

# Prise en charge de l'infarctus cérébral en 2011

*Marie-Hélène Mahagne  
Unité Neuro Vasculaire  
Pôle des Neurosciences cliniques  
Hôpital Saint-Roch, CHU Nice*

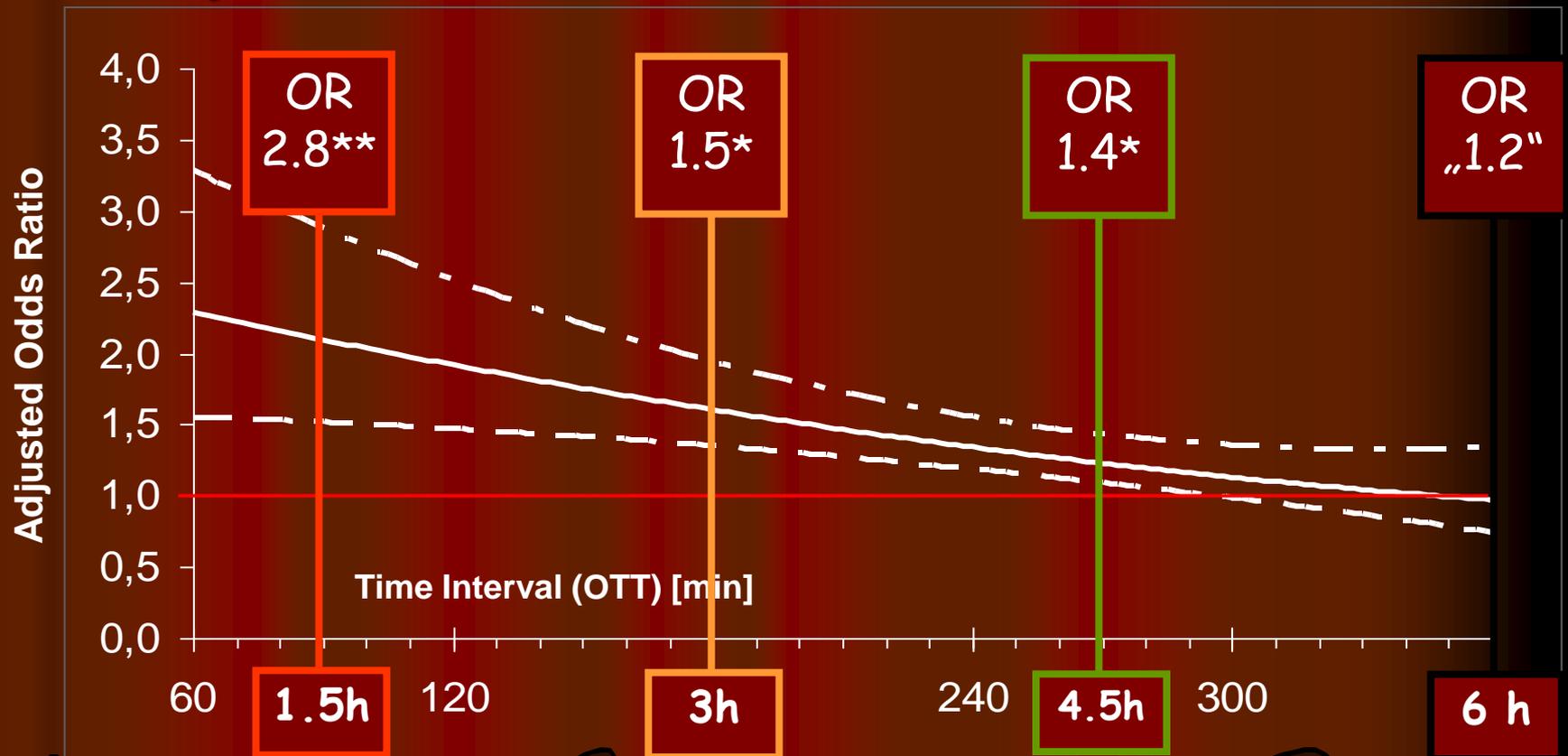
# En 2011

- Deux modalités thérapeutiques ont prouvé leur efficacité
  - La thrombolyse IV par le rt-PA: seul traitement pharmacologique approuvé en phase aiguë
  - La prise en charge en UNV

# La fibrinolyse

# Analyse poolée: NINDS, ECASS I+II, ATLANTIS

Global Outcome (mRS 0-1, Barthel Index 95-100, NIHSS 0-1) Day 90 Adjusted Odds Ratio with 95% Confidence-Intervals N = 2799



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 25, 2008

VOL. 359 NO. 13

Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours  
after Acute Ischemic Stroke

Werner Hacke, M.D., Markku Kaste, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Miroslav Brozman, M.D., Antoni Dávalos, M.D.;  
Donata Guidetti, M.D., Vincent Larrue, M.D., Kennedy R. Lees, M.D., Zakaria Medeghri, M.D.,  
Thomas Machnig, M.D., Dietmar Schneider, M.D., Rüdiger von Kummer, M.D., Nils Wahlgren, M.D.,  
and Danilo Toni, M.D., for the ECASS Investigators\*

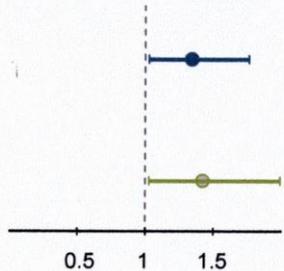
# ECASS III

- Etude randomisée en double aveugle contre placebo
- Comparant l'efficacité et la tolérance du rt-PA intraveineux administré entre 3 et 4,5 heures après le début des symptômes
- Chez le patient de 18-80 ans, après exclusion d'une Hémorragie Intra Crânienne par scanner cérébral

# Primary endpoint (ITT)

Day 90: mRS 0,1 “Excellent recovery”

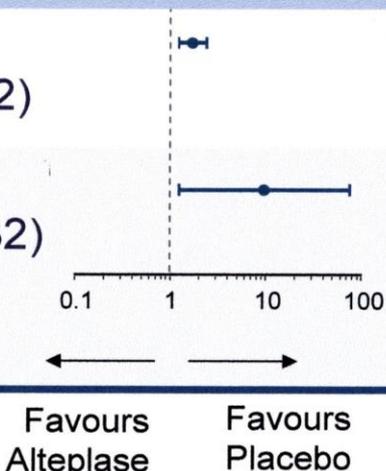
Analysis	Alteplase n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR (95% CI)	<i>P</i>
Unadjusted	219/418 (52.4%)	182/403 (45.2%)	1.34 (1.02–1.76)	0.038
Adjusted*	–	–	1.42 (1.02–1.98)	0.037



\*Adjusted for prognostic variables: treatment, baseline NIHSS, smoking history, stroke onset to treatment time, and prior hypertension

# ICH and sICH

	Alteplase (N=418)	Placebo (N=403)	OR (95% CI)	<i>P</i>
Any ICH	113 (27.0%)	71 (17.6%)	1.73 (1.24–2.42)	0.001
sICH as per ECASS III	10 (2.4%)	1 (0.2%)	9.85 (1.26–77.32)	0.008

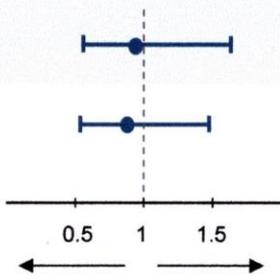


0.1    1    10    100  
 ←                      →  
 Favours              Favours  
 Alteplase            Placebo

ICH, intracranial haemorrhage; sICH, symptomatic intracranial haemorrhage

## Oedema and mortality

	Alteplase (N=418)	Placebo (N=403)	OR (95% CI)	<i>P</i>
Sympt. oedema	29 (6.94%)	29 (7.20%)	0.96 (0.56–1.64)	0.885
Overall mortality	32 (7.66%)	34 (8.44%)	0.90 (0.54–1.49)	0.681

← Favours Alteplase
Favours Placebo →

# Au total

1. Le rt-PA augmente les chances de récupération fonctionnelle complète à 3 mois lorsqu' il est administré entre 3 et 4,5 heures (ECASS III)
  2. L' efficacité est d' autant plus importante que le délai est court
  3. Les résultats des essais sont reproductibles dans la vie réelle aussi bien entre 0 et 3 heures que entre 3 et 4,5 heures (SITS-MOST)
- *NB: la sélection des patients dans SITS et ECASS était basée sur le scanner*



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

# Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce

(alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale,  
indications de la thrombolyse)

Mai 2009

## Indications de la thrombolyse

- Dans les établissements disposant d'une UNV, la thrombolyse IV est prescrite par un neurologue (AMM) et/ou un médecin titulaire d'un DIU de pathologie neuro-vasculaire (hors AMM). Le patient doit être surveillé au sein de l'unité neuro-vasculaire
- Dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée avec téléconsultation par télémédecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM)
- La thrombolyse intraveineuse par rt-PA des infarctus cérébraux est recommandée jusqu'à **4 heures 30** après l'apparition des premiers symptômes d'infarctus cérébral (hors AMM). Elle doit être effectuée **le plus précocement possible (grade A)**.

## 5.1 Thrombolyse intraveineuse

### ► Indications

La thrombolyse intraveineuse (IV) par rt-PA des IC est recommandée jusqu'à 4 heures 30 (hors AMM, voir annexe 2) (accord professionnel). Elle doit être effectuée le plus tôt possible (grade A).

La thrombolyse IV peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures (accord professionnel).

En dessous de 18 ans, les indications de thrombolyse doivent être discutées au cas par cas avec un neurologue d'une UNV (accord professionnel).

Une glycémie initiale supérieure à 11 mmol/l doit conduire à réévaluer l'indication de la thrombolyse, du fait du risque hémorragique accru (grade C).

Les données actuelles ne permettent pas de recommander la sonothrombolyse.

### ► Modalités de réalisation

Dans les établissements disposant d'une UNV, la thrombolyse IV est prescrite par un neurologue (AMM) et/ou un médecin titulaire du DIU de pathologie neuro-vasculaire (hors AMM). Le patient doit être surveillé au sein de l'UNV (accord professionnel).

Dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée lors d'une téléconsultation par télé-médecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) (accord professionnel).

# La thrombolyse chez le sujet âgé

# Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study

P N Sylaja, Robert Cote, Alastair M Buchan, Michael D Hill on behalf of Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators



See Editorial Commentary, p 812

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829. doi: 10.1136/jnnp.2005.086595

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:  
Associate  
Professor Dr Michael D Hill,  
Calgary Stroke Program,  
Department of Clinical  
Neurosciences, Foothills  
Hospital, Room 1242A,  
Calgary, AB T2N 2T9,  
Canada; michael.hill@  
calgaryhealthregion.ca

Received  
19 December 2005  
Revised version received  
22 February 2006  
Accepted  
23 February 2006  
Published Online First  
27 February 2006

**Background:** The benefit of intravenous tissue plasminogen activator (tPA) given within 3 h of acute ischaemic stroke to patients over 80 years of age is uncertain.

**Aim:** To examine the clinical characteristics and complications and the predictors of outcome after intravenous tPA treatment in patients aged  $\geq 80$  years.

**Methods:** Data (n=1135) prospectively collected from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study were reviewed and patients aged  $\geq 80$  years (n=270) treated with intravenous tPA for acute ischaemic stroke were compared with those aged  $< 80$  years (n=865).

**Results:** The risk of symptomatic intracerebral haemorrhage did not differ between patients aged  $\geq 80$  years and  $< 80$  years (4.4% (95% CI 2.3 to 7.6) v 4.6% (95% CI 3.3 to 6.2), p=1.0). Favourable outcome, defined as a modified Rankin Score of 0-1 at 90 days, was seen in 26% of patients aged  $\geq 80$  years and in 40% of those  $< 80$  (p<0.001). The following baseline characteristics were found to be more common in those aged  $\geq 80$  years than in those aged  $< 80$  years: atrial fibrillation (37% v 18%; p<0.001); congestive heart failure (11% v 6%; p=0.004); hypertension (59% v 48%; p=0.002); and severity of stroke with a median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 16 v 14 (p=0.004). In the multivariable logistic regression analysis, age  $\geq 80$  years, stroke severity, baseline Alberta Stroke Program Early CT Score and glucose level were found to be the major independent predictors of outcome.

**Conclusion:** In carefully selected elderly patients, the use of intravenous tPA was not found to be associated with an increased risk of symptomatic intracerebral haemorrhage. Age-related differences were seen in the clinical characteristics and outcome in the elderly population.

# SITS-MOST

643 patients  $\geq$  80 ans = 9,5%

	$\gg$ 80 ans $\gg$ % (IC 95 %)	$\leq$ 80 ans % (IC 95 %)	p
HIC symptomatiques Définition SITS- MOST	2,0 (1,1-3,5)	1,5 (1,2-1,8)	0,43
HIC symptomatiques Définition NINDS	8,9 (6,8-11,5)	7,6 (7-8,3)	0,31
Mortalité J90	31 (27-36)	15 (14-16)	$<0,0001$
mRS 0-2	30 (26-34)	52 (51-53)	$<0,0001$

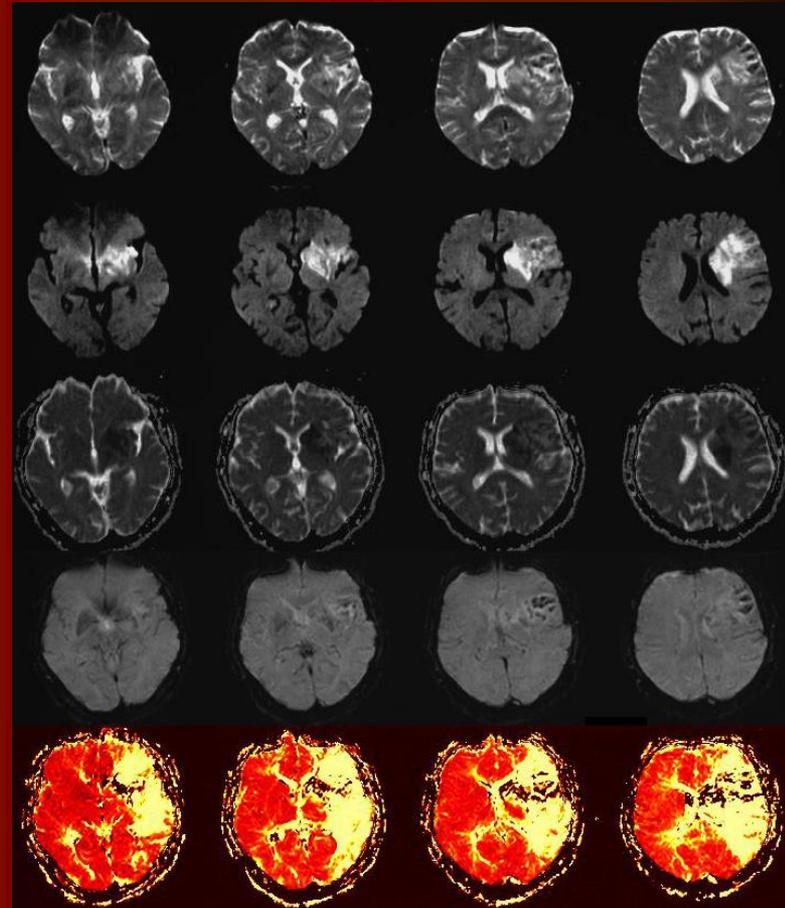
<b>SITS-MOST</b>	> 80 ans n = 643	< 80 ans n = 6749	p
Âge moyen	83 (82-86)	68 (59-75)	< 0,001
% femmes	63 %	40 %	< 0,001
mRS 0-1	79 %	92 %	< 0,001
mRS 0-2	91 %	95 %	< 0,001
Antécédent d' AVC	18 %	11 %	< 0,001
NIHSS à l' admission	15 (10-19)	13 (8-18)	< 0,001
Délai Traitement	147 mns	151 mns	0,61
PAS/PAD mm Hg	157/82	151/83	< 0,001
Glycémie G/L	1,29	1,30	0,64
Hypertension	74 %	60 %	< 0,001
Fibrillation Auriculaire	46 %	24 %	< 0,001
Insuffisance Cardiaque	15%	8 %	< 0,001
Aspirine	46 %	30 %	< 0,001

# Conclusions

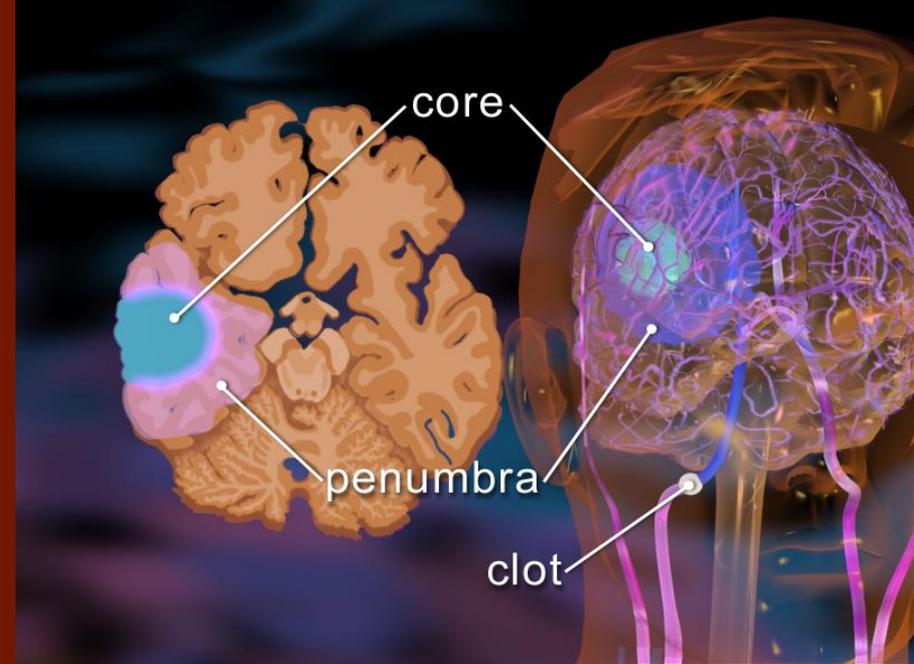
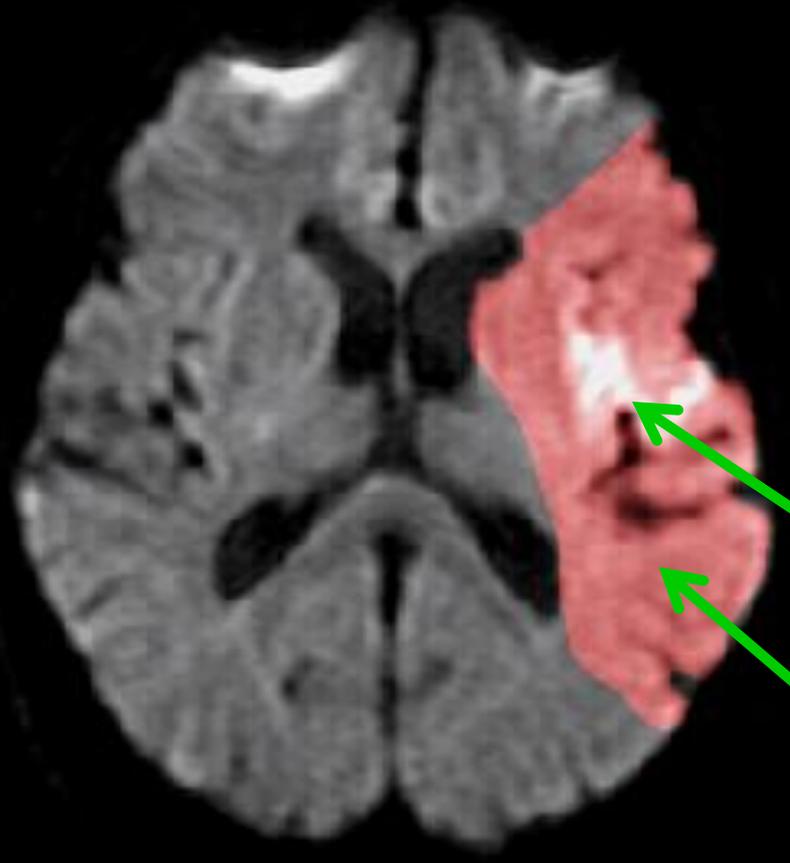
- Dans l'état de nos connaissances, le rt-PA IV chez le patient > 80 ans
  - Est moins efficace:
    - Moins de patients autonomes à J90
    - Plus de décès
  - N'est pas plus dangereux
    - Pas d'augmentation des HIC symptomatiques
- Le critère âge à lui seul ne justifie l'exclusion de la thrombolyse
- MAIS: évaluation du bénéfice /risque

Sélection basée sur l'IRM  
ou le Scanner ?

# Vers une approche physiopathologique de l'ischémie



# Le découplage diffusion/ perfusion



- Diffusion = Indicateur de la souffrance ischémique neuronale
- Perfusion = Indicateur du tissu hypoperfusé

**„Mismatch  
Concept“**

**Perfusion-Diffusion**

= Tissu ischémique à risque

= *Approche IRM de la pénombre*

# Les thérapeutiques alternatives

- Pour les patients exclus de la thrombolyse IV
  - Risque lié aux effets systémiques du rt-PA IV
    - Patients sous anticoagulants
    - Opérés récents
  - Autres critères d'exclusion
    - Délai supérieur à 4,5 h
- Pour les échecs de la thrombolyse IV
  - AVC sévères
    - Dans NINDS, 48% de décès si NIHSS initial > 20
  - Occlusions des gros troncs artériels
    - Occlusion proximale ou en T de la carotide

## 5.2 Thrombolyse intra-artérielle, thrombolyse combinée (intra-artérielle et intraveineuse) et revascularisation mécanique

Des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà de 6 heures pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors AMM) (accord professionnel).

La thrombolyse par voie IA doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS (schéma interrégional d'organisation sanitaire) et d'une UNV (accord professionnel).

La thrombolyse combinée (IV puis IA) et la revascularisation mécanique par thrombectomie ou ultrasons par voie endovasculaire ne sont pas recommandées et doivent être évaluées.

# L'approche endovasculaire

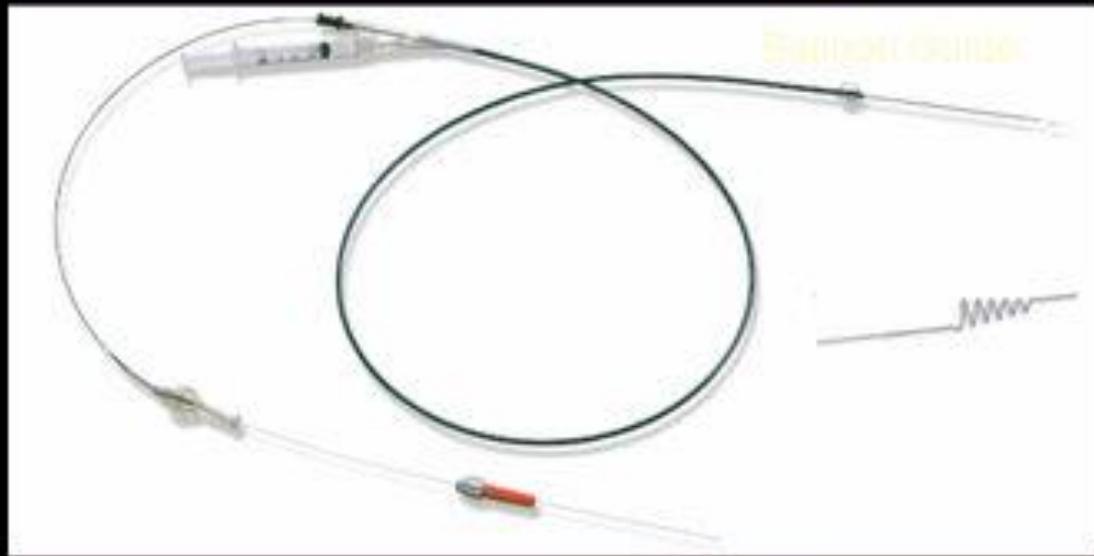
- **Elle permet:**
  - La thrombolyse pharmacologique
  - La lyse mécanique du thrombus
  - La sonothrombolyse
  - La combinaison de plusieurs méthodes
  - L'association à la thrombolyse systémique
- **Elle implique:**
  - Un plateau technique
  - Une équipe de neuroradiologues interventionnels disponible
- **Elle consomme du temps**
  - Sa mise en œuvre ne doit pas empêcher une thrombolyse IV

# La thrombolyse intra artérielle PROACT I et II (1999)

- Thrombolyse IA < 6 heures
- Occlusion le cérébrale moyenne
- Pro Urokinase
- Versus placebo
- Augmentation du taux de recanalisation
  - 68% versus 18%
- Indépendance fonctionnelle à 3 mois
  - 40% versus 25%

# La lyse mécanique du thrombus

## Merci® Retrieval System



Flexible, helical shaped, tapered tip made of nitinol wire

Merci = mechanical embolus retrieval in cerebral ischemia

# La lyse mécanique du thrombus



X5, X6  
Five helical loops,  
conical, X6  
more resistant  
to stretching



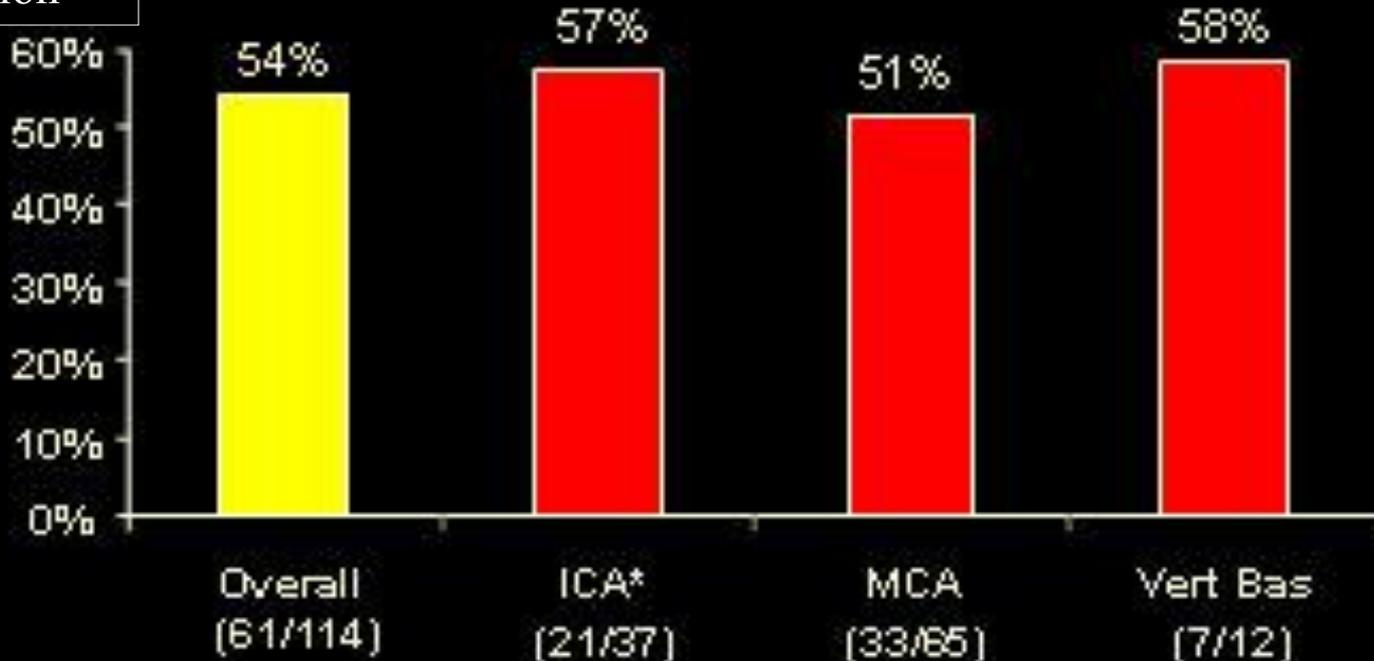
L5, L6  
Helical loops,  
cylindrical,  
arcading  
filaments



K-mini  
Helical loops with  
counter-twist,  
cylindrical, smaller  
diameter

# Successful Revascularization by Vessel

Groupe contrôle  
PROACT  
18% de  
recanalisation



\*ICA and ICAT (ICAMCA/ACA) occlusions were combined into the ICA group.

# Thrombolyse IA: rt-PA versus MERCI

Essai	NIHSS	Vaisseau	HICs	Mortalité
PROACT II	<b>17</b>	M1/2	<b>10,2%</b>	<b>25%</b>
MERCI	<b>20</b>	Carotide IC Tronc basilaire A Vertébrale, M1/2	<b>7,2%</b>	<b>44%</b>
Multi-MERCI	<b>19</b>	id	<b>9,0%</b>	<b>31%</b>

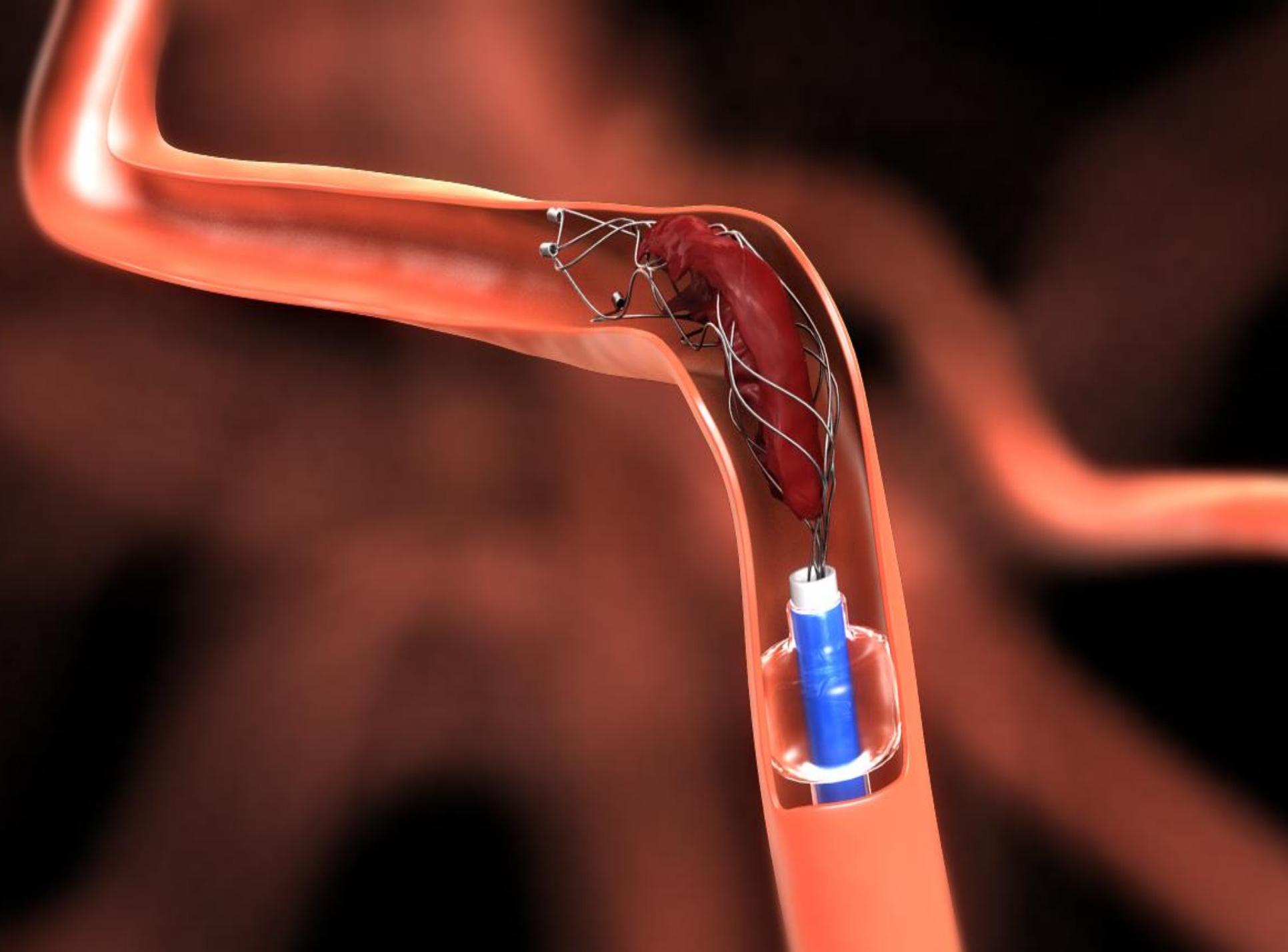
# Les approches combinées IV/IA

- Combine les avantages des deux approches
  - Rapidité et facilité du rt-PA IV
  - Efficacité de l'approche intra artérielle (mais consommatrice de temps: 30' -45' )
    - Thrombolyse chimique
    - Mécanique
    - Ultrasonographique

# Etude THRACE

## THRombectomie des Artères CÉrébrales

- STIC 2009 coordonné par Pr Serge Bracard
- Objectif primaire: déterminer si une approche combinée thrombolyse IV/thrombectomie mécanique est supérieure à la thrombolyse IV seule dans les 3 heures en cas d'occlusion des artères cérébrales proximales chez des patients ayant un NIHSS > 10
- Hypothèse de 15% de différence absolue d'évolution favorable à 3 mois (mRS = 0-2) dans le groupe thrombectomie
- 480 patients



# Autres perspectives

- Nouveaux thrombolytiques
  - Desmoteplase
- Neuroprotecteurs
  - DP-B99 Chélateur des ions métalliques
- Augmentation du DSC
  - Stimulation du ganglion sphéno-palatin (Impact 24)

# Les nouveaux thrombolytiques

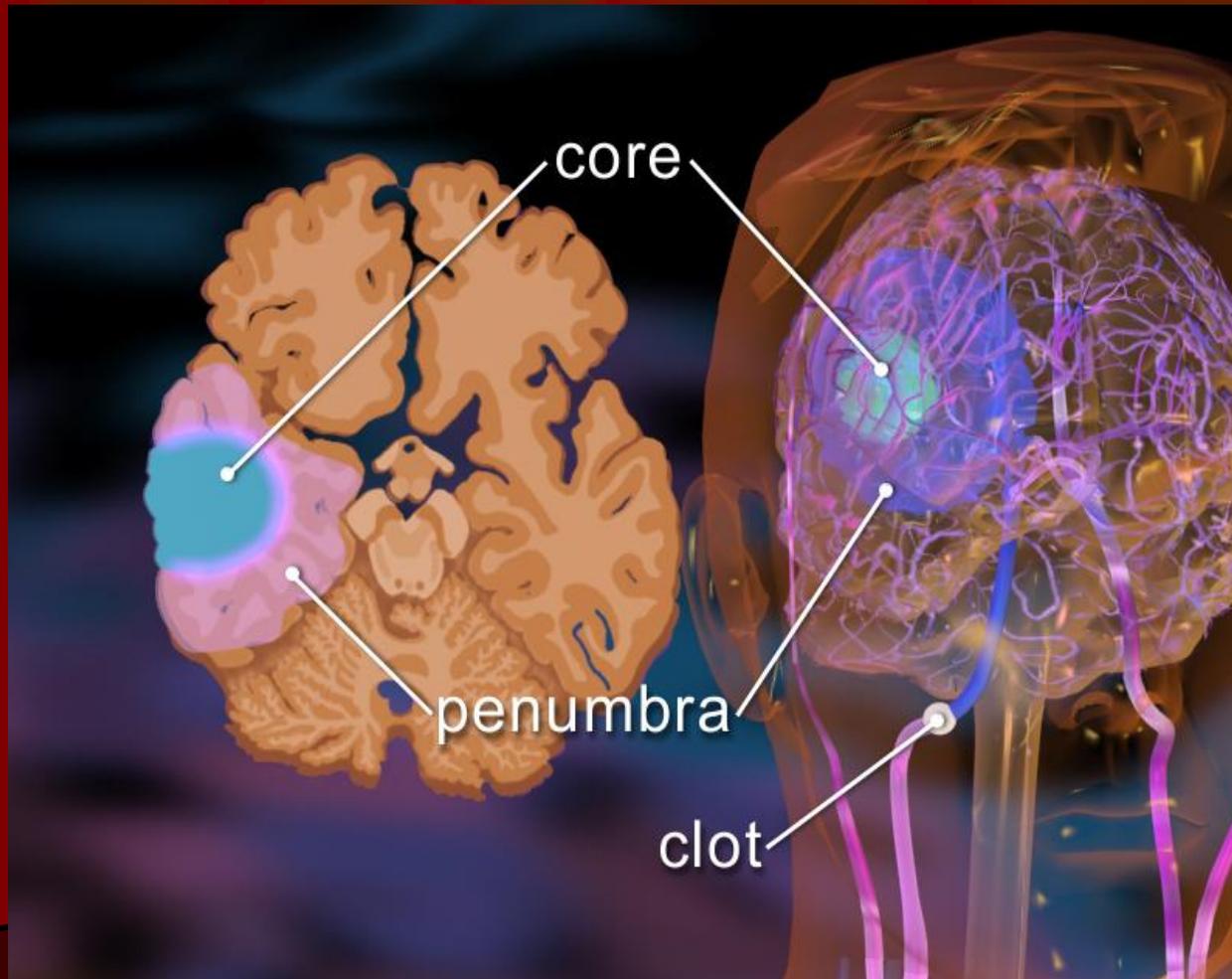
- La desmoteplase
  - Forte affinité pour la fibrine
  - Demi vie prolongée
  - Faible neuro toxicité
- Trois essais
  - DIAS, DEDAS, DIAS 2
  - 90 et 125 mg/kg versus placebo
  - 3-9 heures
  - En présence d'un mismatch



# DIAS 3

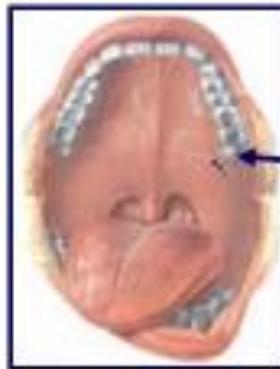
- Etude randomisée en double aveugle contre placebo
- AIC < 9 heures
- < 1/3 du territoire sylvien
- Occlusion vasculaire
- Ischémie sur IRM en diffusion
- Pas d'infarctus constitué (pas de lésion en flair)

# Augmentation du débit sanguin cérébral par stimulation du ganglion sphéno-palatin

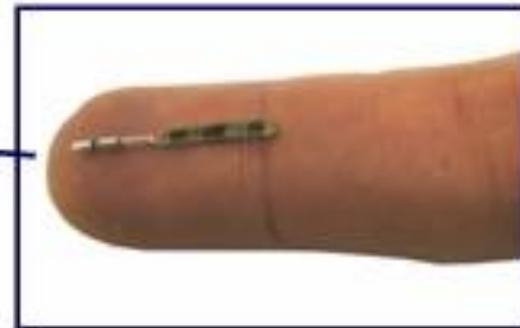


# Stimulation électrique du ganglion sphéno-palatin

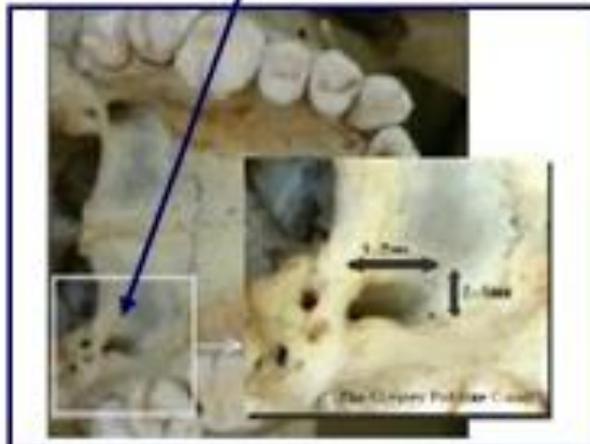
Implantation site



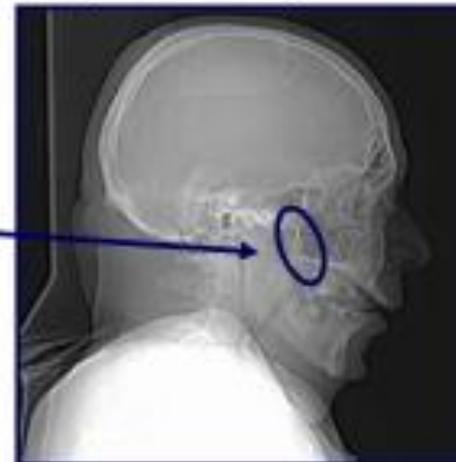
Implant



The canal



Implanted patient





**Controller**

**Driver**

**Transmitter**

# Les Unités Neuro Vasculaires sont efficaces pour tous les patients

- ❖ Au terme du suivi (1 an en moyenne)
  - ❖ Réduction de la mortalité:
    - ❖ 14% (OR 0.86; 95% CI 0.76 to 0.98; P = 0.02),
  - ❖ Réduction de l'institutionnalisation
    - ❖ 18 % (OR 0.82; 95% CI 0.73 to 0.92; P = 0.0006)
  - ❖ Réduction du taux de décès ou de dépendance
    - ❖ 18 % (OR 0.82; 95% CI 0.73 to 0.92; P = 0.001)
  - ❖ *Le bénéfice est indépendant de l'âge, sexe, sévérité*
  - ❖ *Pas d'augmentation de la Durée Moyenne de Séjour*