
24. von Weitzel-Mudersbach P, Andersen G, Hundborg HH, Johnsen SP. Transient ischemic attack and minor stroke are the most common manifestations of acute cerebrovascular disease: a prospective, population-based study--the Aarhus TIA study. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):50-5.
25. Strambo D, Zambon AA, Roveri L, Giacalone G, Di Maggio G, Peruzzotti-Jametti L, et al. Defining Minor Symptoms in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):209-15.
26. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Schnabl S, Seyfang L, et al. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 12 janv 2010;74(2):136-41.
27. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor Outcomes in Patients Who Do Not Receive Intravenous Tissue Plasminogen Activator Because of Mild or Improving Ischemic Stroke. *Stroke*. nov 2005;36(11):2497-9.

28. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC, for the Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-Day Outcome Rates of a Prospective Cohort of Consecutive Patients With Mild Ischemic Stroke. *Stroke*. févr 2012;43(2):560-2.
29. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What Causes Disability After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke?: Results From the CT And MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke*. nov 2012;43(11):3018-22.
30. Johnston SC. Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA. *JAMA*. 13 déc 2000;284(22):2901.
31. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 7 févr 2004;328(7435):326.
32. Rücker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C, et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke*. sept 2020;51(9):2778-85.
33. Chandratheva A, Lasserson DS, Geraghty OC, Rothwell PM. Population-Based Study of Behavior Immediately After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke in 1000 Consecutive Patients: Lessons for Public Education. *Stroke*. juin 2010;41(6):1108-14.
34. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. mars 2021;6(1):I-LXII.
35. The National Institute of Neurolo. Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Minor Strokes: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Experience. *Ann Emerg Med*. sept 2005;46(3):243-52.
36. Khatri P, Tayama D, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw JM, Yeatts SD, et al. Effect of Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients With Mild Stroke in the Third International Stroke Trial-3: Post Hoc Analysis. *Stroke*. août 2015;46(8):2325-7.
37. Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3·0–4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. déc 2009;8(12):1095-102.
38. 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. *The Lancet*. nov 2014;384(9958):1929-35.
39. Lan L, Rong X, Li X, Zhang X, Pan J, Wang H, et al. Reperfusion therapy for minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav [Internet]*. oct 2019 [cité 6 déc 2020];9(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.1398>

40. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 juill 2018;320(2):156.
41. Kim J-T, Park M-S, Chang J, Lee JS, Choi K-H, Cho K-H. Proximal arterial occlusion in acute ischemic stroke with low NIHSS scores should not be considered as mild stroke. *PloS One*. 2013;8(8):e70996.
42. Rajasee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology*. 26 sept 2006;67(6):980-4.
43. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono M-L, et al. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2015;86(7):755-60.
44. Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. févr 2018;110:263-9.
45. Seners P, Perrin C, Lapergue B, Henon H, Debiais S, Sablot D, et al. Bridging Therapy or IV Thrombolysis in Minor Stroke with Large Vessel Occlusion. *Ann Neurol*. juill 2020;88(1):160-9.
46. Pan Y, Chen W, Xu Y, Yi X, Han Y, Yang Q, et al. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 3 janv 2017;135(1):21-33.
47. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 20 nov 2002;288(19):2411.
48. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 4 juill 2013;369(1):11-9.
49. Wang X, Zhao X, Johnston SC, Xian Y, Hu B, Wang C, et al. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke: CHANCE substudy. *Neurology*. 18 août 2015;85(7):573-9.
50. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation*. 7 juill 2015;132(1):40-6.
51. Wong LKS. Global Burden of Intracranial Atherosclerosis. *Int J Stroke*. août 2006;1(3):158-9.
52. Rosemary J, Adithan C. The Pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: Ethnic Variation and Clinical Significance. *Curr Clin Pharmacol*. 1 janv 2007;2(1):93-109.
53. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 19 juill 2018;379(3):215-25.

54. Cucchiara B, Elm J, Easton JD, Coutts SB, Willey JZ, Biros MH, et al. Disability After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack in the POINT Trial. *Stroke*. mars 2020;51(3):792-9.
55. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18 déc 2018;k5108.
56. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M, Lytvyn L, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ*. 18 déc 2018;k5130.
57. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. juill 2021 [cité 2 août 2021];52(7). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>
58. Wang P, Zhou M, Pan Y, Meng X, Zhao X, Liu L, et al. Comparison of outcome of patients with acute minor ischaemic stroke treated with intravenous t-PA, DAPT or aspirin. *Stroke Vasc Neurol*. 19 oct 2020;svn-2019-000319.
59. Hebant B, Triquenot-Bagan A, Guegan-Massardier E, Ozkul-Wermester O, Grangeon L, Maltête D. Impact of an intrahospital mobile thrombolysis team on 3-month clinical outcomes in patients benefiting from intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)*. mars 2017;173(3):152-8.
60. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 16 août 2018;379(7):611-22.
61. 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. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1317-29.
62. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5.
63. Nah H-W, Kwon SU, Kang D-W, Lee D-H, Kim JS. Diagnostic and Prognostic Value of Multimodal MRI in Transient Ischemic Attack. *Int J Stroke*. oct 2014;9(7):895-901.
64. Mlynash M, Olivot J-M, Tong DC, Lansberg MG, Eyngorn I, Kemp S, et al. Yield of combined perfusion and diffusion MR imaging in hemispheric TIA. *Neurology*. 31 mars 2009;72(13):1127-33.
65. Prabhakaran S, Patel SK, Samuels J, McClenathan B, Mohammad Y, Lee VH. Perfusion Computed Tomography in Transient Ischemic Attack. *Arch Neurol* [Internet]. 1 janv 2011 [cité 16 août 2021];68(1). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.320>
66. Asdaghi N, Hill MD, Coulter JJ, Butcher KS, Modi J, Qazi A, et al. Perfusion MR Predicts Outcome in High-Risk Transient Ischemic Attack/Minor Stroke: A Derivation–Validation Study. *Stroke*. sept 2013;44(9):2486-92.



67. Vagal AS, Sucharew H, Prabhakaran S, Khatri P, Jovin T, Michel P, et al. Final infarct volume discriminates outcome in mild strokes. *Neuroradiol J.* août 2015;28(4):404-8.
68. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood.* 15 mars 2007;109(6):2285-92.
69. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid. *J Thromb Haemost.* nov 2014;12(11):1776-87.
70. Antovic A, Perneby C, Ekman GJ, Wallen HN, Hjemdahl P, Blombäck M, et al. Marked increase of fibrin gel permeability with very low dose ASA treatment. *Thromb Res.* janv 2005;116(6):509-17.
71. Williams S, Fatah K, Ivert T, Blombäck M. The effect of acetylsalicylic acid on fibrin gel lysis by tissue plasminogen activator: *Blood Coagul Fibrinolysis.* déc 1995;6(8):718-25.
72. Wardlaw J, Warlow C, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *The Lancet.* août 1997;350(9078):607-14.
73. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):1-10.
74. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CAC, Marks MP, et al. Risk Factors of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After tPA Therapy for Acute Stroke. *Stroke.* août 2007;38(8):2275-8.
75. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy?: An analysis of patient eligibility. *Neurology.* 24 avr 2001;56(8):1015-20.
76. van den Berg JSP, de Jong G. Why ischemic stroke patients do not receive thrombolytic treatment: results from a general hospital. *Acta Neurol Scand.* sept 2009;120(3):157-60.
77. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, et al. Outcomes in Mild or Rapidly Improving Stroke Not Treated With Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator: Findings From Get With The Guidelines–Stroke. *Stroke.* nov 2011;42(11):3110-5.
78. Messé SR, Khatri P, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Bhatt DL, et al. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA?: Results from a national registry. *Neurology.* 11 oct 2016;87(15):1565-74.
79. Asdaghi N, Wang K, Ciliberti-Vargas MA, Gutierrez CM, Koch S, Gardener H, et al. Predictors of Thrombolysis Administration in Mild Stroke: Florida-Puerto Rico Collaboration to Reduce Stroke Disparities. *Stroke.* mars 2018;49(3):638-45.
80. Yoo J, Sohn S-I, Kim J, Ahn SH, Lee K, Baek J-H, et al. Delayed Intravenous Thrombolysis in Patients with Minor Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2018;46(1-2):52-8.
81. Schwamm LH, Ali SF, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Messe S, et al. Temporal Trends in Patient Characteristics and Treatment With Intravenous Thrombolysis Among Acute Ischemic Stroke



Patients at Get With the Guidelines–Stroke Hospitals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. sept 2013;6(5):543-9.

82. Ildstad F, Ellekjær H, Wethal T, Lydersen S, Sund JK, Fjærtøft H, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a Norwegian prospective cohort. *BMC Neurol*. déc 2019;19(1):2.

83. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 7 juin 2018;378(23):2182-90.

84. Lioutas V-A, Ivan CS, Himali JJ, Aparicio HJ, Leveille T, Romero JR, et al. Incidence of Transient Ischemic Attack and Association With Long-term Risk of Stroke. *JAMA*. 26 janv 2021;325(4):373.

85. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol*. mars 2009;8(3):235-43.

86. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot J-M, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. nov 2007;6(11):953-60.

87. Lan L, Rong X, Shen Q, Gong H, Li X, Wang H, et al. Effect of alteplase versus aspirin plus clopidogrel in acute minor stroke. *Int J Neurosci*. 1 sept 2020;130(9):857-64.

88. Zhao G, Lin F, Wang Z, Shao X, Gong Y, Zhang S, et al. Dual Antiplatelet Therapy after Intravenous Thrombolysis for Acute Minor Ischemic Stroke. *Eur Neurol*. 2019;82(4-6):93-8.

89. Wang Y, Johnston C, Bath PM, Meng X, Jing J, Xie X, et al. Clopidogrel with aspirin in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events II (CHANCE-2): rationale and design of a multicentre randomised trial. *Stroke Vasc Neurol*. juin 2021;6(2):280-5.

## IX. RÉSUMÉ

**Objectif :** Comparer le pronostic fonctionnel à 3 mois des infarctus cérébraux (IC) mineurs et accidents ischémiques transitoires (AIT) à haut risque traités en urgence par thrombolyse intraveineuse, versus simple et double anti-agrégation plaquettaire.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, au CHU de ROUEN, de patients admis en urgence dans les 4h30 après un IC mineur ou un AIT à haut risque, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 31 décembre 2020. Nous avons inclus les patients avec score NIHSS $\leq$ 5 et sans occlusion artérielle. Nous avons comparé le pronostic fonctionnel des patients traités par thrombolyse intraveineuse à ceux non thrombolysés et traités par simple et double anti-agrégation plaquettaires. Le critère de jugement principal était le score de Rankin modifié (mRs) à 3 mois, l'évolution était considérée favorable pour un mRs $\leq$ 1.

**Résultats :** Au total 229 patients ont été inclus, dont 71 avaient reçus une thrombolyse intraveineuse, 117 une simple anti-agrégation plaquettaire et 41 une double anti-agrégation. Il n'y avait pas de différence significative sur le pronostic fonctionnel à 3 mois entre les différents groupes. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les transformations hémorragiques cérébrales, les hémorragies extra crâniennes, les récurrences ischémiques cérébrales, le décès, les récurrences ischémiques non cérébrales, l'évolution à la sortie et le retour à domicile.

**Discussion et conclusion :** La prise en charge précoce des IC mineurs et AIT à haut risque est indispensable compte tenu du risque de dégradation neurologique précoce et du risque de récurrence. Notre étude n'a pas permis de montrer de différence significative entre la thrombolyse intraveineuse, la simple ou la double anti-agrégation plaquettaire dans la stratégie thérapeutique en urgence. Certains éléments cliniques et radiologiques peuvent cependant orienter le clinicien. Des études randomisées sur de plus amples populations seraient nécessaires pour montrer la supériorité de l'un de ces traitements.