

Economie et administration de la santé

HEC

Faculté de médecine

Université de Lausanne

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DE LA
THROMBOLYSE DE L'ACCIDENT VASCULAIRE
CEREBRAL HYPERAIGU PAR LE rtPA (ACTILYSE®)

Travail de mémoire de fin d'étude présenté par :

Marielle Bonvin

Pharmacienne diplômée

Directeur du travail :

Docteur Jean-Blaise Wasserfallen

Direction générale du CHUV

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
2. PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	1
2.1. MECANISMES DE LA COAGULATION SANGUINE	2
2.2. L'ATHEROSCLEROSE	3
2.3. L'INFARCTUS CEREBRAL	3
2.4. LES TRAITEMENTS DE L'AVC	5
2.5. LA CONTROVERSE	10
2.6. LA SITUATION AU CHUV	11
2.7. LES ENJEUX ECONOMIQUES	11
3. METHODOLOGIE	12
3.1. GROUPE PATIENTS	12
3.2. GROUPE CONTROLE	12
3.3. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	12
3.4. TABLEAU CLINIQUE	13
3.5. RESULTATS A LA SORTIE	13
3.6. LA METHODE STATISTIQUE	15
4. TABLEAUX	17
4.1. CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON	17
4.2. RESULTATS	20
5. DISCUSSION	25
5.1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION	25
5.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION	26
5.3. COMPLICATIONS, EFFETS SECONDAIRES	27
5.4. RESULTATS CLINIQUES	27
5.5. DUREE DE SEJOUR ET COUTS MOYENS	29
6. LIMITES DE L'ETUDE	31
6.1. POPULATION	31
6.2. ETUDE	31
6.3. COUTS 2002	32
7. CONCLUSION	33
BIBLIOGRAPHIE	34-35
ANNEXES	36-37

1. INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap fonctionnel chronique dans la population adulte occidentale, avec une incidence annuelle combinée Union Européenne -Etats-Unis de plus de 1,2 millions de cas(1), et un coût moyen total par patient d'environ 90 000 dollars(2). Son fardeau économique compte parmi les plus élevés de toutes les maladies. En effet, 2 semaines après l'épisode aigu, 60 % des patients ont besoin d'aide pour les activités de tous les jours, 70 à 80 % sont handicapés pour la marche, 20 à 35 % sont aphasiques (perte de la parole), et 60 à 70 % ont des troubles de la vue.(3) L'impact économique inclut donc à la fois les coûts directs (hospitalisation aiguë, réhabilitation, complications médicales subséquentes) et les coûts indirects (baisse de productivité et fardeau des soignants et des proches).(4)

L'incidence moyenne internationale s'élève à environ 150 cas pour 100 000 habitants par an.(3) En Suisse, en 1996, l'incidence d'hospitalisations dues à un AVC aigu a été d'environ 145 cas pour 100 000 habitants.(5)

Cette haute incidence et les coûts très importants qui en découlent font que la recherche médicale et les services de santé conjuguent leurs efforts pour développer thérapies et processus de prise en charge visant à alléger le fardeau de cette maladie.

Jusqu'à il y a quelques années, la médecine cérébrovasculaire s'est attachée à l'approche diagnostique clinique minutieuse de l'AVC, à l'étude épidémiologique de l'AVC, à l'identification de ses facteurs de risque et à sa prévention secondaire.

Pour sa part, le document européen de consensus sur la prise en charge des AVC(6) a montré l'importance d'une prise en charge rapide dans un centre spécialisé, avec un protocole préétabli, sur la durée d'hospitalisation, le coût par patient et l'incidence des complications. De même, une rééducation des patients victimes d'AVC permet pour nombre d'entre eux de diminuer leur dépendance.

Plus récemment, les progrès de la médecine ont amené de nouvelles thérapies pour le traitement de l'AVC. C'est ainsi que de larges études cliniques testant l'efficacité des anti-aggrégants plaquettaires, des antithrombotiques et des traitements neuroprotecteurs dans l'AVC ont été et sont encore effectuées.(7) Il en ressort qu'il est maintenant possible d'intervenir pharmacologiquement sur l'AVC, avec de bons résultats, pour autant que cette intervention ait lieu très rapidement. Ces procédures, comme toute nouvelle technologie médicale, induisent de nouveaux coûts directs pour les établissements hospitaliers concernés et des effets secondaires.

Mon travail de diplôme a précisément pour objet d'étudier l'impact économique d'une de ces nouvelles procédures, la thrombolysé des infarctus cérébraux par le rtPA, sur les coûts du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

L'accident ischémique aigu ou infarctus cérébral résulte d'une interruption brusque de l'irrigation d'une partie du cerveau. Il est dû à une occlusion embolique ou thrombotique d'un vaisseau cérébral majeur. Les événements suivant cette ischémie aiguë peuvent être résumés comme une cascade dépendant du temps, caractérisée par une production énergétique diminuée. On constate

une hyperstimulation des récepteurs neuronaux au glutamate, une accumulation excessive de ions sodium, chlorure et calcium dans les neurones, des lésions mitochondriales et finalement une mort cellulaire. Le déficit neurologique conséquent dépendra de l'emplacement de l'occlusion et de la circulation collatérale existante.

Le but fondamental d'une intervention est de restaurer un flux sanguin cérébral le plus rapidement possible et de protéger les neurones en ralentissant ou en interrompant la cascade ischémique.

2.1. MECANISMES DE LA COAGULATION SANGUINE(8)

2.1.1. La thrombogenèse

L'hémostase est l'arrêt spontané de l'hémorragie provenant d'un vaisseau endommagé.

La réponse immédiate d'un vaisseau endommagé est le vasospasme. Puis, en quelques secondes, les plaquettes sanguines adhèrent aux structures sous-jacentes, composées de microfibrilles et de collagène, et se collent également entre elles. Les plaquettes perdent ensuite leurs membranes individuelles et forment une masse gélatineuse. Ce clou plaquettaire arrête rapidement l'hémorragie mais doit être renforcé par de la fibrine, provenant des mécanismes de coagulation, pour une action de longue durée.

Les plaquettes ont un rôle central dans l'hémostase normale et dans toutes les maladies thromboemboliques. Un thrombus « blanc » se forme initialement dans les artères à haute pression sanguine par l'adhérence des plaquettes circulantes à un endothélium lésé. L'élargissement de ce thrombus de plaquettes agrégées réduit le flux artériel. Cette stase artérielle déclenche la formation de fibrine qui englobe des globules rouges et un thrombus « rouge » se forme autour du thrombus blanc initial.

Un thrombus rouge peut ainsi se former autour d'un thrombus blanc, mais aussi par lui-même dans des veines à basse pression sanguine, par adhérence plaquettaire initiale, suivie rapidement par d'autres processus d'hémostase sanguine. La masse du thrombus forme ainsi une longue queue consistant en un réseau de fibrine dans lequel des globules rouges sont enserrés.

Cette queue peut se détacher et se déplacer facilement dans la circulation sanguine.

Bien que tous les thrombi soient mixtes, le clou plaquettaire domine dans les thrombi artériels et les caillots de fibrine dans les thrombi veineux. Les thrombi artériels causent des maladies sérieuses en produisant une ischémie locale; de même, les thrombi veineux peuvent causer une embolie à distance.

2.1.2. La coagulation sanguine

Le sang coagule par la transformation du fibrinogène, soluble, en fibrine, insoluble. Plusieurs protéines circulantes interagissent dans une cascade de réactions protéolytiques limitées.

A chaque étape, un facteur de coagulation zymogène (=précurseur d'une enzyme), subit une protéolyse limitée et est transformé en une protéase. Cette protéase active à son tour le facteur de coagulation suivant jusqu'à la formation finale du caillot de fibrine.

2.1.3. Régulation de la coagulation et fibrinolyse

La coagulation sanguine et la formation de thrombus doivent se limiter à la zone la plus restreinte possible. Elles visent à une hémostase locale en réponse à un saignement d'origine traumatique ou

chirurgical, sans qu'il n'y ait de coagulation disséminée ou de perturbation du flux sanguin ailleurs. Deux systèmes principaux régulent ces processus : l'inhibition de la fibrine et la fibrinolyse.

Le plasma contient des inhibiteurs des protéases qui inactivent rapidement les protéines de la coagulation s'échappant de la zone blessée. Les principales protéines de ce système sont les alpha1-antiprotéase, alpha2-macroglobuline, alpha2-antiplasmine et antithrombine III. Si ce système régulateur ne fonctionne pas, une coagulation intravasculaire généralisée peut se produire.

Le processus central de la fibrinolyse est la conversion du zymogène *plasminogène* inactif en enzyme protéolytique *plasmine*. Les deux activateurs physiologiques capables de convertir le plasminogène en plasmine sont l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase (UK ou u-PA). Le t-PA et le plasminogène ont une haute affinité pour la fibrine (mais pas pour le fibrinogène). En cas de formation d'un caillot intravasculaire, ils se fixent à la fibrine et le t-PA, fixé à la fibrine, transforme le plasminogène en plasmine. La plasmine limite l'extension de la thrombose en attaquant la fibrine et le fibrinogène et les scindant en produits solubles de dégradation.

La régulation du système protéolytique est utile en thérapeutique. En effet, la stimulation de la fibrinolyse est une thérapie utilisée dans les maladies thrombotiques. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), l'urokinase et la streptokinase sont des activateurs du système fibrinolytique actuellement disponibles en clinique.

Le processus de la fibrinolyse physiologique est contrôlé par des inhibiteurs, ceci permettant d'éviter l'extension illimitée d'un processus protéolytique autodestructeur.

2.2.L'ATHEROSCLEROSE(9)

Dans bien des cas, les lésions endothéliales à l'origine de la formation d'un caillot sanguin sont d'origine athéromateuse.

Un métabolisme lipidique anormal ou une absorption excessive de cholestérol et de graisses saturées, une pression artérielle trop élevée, ainsi que la consommation de tabac peuvent initier et entretenir le processus athérosclérotique.

La phase initiale est l'accumulation subendothéliale de lipides et de macrophages. Lorsque la plaque athéromateuse progresse, il y a migration de cellules musculaires dans la lésion. A ce stade, la circulation sanguine se fait encore normalement, même si la fonction endothéliale est anormale. Si la plaque reste stable, une couverture fibreuse se développe, la lésion devient calcifiée et la lumière vasculaire se rétrécit lentement.

Certaines plaques athéromateuses peuvent se rompre, provoquant une ulcération de l'endothélium et amenant ainsi une cascade d'événements aboutissant à une thrombose intravasculaire.

2.3.L'INFARCTUS CEREBRAL

2.3.1.Origine des thrombi cérébraux(9)

Les accidents vasculaires cérébraux transitoires ou permanents peuvent être dus à une variété de causes, mais la majorité d'entre eux (plus de la moitié) sont liés à une occlusion athérosclérotique ou à une ulcération de l'endothélium à l'endroit d'une plaque d'athérosclérose.

D'autre part, chez la plupart des patients touchés par cette maladie, la source du caillot incriminé provient du cœur ou d'une artère extracrânienne majeure conduisant vers la tête.

Les causes cardiaques d'une attaque embolique ischémique incluent une insuffisance mitrale qui dilate l'oreillette gauche et favorise l'apparition d'une stase et d'un caillot, une arythmie cardiaque, une endocardite infectieuse ou rhumatismale, un thrombus compliquant un infarctus cardiaque.

Une plaque ulcérée dans une artère majeure conduisant au cerveau peut servir de source à une embolie. On retrouve souvent chez les patients victimes d'AVC une hémorragie récente sur cette plaque. Les zones les plus souvent impliquées sont la bifurcation des carotides, l'origine de l'artère vertébrale, l'arc aortique ou ses branches.

2.3.2. Localisation de l'infarctus

L'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM) est la maladie cérébrovasculaire la plus fréquente, responsable de deux tiers de tout premier AVC confondu dans une cohorte de 1000 patients.(1) L'ACM, ou artère sylvienne, est la plus grande et la plus complexe artère cérébrale intracrânienne, issue de l'artère carotide interne et vascularisant la majorité du cortex hémisphérique, l'insula, le claustrum et la capsule extrême.

Si l'AVC sylvien paraît a priori de diagnostic aisé, il s'agit en fait pour le clinicien neurovasculaire d'en apprécier rapidement son étendue et sa sévérité. En effet, les AVC territoriaux de l'ACM (comprenant moins de 33 % de son irrigation corticale et/ou ganglionnaire) représentent en l'occurrence les meilleurs candidats potentiellement susceptibles de pouvoir bénéficier d'un traitement thrombolytique, antithrombotique et/ou de neuroprotection.

2.3.3. Diagnostic de l'infarctus cérébral

Seulement environ 1/3 des patients subissant un AVC en connaissent les signes et les reconnaissent(7). Quand les symptômes ou signes sont reconnus, il faut avoir recours aux services d'urgence.

A l'hôpital, les patients soupçonnés de souffrir d'AVC doivent bénéficier d'un triage rapide. A côté des examens physiques (fonction rénale, électrocardiogramme, radiographie thoracique) et sanguins (taux de glucose, d'électrolytes, coagulation), on procède à un examen neurologique, qui va orienter le diagnostic, et donner des indications sur la zone atteinte et la gravité de l'attaque : dysphasie (difficulté de la fonction du langage), hémianopsie (affaiblissement ou perte de la vue dans une moitié du champ visuel), hémiparésie (paralysie légère d'une moitié du corps), perte de sensibilité hémilatérale, ou d'autres signes de lésions.

La présence d'un déficit neurologique et un début brutal des symptômes en l'absence d'un traumatisme suggèrent la présence d'un AVC.

Ensuite il convient, par des examens techniques d'imagerie, de préciser le diagnostic et d'éliminer d'autres affections pouvant induire des déficits neurologiques.(7)

Très rapidement, il faut exclure la présence d'une hémorragie cérébrale par un scanner (CT-Scan), moyen le plus rapide et le plus sûr dans ce diagnostic différentiel. La possibilité d'une encéphalite justifie une ponction lombaire, et celle d'un traumatisme la radiographie de la colonne cervicale. D'autres affections peuvent être confondues avec un AVC : hypoglycémie, épilepsie, tumeur cervicale, migraine, encéphalopathie hypertensive.

Un diagnostic précoce peut également être établi à l'aide d'une IRM, d'une ultrasonographie Doppler ou de scanners particuliers.

Ces tests seront sélectionnés pour établir les régions anatomiques et les structures touchées par l'hypoxie, ainsi que la cause de l'infarctus. Au moins une de ces méthodes doit être utilisée en plus de l'examen par scanner chez la plupart des patients. Le choix va dépendre de l'état du patient et du type d'information sur les vaisseaux que l'on veut obtenir.

2.4. LES TRAITEMENTS DE L'AVC

Il a été démontré que le traitement de l'AVC en phase aiguë, spécialement dans des unités spécifiques, améliore l'état de santé et diminue la mortalité des patients atteints(10).

2.4.1. Les quatre principaux domaines de traitements de l'AVC :

- Le traitement des conditions physiologiques générales(10), dont le but est de procurer au patient une base physiologique optimale sur laquelle le traitement thérapeutique spécifique peut être construit : soins cardiaques et respiratoires, contrôle des fonctions métaboliques et concentrations électrolytiques, contrôle de la pression sanguine et éventuellement traitement d'une pression intracrânienne trop élevée.

De plus, le traitement de l'épilepsie et des mesures de prévention de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de pneumonie d'aspiration et d'ulcère de décubitus font partie du traitement général des patients.

- Le traitement spécifique, avec deux aspects principaux : la recanalisation et la neuroprotection.

La recanalisation peut se faire grâce à la thérapie thrombolytique au rtPA (intraveineuse ou intra-artérielle) ou à la pro-urokinase (intra-artérielle)(7) ; à l'aide de l'Ancred®, enzyme lysant la fibrine. L'administration d'aspirine semble diminuer la mortalité et réduire le taux de récurrences d'AVC.(7)

Dans certaines indications, on administre encore de l'héparine. L'utilisation de routine de l'héparine à haute dose en administration sous-cutanée n'est plus recommandée, alors qu'à bas dosage (5000 unités 2 fois par jour) elle est sûre et peut prévenir des thromboses veineuses profondes.(7)

Ces traitements visant à rétablir le flux sanguin doivent être instaurés dans des délais précis et effectués par des équipes spécialisées (cf. annexe 2 pour le traitement par le rtPA).

La zone touchée par l'ischémie se caractérise par d'intenses modifications métaboliques, cibles potentielles des nouveaux médicaments neuroprotecteurs. Ceux-ci viseraient ainsi le tissu cérébral ischémié encore viable sur le plan métabolique, en neutralisant les modifications métaboliques survenant dans cette zone oligémique.

Pour l'instant, les études menées avec de tels médicaments n'ont pas démontré leur efficacité.(7)

- La prophylaxie et le traitement des complications, qui peuvent être neurologiques (hémorragie secondaire, œdème, épilepsie) et/ou médicales (infections, ulcère de décubitus, embolie pulmonaire).
- Une rééducation précoce permettant de limiter le nombre de patients dépendants après un AVC. Pour cela, des programmes précoces en hôpital, puis une rééducation adaptée à chaque cas et au degré d'impotence doivent être appliqués, et ceci pendant 3 mois après la survenue de la maladie. Ensuite, par de la rééducation à long terme, on maintient les acquis quant au statut fonctionnel de la personne.(6)

2.4.2.tPA et rtPA

Comme vu plus haut dans le mécanisme de la coagulation et la fibrinolyse, l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) est synthétisé et sécrété par l'endothélium. Sous forme principale d'une simple chaîne, le tPA est une sérine-protéase spécifique de la fibrine, sa présence doublant le taux d'activation du plasminogène et augmentant son activité lytique de 400 fois. En l'absence de liaison à la fibrine, l'activation du plasminogène par le tPA est limitée.

Des techniques d'ADN recombinantes ont permis de cloner le tPA, et de produire le tPA recombinant (rtPA). D'autre part, le système inhibiteur du tPA, également synthétisé par l'endothélium vasculaire, est d'action beaucoup plus lente en présence de fibrine. Ceci explique la plus grande efficacité du rtPA sur les thrombi récents, volontiers emboliques, riches en fibrine et pauvres en plaquettes(1).

Le rtPA (alteplase, Actilyse®) a prouvé son efficacité et sa sécurité d'emploi dans le traitement de la thrombose coronarienne aiguë depuis de nombreuses années.(11) Depuis la fin des années 80, on a commencé à l'expérimenter dans les attaques cérébrales.(11, 12)

2.4.3.Les scores de handicap et les échelles de déficit neurologique

Pour mesurer la condition neurologique des patients atteints par un AVC et leur capacité à effectuer des activités quotidiennes après la phase aiguë, des échelles d'évaluation ont été construites par des neurologues. Ce sont des instruments imparfaits, mais ils sont indispensables pour établir la gravité des atteintes, l'évolution du malade, et l'efficacité des traitements administrés(13).

Lorsque les patients arrivent à l'hôpital en phase aiguë d'AVC, on va mesurer le plus souvent leur score neurologique avec l'échelle NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) qui va permettre, en parallèle aux examens radiologiques, d'évaluer la gravité de l'atteinte ischémique. Elle consiste en une échelle de 42 points quantifiant le déficit neurologique en 11 catégories. Une absence de déficit neurologique aura un score de 0(14). (cf annexe 1).

Cette échelle permettra également de suivre l'amélioration ou l'aggravation de l'état neurologique du malade durant les premières heures, jours et semaines suivant l'AVC.

Les échelles de handicap serviront par la suite à évaluer la capacité des personnes atteintes à revivre quotidiennement de manière indépendante, ou leur besoin d'une aide à domicile ou d'un placement en institution.

Les principales échelles utilisées actuellement sont celles de Barthel(13), qui est une mesure valide de la capacité d'effectuer des activités telles que manger, se laver, marcher, aller aux toilettes, les patients complètement indépendants ayant un score de 100. L'échelle de Rankin modifié(1), qui est un résumé des fonctions dans lequel un score de 0 signale l'absence de symptômes tandis qu'un score de 5 indique un handicap sévère. L'échelle de Glasgow, plus rarement utilisée, est également un résumé des fonctions où un score de 1 indique une bonne récupération, un score de 2, un handicap modéré, un score de 3, un handicap sévère, un score de 4, la survie, mais dans un état végétatif, et un score de 5, le décès.(14)

2.4.4. L'étude NINDS

C'est sur la base de la grande étude américaine NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study, 1995)(14) , randomisée et en double aveugle, incluant 280 patients, que la FDA a approuvé le traitement de l'AVC hyperaigu par le rtPA en 1996.(1) Il a été définitivement recommandé par l'American Heart Association en août 2000.

Dans la première partie de l'étude, le but fut de comparer l'efficacité immédiate du rtPA administré dans les premières 180 minutes, avec celle d'une substance inactive (placebo). L'efficacité immédiate a été définie comme étant une régression complète du déficit ou amélioration de 4 points ou plus sur l'échelle NIHSS 24 heures après le début de l'attaque. Le score NIHSS médian pour les 2 groupes avant le traitement était de 14. Avec une dose administrée de 0,9 mg/kg sur 60 minutes (10 % en bolus, dose maximale 90 mg), 47% des patients dans le groupe rtPA présentèrent une amélioration rapide (score NIHSS médian à 24 heures, 8) contre 39 % dans le groupe placebo (score NIHSS médian à 24 heures, 12). Si les scores médians démontrent une amélioration chez les patients traités par le rtPA, les différences ne sont pas statistiquement significatives : $p=0.21$.

Le but de la deuxième partie de l'étude fut de mesurer l'efficacité du rtPA sur la récupération neurologique (score NIHSS, 0 ou 1) et en terme de handicap fonctionnel (Rankin modifié 0 ou 1; Barthel 95 ou 100; Glasgow 1) à 3 mois. Le nombre de patients avec un résultat favorable pour les 4 mesures, 3 mois après l'AVC, fut plus élevé dans le groupe traité par rtPA que dans le groupe placebo.

Évalué par un test statistique global, l'odds ratio pour un résultat favorable dans le groupe traité fut de 1,7 (intervalle de confiance 95 %, 1.2-2.6 ; $p=0,008$). Comparé avec le groupe placebo, il y a eu 12 % de plus de patients avec un handicap minimal ou absent (95 ou 100 sur l'échelle de Barthel) dans le groupe traité ($p=0.026$), ainsi que 11 % d'augmentation absolue du nombre de patients avec un score NIHSS de 0 ou 1 ($p=0.033$).

Comme effet secondaire principal de ce traitement, il faut relever le risque d'hémorragie cérébrale. Celui-ci est lié à l'AVC lui-même(15-18), mais des études ont montré qu'il était augmenté par l'administration de rtPA.(19) Le respect d'un délai maximal de 180 minutes après l'apparition des symptômes et d'une dose injectée limitée à 0,9 mg par kilo semble en diminuer l'incidence(14). Une hémorragie cérébrale importante peut provoquer un œdème qui va comprimer les tissus adjacents et péjorer l'état clinique. La localisation et la grandeur de l'hématome vont en déterminer le traitement et le pronostic. Le traitement va viser à diminuer la pression intracrânienne, soit par médicaments, soit par intervention chirurgicale.

Dans l'étude NINDS, le taux d'hémorragies cérébrales fut supérieur dans le groupe traité par rtPA (7% versus 1 % , $p<0,001$). A 3 mois, dans les 2 groupes confondus, 61 % des patients avec une hémorragie intracérébrale symptomatique étaient décédés.

Toutefois, on peut noter que, malgré un taux d'hémorragies cérébrales élevé, le taux de mortalité à 3 mois fut inférieur dans le groupe traité, mais pas de manière significative (17% versus 21%, $p=0,3$).

2.4.5. L'étude ECASS 1

L'étude multicentrique, randomisée et en double aveugle ECASS 1 fut menée entre 1992 et 1994 dans 75 centres hospitaliers de 14 pays européens.(19)

Elle a utilisé un délai d'intervention plus long (6 heures) et une dose plus élevée d'alteplase (1,1 mg/kg) que l'étude NINDS(14) et a inclus au total 620 patients.

Les critères d'exclusion additionnels par rapport à l'étude NINDS furent un déficit neurologique sévère, et la présence de signes précoces d'ischémie hémisphérique de plus de 33 % du territoire de l'artère cérébrale moyenne au CT Scan.

Pour mesurer le score neurologique, on a utilisé les échelles SSS (Scandinavian Stroke Scale, meilleur score =58) et NIHSS, et pour les scores de handicap, on a combiné les scores de Barthel et de Rankin, en une échelle de 110 points (22 catégories).

La récupération neurologique a été plus rapide chez les patients traités (NIHSS médian à l'entrée = 12, et à 24 heures = 10), que chez les patients du groupe placebo (NIHSS médian à l'entrée = 13 et après 24 heures = 12), $p=0,03$ en faveur des patients traités.

Les scores combinés Barthel/Rankin médians à 90 jours ont montré une différence significative en faveur des patients traités (97,5 versus 90, $p=0,003$).

Les taux de mortalité à 30 jours ne furent pas différents (17,9 % groupe traité, 12,7 % groupe placebo, $p=0,08$), alors qu'à 90 jours, il était plus haut pour les patients traités par altéplase (22,4 % versus 15,8 %, $p=0,04$).

L'incidence de la transformation hémorragique n'a pas été statistiquement différente dans le groupe traité (42,8%) et dans le groupe placebo (36,8%), $p=0,14$, même si l'occurrence d'hémorragies parenchymateuses étendues a été significativement plus importante chez les patients traités par altéplase (19,8% versus 6,5%, $p<0,001$).

L'étude a séparé pour l'analyse les groupes « patients traités » et « placebo » en 2 parties, à savoir sous-groupe « intention de traiter »=toute la population randomisée, et sous-groupe « population-cible »=candidats idéaux pour thrombolyse. Ceci a permis de démontrer que lorsque le protocole est violé, les patients ont plus de risque d'hémorragies intracrâniennes et de décès. La principale violation de protocole concerne des signes d'infarctus étendu au CT Scan (plus de 33% du territoire de l'artère cérébrale moyenne touché).

L'étude a permis de démontrer que la thrombolyse par rtPA peut améliorer les scores fonctionnels et neurologiques dans le sous-groupe des patients atteints d'AVC avec des déficits neurologiques moyens à sévères et sans signes d'infarctus étendu sur le CT Scan initial. Ces effets positifs ne contrebalancent toutefois pas les taux élevés de mortalité à 3 mois et l'augmentation significative d'hémorragies parenchymateuses.

Ses conclusions sont qu'en l'absence de moyens d'identification du sous-groupe de candidats idéaux avant intervention, l'administration de rtPA restait trop risquée en termes de complications hémorragiques et de mort prématurée, pour être utilisée sur une population non sélectionnée. En améliorant la sélection initiale des patients grâce à des informations additionnelles sur le site de l'occlusion, les collatérales fonctionnelles et la perfusion résiduelle, on pourra réduire la fréquence des effets secondaires.

Une étude complémentaire sur la même population(20) a montré que les taux d'hémorragies intracérébrales étaient liés de façon significative au traitement au rtPA, à la gravité de l'AVC à l'admission (score sur la Scandinavian Stroke Scale < 14 et état de conscience altéré), aux modifications ischémiques précoces sur le CT Scan et à l'âge des patients.

2.4.6. L'étude ECASS II

L'étude randomisée ECASS II(21), publiée en 1998, a été menée en double aveugle dans 108 centres de 14 pays européens, en Australie et en Nouvelle-Zélande sur 800 patients. La dose d'altéplase administrée était de 0,9 mg/kg et le délai pour l'intervention de 6 heures. Son but principal était de montrer la proportion de patients avec une bonne récupération sur l'échelle de Rankin modifiée (score 0 ou 1) 90 jours après le traitement. Une évolution favorable a été montrée chez 40,3 % des patients traités par altéplase et chez 36,6 % des patients du groupe placebo (différence absolue=3,7 %, $p=0,277$). En analysant à l'aide d'un critère « indépendance » (score Rankin modifié = 0, 1, ou 2), 54,3 % des patients du groupe altéplase et 46 % du groupe placebo étaient indépendants à 90 jours (8,3 % de différence absolue, $p=0,024$).

La médiane du score NIHSS à 30 jours a été améliorée d'un point en faveur du groupe de patients traités (de 11 à 5 versus de 11 à 6, $p=0,035$).

Il n'y a pas eu de différences de mortalité à 30 et 90 jours dans les 2 groupes. L'incidence des infarctus hémorragiques était semblable dans les 2 groupes. Par contre, l'incidence des hémorragies parenchymateuses de tout type était de près de 4 fois supérieure dans le groupe altéplase (11,8% versus 3,1 %) et celle d'hémorragies sévères, de 10 fois supérieure (8,1 % versus 0,8 % dans le groupe placebo).

Même si les résultats de ECASS II ne sont pas statistiquement significatifs, ils sont consistants avec les évolutions positives et les bénéfices démontrés dans les autres études et sont caractérisés par la différence absolue de 8,3 % de patients améliorés quant à leur indépendance. On n'a pas observé plus d'effets secondaires chez les patients traités entre 3 et 6 heures après le début des symptômes que chez ceux traités dans les 3 premières heures.

Il y a eu une augmentation d'hémorragies symptomatiques de 2,5 fois chez les patients traités sans que cela n'augmente leur mortalité ou morbidité.

2.4.7. L'étude ATLANTIS(22-24)

Cette étude clinique en double aveugle, randomisée et multicentrique a été menée de août 1991 à octobre 1993. Son objectif était de prouver l'efficacité et la sécurité du traitement par rtPA à une dose de 0,9mg/kg versus placebo chez des patients souffrant d'AVC aigu, traités dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes. Elle a été interrompue en octobre 1993, et en décembre 1993, elle a repris sous forme de ATLANTIS B jusqu'en juillet 1998.

L'étude A (1991-1993), portant sur 141 patients, n'a montré aucun bénéfice de la thérapie par le rtPA. Si, à 24 heures, 40 % des patients traités par rtPA versus 21 % des patients du groupe placebo ($p=0,02$), ont montré une amélioration de 4 points ou plus sur l'échelle NIHSS, à 30 jours, la situation était inverse (60 % versus 75 %, $p=0,05$).

Plus grave, le traitement par Actilyse® a montré un taux d'hémorragies cérébrales symptomatiques à 10 jours de 11 % versus 0 % dans le groupe placebo ($p<0,01$) et une mortalité à 90 jours de 23 % versus 7 % ($p=0,01$). Le risque d'hémorragies cérébrales symptomatiques a été particulièrement élevé dans le groupe de patients traités entre 5 et 6 heures après la survenue des symptômes de l'AVC.

C'est pourquoi le design de l'étude a été modifié et que dans l'étude ATLANTIS B, on a traité les patients jusqu'à 5 heures après leur AVC. On a séparé les groupes en deux : 61 patients traités dans les 0 à 3 heures et 547 patients traités dans les 3-5 heures.

Le traitement des patients entre 3 et 5 heures après la survenue de l'AVC n'a montré aucun bénéfice thérapeutique(23). Le taux de patients ayant une excellente récupération après 90 jours a été semblable chez les patients traités et ceux non traités (34 % versus 32 %, $p=0,65$).

Dans les 10 jours après le traitement, les taux d'hémorragies intracérébrales furent plus élevés dans le groupe traité, pour les hémorragies symptomatiques (7 % versus 1 %, $p<0,001$), pour les hémorragies non symptomatiques (11.4 % versus 4.7 %, $p=0,004$) et pour les hémorragies fatales (3 % versus 0,3 %, $p<0,001$).

La mortalité à 90 jours a été de 11 % dans le groupe traité et de 6,9 % dans le groupe placebo, $p=0,09$.

La conclusion de cette partie de l'étude est que le traitement par rtPA ne doit pas être effectué plus de 3 heures après la survenue de l'AVC.

L'Etude ATLANTIS s'est aussi attachée à étudier les résultats des patients traités entre 0 et 3 heures après survenue de l'AVC.(24)

Tous les patients enrôlés dans les 3 heures après la survenue de leur AVC dans les 2 parties de l'étude, A et B, ont été inclus dans cette analyse.

On y a étudié le pourcentage de patients ayant une récupération neurologique complète à 90 jours ($\text{NIHSS}\leq 1$). On a également effectué un test global pour déterminer s'il y avait une différence significative entre les 2 groupes dans la proportion de patients ayant un score $\text{NIHSS}\leq 1$, un score de Barthel ≥ 95 , et un score de Rankin modifié ≤ 1 .

Les patients traités ont eu plus de chances d'avoir une récupération complète (60,9 % versus 26.3 %, $p=0,01$). Le test global n'a pas pu être appliqué à tous les patients. Si l'on considère les

données à disposition, l'odds ratio est favorable (=2) pour le groupe traité par rtPA, mais pas de manière significative (intervalle de confiance 95%, 0.8 à 4.9, p=0,14).

En stratifiant les données selon le score neurologique d'entrée, c'est-à-dire, en séparant les patients en 2 groupes, AVC de gravité faible à modérée (NIHSS≤10) et AVC de gravité modérée à sévère (>10), on s'aperçoit que la récupération n'est pas semblable. Chez les patients ayant un score d'entrée ≤10, 79 % du groupe traité et 56 % du groupe placebo ont eu une récupération neurologique complète à 90 jours (NIHSS≤1, OR,2.9 ; 95% IC, 0.6 à 14.3). Chez les patients avec un score >10, cette récupération complète a concerné 33 % des patients traités et 5 % des patients non traités (OR,10.5 ;95 % IC, 0.9 à 120.3).

Le taux d'hémorragies cérébrales symptomatiques a été plus élevé chez les patients traités (13 % versus 0 %, p = 0.05). Elles ont toutes été fatales. Il n'y a pas eu de différence significative de mortalité à 30 et 90 jours, même si elle est plus élevée dans le groupe traité (17.4 % versus 5.3, p=0.12).

Cette étude n'ayant concerné qu'un petit groupe de patients (n total =61 patients), son analyse est limitée. On peut en tirer que le traitement par Actilyse® amène à la fois une amélioration de la récupération et un risque accru d'hémorragies cérébrales symptomatiques. La stratification par score neurologique à l'entrée a mis en évidence le bénéfice du traitement pour les AVC de gravité faible à moyenne.

2.5. LA CONTROVERSE

Si ces 4 études randomisées contrôlées montrent une certaine efficacité du traitement par altéplase, avec parfois des guérisons spectaculaires, elles mettent aussi en évidence un taux d'hémorragies cérébrales, et pour certaines d'entre elles une mortalité, significativement plus élevés chez les patients traités que chez les patients du groupe placebo. Le respect de certaines règles, notamment de dosage, de rapidité d'intervention (3 ou 6 heures de délai maximum selon les études) et de gravité de l'état du patient à l'arrivée peuvent diminuer les risques d'effets négatifs.

L'étude STARS(25) a montré que les facteurs prédictifs d'une bonne évolution sont un score neurologique ≤10, une absence d'anormalités sur le scanner d'entrée, un âge de moins de 85 ans et une tension normale à l'entrée.

Il convient en effet d'exclure les patients avec signes cliniques et neuroradiologiques d'ischémie précoce étendue (≥33% du territoire de l'ACM).

La controverse sur le bien-fondé de l'utilisation de l'altéplase bat son plein. Ses détracteurs invoquent plusieurs arguments :

L'autorisation de mise sur le marché de la FDA et les recommandations de l'American Heart Association sont basées uniquement sur les résultats de l'étude NINDS. Or celle-ci serait entachée de biais et de conflits d'intérêt.(26)

Seulement 5675 patients ont été randomisés dans des études sur la thrombolyse dans l'AVC contre 60'000 dans l'infarctus cardiaque. Avant d'utiliser l'Actilyse® à grande échelle pour l'attaque cérébrale, comme cela se fait pour l'attaque cardiaque, il faudrait attendre les résultats des études randomisées en cours, portant sur plusieurs milliers de patients. Ils permettront notamment de déterminer avec plus de précision pour quelle catégorie de patients (âge, comorbidités, délai d'intervention, caractéristiques cliniques de l'AVC), il est bénéfique d'effectuer une thrombolyse.(27)

Aucune étude n'a montré de réduction de mortalité, mais plusieurs ont montré une augmentation substantielle de la mortalité(28).

Les études randomisées ont été menées par des professionnels avisés. Il semble que dans la pratique clinique de routine, les violations de protocole arrivent fréquemment et amènent des taux d'hémorragies et de décès beaucoup plus importants que dans les études de référence.(29)

La mise en place des infrastructures en personnel qualifié (triage efficient aux urgences, neurologues et spécialistes de l'AVC disponibles en continu), et en matériel adéquat (CT Scans accessibles immédiatement) rencontre en effet des difficultés pratiques et financières non négligeables.(27, 30)

2.6. LA SITUATION AU CHUV

Sur la base de ces analyses démontrant l'efficacité du traitement par le rtPA des AVC selon des critères d'inclusion précis, le service de neurologie du CHUV traite les patients victimes d'AVC par des thrombolyse i.v. avec Actilyse® depuis mars 1999. Sur une période de 3 ans, 35 patients ont bénéficié d'un tel traitement, et 12 ont pu recouvrer une autonomie complète sans séquelles, soit un taux de succès de 35 %, avec un risque d'hémorragie cérébrale de 5,9 %. En améliorant les critères d'inclusion/exclusion en vue d'un traitement i.v., notamment grâce à l'imagerie d'urgence (CT-Scan de perfusion), et grâce à une prise en charge multidisciplinaire plus rapide (REGA/SMUR) et à une étroite collaboration avec le Centre Interdisciplinaire des Urgences, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque de la thrombolyse de l'AVC par rtPA augmentent. (cf protocole d'évaluation, indication et procédure du traitement thrombolytique dans la phase aiguë de l'AVC, par les Dr Reichhart et Bogousslavsky du Service de Neurologie du CHUV, annexe 2).

2.7. LES ENJEUX ECONOMIQUES

Les enjeux socio-économiques des traitements de la phase aiguë de l'AVC sont considérables, lorsqu'on réalise que l'incidence de l'AVC dans les pays industrialisés est de 150 cas ou plus pour 100 000 habitants par an(3). Le coût global moyen de prise en charge d'un patient est de 100 000 francs au minimum. En Suisse il faut compter par année entre 400 et 1200 patients dépendants de soins suite à un AVC.

L'évaluation du coût du traitement par rtPA a faire l'objet de ce travail. En effet, dans un contexte budgétaire toujours plus serré, il convient de faire une analyse liée non seulement au coût du médicament lui-même, mais aussi aux conséquences d'un tel traitement sur la durée du séjour hospitalier, sur les coûts en examens médico-techniques et sur les risques d'hémorragies, en comparaison avec les patients ne faisant pas l'objet de ce traitement.

3. METHODOLOGIE

Le volet médical s'appuie sur les lettres de sortie du CHUV et le volet économique sur les données de coût des Hospices.

L'analyse comparative des coûts est basée sur 2 groupes de patients du CHUV. Le groupe de patients ayant reçu l'Actilyse® est un groupe prospectif, puisque chaque patient a été répertorié et suivi dans le cadre d'une étude de cohorte(31) de mars 1999 à mars 2002.

Le groupe de patients qui vont servir de contrôle est un groupe rétrospectif, puisque issu des patients ayant été hospitalisés dans le service de neurologie du CHUV au cours de l'année 2001, et sélectionné suivant les critères exposés ci-dessous.

3.1. GROUPE PATIENTS

Le groupe « patients » ayant reçu le traitement d'Actilyse® est constitué de 35 patients souffrant d'AVC aigu touchant le territoire de l'artère cérébrale moyenne et ayant des scores NIHSS allant de 8 à 26. Une personne a reçu le médicament en 1999, 15 en 2000, 16 en 2001 et 3 en 2002.

3.2. GROUPE CONTROLE

Pour établir un groupe « contrôle » comparable au groupe « patients », il a fallu définir des critères d'après lesquels la sélection pouvait être faite. Tout d'abord il a été décidé d'étudier la population hospitalisée en 2001 dans le service de Neurologie du CHUV et de voir si nous pouvions en tirer suffisamment de « contrôles » pour notre étude, selon les critères suivants :

- Un score NIHSS entre 8 et 30, scores limites auxquels on intervenait pendant la durée de l'étude prospective.
- Un diagnostic d'AVC aigu touchant le territoire de l'artère cérébrale moyenne, donc de localisation et de gravité comparables à celles des cas « patients ».

A noter que l'âge n'est pas un critère de sélection.

De cette population, on a tiré 54 « contrôles », dont les scores NIHSS allaient de 8 à 29. On a estimé que le nombre de 54 était suffisamment important pour être comparé au groupe de 35 « patients ».

3.3. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Pour analyser la comparabilité des 2 groupes, nous avons considéré des données générales, c'est-à-dire l'âge et le sexe, et la combinaison des deux.

Nous avons aussi considéré l'état de santé des patients avant leur AVC. Pour cela, nous avons étudié les comorbidités de chacun de 2 façons :

- le score de Charlson, qui est calculé d'après les comorbidités des patients à leur admission(32). Il s'agit d'une méthode de calcul utilisée pour toutes les pathologies. Elle permet de pondérer l'état de santé d'un patient d'après les maladies chroniques dont il souffre.

- les comorbidités spécifiques, qui peuvent avoir de façon individuelle une influence sur le devenir des patients souffrant d'AVC(33) et sur les coûts subséquents.(4)

Nous avons également pris en compte la présence ou l'absence de témoins lors de la survenue de l'AVC.

3.4 TABLEAU CLINIQUE

Le tableau clinique donne des informations sur le score neurologique NIHSS à l'entrée au CHUV, sur le diagnostic principal avec, de manière plus détaillée, la localisation et l'origine des AVC, et sur les APDRG.

3.4.1. Les APDRG

Les Hospices ont classé les patients par APDRG (All Patients Diagnostic Related Group). Les APDRG concernant les groupes de l'étude sont les suivants :

- 0014 = maladie cérébrovasculaire spécifique sauf Accident Ischémique Transitoire (AIT)
- 0468 = opération majeure sans rapport avec le diagnostic principal
- 0470 = non groupable
- 0530 = crâniotomie avec complications majeures
- 0531 = opération du système nerveux central sauf crâniotomie avec complications majeures
- 0533 = autre maladie du système nerveux, sauf AIT, épilepsie, avec complication majeure

3.5. RESULTATS A LA SORTIE

3.5.1. Complications cliniques et effets secondaires

On a relevé la présence d'hémorragies asymptomatiques, symptomatiques et fatales dans les 2 groupes, d'après les données des lettres de sortie. De même des oedèmes cérébraux se sont produits dans les 2 groupes.

3.5.2 Les scores neurologiques de sortie

Pour un certain nombre de patients, nous disposons du score NIHSS de sortie et avons ainsi pu comparer l'évolution neurologique d'une partie des groupes « contrôle » et « patient ».

Nous avons attribué le score NIHSS de sortie de 30 aux patients décédés, soit un point de plus que le score de sortie le plus élevé de l'étude.(14, 22)

3.5.3. L'orientation des patients à leur sortie du CHUV

Nous avons réparti les patients à leur sortie du CHUV en 6 groupes, suivant les indications des lettres de sortie :

- Le groupe DOMICILE regroupant les patients ayant regagné leur domicile.
- Le groupe CTR regroupant les patients ayant été transférés dans un Centre de Rééducation.
- Le groupe HOPITAL regroupant les patients ayant été transférés dans un autre service du CHUV ou dans un hôpital régional.

- Le groupe EMS RETOUR regroupant les patients ayant réintégré l'EMS ou l'institution qui les hébergeait avant leur AVC.
- Le groupe EMS ENTREE regroupant les patients ayant été transférés dans un EMS alors qu'ils habitaient leur domicile avant leur séjour au CHUV.
- Le groupe DECES regroupant les patients décédés lors de leur séjour au CHUV.

3.5.4. Les coûts

Les données COUTS sont tirées de la base de données fournies par les Hospices, elle-même basée sur la comptabilité analytique des services du CHUV.

Notre analyse porte sur les coûts totaux et sur les coûts détaillés de chaque groupe de patients :

- Coût des journées d'hospitalisation
- Coût des soins séparés en soins ordinaires, soins continus (surveillance infirmière 24h/24), soins intensifs et soins urgents
- Coût des interventions chirurgicales, de l'anesthésie et du bloc opératoire, coût des heures d'interventions chirurgicales (médecin)
- Coût des consultations (médecin)
- Coût des examens paracliniques de chimie, d'immunologie, d'hématologie, de microbiologie, de pathologie et d'endocrinologie-diabétologie.
- Coût des médicaments et implants
- Coût de radiologie
- Coût de physiothérapie
- Coût d'ergothérapie

Les coûts de radiologie par examen (CT Scan, IRM, Doppler, coronarographie, etc.) ont été calculés à partir du détail des examens effectués pour chaque patient et figurant dans leurs lettres de sortie et du coût de chacun de ces examens, coût fourni par le Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle du CHUV.

3.5.5. La durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation est tirée de la base de données des Hospices et concerne les journées facturées par le CHUV. Nous n'avons pas pris en compte les journées d'hospitalisation en rééducation. En effet, les patients provenant de toutes les régions du Canton de Vaud, et même de l'extérieur du Canton, n'ont pas été forcément dirigés vers des structures dépendant des Hospices à leur sortie du CHUV.

Pour chaque patient, la base de données des Hospices nous a également fourni le détail de la durée en heures des soins ordinaires, des soins continus (chambre à 6 lits, avec surveillance infirmière 24 heures sur 24), des soins intensifs et des soins urgents.

3.5.6. L'analyse des résultats selon les variables d'entrée et la thrombolyse

Nous avons analysé certains des résultats en fonction des variables présentes à l'admission des patients.

Nous avons ainsi effectué des régressions multiples avec comme variables le score NIHSS d'entrée, l'âge, le sexe, le score de Charlson et comme résultat le coût total et le nombre de décès.

Nous avons aussi déterminé l'impact de la thrombolyse par Actilyse® sur ces 2 résultats.

Nous avons analysé les résultats, hémorragies cérébrales, oedèmes cérébraux et devenir des patients en fonction de leur score d'entrée divisé en 3 classes : score NIHSS d'entrée compris entre 8 et 14, entre 15 et 21, et supérieur à 21.

3.6. LA METHODE STATISTIQUE

Nous avons utilisé différents tests pour la comparaison de nos données :

- Le test de Chi-Carré pour les proportions
- Le test-t de Student pour les variables continues
- Le test U de Mann-Whitney pour les variables discrètes
- La régression logistique ou linéaire, multiple, pour évaluer l'impact des variables sur le devenir des patients et le coût total..

La signification statistique a été fixée à $p < 0.05$.

4. TABLEAUX

4.1. CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON

4.1.1. CARACTERISTIQUES GENERALES

VARIABLE	POPULATION TOTALE (n=89)	PATIENTS TRAITES (n=35)	PATIENTS CONTROLES (n=54)	SIGNIFICATION STATISTIQUE p
SEXE MASC. (n)	48	25	23	
SEXE MASC.(%)	54	71	43	0.009
AGE MOYEN TOTAL (ANS) \pm SD	71 \pm 14	70 \pm 13	72 \pm 15	0.59
AGE MOYEN HOMMES (ANS) \pm SD	67.5 \pm 13.0	67.8 \pm 11.1	67.2 \pm 15.1	0.88
AGE MOYEN FEMMES (ANS) \pm SD	74.9 \pm 14.4	75.2 \pm 16.8	74.8 \pm 13,8	0.94
SCORE DE CHARLSON MOYEN \pm SD	1.3 \pm 1.5	1.1 \pm 1.3	1.4 \pm 1.5	0.25
TABAGISME HISTORIQUE (%)	33	31	33	1
HYPERTENSION (%)	44	31	52	0.08
INFARCTUS DU MYOCARDE (%)	13	20	9	0.205
FIBRILLATION AURICULAIRE (%)	35	34	35	1
INSUFFISANCE CARDIAQUE (%)	19	17	20	0.788
DIABETE (%)	15	20	11	0.357
AVC ANTERIEUR(%)	25	20	28	0.460
AVC AVEC TEMOINS (%)	61	97	37	<0.0001
AVC HOMMES AVEC TEMOINS (%)	71	50	21	<0.0001
AVC HOMMES SANS TEMOINS (%)	29	2	27	
AVC FEMMES AVEC TEMOINS (%)	48	24	24	0.0002
AVC FEMMES SANS TEMOINS (%)	52	0	52	
PROPORTION H/F AVEC OU SANS TEMOIN				0.0497

4.1.2. TABLEAU CLINIQUE

VARIABLE	POPULATION TOTALE n=89	PATIENTS TRAITES n = 35	PATIENTS CONTROLES n = 54	SIGNIFICATION STATISTIQUE p
SCORE NIHSS				
MOYENNE ± SD	16.4±5.0	16.8 ±4.4	15.9 ±5.5	0.308
MEDIANE	17	17	16	
PLAGE	8-29	8-26	8-29	
NIHSS 8-14 (%)	39	32	44	0.27
NIHSS 15-21 (%)	45	57	37	0.08
NIHSS >21 (%)	16	11	19	0.55
DIAGNOSTIC PRINCIPAL				
HEMIPLÉGIE, SANS PRÉCISION (%)	2	3	2	0.043
INFARCTUS CÉRÉBRAL DU À UNE THROMBOSE DES ARTÈRES	2	3	2	
INFARCTUS CÉRÉBRAL DU À UNE EMBOLIE DES ARTÈRES PRÉCÉRÉBRALES	48	31	59	
INFARCTUS CÉRÉBRAL DU À UNE OCCLUSION OU STÉNOSE DES ARTÈRES PRÉCÉRÉBRALES, DE MÉCANISME NON PRÉCISE	12	11	13	
INFARCTUS CÉRÉBRAL DU À UNE THROMBOSE DES ARTÈRES CÉRÉBRALES	5	9	2	
INFARCTUS CÉRÉBRAL DU À UNE EMBOLIE DES ARTÈRES CÉRÉBRALES	23	31	16	
INFARCTUS CÉRÉBRAL DU À UNE OCCLUSION OU STÉNOSE DES ARTÈRES CÉRÉBRALES, DE MÉCANISME NON PRÉCISE	5	12	0	
AUTRES INFARCTUS CÉRÉBRAUX	1	0	2	
INFARCTUS CÉRÉBRAL, SANS PRÉCISION	2	0	4	

TABLEAU CLINIQUE (SUITE)

VARIABLE	POPULATION TOTALE n=89	PATIENTS TRAITES n = 35	PATIENTS CONTROLES n=54	SIGNIFICATION STATISTIQUE p
LOCALISATION				
ARTERES CEREBRALES (%)	31	49	20	0.009
ARTERES PRECEREBRALES (%)	65	51	74	0.040
LOCALISATION NON PRECISEE (%)	3	0	6	0.276
TYPE D'INFARCTUS				
EMBOLIE (%)	72	63	78	0.151
THROMBOSE (%)	7	11	4	0.206
STENOSE OU OCCLUSION (%)	18	26	13	0.161
AUTRE INFARCTUS CEREBRAL (%)	3	0	5	0.276
APDRG				
APDRG 0014 (%)	67	57	74	0.11
APDRG 0468 (%)	1	3	0	0.39
APDRG 0470 (%)	1	3	0	0.39
APDRG 0530 (%)	1	3	0	0.39
APDRG 0531 (%)	1	0	2	1
APDRG 0533 (%)	28	34	24	0.34

4.2. RESULTATS

4.2.1. COMPLICATIONS CLINIQUES, DEVENIR ET ORIENTATION DES PATIENTS

VARIABLE	POPULATION TOTALE (n=89)	PATIENTS TRAITES (n=35)	PATIENTS CONTROLES (n=54)	SIGNIFICATIO N STATISTIQUE p
COMPLICATIONS				
HEMORRAGIE ASYMPTOMATIQUE (%)	8	14	4	0.107
HEMORRAGIE SYMPTOMATIQUE (%)	4	6	4	0.644
HEMORRAGIE FATALE (%)	1	3	0	0.393
OEDEME CEREBRAL SYMPTOMATIQUE(%)	3	3	4	1.00
DEVENIR				
SCORE NIHSS DE SORTIE MOYEN \pm SD (n=69)	11.8 \pm 9.3	12.1 \pm 10.0 (n=35)	10.7 \pm 8.8 (n=34)	0.54
SCORE NIHSS DE SORTIE 0-7 (%)	43	43	44	1.00
SCORE NIHSS DE SORTIE 8-14 (%)	25	20	29	0.41
SCORE NIHSS DE SORTIE 15-21 (%)	16	17	15	1.00
SCORE NIHSS DE SORTIE > 21 (%)	16	20	12	0.51
DIFFERENCE DE SCORE NIHSS ENTREE-SORTIE \pm SD	-5.03 \pm 7.85	-5.38 \pm 6.33	-4.69 \pm 9.18	0.89
ORIENTATION				
DOMICILE (%)	18	14	20	0.58
HOPITAL (%)	21	29	17	0.20
CTR (%)	46	40	50	0.39
RETOUR EMS (%)	2	0.0	4	0.52
ENTREE EMS (%)	2	3	2	1.00
DECES (%)	10	14	7	0.31

4.2.2. COMPLICATIONS CLINIQUES ET ORIENTATION EN FONCTION DES SCORES D'ENTREE

- Dans le groupe traité

	NIHSS ENTRÉE 8-14 n=11	NIHSS ENTREE 15-21 n=20	NIHSS ENTREE >21 n=4	P-VALUE
COMPLICATIONS				
HEMORRAGIE ASYMPTOMATIQUE (%)	9.1	15.0	25.0	0.731
HEMORRAGIE SYMPTOMATIQUE (%)	9.1	0.0	25.0	0.122
HEMORRAGIE FATALE (%)	9.1	0.0	0.0	0.325
OEDEME CEREBRAL (%)	0.0	5.0	0.0	0.680
ORIENTATION				
DOMICILE (%)	36.4	5.0	0.0	0.040
CTR (%)	18.2	55.0	25.0	0.109
HOPITAL (%)	36.5	25.0	25.0	0.788
RETOUR EN EMS (%)	0.0	0.0	0.0	
ENTREE EN EMS (%)	0.0	0.0	25.0	0.019
DECES (%)	9.1	15.0	25.0	0.731

- Dans le groupe témoin

	NIHSS ENTREE 8-14 n=24	NIHSS ENTREE 15-21 n=20	NIHSS ENTREE >21 n=10	P-VALUE
COMPLICATIONS				
HEMORRAGIE ASYMPTOMATIQUE (%)	0.0	10.0	0.0	0.171
HEMORRAGIE SYMPTOMATIQUE (%)	4.2	5.0	0.0	0.781
HEMORRAGIE FATALE (%)	0.0	0.0	0.0	
OEDEME CEREBRAL (%)	0.0	0.0	20.0	0.010
ORIENTATION				
DOMICILE (%)	33.3	15.0	0.0	0.067
CTR (%)	50.0	45.0	60.0	0.741
HOPITAL (%)	12.5	25.0	10.0	0.445
RETOUR EN EMS (%)	4.2	5.0	0.0	0.781
ENTREE EN EMS (%)	0.0	5.0	0.0	0.421
DECES (%)	0.0	5.0	30.0	0.009

4.2.3. REGRESSION LOGISTIQUE MULTIPLE : DECES EN FONCTION DES DIFFERENTES VARIABLES

VARIABLE	COEFFICIENT B	P-VALUE
NIHSS ENTREE	0.287	0.011
SCORE DE CHARLSON	-0.071	0.808
AGE	0.243	0.012
SEXE MASCULIN	1.583	0.114
LYSE	1.428	0.150

4.2.4. DONNEES HOSPITALIERES ET COUTS

VARIABLE (moyenne \pm SD)	PATIENTS TRAITES (n=35)	PATIENTS CONTROLES (n=54)	SIGNIFICATION STATISTIQUE p
DUREE D'HOSPITALISATION			
DHosp (JOURS)	13 \pm 8	13 \pm 6	0.743
DUREE SOINS ORDINAIRES (HEURES)	173 \pm 158	207 \pm 113	0.245
DUREE SOINS CONTINUS (HEURES)	114 \pm 66	94 \pm 71	0.197
DUREE SOINS INTENSIFS (HEURES)	4 \pm 21	0 \pm 0	0.222
DUREE SOINS URGENTS (HEURES)	2 \pm 2	7 \pm 13	0.006
DUREE OPERATION (HEURES)	55 \pm 72	62 \pm 56	0.631
COUTS			
COUT TOTAL (FRANCS)	19'868 \pm 11'090	19'149 \pm 7'150	0.735
CLINIQUE HOSPITALISATION (FRANCS)	5'876 \pm 3'832	6'454 \pm 2'620	0.4
CLINIQUE OPERATION (FRANCS)	266 \pm 348	291 \pm 296	0.713
CONSULTATIONS (FRANCS)	1'751 \pm 1'086	1'732 \pm 988	0.932
CHIMIE (FRANCS)	313 \pm 235	330 \pm 205	0.723
IMMUNOLOGIE (FRANCS)	69 \pm 159	50 \pm 106	0.508
HEMATOLOGIE (FRANCS)	413 \pm 251	371 \pm 272	0.471
MICROBIOLOGIE (FRANCS)	109 \pm 184	166 \pm 270	0.280
PATHOLOGIE (FRANCS)	0.0	20 \pm 66	0.033
ENDOCRINOLOGIE (FRANCS)	45 \pm 51	48 \pm 72	0.822

VARIABLE (moyenne \pm SD)	PATIENTS TRAITES (n=35)	PATIENTS CONTROLES (n=54)	SIGNIFICATION STATISTIQUE p
ANESTHESIE (FRANCS)	362 \pm 546	430 \pm 397	0.503
RADIOLOGIE (FRANCS)	1'028 \pm 702	599 \pm 448	0.001
SOINS CONTINUS (FRANCS)	3'698 \pm 2'211	2'610 \pm 1'953	0.017
SOINS INTENSIFS (FRANCS)	317 \pm 1'383	0	0.184
SOINS ORDINAIRES (FRANCS)	3'783 \pm 3'613	3'977 \pm 2'280	0.756
SOINS URGENTS (FRANCS)	128 \pm 111	551 \pm 995	0.003
PHYSIOTHERAPIE (FRANCS)	634 \pm 876	543 \pm 481	0.574
ERGOTHERAPIE (FRANCS)	12 \pm 61	6 \pm 30	0.526
MEDICAMENTS- IMPLANTS (FRANCS)	564 \pm 520	478 \pm 295	0.376
IRM (FRANCS)	970 \pm 701	354 \pm 561	<0.0001
CT CEREBRAL (FRANCS)	1'164 \pm 472	620 \pm 370	<0.0001
DOPPLER (FRANCS)	268 \pm 153	261 \pm 116	0.797
ECHOCARDIOGRAPHIE (FRANCS)	473 \pm 328	470 \pm 291	0.968
RADIOGRAPHIE THORACIQUE (FRANCS)	41 \pm 65	47 \pm 68	0.641
CORONAROGRAPHIE (FRANCS)	221 \pm 624	0	0.044
CT THORACIQUE (FRANCS)	18 \pm 105	23 \pm 118	0.831
EEG (FRANCS)	5 \pm 31	13 \pm 60	0.451
AUTRES EXAMENS RADIOLOGIQUES (FRANCS)	10 \pm 45	150 \pm 407	0.015
COUT TOTAL RADIOLOGIE (FRANCS)	3'169 \pm 954	1'939 \pm 760	<0.0001

4.2.5. COUT TOTAL EN FRANCS SELON SCORE NIHSS D'ENTREE

VARIABLE (MOYENNE ± SD)	PATIENTS TRAITES	PATIENTS TEMOINS	P-VALUE
SCORE NIHSS D'ENTRÉE 8-14	15'613±9'027 N=11	18'832±5'579 N=24	0.203
SCORE NIHSS D'ENTREE 15-21	20'857±11'501 N=20	20'912±8'836 N=20	0.921
SCORE NIHSS D'ENTREE > 21	27'978±11'270 N=4	16'386±6'403 N=10	0.029

4.2.6. DUREE DE SEJOUR (JOURS) SELON SCORE NIHSS D'ENTREE

VARIABLE (MOYENNE ± SD)	PATIENTS TRAITES	PATIENTS TEMOINS	P-VALUE
SCORE NIHSS D'ENTRÉE 8-14	10±7 N=11	13±4 N=24	0.185
SCORE NIHSS D'ENTRÉE 15-21	13±9 N=20	15±7 N=20	0.921
SCORE NIHSS D'ENTREE >21	21±8 N=4	11±4 N=10	0.009

4.2.7. REGRESSION LOGISTIQUE MULTIPLE : COUT EN FONCTION DES DIFFERENTES VARIABLES

VARIABLE	COEFFICIENT β	P-VALUE
NIHSS ENTREE	0.116	0.282
SCORE DE CHARLSON	-0.002	0.988
AGE	0.105	0.376
SEXE MASCULIN	-0.139	0.235
LYSE	0.075	0.507

5. DISCUSSION

La comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des 2 groupes n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative, sauf pour la localisation de l'infarctus.

Notre étude a montré que, pour notre groupe de patients, l'administration de l'Actilyse® n'a apporté aucune amélioration significative des scores neurologiques et du devenir immédiat des patients à leur sortie du CHUV. Elle n'a toutefois pas entraîné une fréquence statistiquement plus élevée d'effets secondaires.

Le taux de décès, tous patients confondus, est influencé de manière significative par l'âge et par le score neurologique d'entrée. La majorité des décès se produisent chez les patients dont le score NIHSS d'entrée est supérieur à 21. D'autre part, il n'y a eu aucun cas de retour à domicile à la sortie du CHUV dans cette catégorie de score.

La durée de séjour et le coût total moyen ne sont pas statistiquement différents dans les 2 groupes, même si on a noté des différences statistiquement significatives dans les coûts moyens de radiologie et de radiodiagnostic, des soins urgents, des soins continus et de la pathologie.

En subdivisant les scores neurologiques d'entrée en 3 classes de gravité, on a observé, pour les scores les plus hauts (NIHSS>21), une durée de séjour et un coût total moyen statistiquement plus élevés dans le groupe des patients traités que dans le groupe contrôle.

Le coût total moyen, pour les 2 groupes confondus, n'est pas influencé par l'âge, le score NIHSS d'entrée ou l'administration de l'Actilyse®.

5.1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION

5.1.1. Sexe, présence d'un témoin

De manière générale, l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.⁽³⁾ On l'a constaté aussi dans notre étude où on observe une proportion de 1,17 hommes pour 1 femme.

Mais, si les hommes représentent le 54 % du total des AVC, ils représentent le 71 % des patients traités, ce qui est statistiquement significatif ($p=0.009$).

Dans plus de la moitié des cas de notre étude, les femmes sont seules lorsque survient l'AVC, alors que pour les hommes, cela concerne moins d'un tiers des cas (52 % versus 29 %, $p=0.0497$).

La présence d'un témoin garantit une intervention plus rapide et donc offre à ces patients la possibilité d'être thrombolysés, phénomène constaté dans notre étude, pour les hommes (50 % avec témoin versus 2 % sans témoin, $p<0.0001$) et pour les femmes (24 % avec témoin versus 0 % sans témoin, $p=0.0002$).

Nota : Nous nous sommes attachés à analyser les circonstances dans lesquelles les patients ont subi leur AVC. Pour pouvoir bénéficier de la lyse par Actilyse®, le délai d'arrivée au Chuv doit être très court. La présence d'un témoin est donc primordiale, c'est pourquoi nous avons étudié ce paramètre.

Les patients décrits « avec témoin » se trouvaient dans la rue, dans un lieu public, sur leur lieu de travail, à leur domicile, mais en présence de quelqu'un, ou dans une institution.

Les patients « sans témoin » se trouvaient principalement seuls à leur domicile lors de la survenue de l'AVC.

Le fait que plus de la moitié des femmes, versus moins du tiers des hommes subissent leur AVC sans témoin, peut s'expliquer d'une part par des activités et un mode de vie plus casaniers pour les femmes, et d'autre part par l'âge moyen plus élevé des femmes dans tous les groupes de notre étude. Ce dernier facteur influencerait ainsi la mobilité et le fait de ne plus exercer d'activité rémunérée et/ou sociale, et aussi un veuvage, plus courant que chez les hommes plus jeunes.

5.1.2. Age

A relever que la moyenne d'âge des femmes dans la population totale, c'est-à-dire 74.9 ± 14.4 ans est plus élevée que celle des hommes, 67.5 ± 13.0 . Dans les 2 groupes étudiés, la moyenne d'âge des sous-groupes « hommes » et « femmes » est comparable (p -value = 0.88 et 0.94).

5.1.3. Comorbidités

Le calcul du Score de Charlson moyen pour les 2 groupes ne donne pas de différence significative, même si les patients du groupe témoin semblent souffrir de plus de comorbidités (1.4 versus 1.1, $p=0.24$).

En examinant les comorbidités séparément, on ne relève aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Les 2 groupes sont donc comparables quant à l'état de santé des patients avant leur AVC.

5.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION

5.2.1. NIHSS à l'entrée

La différence entre les 2 moyennes (16.8 ± 4.4 pour les patients traités et 15.9 ± 5.5 pour les patients témoins) n'est pas statistiquement significative ($p=0.31$).

Pour nous assurer de l'homogénéité des scores d'entrée dans les 2 groupes, nous les avons subdivisés en 3 : NIHSS d'entrée de 8 à 14, de 15 à 21 et supérieurs à 21. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes étudiés.

5.2.2. Diagnostic

En comparant les diagnostics principaux dans les 2 groupes, on constate une différence statistiquement significative ($p=0,043$). Pour analyser cette différence, nous avons séparé la localisation de l'infarctus, cérébrale, précérébrale ou non précisée, de sa nature proprement dite., embolique ou thrombotique.

Les causes d'infarctus cérébral dans les 2 groupes sont dues en majorité à une embolie, avec un pourcentage plus élevé chez les contrôles (78 % contre 63 %, $p=0.151$). Les thromboses sont plus fréquentes chez les patients lysés que chez les contrôles (11 % contre 4 %, $p=0.206$). Ceci n'est pas significatif.

De grandes différences apparaissent dans la localisation des infarctus. En effet, les artères cérébrales sont plus touchées chez les patients lysés (49 % versus 20 %, $p=0.009$). A l'inverse, les patients du groupe contrôle souffrent en majorité d'infarctus des artères précérébrales (74 % versus 51 %, $p=0.04$).

Une importance pour le pronostic n'est toutefois pas dérivable des données, le nombre de patients dans chaque sous-groupe étant peu élevé.

5.2.3. APDRG

Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans le classement par APDRG entre les 2 groupes.

5.3. COMPLICATIONS, EFFETS SECONDAIRES

5.3.1. Hémorragies

Le pourcentage d'hémorragies, qui représentent l'effet secondaire le plus grave du traitement, est plus élevé dans le groupe traité par Actilyse® que ce soit pour les hémorragies asymptomatiques (14 % versus 4 %, ($p=0.107$), les hémorragies symptomatiques (6% versus 4 %, $p=0.644$) et les hémorragies fatales (3 % versus 0 % $p=0.393$), mais sans signification statistique.

Si on étudie le pourcentage d'hémorragies selon les scores NIHSS d'entrée répartis en 3 classes, on constate que le risque existe pour chaque niveau de gravité neurologique d'entrée. Sur les 4 patients lysés avec un score neurologique de départ supérieur à 21, on observe toutefois 1 cas d'hémorragie asymptomatique et 1 cas d'hémorragie symptomatique.

Aucune différence statistiquement significative n'existe dans ces 3 classes entre les 2 groupes.

On ne peut généraliser ou extrapoler ces résultats, puisqu'on travaille avec de très petits collectifs de patients.

5.3.2. Œdème cérébral

Le taux d'œdèmes cérébraux consécutifs à l'AVC n'est pas statistiquement différent chez les patients traités et chez les patients témoins (3 % versus 4 %, $p=1$).

En étudiant dans le détail les sous-groupes déterminés par le score NIHSS d'entrée, on a noté que le taux d'œdème cérébral chez les patients non traités augmentait de façon significative avec la gravité du score neurologique d'entrée ($p=0.010$). On n'a pas observé le même phénomène chez les patients traités.

5.4. RESULTATS CLINIQUES

5.4.1. Score NIHSS de sortie

Si on dispose de tous les scores NIHSS de sortie des patients lysés, grâce au caractère prospectif de la récolte de données de ce groupe, malheureusement on n'a à notre disposition que 34 scores de sortie sur les 54 patients témoins dans l'étude.

Nous avons tout de même comparé le devenir neurologique des patients des 2 groupes à leur sortie du CHUV, avec les données à disposition. Les scores NIHSS d'entrée étaient comparables dans les 2 groupes (16.1 pour le groupe témoin versus 16.8 pour les patients traités, $p=0.5874$).

Le score de sortie moyen n'est pas différent statistiquement d'un groupe à l'autre (12,1 versus 10.7, $p=0.54$). Il en est de même si on analyse les données en 3 classes selon les scores NIHSS d'entrée.

Les valeurs moyennes de sortie sont un peu plus élevées dans le groupe traité pour les scores d'entrée entre 8 et 14 et entre 15 et 21 (6.5 versus 4.9, $p=0.62$ et 13.6 versus 12.3, $p=0.68$) et un peu plus basses pour les scores supérieurs à 21 (19.7 versus 20.1, $p=0.95$).

La différence de scores NIHSS entre l'entrée et la sortie pour les 2 groupes n'est pas statistiquement significative (5.38 pour le groupe de patients traités versus 4.69 pour les témoins, $p=0,89$).

Du point de vue purement neurologique, on ne relève donc pas de différence entre les 2 groupes à leur sortie du CHUV. Ces résultats sont biaisés par le fait qu'une partie des scores de sortie des patients inclus dans l'étude comme contrôles n'ont pas été calculés à leur sortie.

D'autre part, nous ne disposons pas des scores de handicap indiquant le degré d'indépendance des patients après leur séjour en soins aigus.

5.4.2. Orientation à la sortie du CHUV

En comparant le devenir des 2 groupes, on constate qu'aucune destination de sortie du CHUV n'est statistiquement différente. Toutefois, le nombre de retours à domicile est plus élevé dans le groupe témoin (20 % versus 14 %, $p=0.58$) et le nombre de décès est plus élevé dans le groupe de patients traités (14 % versus 7 %, $p=0.31$).

Le nombre de patients orientés vers un autre hôpital est plus élevé dans le groupe traité (29 % versus 17 %, $p=0.20$) alors que le nombre de transferts en établissements de réhabilitation est plus élevé dans le groupe témoin (50 % versus 40 %, $p=0.39$). Ceci est dû en partie au fait que les patients lysés proviennent également des régions périphériques et sont souvent adressés à leur hôpital de zone, alors que les patients témoins proviennent en majorité de la région proche et sont directement adressés à un CTR à leur sortie du CHUV.

Les entrées et retours en EMS concernent très peu de patients et ne présentent pas de différence significative entre les 2 groupes étudiés.

En étudiant le devenir des patients selon les scores d'entrée, on a constaté que, dans notre étude, tous les retours à domicile avaient eu lieu quand les scores NIHSS d'entrée étaient compris entre 8 et 21, et en majorité lorsqu'ils étaient inférieurs à 15 (plus d'un tiers des patients dans les 2 groupes). Il n'y a pas de différence statistique entre les 2 groupes. Aucun patient ayant un score d'entrée supérieur à 21 n'a pu rentrer à domicile à sa sortie du CHUV.

Dans chaque classe, la majorité des transferts a lieu vers un autre hôpital ou un CTR.. On ne peut faire la distinction entre les 2 groupes de patients étudiés pour des raisons liées à leur provenance, comme expliqué ci-dessus.

Sur les 24 patients du groupe témoins ayant un NIHSS d'entrée compris entre 8 et 14, aucun n'est décédé lors de son séjour au CHUV. Dans le groupe traité, 1 patient de cette classe est décédé, d'hémorragie fatale ($p=0.31$). La majorité des décès a eu lieu chez les patients dont le NIHSS d'entrée était supérieur à 21 (25 % des patients lysés versus 30 % des contrôles, $p=1.0$). Pour la classe d'AVC de gravité moyenne à sévère (NIHSS d'entrée entre 15 et 21), le pourcentage de décès est plus élevé dans le groupe traité (15 % versus 5 %, $p=0.6$).

5.4.3. Variables influençant le taux de décès

Le score de Charlson, le sexe et l'administration d'Actilyse® n'ont pas de relation statistiquement significative avec le pourcentage de décès. Ce ne sont donc pas les mauvais prédicteurs d'un décès précoce.

L'âge ($p=0,012$ en régression multiple) et le score NIHSS d'entrée ($p=0,011$ en régression multiple) ont une relation avec le nombre de décès après AVC. Leur élévation fait augmenter le taux de décès.

5.5. DUREE DE SEJOUR ET COUTS MOYENS

5.5.1. Durée du séjour et durée des soins par catégorie

Le nombre de jours d'hospitalisation au CHUV n'est pas statistiquement différent d'un groupe à l'autre, soit une moyenne de 13 jours dans les 2 groupes, $p = 0.743$.

La durée des soins urgents est, elle seule, statistiquement différente dans les 2 groupes. Dans le groupe traité le nombre d'heures de soins urgents est de 2 ± 2 , versus 7 ± 13 dans le groupe témoin, $p = 0,006$.

Ceci est dû au fait que les patients subissant la thrombolyse sont très rapidement acheminés vers le lieu de l'injection et séjournent donc beaucoup moins longtemps aux urgences.

En comparant la durée de séjour en fonction des 3 groupes de scores neurologiques d'entrée, dans nos 2 populations, nous avons constaté une différence statistiquement significative pour le groupe présentant l'état neurologique le plus grave (21 jours pour le groupe traité versus 11 jours pour le groupe témoin, $p=0.009$). Le peu de patients dans le groupe traité ne nous permet malheureusement pas d'extrapoler ces résultats, mais donne une indication pour une éventuelle décision de ne pas traiter les patients au-delà d'un certain score NIHSS d'entrée.

Pour le groupe avec les scores d'entrée les moins graves, la durée de séjour est plus élevée dans le groupe témoin, sans signification statistique (13 versus 10, $p=0.185$).

La durée de séjour chez les patients traités augmente en fonction de la gravité du score d'entrée, tandis que chez les patients témoins, la durée de séjour est moins élevée dans le groupe le plus gravement atteint à l'admission. Ceci peut être dû au nombre de décès précoces (3 patients décédés après 4, 6 et 7 jours).

5.5.2. Coûts

Le coût total du séjour est comparable dans les 2 groupes, 19'868 francs de moyenne pour le groupe traité versus 19'149 francs de moyenne dans le groupe témoin, $p = 0,735$.

On a noté des différences de coûts dans quelques postes : les coûts moyens de pathologie sont plus élevés dans le groupe témoin que dans le groupe traité (20 ± 66 francs versus 0 franc, $p = 0,033$), de même que les coûts moyens des soins urgents (551 francs versus 128 francs, $p = 0,003$).

Les coûts moyens de radiologie sont plus élevés dans le groupe traité (1028 francs versus 599 francs, $p = 0,001$), ce qui s'explique par les examens nécessaires au diagnostic avant l'injection et aux examens de contrôle après l'administration de l'Actilyse®. On a détaillé ces coûts et on a constaté des différences significatives pour les postes d'IRM ($p < 0.0001$), de CT Scan cérébral ($p < 0.0001$) et de coronarographie ($p=0.044$).

Les autres examens radiologiques, par exemple ultrason abdominal ou CT Scan d'autres organes que le cerveau ont coûté plus cher chez les patients témoins (150 francs versus 10 francs, $p = 0,015$).

Les coûts moyens des soins continus sont plus élevés dans le groupe traité (3698 francs versus 2610, $p=0,017$). Ceci peut s'expliquer par le suivi en continu des patients après le traitement à l'Actilyse®.

Nous avons observé que le coût total en fonction des scores neurologiques d'entrée suit la même évolution que la durée de séjour, avec une différence statistiquement significative pour le groupe ayant un NIHSS d'entrée > 21 (27'978 francs pour le groupe traité versus 16'386 pour le groupe témoin, $p=0.029$).

5.5.3. Variables influençant le coût total du séjour

En prenant l'ensemble de la population (c'est-à-dire les 2 groupes étudiés), aucune des variables, score de Charlson, âge, sexe, score NIHSS d'entrée et thrombolyse n'est prédictrice du coût total de manière significative.

6. LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude comporte des limitations liées à la population elle-même, au type d'étude utilisé et au calcul de certaines données de coûts.

6.1. POPULATION

Notre population est limitée à 89 patients, ce qui en diminue la robustesse des résultats. Les différences statistiquement significatives entre patients traités et patients témoins apparaissent surtout pour les hauts scores neurologiques d'entrée où les patients traités ne sont qu'au nombre de quatre.

D'autre part, il faudrait un collectif plus important pour pouvoir affirmer ou infirmer certaines tendances non statistiquement significatives, telles que le nombre plus élevé de décès et d'hémorragies dans le groupe traité, ou la durée de séjour et le coût moyen plus bas pour les patients lysés avec un score NIHSS d'entrée compris entre 8 et 14.

6.2. ETUDE

6.2.1. Type d'étude

Les 2 groupes comparés n'ont pas été sélectionnés de la même façon et ne sont pas randomisés. Le groupe lysé a été suivi prospectivement avec une attention particulière et ce pendant plusieurs mois.

Le groupe « contrôle » a été sélectionné sur la base des lettres de sortie, de façon rétrospective. Leur sélection a été approuvée par le Dr Reichhart, Neurologue au CHUV. La plupart des informations contenues dans ces lettres de sortie étaient exhaustives et comparables à celles des lettres de sortie des patients lysés.

Pour plusieurs de ces patients, il manquait toutefois les scores NIHSS d'entrée et de sortie. Le Dr Reichhart a pu reconstruire les scores d'entrée, ce qui ne représente pas un biais(34), par contre les scores neurologiques de sortie n'ont pu être établis.

Les données ne proviennent que d'un centre hospitalier universitaire, ce qui peut amener certains biais. Il aurait été intéressant et judicieux de recueillir les données correspondantes dans d'autres centres hospitaliers universitaires utilisant l'Actilyse® pour agrandir le collectif, comparer les résultats et donner plus de puissance à notre étude.

6.2.2. Champ de l'étude

Pour notre étude, nous nous sommes arrêtés à la sortie des patients du CHUV. En effet, le but premier était de comparer les coûts d'hospitalisation à l'intérieur du CHUV et de déterminer si un des 2 groupes coûtait plus cher que l'autre.

Il aurait été très intéressant d'aller plus loin et d'étudier l'influence éventuelle de l'intervention par l'Actilyse® sur la survie et surtout sur la qualité de vie des patients à court et moyen terme. Malheureusement, si les patients lysés ont été suivis par le CHUV régulièrement après leur sortie, il n'en va pas de même pour les patients recueillis rétrospectivement. Nous n'avons donc pu comparer que le devenir immédiat des patients à leur sortie.

6.3. COUTS 2002

Trois patients du groupe traité ont été lysés en 2002. Les données des Hospices fournies pour ces 3 personnes ne comprenaient pas tous les calculs de coûts

A partir des données fournies par les Hospices sur la durée d'hospitalisation, sur les durées des soins ordinaires, continus, d'urgence et intensifs, sur les diverses opérations effectuées et sur les examens d'imagerie, et sur les examens de laboratoire, nous avons calculé à partir de l'instrument du CHUV pour le calcul des coûts des nouvelles procédures, les coûts se rapportant à chaque patient.

7. CONCLUSION

Cette étude, dans les limites énoncées ci-dessus, a démontré que le traitement par Actilyse® n'amenait pas d'amélioration du score neurologique à la sortie du CHUV par rapport à des patients non traités. De même la durée de séjour et le coût moyen par patient sont comparables.

Nous n'avons pas démontré une fréquence d'effets secondaires ou de décès supérieurs dans le groupe traité.

Un rapport favorable coût/efficacité d'un tel traitement n'a pu être mis en évidence chez les patients souffrant d'un AVC aigu de gravité modérée à moyenne (NIHSS d'entrée entre 8 et 20).

Par contre, chez les patients souffrant d'un AVC aigu grave (NIHSS>21), le rapport coût/efficacité est défavorable, avec une différence de coût moyen et de durée de séjour statistiquement significatifs pour peu ou pas d'amélioration de l'état de santé.

En considérant les études citées au chapitre 2.4. de ce travail et la polémique quant au bénéfice réel et aux risques potentiels liés à la thrombolyse par Actilyse®, nous estimons que cette thérapie n'apporte pas assez de bénéfice thérapeutique pour qu'elle soit utilisée en routine, et que les patients ayant un score NIHSS supérieur à 20 à l'admission ne devraient en aucun cas recevoir ce traitement.

Une récente revue systématique de l'efficacité, du rapport coût /efficacité et des barrières à la mise en œuvre à grande échelle des thérapies thrombolytiques et de neuroprotection dans l'AVC, menée par le système national de santé britannique (NHS)(30), a également démontré que les données à disposition, limitées et contradictoires, ne permettent pas l'usage généralisé de la thérapie thrombolytique dans la pratique de routine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reichhart M, Bogousslavsky J. Accident vasculaire cérébral hyperaigu : approche clinique et neuroradiologique, et indication au traitement thrombolytique intraveineux (rtPA i.v.). *Médecine et Hygiène* 2001;2329:31-42.
2. Wein TH, Hickenbottom SL, Alexandrov AV. Thrombolysis, stroke units and other strategies for reducing acute stroke costs. *Pharmacoeconomics* 1998;14(6):603-11.
3. GroupedeTMCV. Epidémiologie de l'accident vasculaire cérébral. *Bulletin des Médecins Suisses* 2000;37:2082-5.
4. Diringer MN, Edwards DF, Mattson DT, et al. Predictors of acute hospital costs for treatment of ischemic stroke in an academic center. *Stroke* 1999;30(4):724-8.
5. H+. *Medizinische Gesamtstatistik der Schweizer Spitäler* 1996. Diagnosen und Operationen. Aarau: Les Hôpitaux de Suisse H+; 1997.
6. Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo J, Bogousslavsky J, Hacke W. Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000;10 Suppl 3:1-11.
7. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343(10):710-22.
8. Katzung. *Basic and Clinical Pharmacology*; 2001.
9. Tierney, McPhee, Papadakis. *Medical Diagnostic and Treatment*. 39th ed; 2000.
10. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Bogousslavsky J, Orgogozo JM. Acute treatment of ischemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000;10 Suppl 3:22-33.
11. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992;42(5):976-82.
12. Haley EC, Jr., Brott TG, Sheppard GL, et al. Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. The TPA Bridging Study Group. *Stroke* 1993;24(7):1000-4.
13. Ginsberg M, Bogousslavsky J. *Cerebrovascular Disease : Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. First ed. Malden USA: Blackwell Science, Inc.; 1998.
14. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
15. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction--a prospective study. *Stroke* 1986;17(2):179-85.
16. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989;20(5):598-603.
17. Fagan SC, Garcia JH. Hemorrhagic transformation in focal cerebral ischemia: influence of time to artery reopening and tissue plasminogen activator. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):139-42.
18. Caplan LR. Hemorrhage into embolic brain infarcts. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):125-7.
19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 1995;274(13):1017-25.
20. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28(5):957-60.
21. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-51.
22. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000;31(4):811-6.
23. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after

- symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Jama* 1999;282(21):2019-26.
24. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33(2):493-5.
 25. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *Jama* 2000;283(9):1145-50.
 26. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *Bmj* 2002;324(7339):723-9.
 27. Warlow C, Wardlaw J. Therapeutic thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Bmj* 2003;326(7383):233-4.
 28. Hoffman JR. Should physicians give tPA to patients with acute ischemic stroke? Against: and just what is the emperor of stroke wearing? *West J Med* 2000;173(3):149-50.
 29. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 2002;162(17):1994-2001.
 30. Sandercock P, Berge E, Dennis M, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess* 2002;6(26):1-112.
 31. Reichhart M, Bogousslavsky J. Thrombolyse i.v. de l'accident vasculaire cérébral hyperaigu : expérience lausannoise. *Médecine et Hygiène* 2001;2347:1132-4.
 32. Charlson M, Pompei P. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *J Chron Dis* 1987;40(5):373-83.
 33. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994;344(8916):156-9.
 34. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000;31(4):858-62.

ANNEXES

ANNEXE 1

Echelle NIHSS traduite et modifiée d'après l'étude NINDS(1)

1a Etat de conscience (EC) 0 vigile 1 stuporeux (éveil facile) 2 stuporeux (éveil difficile) 3 coma (réactions réflexes)	5a. Membre supérieur G 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	9. Langage 0 normal 1 aphasie modérée 2 aphasie sévère 3 aphasie globale, mutisme
1b. EC-questions (orientation) (nom-prénom/temps/espace) 0 répond à deux questions 1 répond à une question 2 ne répond à aucune	5b. Membre supérieur D 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	10. Dysarthrie 0 articulation normale 1 dysarthrie modérée 2 dysarthrie sévère
1c. EC-exécution de tâches (fermer les yeux-lever les bras) 0 exécute les deux 1 exécute une seule	6a. Membre inférieur G 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	11. Héminégligence 0 pas d'héminégligence 1 extinction unimodale 2 extinction pluri/trimodale
2. Oculomotricité 0 normale 1 parésie du regard 2 déviation forcée du regard (signe de Vulpian-Prévost)	6b. Membre inférieur D 0 pas de chute 1 chute 2 effort contre gravité 3 aucun effort 4 aucun mouvement	
3. Champs visuels 0 normal 1 quadranopsie homonyme 2 hémianopsie homonyme 3 double hémianopsie, cécité	7. Ataxie appendiculaire 0 absente 1 présente sur un membre 2 présente sur deux membres	
4. Parésie faciale 0 aucune 1 mineure 2 partielle 3 plégie	8. Sensibilité 0 normale 1 hypoesthésie modérée 2 hypoesthésie sévère, anesthésie	Total :

ANNEXE 2

CRITERES DE THROMBOLYSE IV D'UN AVC SYLVIEN (ACM) < 3 H (2001)

- Déficit neurologique mesuré (NIHSS) ≥ 6 et < 20
- Déficit neurologique stable (AIT exclu)
- Pas de déviation forcée du regard
- Pas de trouble de la conscience
- Pas de vomissements
- Pas d'évidence radiologique (CT ou IRM) d'un AVC de $> 50\%$ ACM
- Présence d'un mismatch $> 20\%$ (CT-perfusion ou IRM DWI/PWI)
- Pas d'hémorragie au CT/IRM
- Absence d'occlusion carotidienne extracrânienne
- Pas d'AVC ou de TCC dans les 3 mois
- Pas d'antécédents d'hémorragie (hématome cérébral ou HSA)
- Pas d'opération chirurgicale majeure dans les 15 jours
- Pas de ponction artérielle sur un site incompressible dans les 7 jours (voie fémorale : poser un fémostop TA $>$ TAH systolique)
- Pas de crise d'épilepsie concomitante ou inaugurale à l'AVC
- Pas de diathèse hémorragique ni hémorragie digestive ni hématurie dans les 21 jours
- TAH diastolique < 115 mm Hg, et TAH systolique < 170 mm Hg (CAVE : pas de traitement anti-hypertenseur avant thrombolyse : si TAH > 185 durant thrombolyse, labetalol 10 mg iv, jusqu'à 30 mg. Si TAH toujours élevée : stop thrombolyse et envisager clonidine ou nitroprussiate aux Soins Intensifs (SIM).
- Age 18 ans révolus, et ≤ 75 ans (hématomes sur angiopathie amyloïde)
- Pas de traitement anti-coagulants avec INR $\geq 1,5$ et PTT > 33
- $2,7 <$ glycémie > 22 mmol/l
- T0* $>$ perfusion < 180 minutes (risques hémorragiques au-delà)

Perfusion Actilyse® 0,9 mg/kg, 10 % en bolus, 90 % sur 1 heure. Dose maximale = 90 mg. TAH et examen neurologique toutes les 15 minutes pendant 1 heure, puis demi-heure pendant 24 heures.

Après 24 heures, CT Scan obligatoire.

* Par définition, si le patient présente un déficit neurologique le matin au réveil, T0 est défini comme le dernier moment lors duquel le sujet fut constaté éveillé et indemne de tout symptôme

