

# Approche thérapeutique de l'AVC du sujet âgé

Laurent Derex  
Service de Neurologie  
Unité Neurovasculaire  
Hôpital Neurologique  
Hospices Civils de Lyon



*Hospices de Lyon*

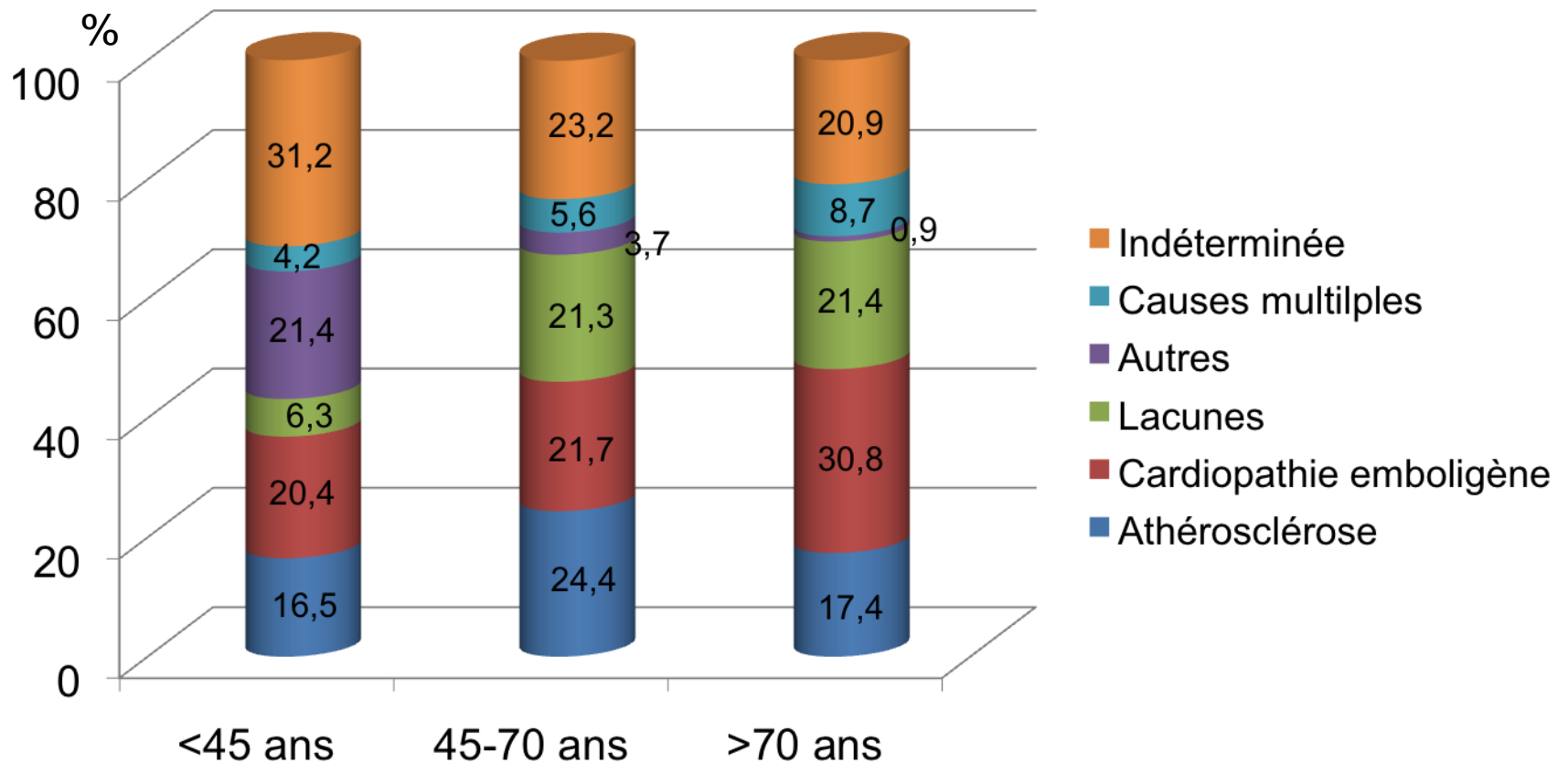
# Les enjeux

- **Environ 30% des accidents ischémiques cérébraux surviennent après 80 ans**
- **Données PMSI-MCO 2007**
  - 120 982 patients hospitalisés pour AIT ou AVC
    - Age médian : 77 ans
    - 22%: ≥85 ans
- **Pronostic plus sévère en terme de mortalité, de pronostic fonctionnel et cognitif**

# Indicateurs de gravité dans l'AVC

- **Age**
- **Dépendance antérieure**
- Diabète
- **Comorbidités, démence**
- **AC/FA**
- **Isolement social**
- Hyperglycémie > 8 mmol/L
- Hyperthermie
- Elévation de la créatinine

# Les causes d'infarctus cérébral varient selon l'âge



# Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study

Livia Candelise, Monica Gattinoni, Anna Bersano, Giuseppe Miceli, Roberto Sterzi, Alberto Morabito, on the behalf of the PROSIT Study Group

*Lancet*, 2007

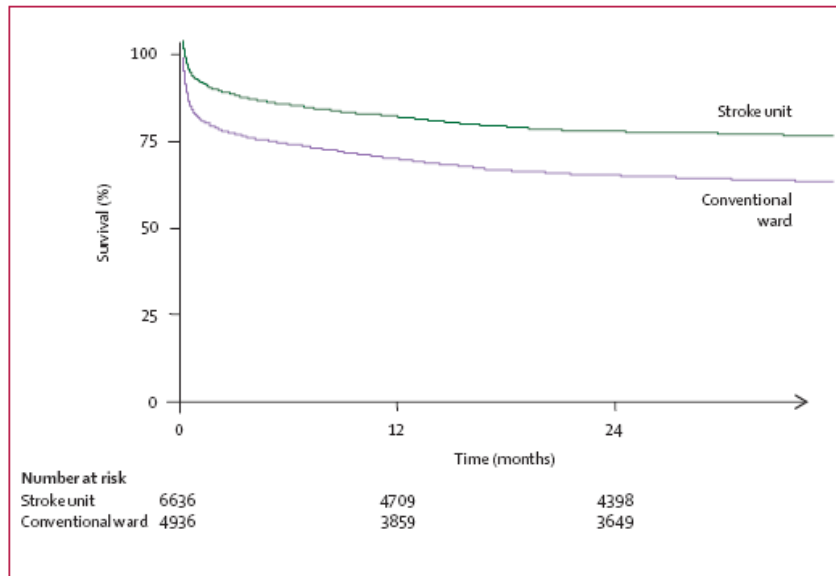


Figure 2: Survival curves for patients admitted to stroke unit or conventional ward

11 572 patients AVC hospitalisés dans les 48 heures  
260 hôpitaux italiens

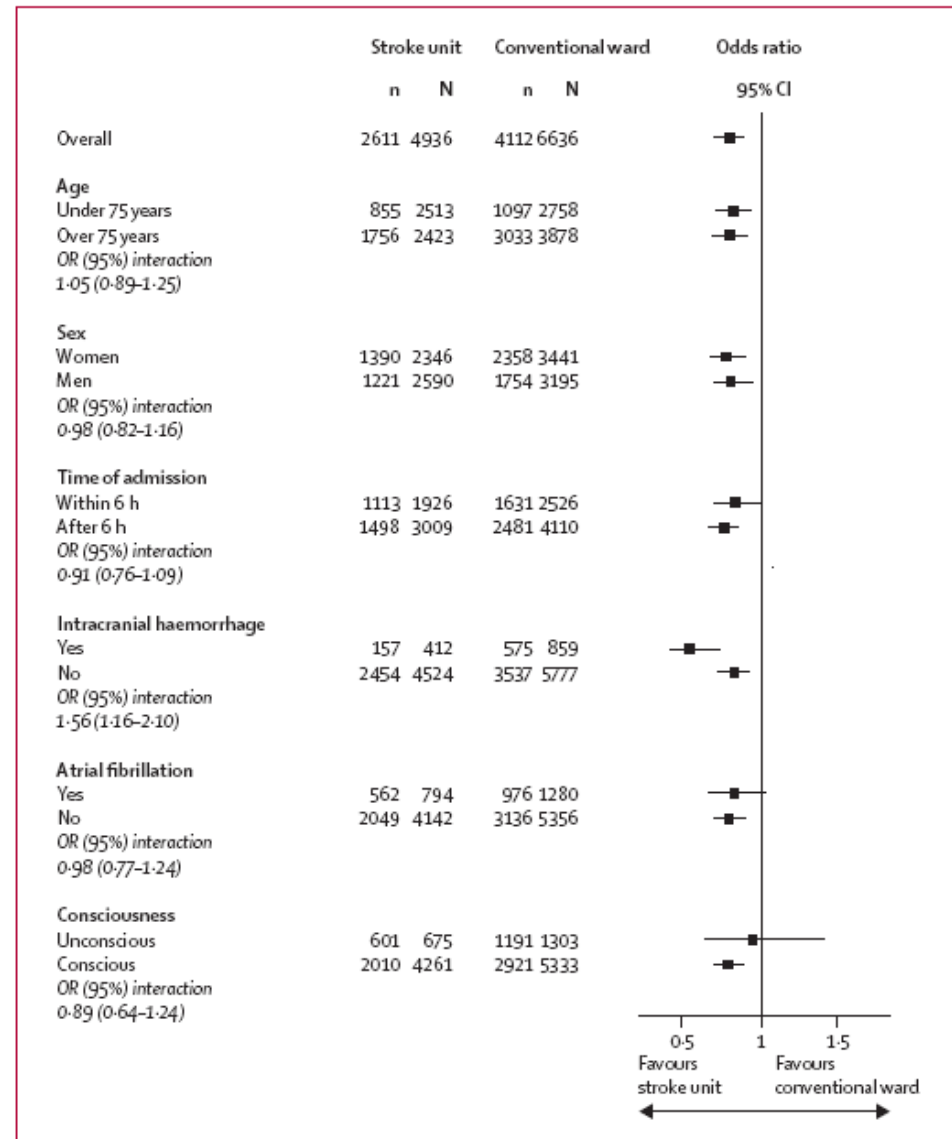


Figure 3: Effect of stroke unit care on death or disability by patient subgroups  
Data adjusted for patient characteristics and clustered at the hospital level.

# tPA dans l'infarctus cérébral du sujet âgé

- **AMM - Contre-indication**

- « L'altéplase n'est pas indiquée pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients âgés de plus de 80 ans »

- **Recommandations HAS dans le cadre de la prise en charge initiale de l'AVC (08/09)**

- La HAS considère que la thrombolyse intraveineuse « peut être envisagée après 80 ans jusqu'à trois heures » (accord professionnel, hors AMM)

**Registre thrombolyse-AVC RESUVAL (n = 1 727)**

**Age > 80 ans: 21% en 2010 vs 34% en 2014 (p=0,001)**

# La thrombolyse des infarctus cérébraux du sujet âgé

## Essais randomisés

- Etude NINDS
  - **Seulement 42 patients > 80 ans (6,7%)**
  - Bénéfice du tPA IV dans toutes les classes d'âge
  - « La sélection des patients sur des critères d'âge n'est pas justifiée selon l'analyse post hoc »
- Etudes ECASS
  - Exclusion des patients > 80 ans

# La thrombolyse des AIC du sujet âgé

## Apport du registre international SITS-ISTR

- **Comparaison contrôlée ajustée**
  - Patients traités en routine par tPA IV
  - ou ayant reçu placebo ou agent neuroprotecteur dans des essais thérapeutiques de neuroprotection
  - **3 439 patients >80 ans**
    - Age moyen: 84,6 ans
    - Sévérité clinique comparable (NIHSS = 12)
- **Pronostic fonctionnel à 3 mois (m-RS) significativement meilleur dans le groupe thrombolyse indépendamment de l'âge**

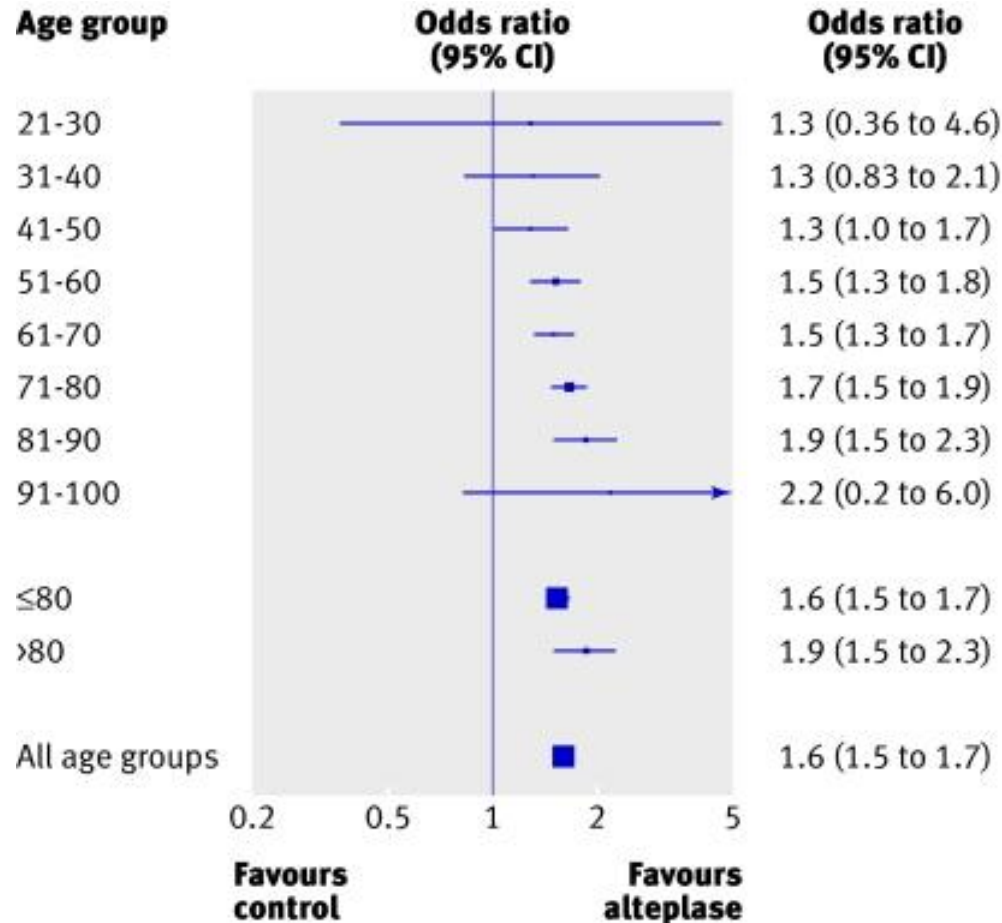


## Score de RANKIN modifié

Score	Description
0	Pas de symptômes
1	<u>Symptômes minimes</u> ; n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	<u>Handicap mineur</u> ; restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	<u>Handicap modéré</u> ; nécessité d'une aide partielle, marche possible sans aide
4	<u>Handicap modérément sévère</u> ; marche impossible sans assistance, restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	<u>Handicap sévère</u> ; grabataire, incontinent, et nécessité de soins de nursing constants
6	Décès

# ORs pour un score m-RS=0-1 à 3 mois

Ajustement pour l'âge et la sévérité clinique initiale (NIHSS)



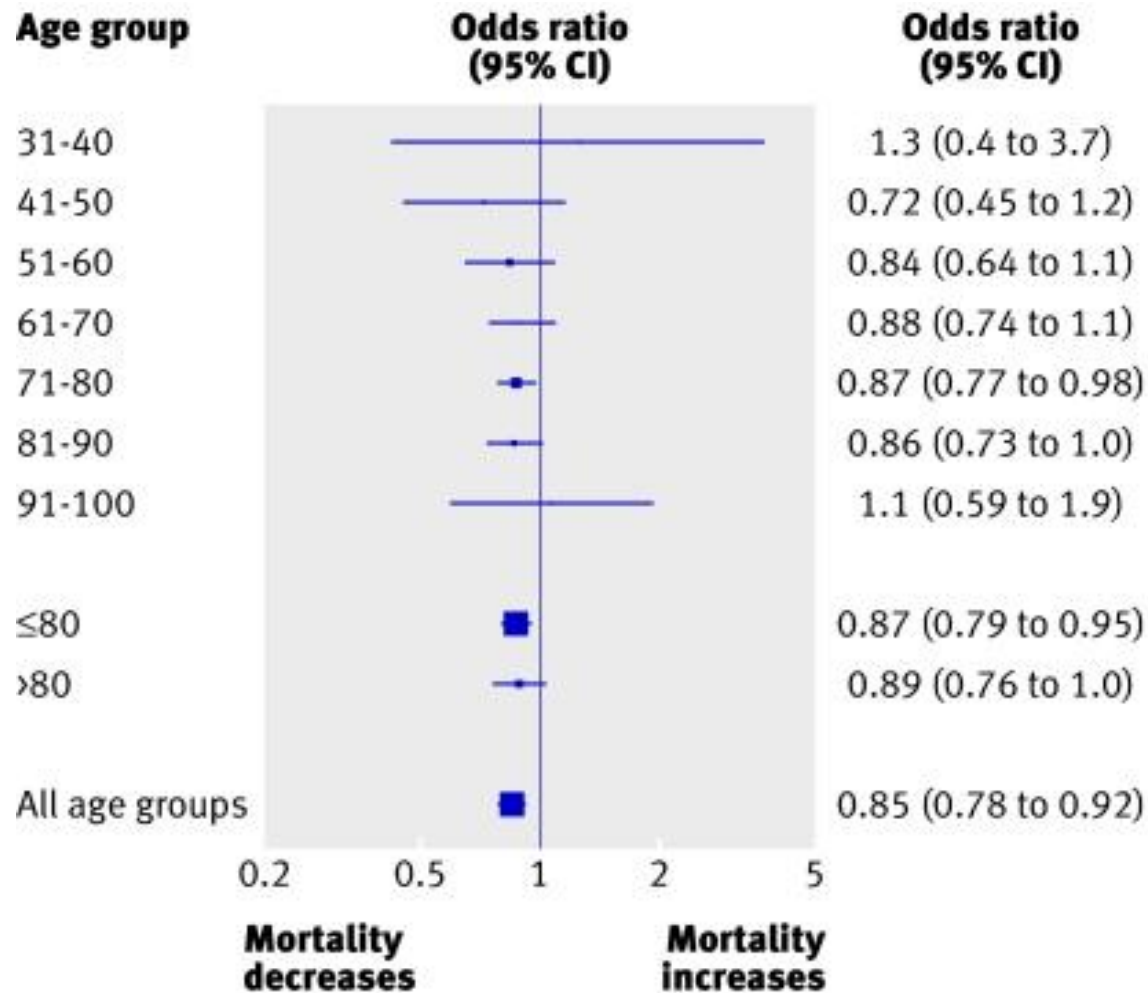
# La thrombolyse des AIC du sujet âgé

## Apport du registre international SITS-ISTR

- NST pour obtenir une évolution favorable (pas de handicap ou handicap léger, patient autonome dans les activités de la vie quotidienne)
  - 8,2 chez les patients de plus de 80 ans
  - 8,5 chez les patients  $\leq$  80 ans
- **Risque d'hémorragie intracérébrale liée au tPA similaire ou discrètement supérieur à celui observé chez les patients  $\leq$  80 ans**
  - Critères SITS-MOST: 2,5% vs 1,9% ( $P=NS$ )
  - Critères NINDS: 11% vs 8,3% (OR 1,4; 1,2 – 1,6;  $P<0,001$ )

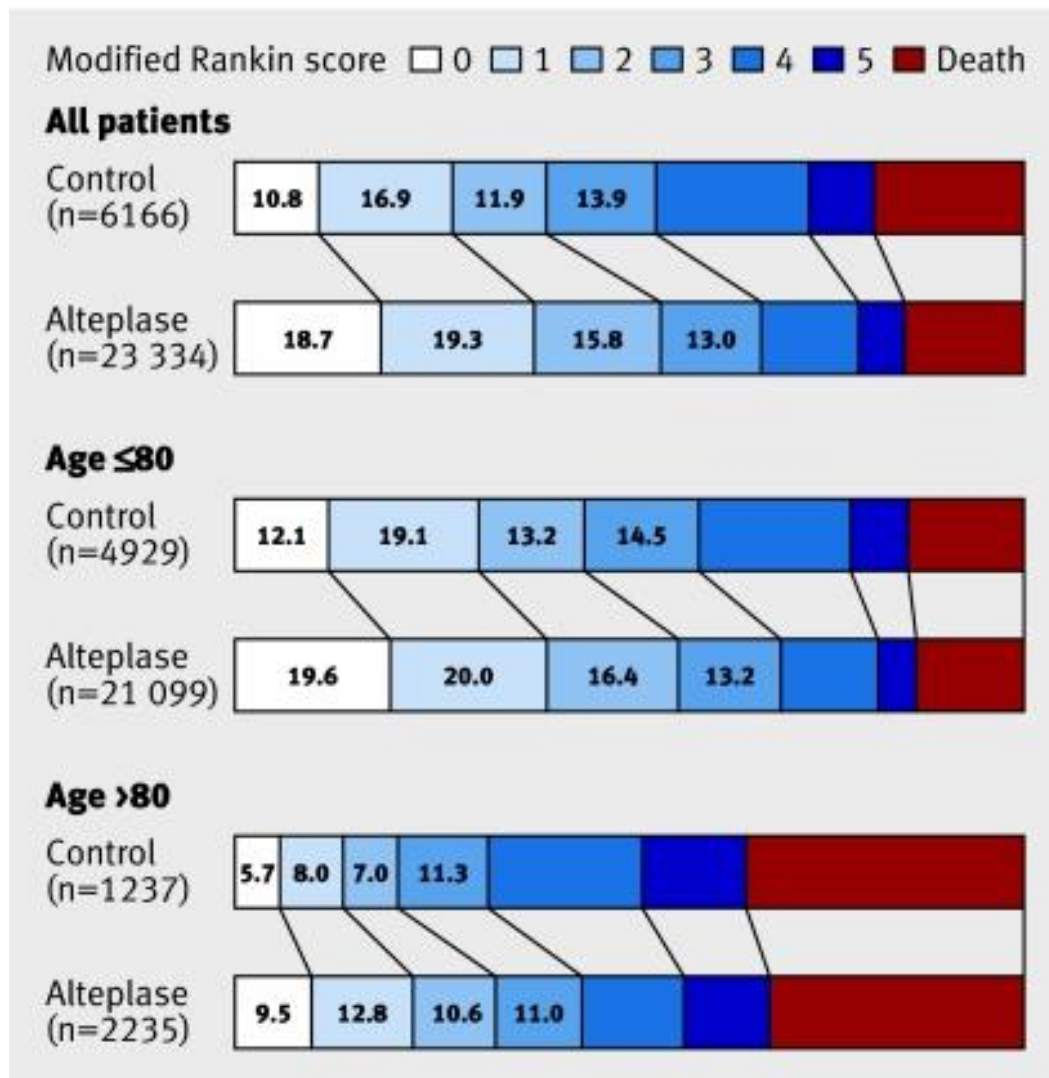
# ORs pour la mortalité à 3 mois

Ajustement pour l'âge et la sévérité clinique initiale (NIHSS)



# Thrombolyse IV après 80 ans

## Evolution clinique à 3 mois



# Thrombolyse après 80 ans

TABLEAU

Thrombolyse intraveineuse des infarctus cérébraux chez les patients âgés de plus de 80 ans

Étude	Nombre de patients > 80 ans traités par thrombolyse	Méthode de l'étude	Taux de mortalité à 3 mois	Taux d'indépendance	Taux d'hémorragie symptomatique (critères SITS-MOST)
Mishra <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2 235 (137 > 90 ans)	Registre de thrombolyse Comparaison contrôlée ajustée	32,6 % (35,3 % dans le groupe contrôle)	32,9 %* (20,7 % dans le groupe contrôle)	2,5 %
IST-3 <sup>12</sup>	817 (111 > 90 ans)	Étude multicentrique randomisée <i>versus</i> placebo	–	27,3 %** (23,5 % dans le groupe contrôle)	–

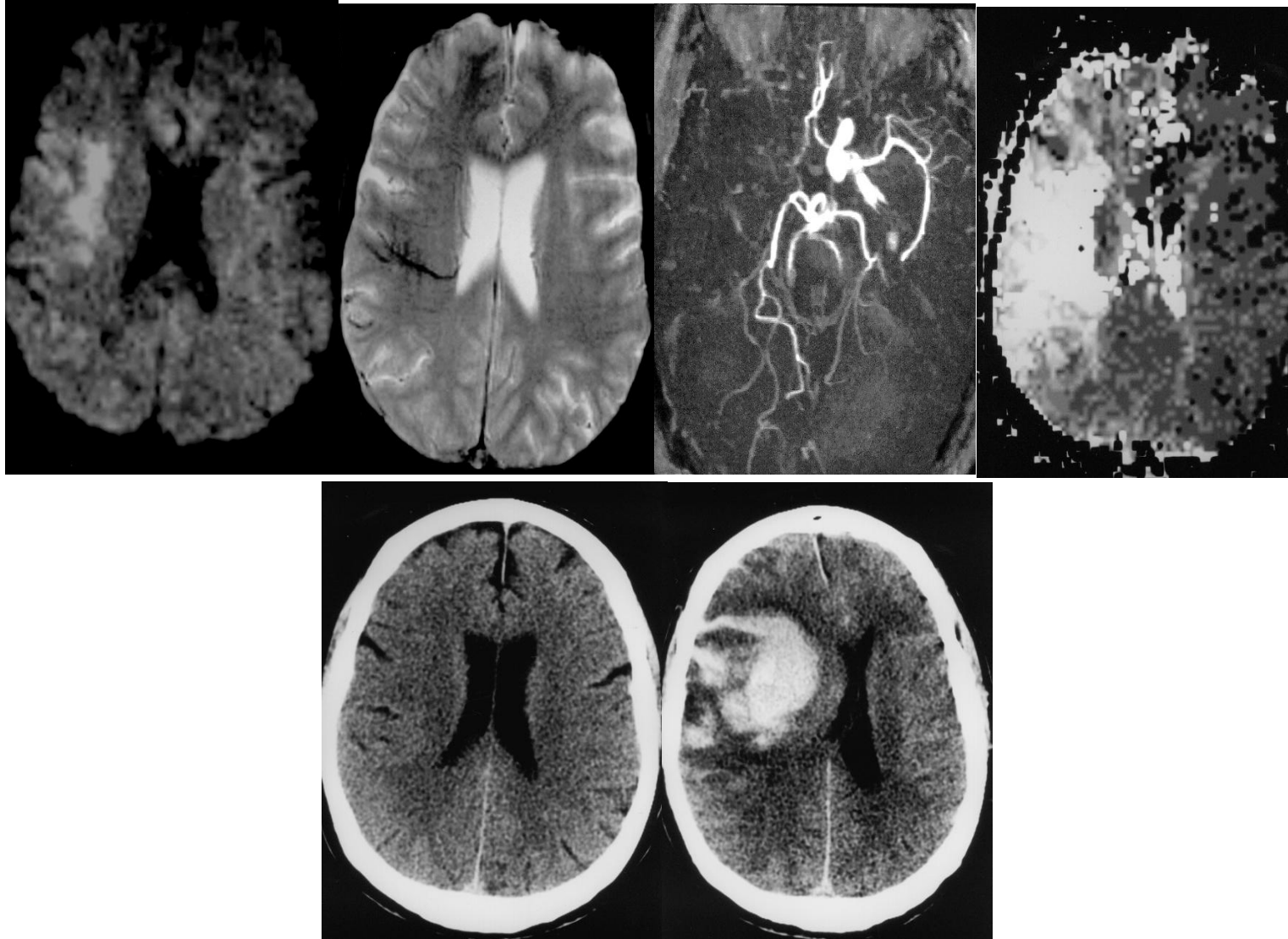
D'après les réf. 11 et 12.

Critères SITS-MOST d'hémorragie symptomatique : augmentation  $\geq 4$  points du score à l'échelle de cotation du déficit neurologique de la *National Institute of Health Stroke Scale* ou décès dans les 24 heures et présence d'un hématome parenchymateux (type PH2) à l'imagerie cérébrale de contrôle réalisée entre 22 et 36 heures.

\* Score à l'échelle de Rankin modifiée (m-RS)  $\leq 2$  (à 3 mois) ; \*\* Score à l'échelle Oxford Handicap (OHS)  $\leq 2$  (à 6 mois)

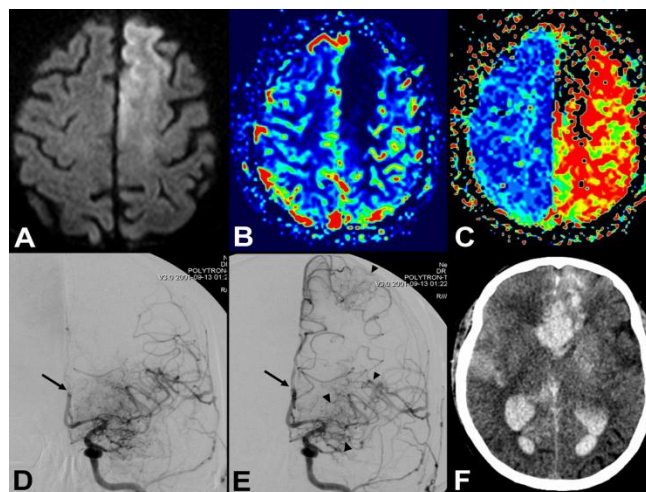
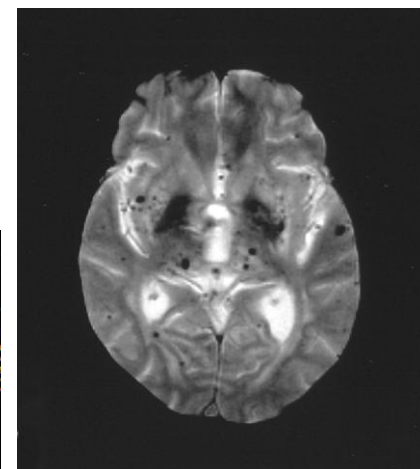
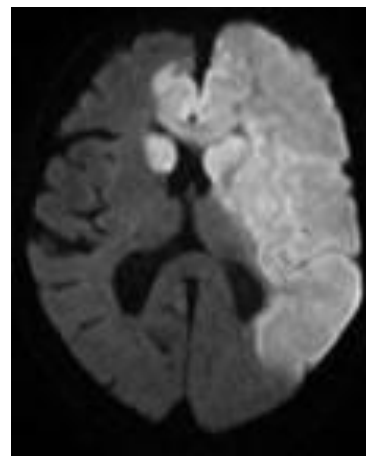
Analyse ordinale IST-3: amélioration du score de handicap à 6 mois, même chez les patients âgés

# La question du risque d'hématome cérébral après thrombolyse chez le sujet âgé



# Les facteurs de risque IRM d'hémorragie cérébrale liée au tPA

- IRM de diffusion
  - Abaissement de l'ADC <  $400 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$
  - Volume lésion ischémique  $\geq 100 \text{ ml}$
- IRM de perfusion
  - Effondrement du CBV
- Leucoaraïose
- T2\* : présence de nombreux "microbleeds" ?



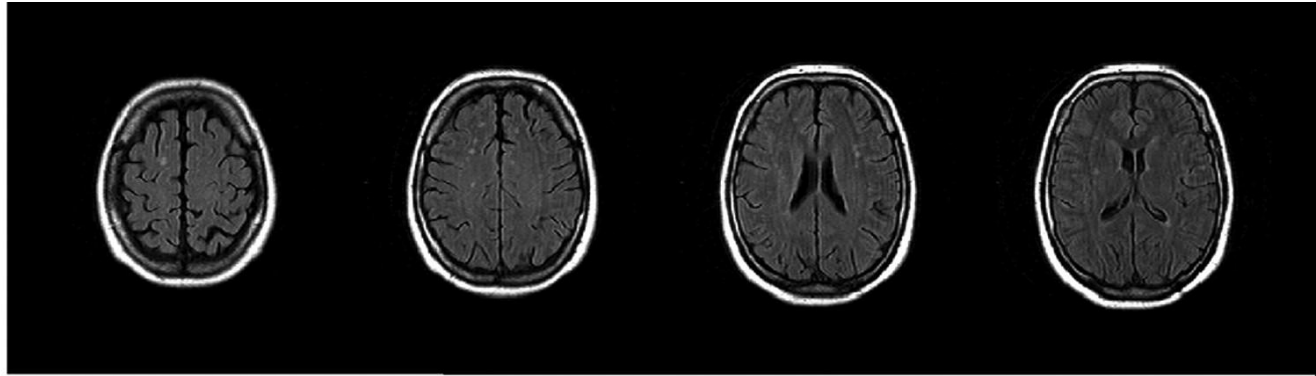


# Leucoaraiose et risque d'HIC après thrombolyse

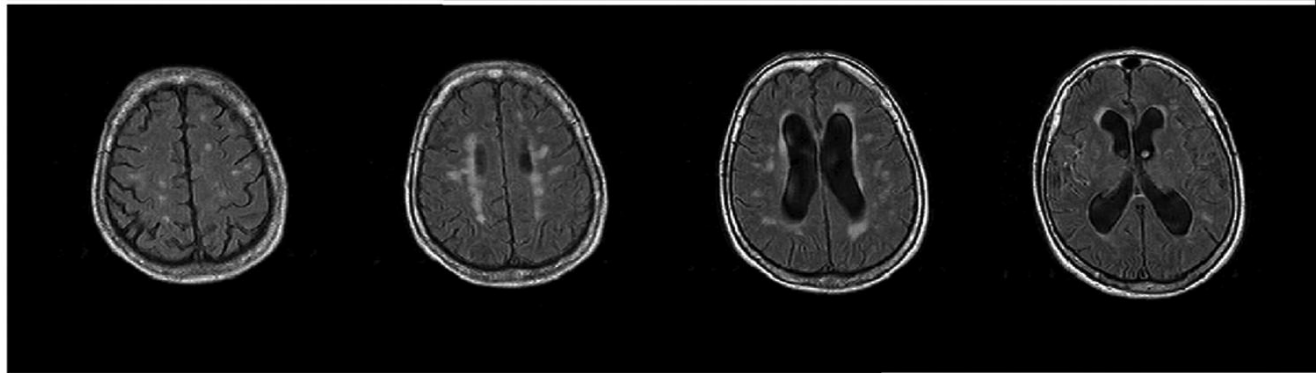
- Analyse multicentrique rétrospective
  - 449 patients traités par thrombolyse pour un infarctus du territoire carotidien
- **Leucoaraiose modérée à sévère (grade 2-3)**
  - Reflet de lésions ischémiques chroniques de la microcirculation cérébrale
- **Facteur de risque indépendant d'HIC symptomatique**
  - OR = 2,9; *P* = 0.03

# Leucoaraiose et risque d'HIC post-tPA

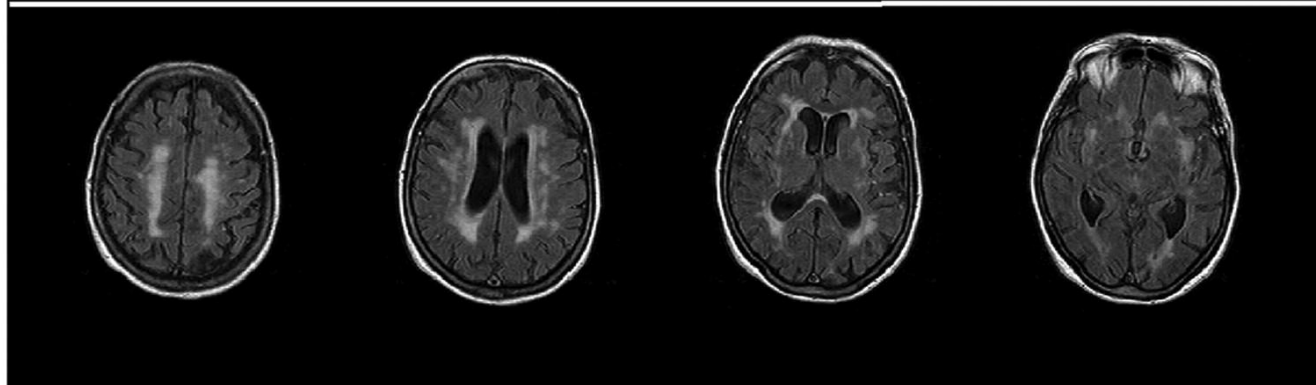
Grade 0/1



Grade 2



Grade 3



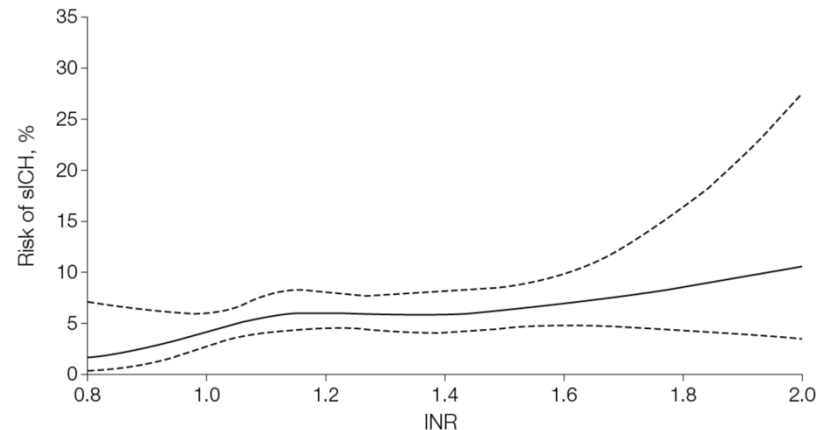
**HICs = 10,5%**

# AVK et thrombolyse

- **Recommandations AHA/ASA**
  - « La thrombolyse IV dans les 3 heures est possible chez les patients sous AVK si l'INR à l'admission est  $\leq 1,7$  »
- **Essais NINDS et ECASS III: patients sous AVK exclus quel que soit l'INR**
- **Quel est le risque d'hémorragie cérébrale symptomatique en cas de traitement AVK avec INR infra-thérapeutique?**

# AVK et thrombolyse cérébrale

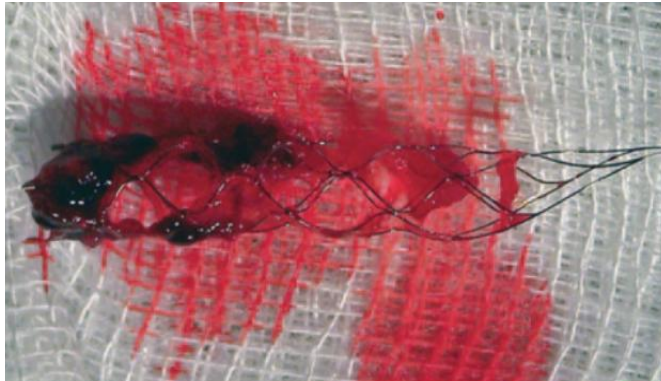
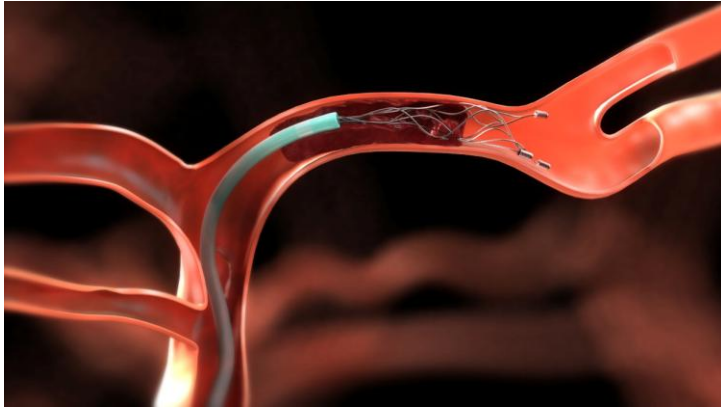
- **AHA Get With The Guidelines-Stroke Registry**
  - Etude observationnelle rétrospective (2009-2011)
  - 23 437 AIC traités / tPA IV
  - 1 802 (7,7%) avec INR  $\leq$  1,7
  - INR médian = 1,2 (IQR = 1,07-1,40)
  - **Pas d'augmentation du risque d'HICs ou de la mortalité après ajustement pour les variables cliniques (âge, NIHSS, PAs, glycémie)**



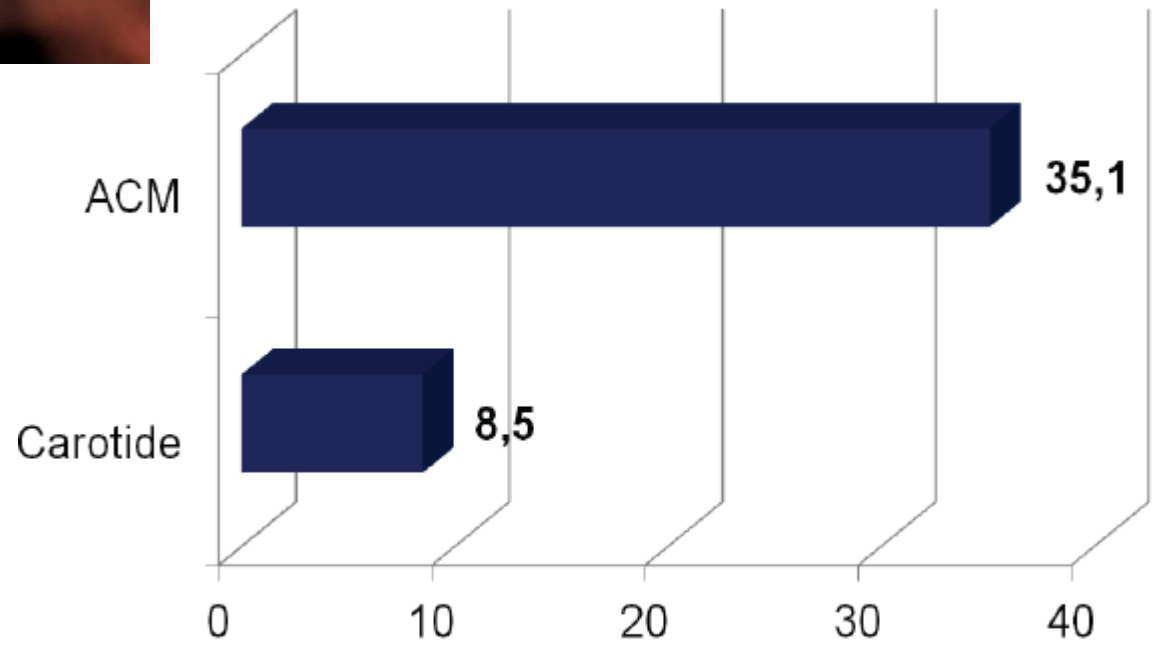
Xian et al., *JAMA* 2012

≈ 50% des patients sous AVK avec INR  $\leq$  1,7 non traités par tPA IV

# Thrombectomie



Recanalisation en %



This article was published on December 17, 2014, at NEJM.org.

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke

O.A. Berkhemer, P.S.S. Fransen, D. Beumer, L.A. van den Berg, H.F. Lingsma, A.J. Yoo, W.J. Schonewille, J.A. Vos, P.J. Nederkoorn, M.J.H. Wermer, M.A.A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J.A. van Oostayen, G.J. Lycklama à Nijeholt, J. Boiten, P.A. Brouwer, B.J. Emmer, S.F. de Bruijn, L.C. van Dijk, L.J. Kappelle, R.H. Lo, E.J. van Dijk, J. de Vries, P.L.M. de Kort, W.J.J. van Rooij, J.S.P. van den Berg, B.A.A.M. van Hasselt, L.A.M. Aerden, R.J. Dallinga, M.C. Visser, J.C.J. Bot, P.C. Vroomen, O. Eshghi, T.H.C.M.L. Schreuder, R.J.J. Heijboer, K. Keizer, A.V. Tielbeek, H.M. den Hertog, D.G. Gerrits, R.M. van den Berg-Vos, G.B. Karas, E.W. Steyerberg, H.Z. Flach, H.A. Marquering, M.E.S. Sprengers, S.F.M. Jenniskens, L.F.M. Beenen, R. van den Berg, P.J. Koudstaal, W.H. van Zwam, Y.B.W.E.M. Roos, A. van der Lugt, R.J. van Oostenbrugge, C.B.L.M. Majoie, and D.W.J. Dippel, for the MR CLEAN Investigators\*

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke

M. Goyal, A.M. Demchuk, B.K. Menon, M. Eesa, J.L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T.G. Jovin, R.A. Willinsky, B.L. Sapkota, D. Dowlatshahi, D.F. Frei, N.R. Kamal, W.J. Montanera, A.Y. Poppe, K.J. Ryckborst, F.L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O.Y. Bang, B.W. Baxter, P.A. Burns, H. Choe, J.-H. Heo, C.A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J.L. Mandzia, J. Shankar, S.-I. Sohn, R.H. Swartz, P.A. Barber, S.B. Coutts, E.E. Smith, W.F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A.P. Mitha, J.H. Wong, M.W. Lowerison, T.T. Sajobi, and M.D. Hill for the ESCAPE Trial Investigators\*

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection

B.C.V. Campbell, P.J. Mitchell, T.J. Kleinig, H.M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R.J. Dowling, M.W. Parsons, T.J. Oxley, T.Y. Wu, M. Brooks, M.A. Simpson, F. Miteff, C.R. Levi, M. Krause, T.J. Harrington, K.C. Faulder, B.S. Steinfors, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P.A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T.G. Phan, W. Chong, R.V. Chandra, C.F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P.M. Desmond, G.A. Donnan, and S.M. Davis, for the EXTEND-IA Investigators\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke

T.G. Jovin, A. Chamorro, E. Cobo, M.A. de Miquel, C.A. Molina, A. Rovira, L. San Román, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribó, M. Millán, X. Urra, P. Cardona, E. López-Cancio, A. Tomasello, C. Castaño, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernández-Pérez, M. Goyal, A.M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofré, and A. Dávalos, for the REVASCAT Trial Investigators\*

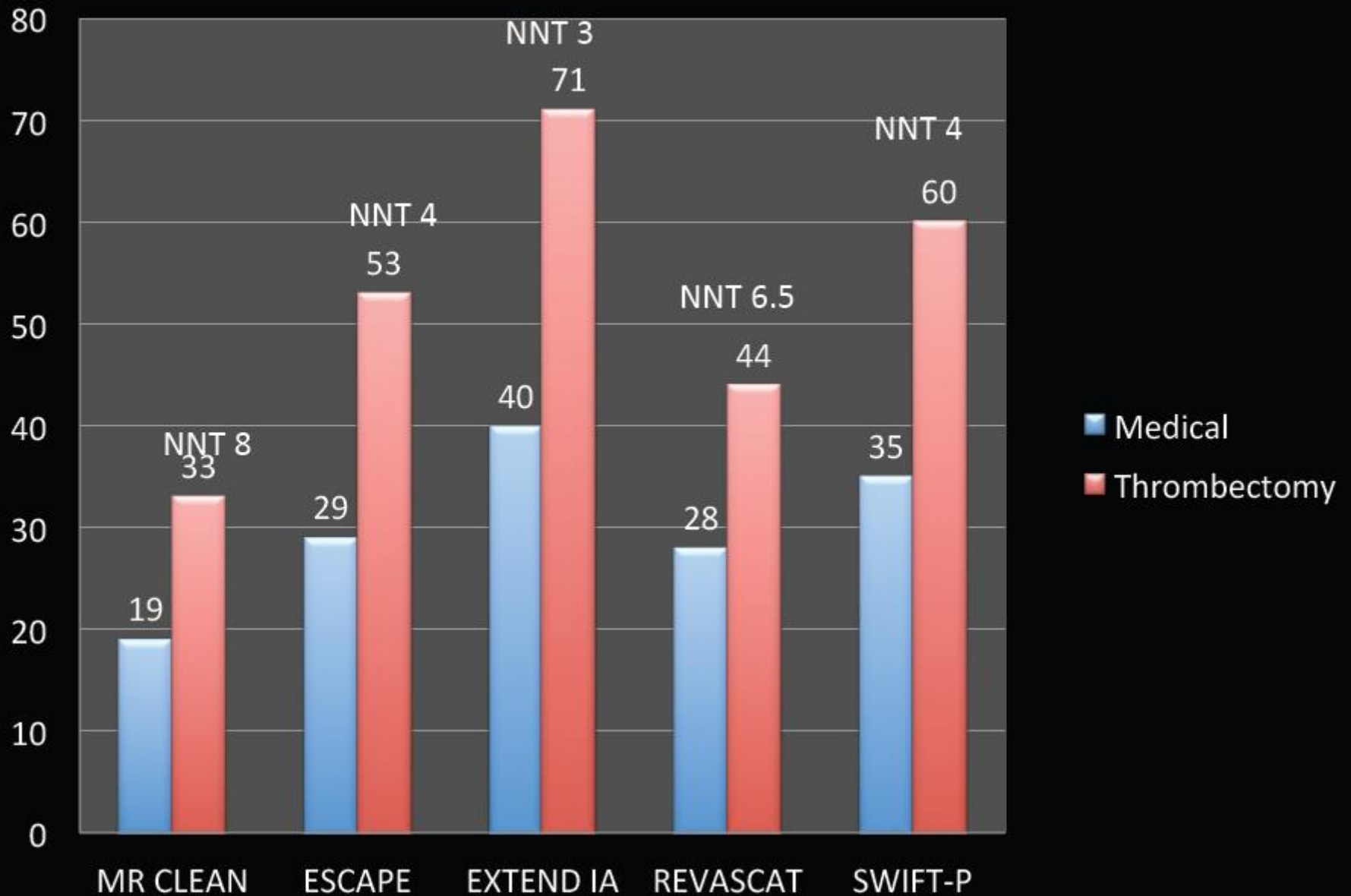
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke

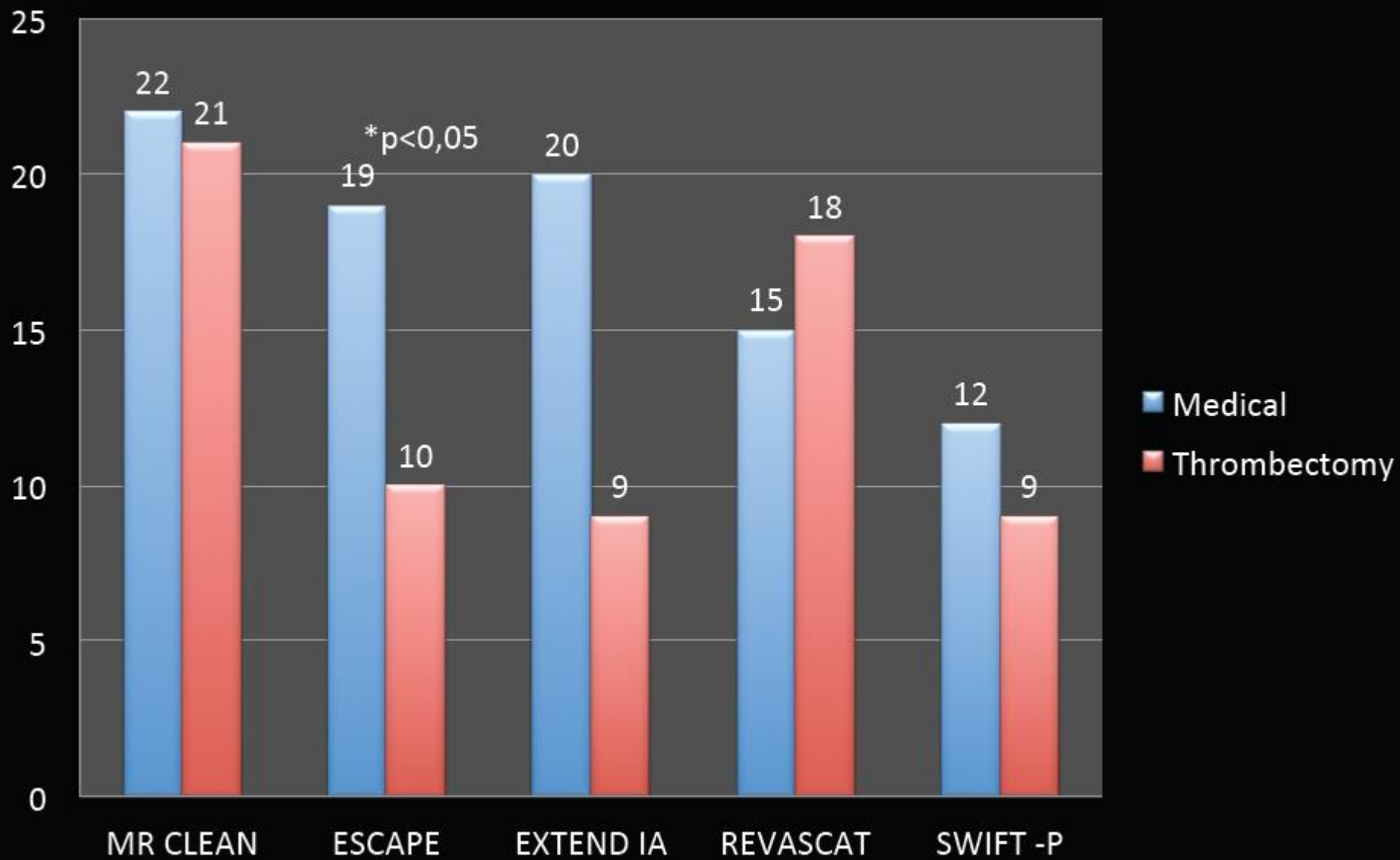
Jeffrey L. Saver, M.D., Mayank Goyal, M.D., Alain Bonafe, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Elad I. Levy, M.D., Vitor M. Pereira, M.D., Gregory W. Albers, M.D., Christophe Cognard, M.D., David J. Cohen, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Olav Jansen, M.D., Ph.D., Tudor G. Jovin, M.D., Heinrich P. Mattie, M.D., Raul G. Nogueira, M.D., Adnan H. Siddiqui, M.D., Ph.D., Dileep R. Yavagal, M.D., Blaise W. Baxter, M.D., Thomas G. Devlin, M.D., Ph.D., Demetrius K. Lopes, M.D., Vivek K. Reddy, M.D., Richard du Mesnil de Rochemont, M.D., Oliver C. Singer, M.D., and Reza Jahan, M.D., for the SWIFT PRIME Investigators\*

# % Évolution favorable (mRS 0-2) à 3 mois

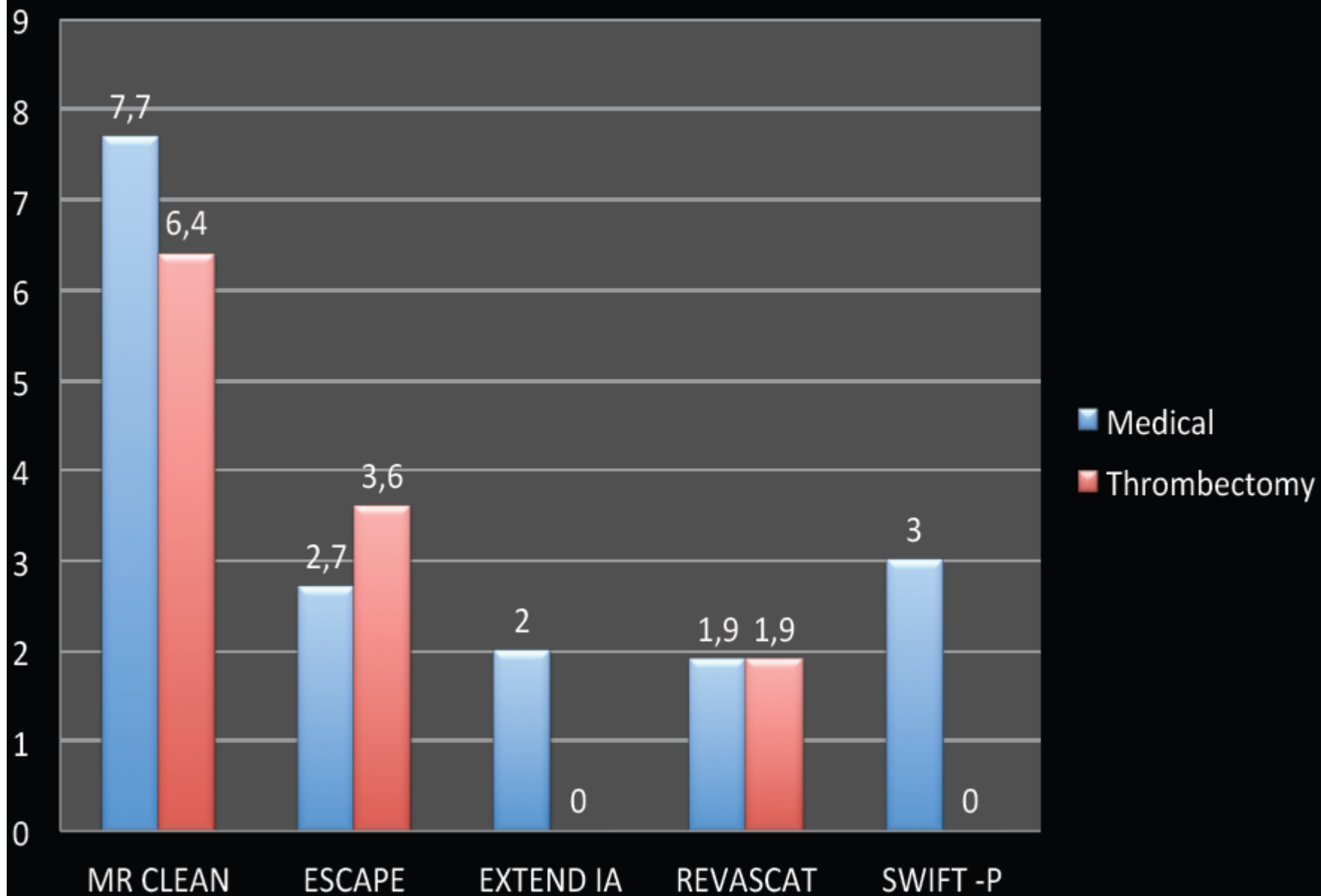




## % Mortalité à 3 mois



# % Hémorragies



	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND IA	REVASCAT	SWIFT-PRIME
N (thrombect/ controle)	233/267	165/150	35/35	103/103	98/98
NIHSS incl	>2	>5	-	>6	8-29
NIHSS (thrombect/ controle)	17/18	16/17	17/13	17/17	17/17
Imagerie	CT/CTA/MR/MRA	CT/CTA	CT/MR/CTP/ CTA	CT/MR/MRA/ CTA	CT/MR DWI/ PWI/MRA/CTA
Iv tPA%, Délai min	87% 87/85	73% 125/110	100% 127/145	79% 117/105	100% 110/117
Fenêtre Therap.	6h	12h	8h	8h	6h
Temps de Reperfusion (min)	332	241	248	355	252*
stent trievers (%)	81%	86%	100%	100%	100%
TICI 2b-3 (%)	59%	72%	86%	66%	88%

# New consensus statement

**Mechanical thrombectomy, in addition to IV thrombolysis within 4.5 hours ... is recommended to treat acute stroke patients with large artery occlusions in the anterior circulation up to 6 hours ... (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).**

**Mechanical thrombectomy should not prevent the initiation of IV thrombolysis ...and IV thrombolysis should not delay mechanical thrombectomy (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).**

**Mechanical thrombectomy should be performed as soon as possible (Grade A, Level 1a, KSU Grade A).**

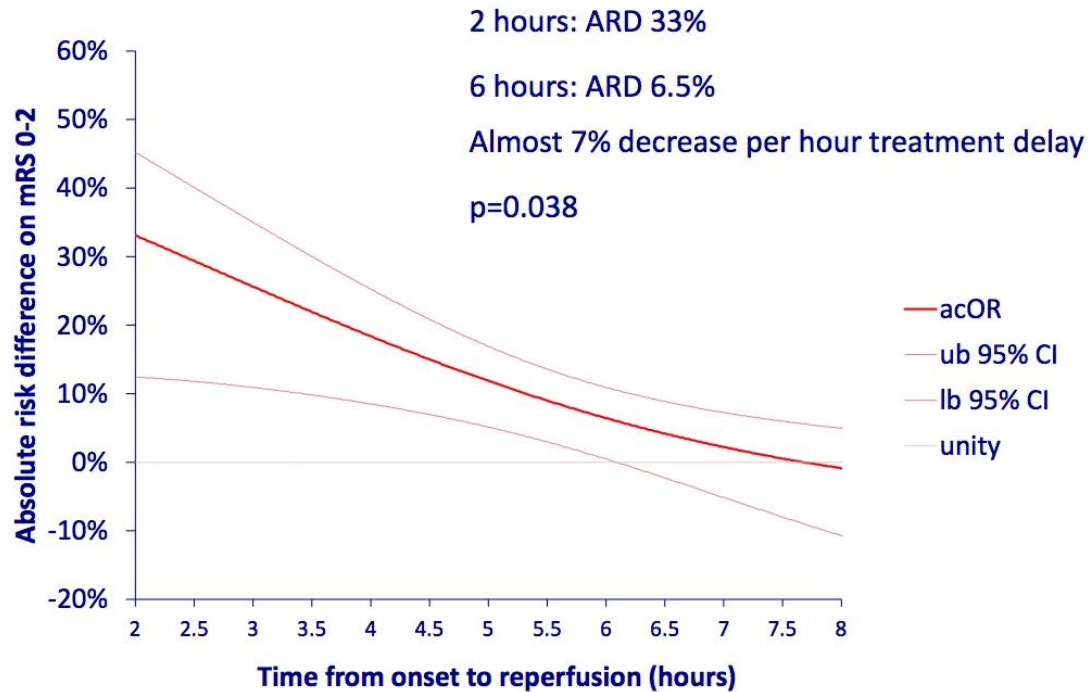
**If IV thrombolysis is contraindicated mechanical thrombectomy is recommended as first-line treatment in large vessel occlusions (Grade A, Level 1a, KSU Grade A)**

**Mechanical thrombectomy should be performed by a trained and experienced neurointerventionalist who meets national and/or international requirements (Grade B, Level 2b, KSU Grade B)**



# Etude MR CLEAN

## Absolute difference in chances of good outcome between treated and not treated, by TOR

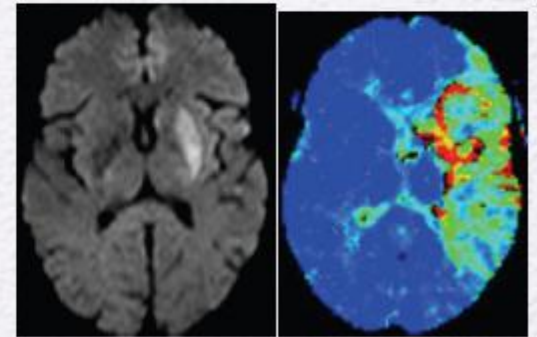


# Patients âgés...

- MR CLEAN: 16% > 80 ans, effet positif (OR 3.24, 95% CI 1.21-8.62)
- Limite d'âge pour Swift SWIFT-PRIME et pour REVASCAT (80 ans)
- Mortalité double au delà de 80 ans Villwock MR et al. *BMJ open*. 2014
- SPAN-100 index (âge+NIHSS score, mauvais si  $\geq 100$ ) Amekhalfi MA et al. *AJNR*. 2014

# Critères de sélection en imagerie..

- MR CLEAN:
  - pas d'estimation de pénombre
- EXTEND-IA et SWIFT-PRIME:
  - estimation de la pénombre et du cœur ischémique
- ESCAPE:
  - ASPECTS >5 + circulation collatérale (50% territoire ACM)
- REVASCAT:
  - ASPECTS >6 (TDM), >5 (IRM)
- ASPECTS en TDM/IRM? 0-4?



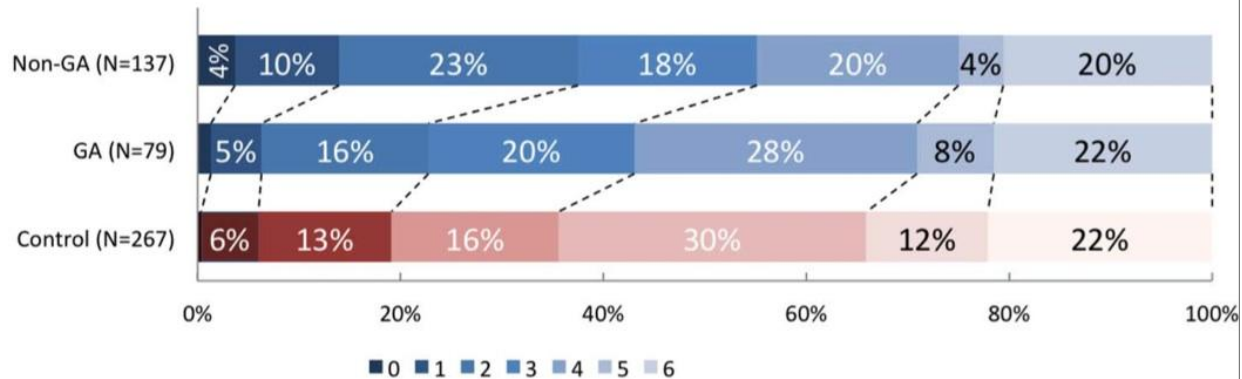
# Etude MR CLEAN

## Effect on GA/Non-GA on the Primary outcome

Common adjusted odds ratio Non-GA vs Control = 2.13 (95%CI 1.46 – 3.11)

Common adjusted odds ratio GA vs Control = 1.09 (95%CI 0.69 – 1.71)

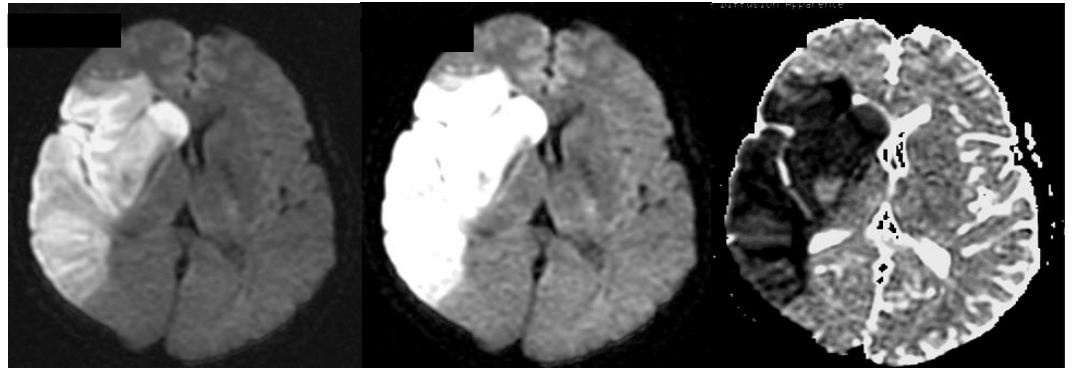
***P = 0.013***





# Prédicteurs de l'évolution vers un infarctus sylvien « malin »

- Volume d'infarctus en IRM de diffusion  $> 145 \text{ cm}^3$
- Score NIHSS  $> 20$  (15 pour l'éligibilité dans les essais cliniques)
- Baisse de la vigilance à un score de 1 à l'item 1a du score NIHSS
- Infarctus total du territoire de l'artère sylvienne



# Infarctus sylvien « malin »

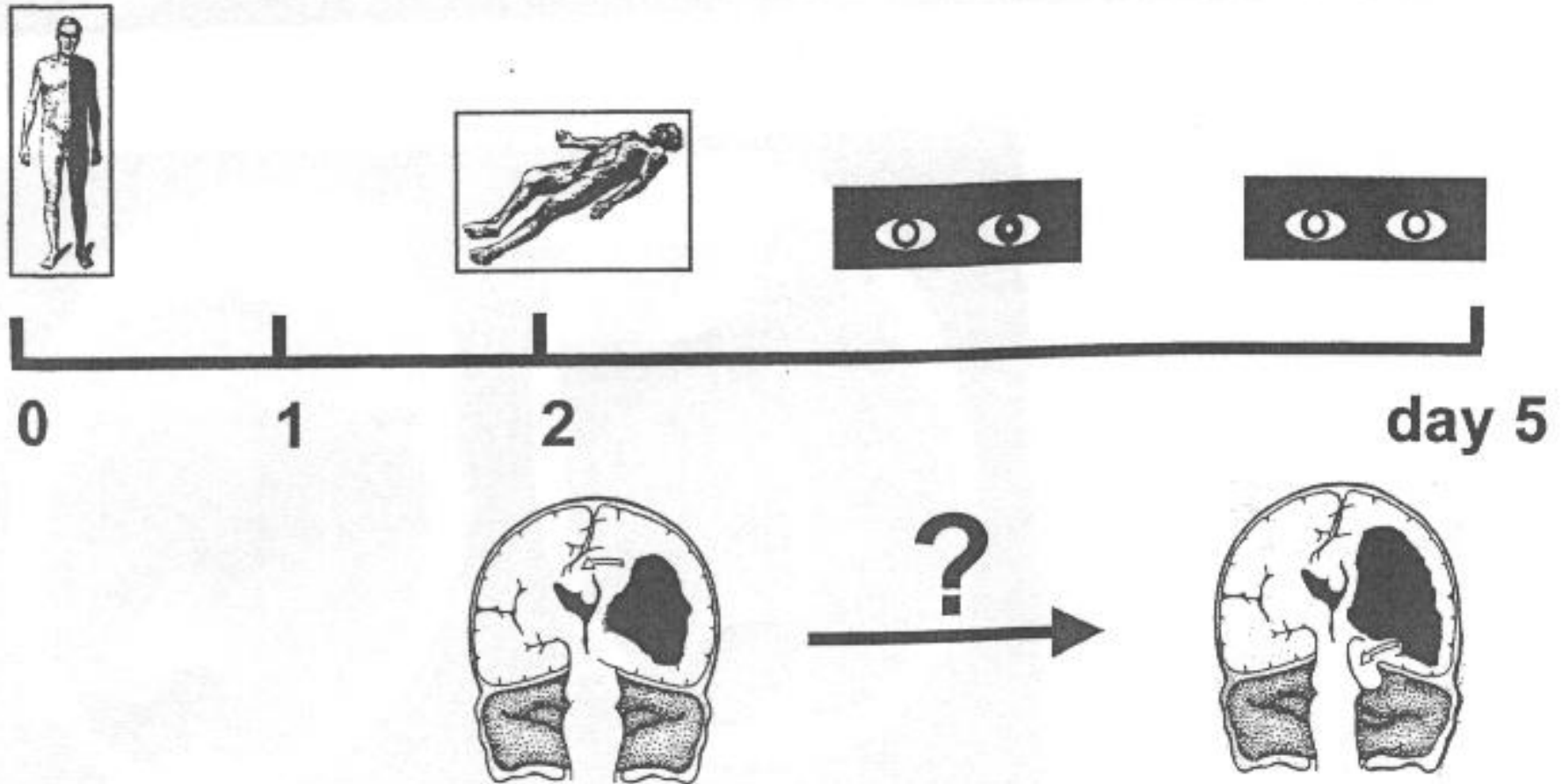
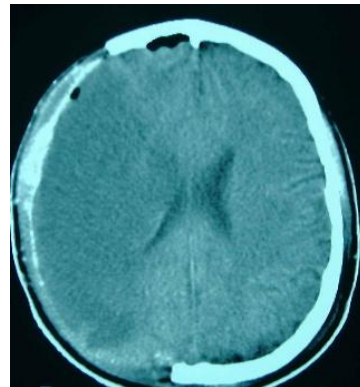
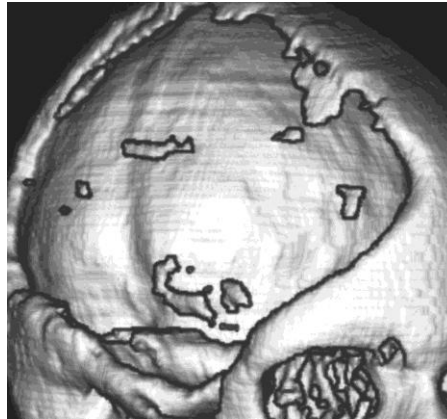


Figure 1. Time course of malignant MCA infarction.

1-10% des infarctus sus-tentoriels  
Entre le 2ème et le 5ème jour  
Mortalité ≈ 80%

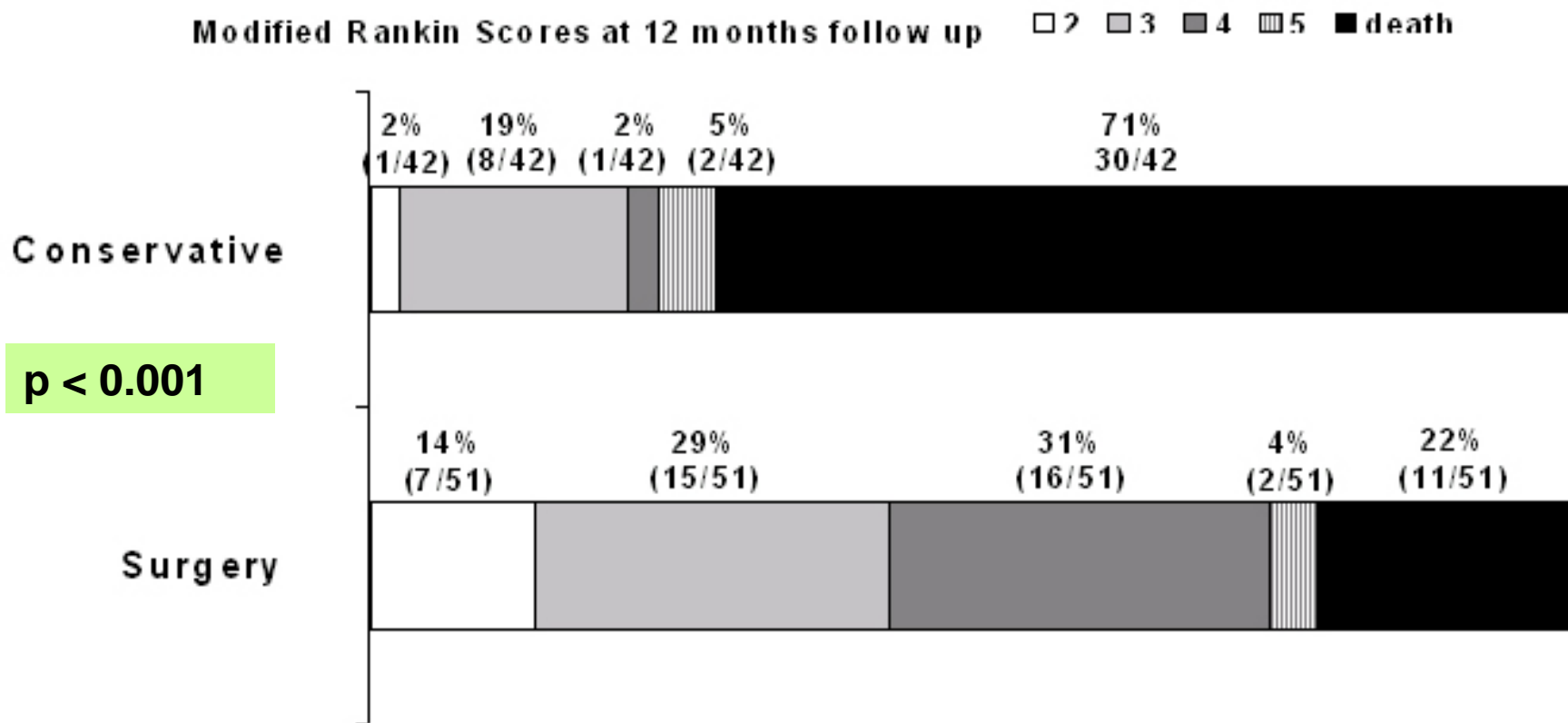
# Hémicraniectomie décompressive

- **Diamètre du volet  $\geq 12$  cm**
  - Incluant toujours l'os frontal, temporal et pariétal
- Ouverture de la dure-mère
- Patch dure-mérien
- Pas de résection du tissu cérébral infarcté
- Repose du volet après au moins 6 semaines



# Résultats

## Distribution des scores de Rankin à 1 an

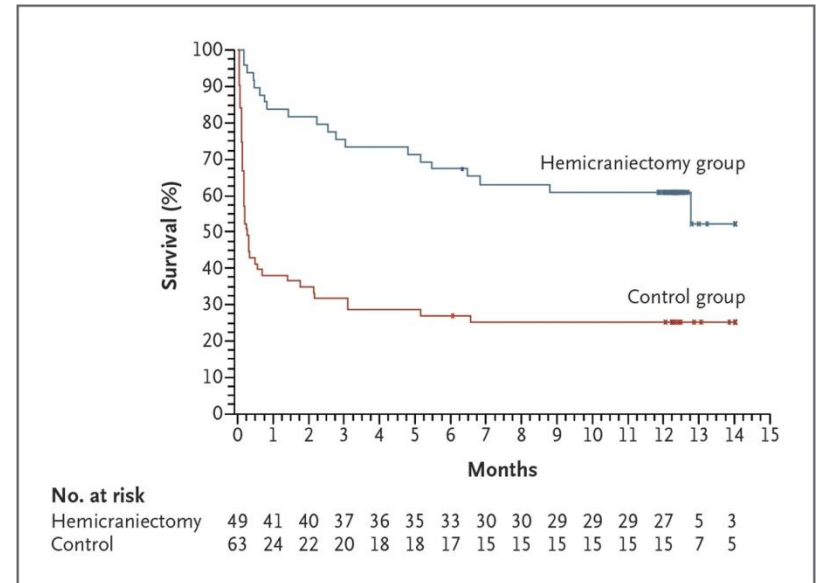


# Hémicraniectomie décompressive après 60 ans

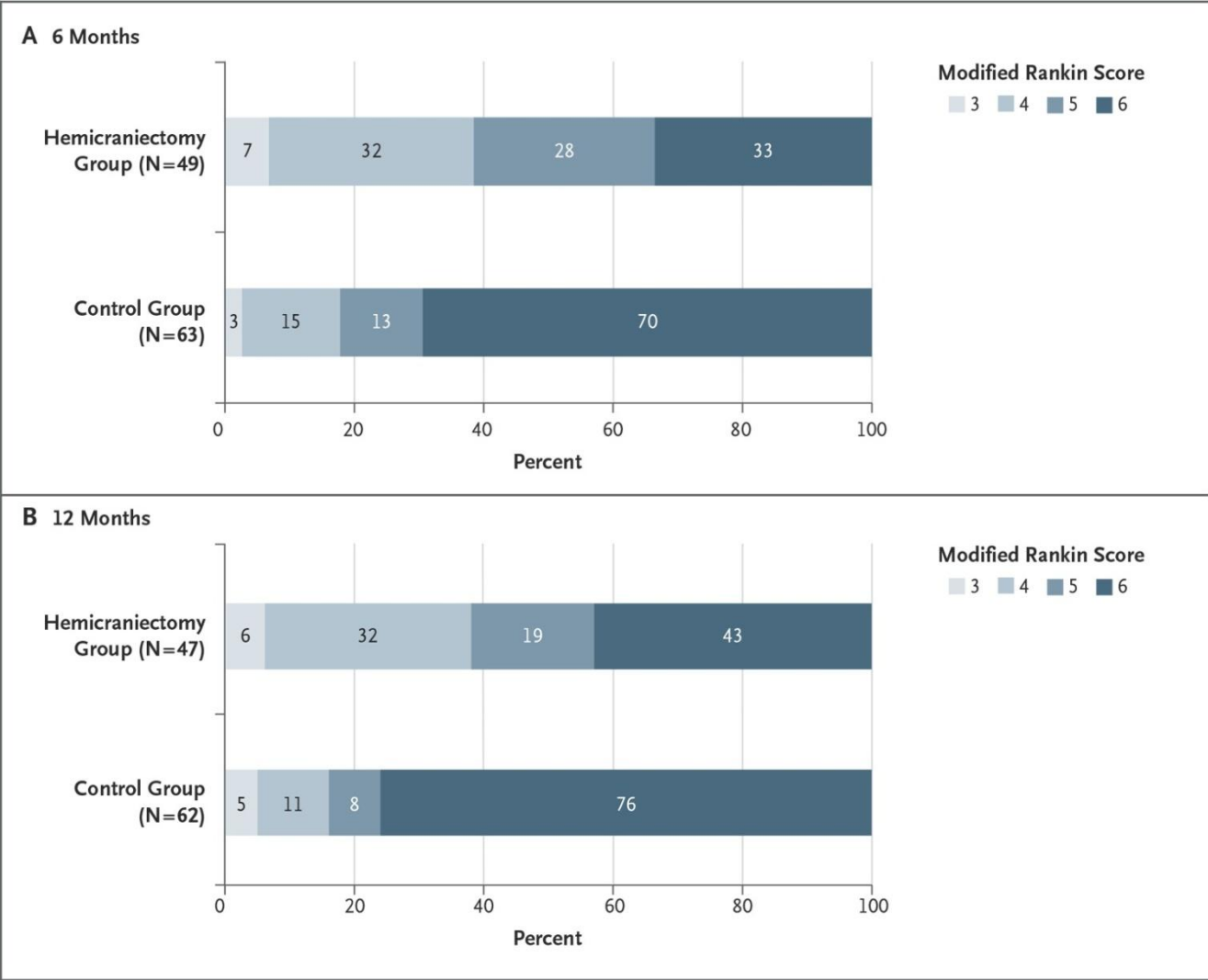
- Etude prospective (2009-2013), multicentrique randomisée chirurgie versus traitement médical
- 112 patients âgés de plus de 60 ans victimes d'un infarctus sylvien malin
- Randomisation dans les 48 heures suivant l'installation des symptômes

# Hémicraniectomie décompressive après 60 ans

- Critères d'inclusion
  - Score NIHSS > 14 (hémisphère droit)
  - Score NIHSS > 19 (hémisphère gauche)
  - Infarctus  $\geq 2/3$  du territoire sylvien
  - GCS score  $\geq 6$
  - Absence de handicap pré-existant
- Recrutement arrêté par le DSMB après analyse de 82 patients
- Population
  - Age médian = 70 ans
  - NIHSS médian = 20
  - Délai médian avant hémicraniectomie = 28 heures



# Hémicraniectomie décompressive après 60 ans



1/3 des survivants: dépendance complète (BI)

# Sténose carotidienne symptomatique du sujet âgé

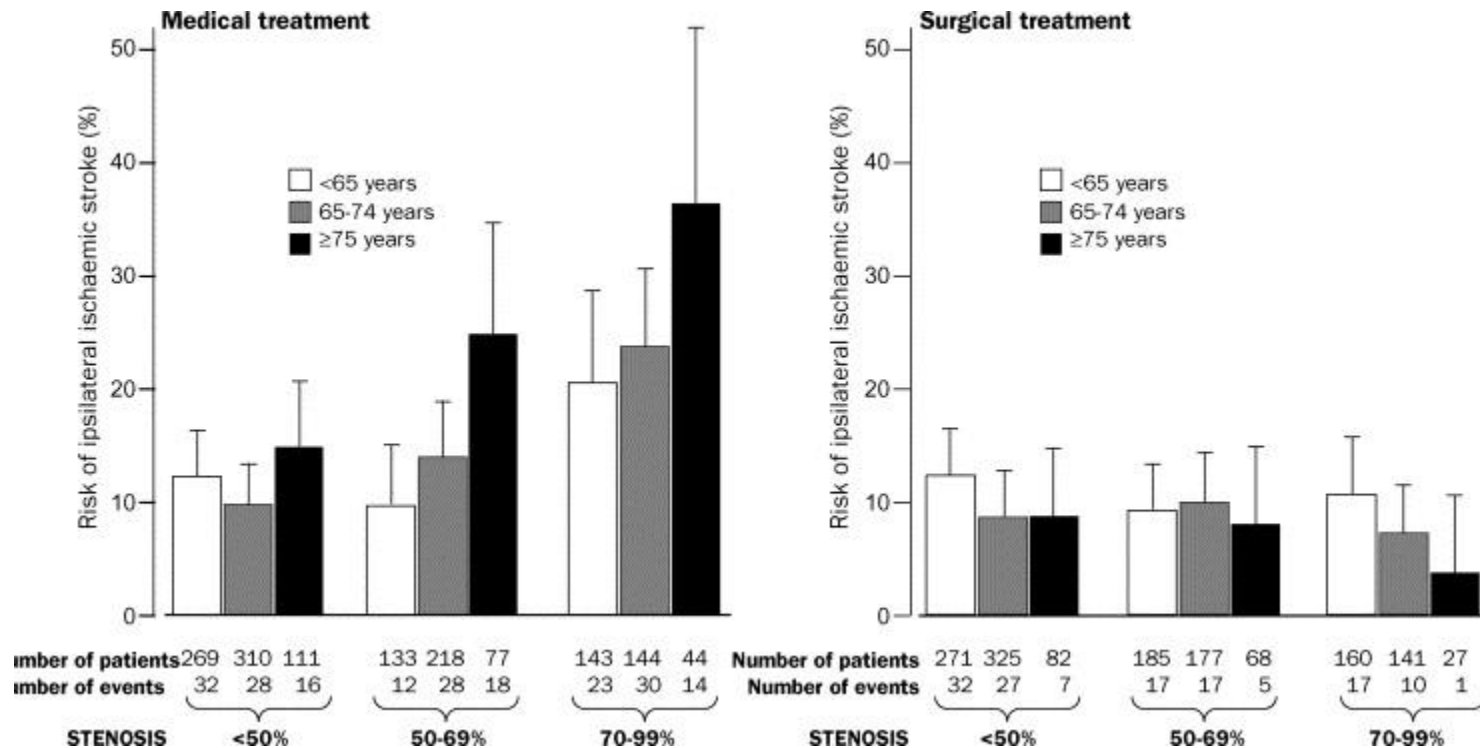
## Quel est le bénéfice?

- 409 patients  $\geq 75$  ans inclus dans l'étude NASCET
  - 346 entre 75 et 79 ans
  - 54 entre 80 et 84 ans
  - 9 entre 85 et 89 ans
- Bénéfice particulièrement net de l'endartérectomie dans cette population
  - NST pour prévenir un AVC ipsilatéral à la sténose dans les deux ans
    - 6 en cas de sténose 50-69%
    - 3 en cas de sténose 70-99%
- Risque d'AVC ou de décès péri-opératoire: 5,2%



# Etude NASCET

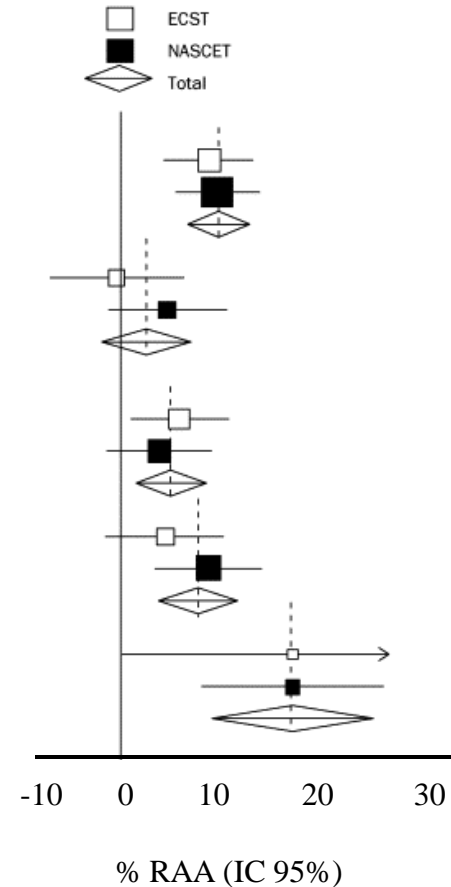
## Sténose carotidienne symptomatique ≥ 75 ans



**Risque d'AVC ischémique à 2 ans**

# Influence de l'âge et du sexe sur la réduction du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans et d'AVC ou de décès dans les 30 jours

Subgroup	Events / Patients		ARR (%)	95% CI	
	Surgical	Medical			
<b>Sex</b>					
	Men	47/504	60/333	9.8	4.9-14.8
		65/509	124/540	10.7	5.9-15.5
	112/1013	184/873	11.0	7.6-14.4	
Women					
		32/211	22/152	-0.4	-7.9-7.1
		31/250	38/219	5.2	-1.5-11.9
	63/461	60/371	2.8	-2.2-7.8	
<b>Age (years)</b>					
	<65				
			40/385	45/274	6.6
		46/346	48/276	4.3	-1.6-10.1
	86/731	93/550	5.6	1.6-9.6	
65-74					
		33/283	28/180	4.8	-1.8-11.5
		41/318	81/362	9.7	3.8-15.7
	74/601	109/542	8.6	4.2-13.0	
≥75 years					
		6/47	9/31	19.1	0.1-38.1
		9/95	33/121	19.2	8.9-29.5
	15/142	42/152	19.2	10.2-28.2	



Analyse poolée études NASCET et ECST (n = 5 893)

Rothwell et al., *Lancet* 2004

# Chirurgie des sténoses carotidiennes symptomatiques

- Les patients âgés (>75 ans) sans insuffisance d'organe ni dysfonction cardiaque sévère tirent bénéfice de l'endarterectomie carotidienne

# Conclusions

- **La thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie ne devraient pas être récusées sur la base de l'âge uniquement**
- **Plaidoyer pour une prise en charge « active » des AVC du sujet âgé**
  - Les patients >80 ans ne devraient pas être systématiquement exclus des essais thérapeutiques
  - **Les biais de décision médicale non fondés sur des preuves scientifiques entraînent des inégalités d'accès à des soins de qualité**
  - **Structuration « filière AVC du sujet âgé »**
    - SSR gériatriques, équipes mobiles, HAD, EHPAD
    - Problème de « l'aval de l'aval »