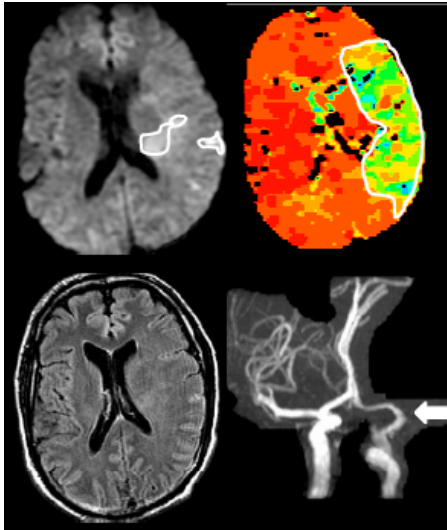
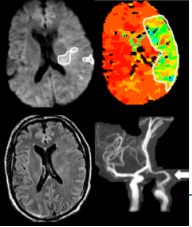




Prise en charge actuelle de l'infarctus cérébral en phase aigue.



Dr SUISSA Laurent
Praticien Hospitalier
Unité Neuro-vasculaire – Soins Intensifs
Hôpital Pasteur² – CHU Nice
Suissa.l@chu-nice.fr



Quelques chiffres....

L'accident vasculaire cérébral:

- **1^{ère}** cause de handicap acquis de l'adulte,
- **2^{ème}** cause de démence,
- **3^{ème}** cause de décès.

120 000 AVC par an.

25 % AVC ont moins de **55 ans**.

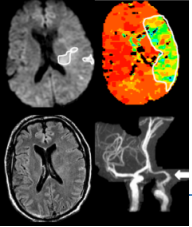
Coût socio-économique considérable.

Augmentation de l'incidence et de la prévalence.

Intérêt d'une prise en charge précoce et adaptée:

(Mortalité: chute de **60 %** en **20 ans**)

- Unités neurovasculaires,
- Traitements anti-thrombotiques,
- Traitements fibrinolytiques et combinés.



Les anti-thrombotiques dans l'AVCI

Vaste classe médicamenteuse,

Objectifs différents en aiguë,

- **Traitements curatifs:**

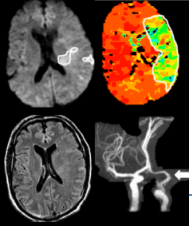
Obtenir une récupération clinique par recanalisation précoce,
Fibrinolytique (rt-PA, Actilyse*).

- **Traitements préventifs:**

Eviter la récurrence ischémique,

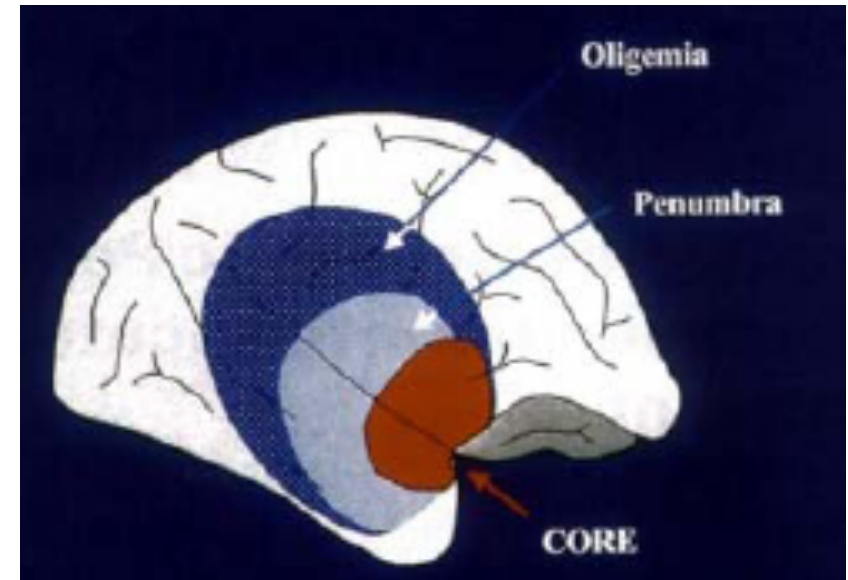
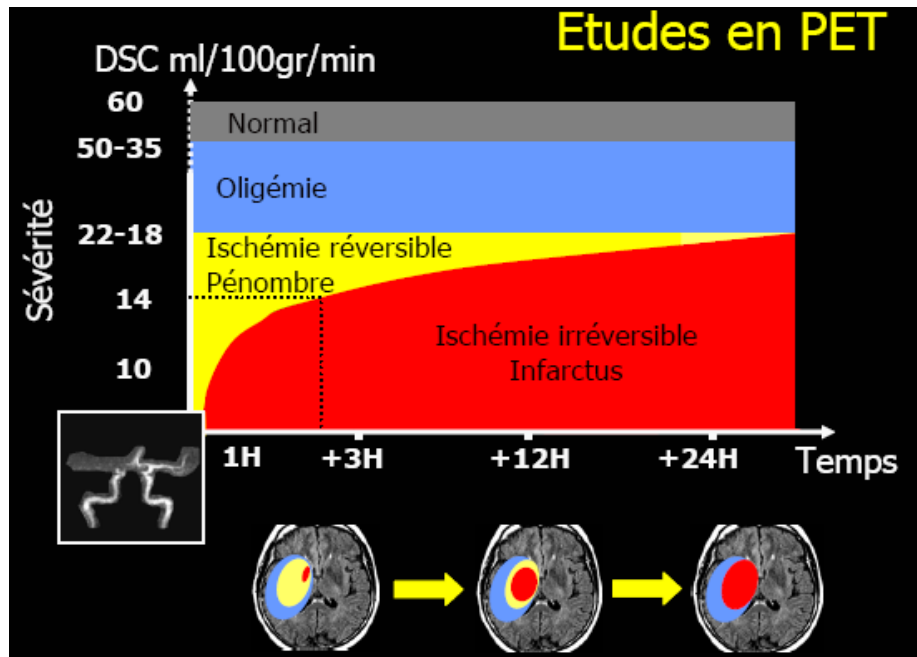
Anticoagulants vs antiagrégants plaquettaires

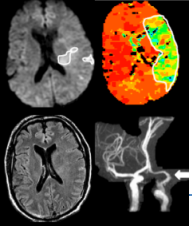
Tous sont associés à un risque hémorragique cérébral



Fibrinolyse cérébrale: *les objectifs*

- Lyse du caillot,
- Restauration du débit sanguin cérébral,
- « Sauver » la pénombre ischémique

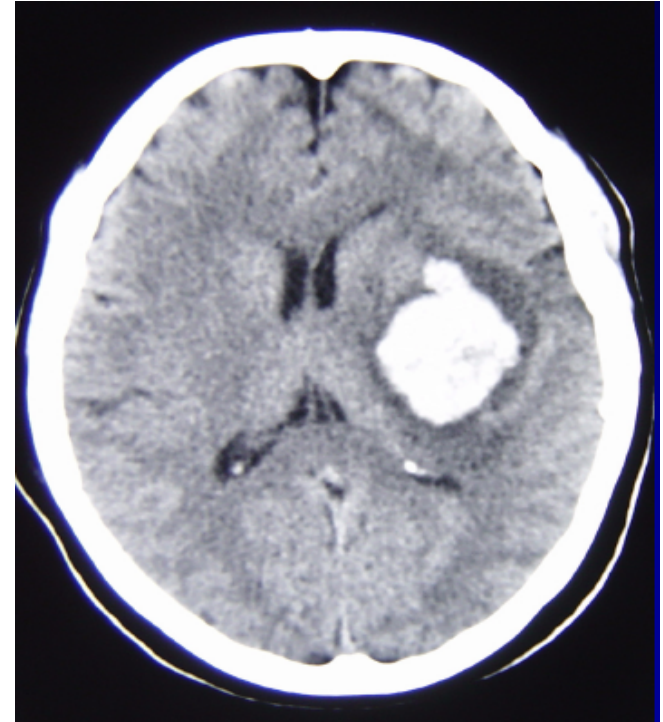


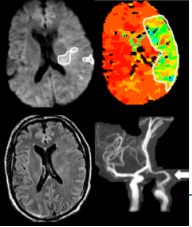


Fibrinolyse cérébrale: *les objectifs*

Le « revers de la médaille »:

Transformation hémorragique.



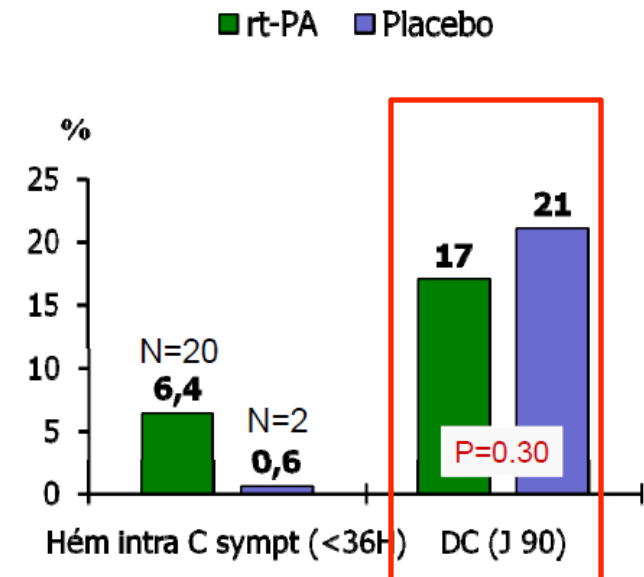
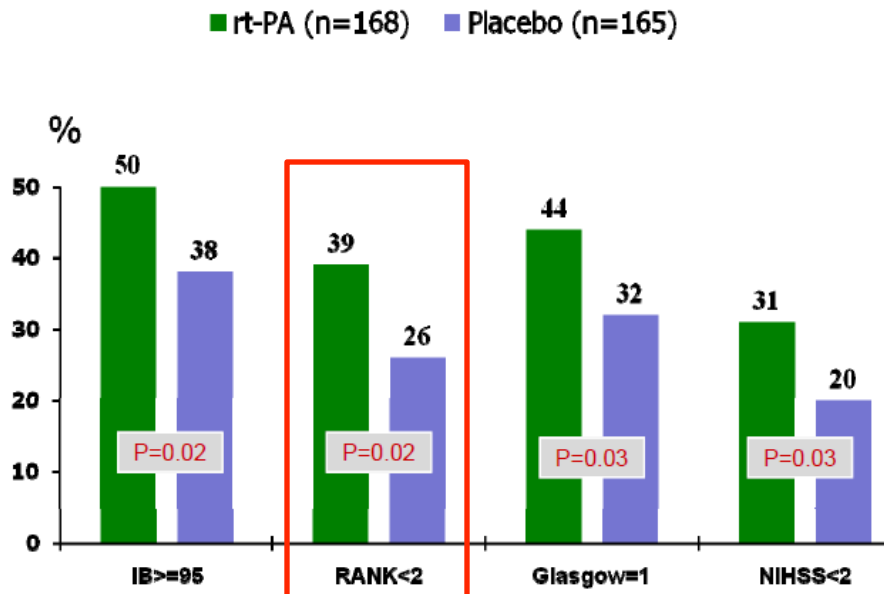


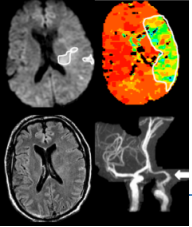
Fibrinolyse cérébrale: *les preuves*

- rt-PA 0.9 mg/kg IV (≤ 90 mg)
- AIC carotidien ou vertébro-basilaire < 3 heures
- 624 patients

■ Etude NINDS (1995):

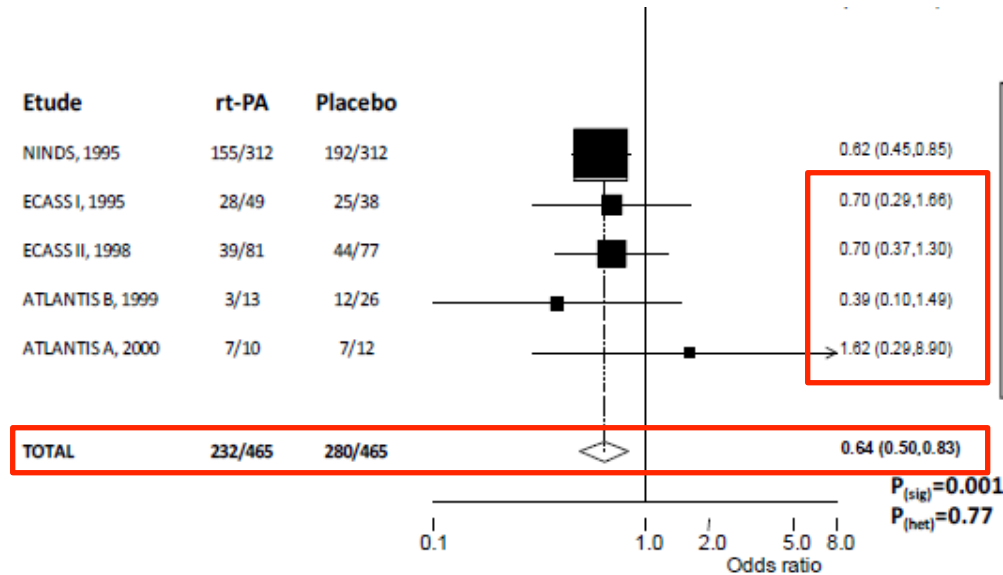
- Efficacité du rt-PA dans les 3^{èmes} heures: réduction du nombre de patients dépendants à 3 mois.
- Tolérance du rt-PA: pas d'augmentation significative des décès.





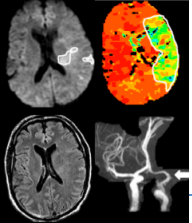
Fibrinolyse cérébrale: *les preuves*

Méta-analyse des essais randomisés (NINDS, ECASS I & II, ATLANTIS A & B)



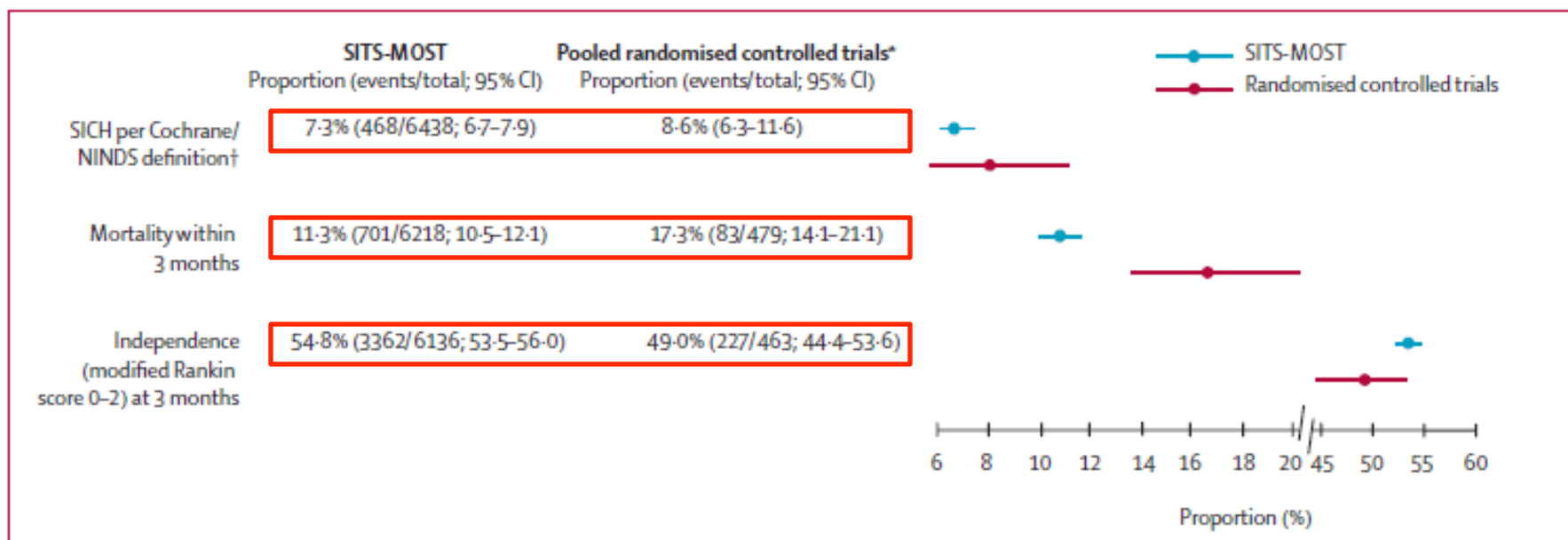
En 2002, AMM Européenne «conditionnelle» pour le rt-PA IV (3H):

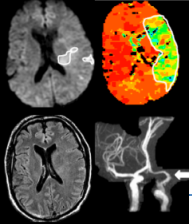
- Registre observationnel SITS-MOST (Tolérance au rt-PA),
- Essai randomisé évaluant efficacité/tolérance du rt-PA IV (4H30).



Fibrinolyse cérébrale: *les preuves*

Registre observationnel de tolérance SITS-MOST (n=6483):

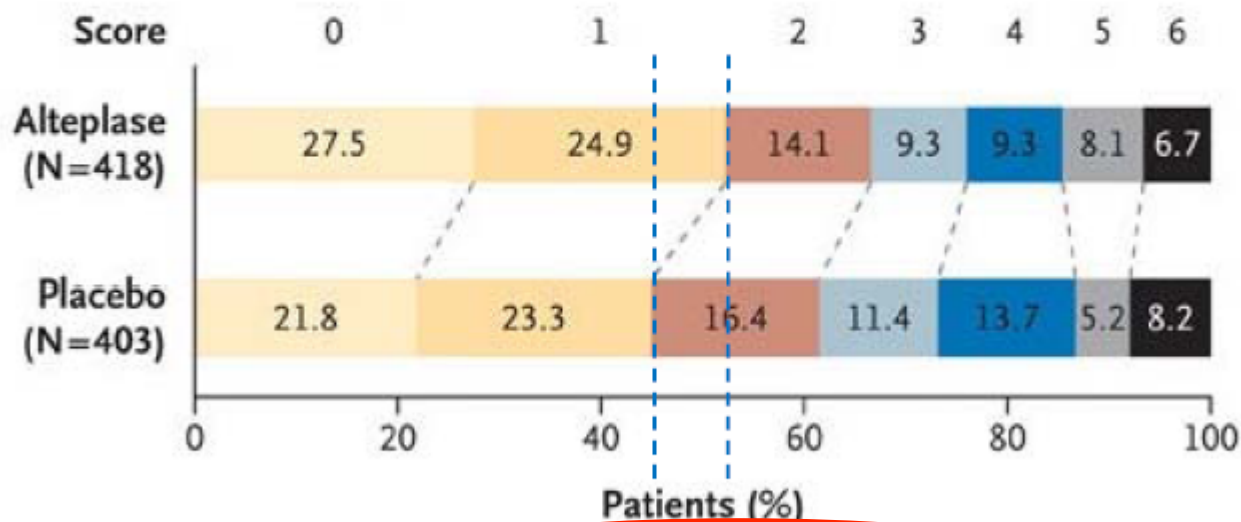




Fibrinolyse cérébrale: *les preuves*

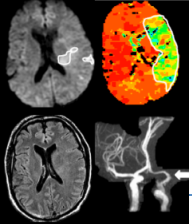
L'étude ECASS III (3-4,5H):

- 821 patients
- rt-PA IV (0,9 mg/kg) entre 3h et 4h30 (n=418) ou placebo (n=403)
- Rankin 0-1 à 90 jours



$\Delta=7.2\%$ (52.4% vs 45.2%)

RR=1.16 (1.01 – 1.34)



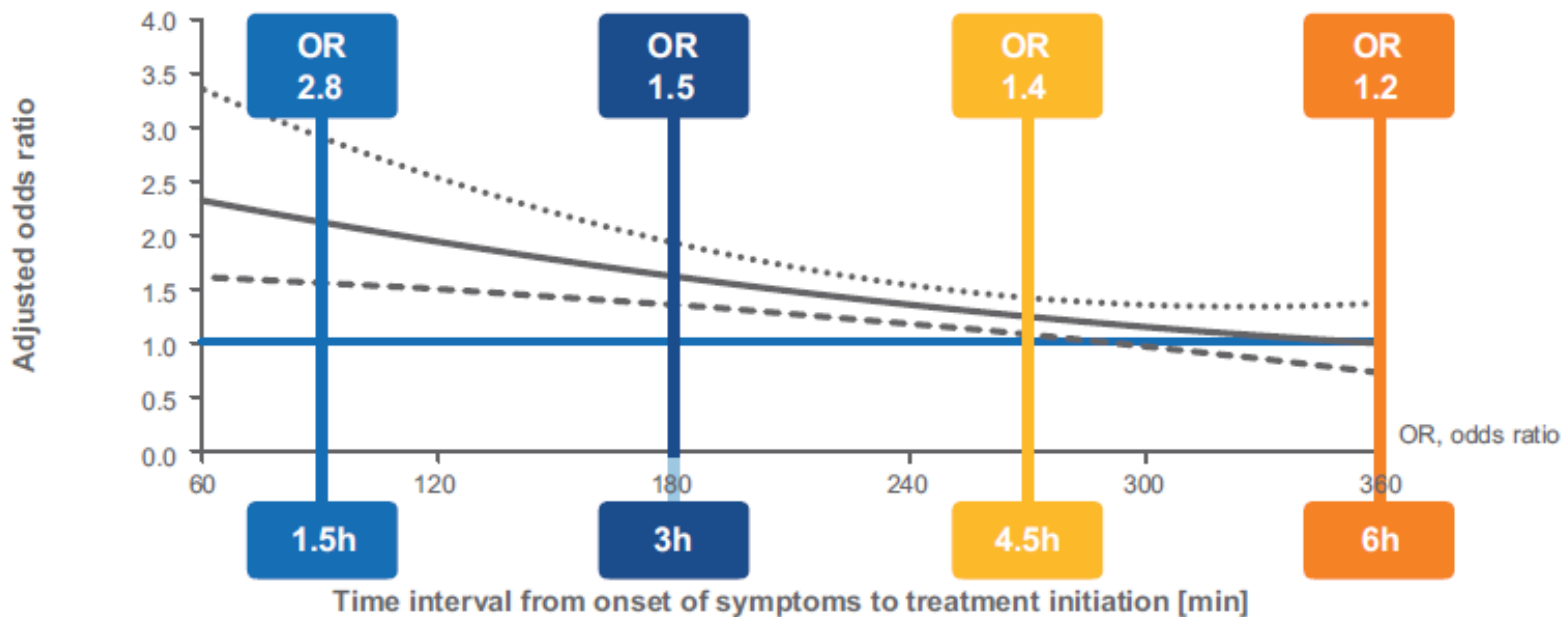
Fibrinolyse cérébrale: *les preuves*

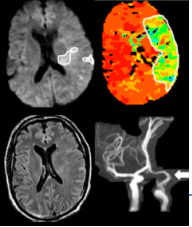
AMM définitive accordée pour une fourchette de temps de 3 h en 2009, puis de 4h30 en 2012.

« Time is brain »

NINDS, ECASS and ATLANTIS pooled analysis

In 2004, a pooled analysis of NINDS, ECASS I + II, and ATLANTIS showed that the earlier thrombolysis with Actilyse® is performed, the better the outcome.





Fibrinolyse cérébrale: *En pratique*



Indications (SFNV):

Déficit neurologique brutal et focal révélant un infarctus cérébral,

Heure de début des signes <4H30,

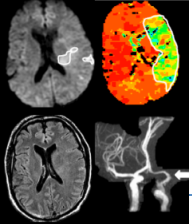
Possibilité d'injecter le rt-PA dans les 4H30,

Imagerie validée (IRM ou TDM).

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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



Fibrinolyse cérébrale:

Quelle imagerie initiale

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE



Accident vasculaire cérébral :
prise en charge précoce
(alerte, phase préhospitalière, phase
hospitalière initiale, indications de la
thrombolyse)

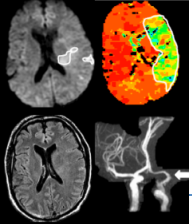
Mai 2009

Les patients suspects d'AVC aigu doivent avoir un accès prioritaire 24 h/24 et 7 j/7 à l'imagerie cérébrale. Des protocoles de prise en charge des patients suspects d'AVC aigu doivent être formalisés et contractualisés entre le service accueillant ces patients et le service de radiologie (accord professionnel).

L'IRM est l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et elle visualise l'hémorragie intracrânienne. Il convient de la réaliser de façon privilégiée.

Si l'IRM est possible comme examen de première intention, elle doit être accessible en urgence et elle doit privilégier des protocoles courts incluant les séquences suivantes : diffusion, FLAIR, écho de gradient (grade B).

En cas d'impossibilité d'accéder en urgence à l'IRM, il convient de réaliser un scanner cérébral. Cet examen ne montre qu'inconstamment des signes d'ischémie récente, mais permet de visualiser une hémorragie intracrânienne.



Fibrinolyse cérébrale: *Quelle imagerie initiale*

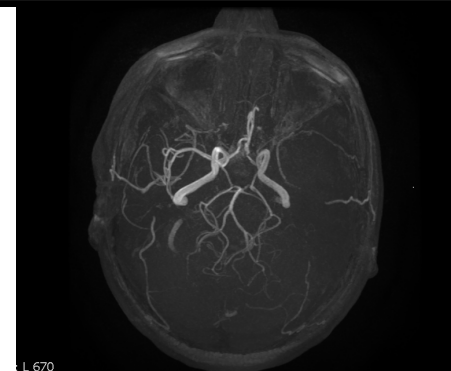
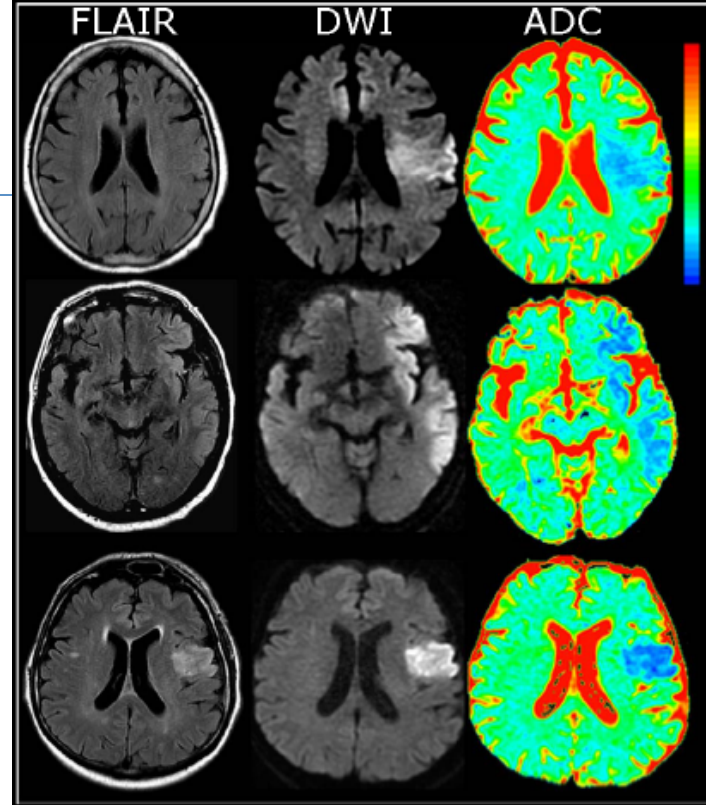
Fibrinolyse en IRM:

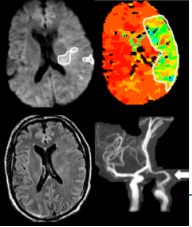
□ Avantages

- ✓ Certitude diagnostique
- ✓ Etendue précise des lésions
- ✓ Visualisation de l'occlusion artérielle
- ✓ Visualisation de la « pénombre » ischémique

□ Inconvénients

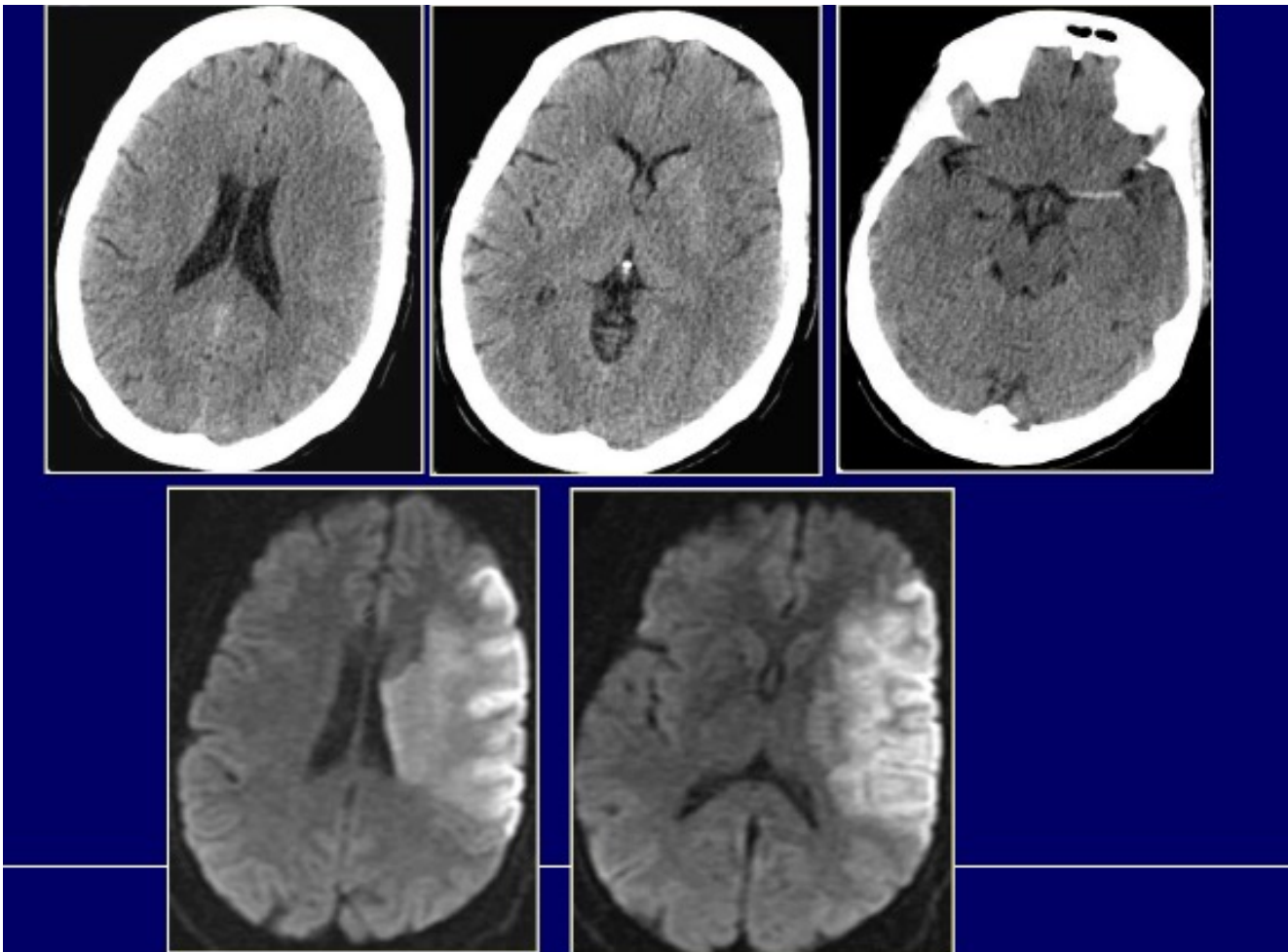
- ✓ Temps d'acquisition plus long
- ✓ Impossible chez certains patients
- ✓ Pas de critères validés pour les contre-indications
- ✓ Peut compliquer la décision (microsaignements, lésion étendue en diffusion, absence d'occlusion...)

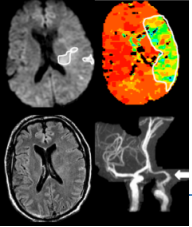




Fibrinolyse cérébrale: *Quelle imagerie initiale*

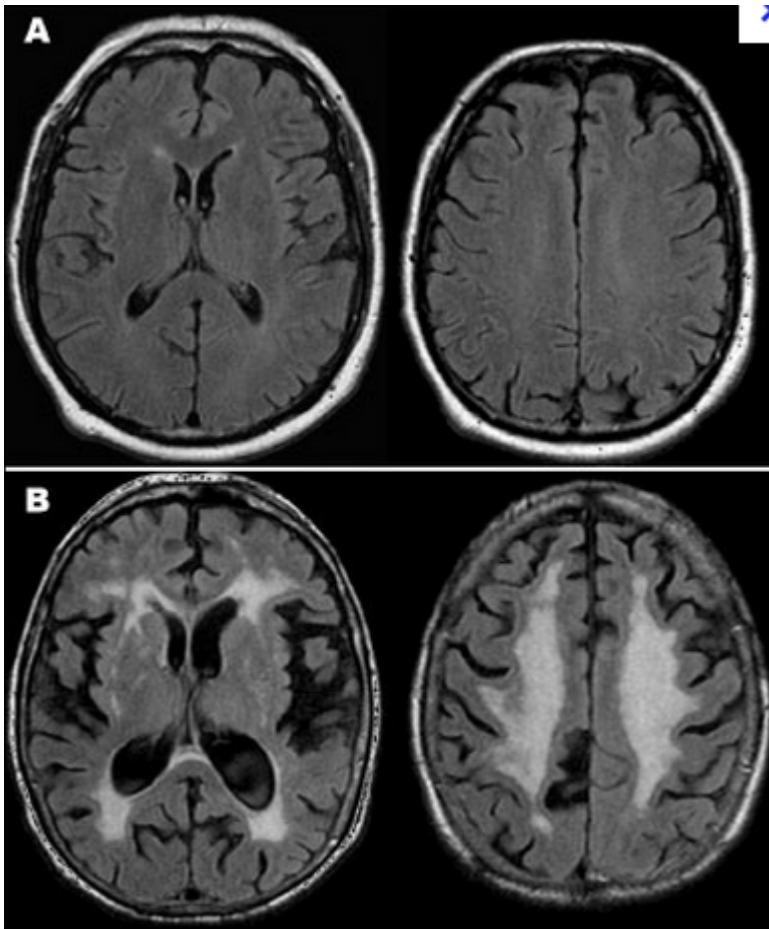
Fibrinolyse en IRM: Intérêt pour le diagnostic positif de l'AVCI



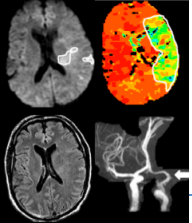


Fibrinolyse cérébrale: *Quelle imagerie initiale*

Fibrinolyse en IRM: une multitude d'information!!!

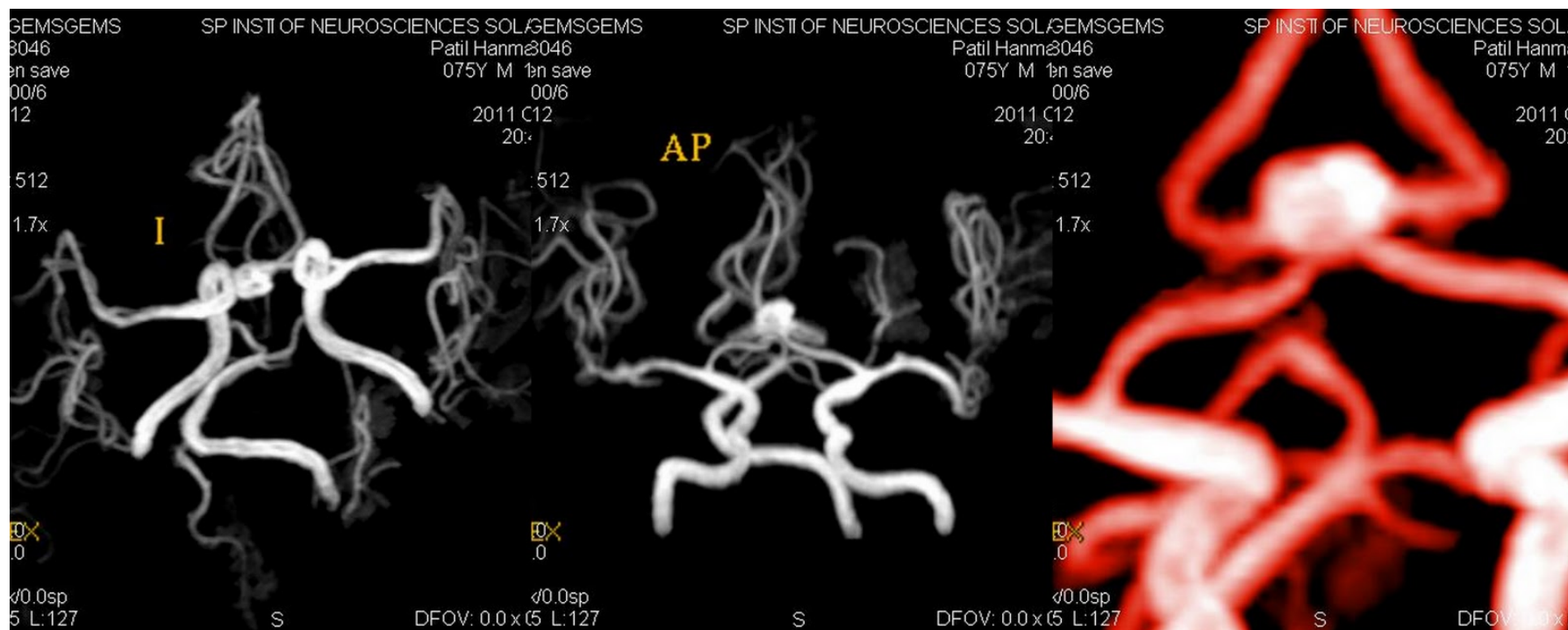


← Détection d'une leucoaraïose évoluée. CI au rtPA?

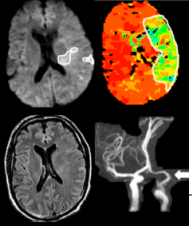


Fibrinolyse cérébrale: *Quelle imagerie initiale*

Fibrinolyse en IRM: une multitude d'information!!!

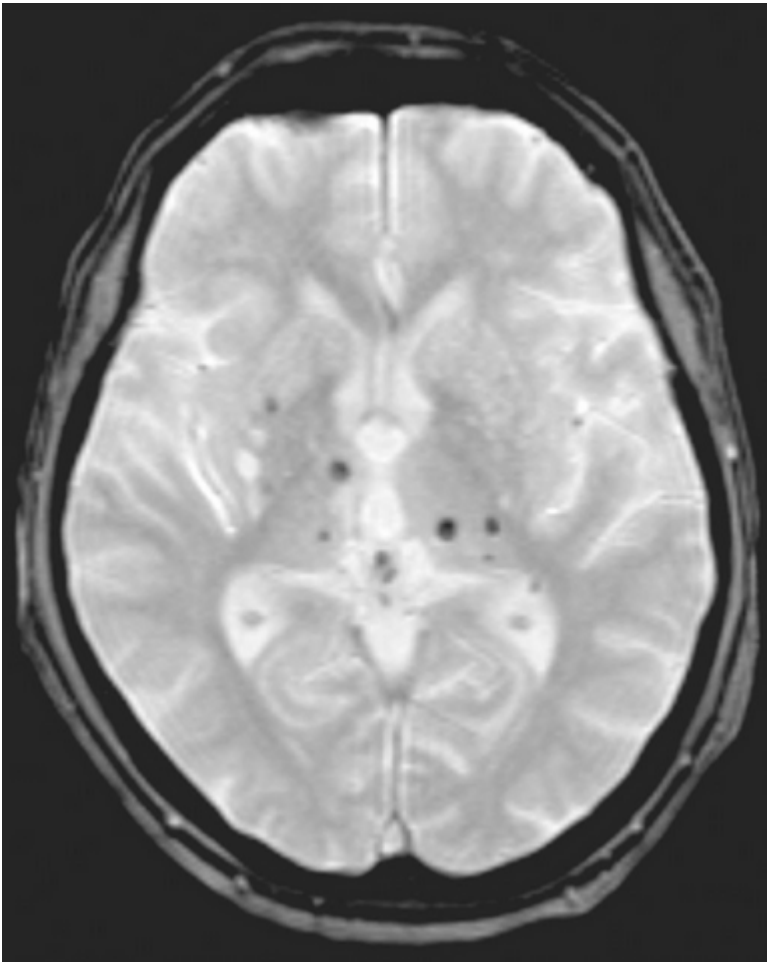


↑ Détection d'un anévrisme asymptomatique. CI au rtPA?

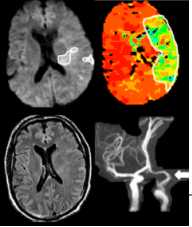


Fibrinolyse cérébrale: *Quelle imagerie initiale*

Fibrinolyse en IRM: une multitude d'information!!!



← Microbleeds en T2*. CI au rtPA?



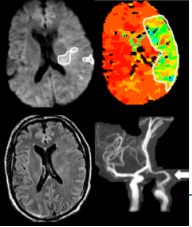
Fibrinolyse cérébrale:

En pratique



Contre-indications (SFNV):

- Le scanner ou l'IRM montre une hémorragie ou un effet de masse (secondaire à une tumeur, une malformation artérioveineuse ou autre)
- • Traitement anticoagulant oral en cours ou INR > 1,7
- • Un traitement par héparine (ou HBPM à dose efficace) a été administré au cours des 48 heures précédant l'accident ischémique cérébral et le TCA (ou l'activité anti-Xa) est allongé.
- Taux des plaquettes < 100 000/mm³
- Autre AVC ou tout traumatisme crânien sévère dans les 3 mois précédents
- Pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg au moment de l'administration du rt-PA
- Déficit neurologique en voie de régression
- Déficit neurologique mineur (NIHSS < 4, tel que déficit sensitif isolé, dysarthrie isolée ou déficit moteur minime)
- Antécédents d'hémorragie intracrânienne, de malformation artérioveineuse ou d'anévrisme intracérébral
- Le patient présente un syndrome méningé (même si le scanner cérébral est normal)
- Glycémie < 0,5 g/L ou > 4 g/L
- Crise d'épilepsie lors de l'installation de l'accident ischémique cérébral*
- Intervention chirurgicale majeure < 14 jours
- Infarctus du myocarde récent (moins de 3 semaines)
- Ponction lombaire ou ponction récente d'un vaisseau non compressible (moins d'une semaine)
- Score du NIHSS > 25 ou coma profond, avec déviation forcée des yeux et hémiparésie complète
- Le scanner ou l'IRM cérébrale montre des signes étendus d'ischémie (atténuation de densité ou effet de masse > 1/3 du territoire de l'artère cérébrale moyenne)
- Endocardite infectieuse
- Antécédents de péricardite datant de moins de 3 mois
- Refus du patient et de sa famille
- Femmes enceintes ou en *post-partum* < 14 jours
- Handicap neurologique préexistant (dépendant, non ambulatoire)
- Le patient présente une dissection intra-artérielle
- Le rapport bénéfice-risque du rt-PA doit être soigneusement évalué chez les patients de plus de 80 ans



Fibrinolyse cérébrale: *En pratique*



Contre-indications (SFNV): **Cas particulier des NACO**

Xarelto
rivaroxaban

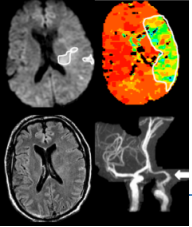
Eliquis
apixaban

Edoxaban

Contre-indication au rt-PA

Pradaxa
dabigatran etexilate

rt-PA autorisé si TCA normal (AMM)

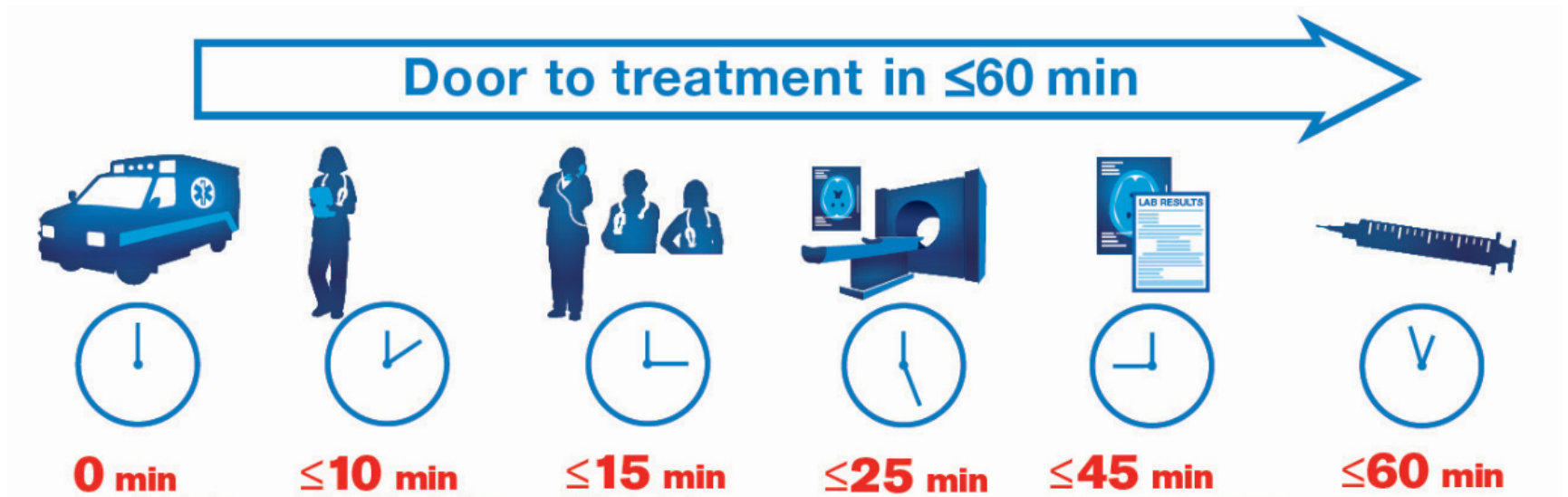


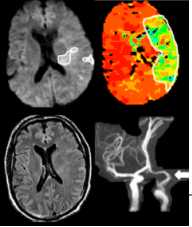
Fibrinolyse cérébrale:

En pratique

Après évaluation bénéfique/risque du rt-PA IV:

- Dose totale: 0,9 mg/kg,
- Dose maximum 90 mg,
- 10 % en bolus IV (2-3 mn),
- 90 % IVSE sur 1 heure.





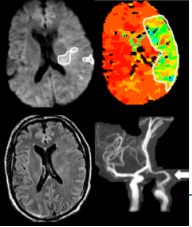
Fibrinolyse cérébrale:

En bref



rt-PA IV: seul traitement curatif validé de l'IC.

- ❑ Traitement le plus efficace **≈ 40-50% d'autonomie à 3 mois**
- ❑ Fenêtre thérapeutique **AMM < 4H30**
 - ✓ Mais traiter le plus tôt possible
- ❑ Le traitement reste insatisfaisant:
 - ✓ Applicable à une minorité de patients **≈ 10% des AVCI**
 - ✓ Hémorragie symptomatique **≈ 2-5%**
 - ✓ Taux de recanalisation faible **30% pour les gros troncs**



Fibrinolyse cérébrale:

Perspectives

Comment optimiser la prise en charge en aiguë:

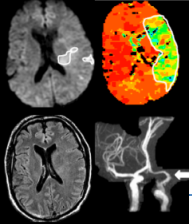
Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

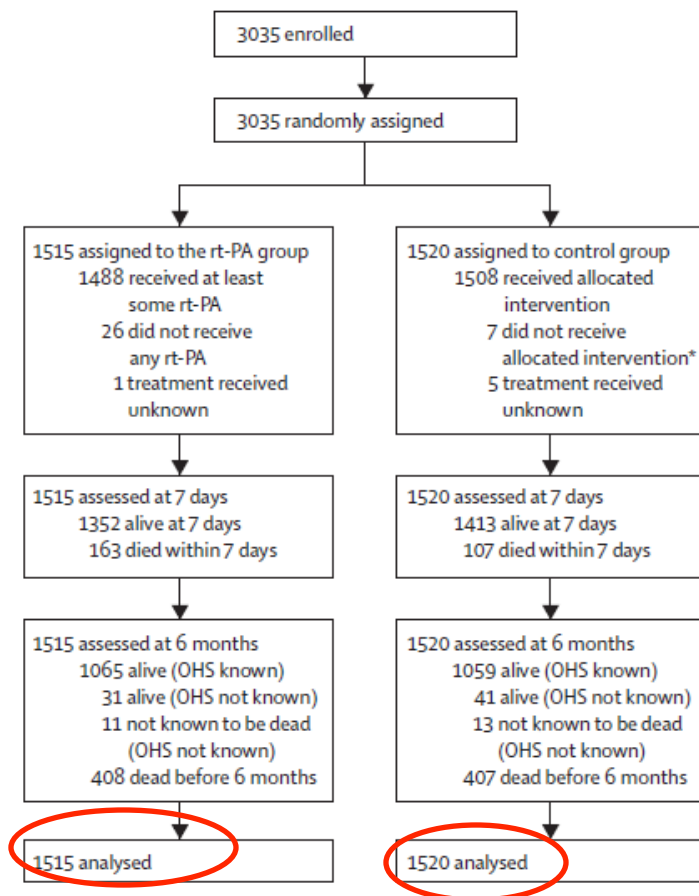
Autres approches non médicamenteuses.



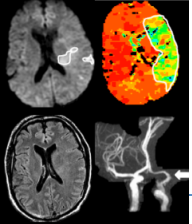
Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*



IST III: plus grand essai randomisé testant le rt-PA dans les 6 heures.



	rt-PA (n=1515)	Control (n=1520)
Baseline variables collected before treatment allocation*		
Region†		
Northwest Europe (UK, Austria, Belgium, Switzerland)	792 (52%)	797 (52%)
Scandinavia (Norway, Sweden)	251 (17%)	250 (16%)
Australasia	89 (6%)	90 (6%)
Southern Europe (Italy, Portugal)	204 (13%)	204 (13%)
Eastern Europe (Poland)	174 (11%)	173 (11%)
Americas (Canada, Mexico)	5 (<1%)	6 (<1%)
Age (years)†		
18–50	59 (4%)	68 (4%)
51–60	98 (6%)	104 (7%)
61–70	188 (12%)	177 (12%)
71–80	353 (23%)	371 (24%)
81–90	706 (47%)	701 (46%)
>90	111 (7%)	99 (7%)
Sex†		
Female	782 (52%)	788 (52%)
NIHSS†		
0–5	304 (20%)	308 (20%)
6–10	422 (28%)	430 (28%)
11–15	306 (20%)	295 (19%)
16–20	270 (18%)	273 (18%)
>20	213 (14%)	214 (14%)
Delay in randomisation†‡		
0–3.0 h	431 (28%)	418 (28%)
3.0–4.5 h	577 (38%)	600 (39%)
4.5–6.0 h	507 (33%)	500 (33%)
>6.0 h	0 (0%)	2 (<1%)



Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*



	rt-PA (n=1515)	Control (n=1520)	Adjusted analysis*		Unadjusted analysis†		Absolute difference per 1000 (95% CI)‡
			Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value	
Died within 7 days	163 (11%)	107 (7%)	1.60 (1.22 to 2.08)	0.001	1.59 (1.23 to 2.07)	0.0004	37 (17 to 57)
Died between 7 days and 6 months	245 (16%)	300 (20%)	0.73 (0.59 to 0.89)	0.002	0.78 (0.65 to 0.95)	0.011	-36 (-63 to -8)
Status at 6 months							
Vital status unknown, disability imputed	11	13	..	..	..	..	..
Alive at 6 months, disability imputed	31	41	..	..	..	..	..
Known 6 month vital and disability status	1473	1466	..	..	..	..	..
Number included in analysis (status known or imputed)	1515	1520	..	..	..	..	..
OHS at 6 months§							
0	138 (9%)	116 (8%)	..	..	..	..	..
1	225 (15%)	204 (13%)	..	..	..	..	..
2	191 (13%)	214 (14%)	..	..	..	..	..
3	235 (16%)	193 (13%)	..	..	..	..	..
4	115 (8%)	140 (9%)	..	..	..	..	..
5	203 (13%)	246 (16%)	..	..	..	..	..
Died before 6 months	408 (27%)	407 (27%)	0.96 (0.80 to 1.15)	0.672	1.01 (0.86 to 1.19)	0.924	2 (-30 to 33)
Alive and favourable outcome (0+1)	363 (24%)	320 (21%)	1.26 (1.04 to 1.53)	0.018	1.18 (0.99 to 1.41)	0.055	29 (-1 to 59)
Alive and independent (0+1+2)¶	554 (37%)	534 (35%)	1.13 (0.95 to 1.35)	0.181	1.06 (0.92 to 1.24)	0.409	14 (-20 to 48)

Legend: 0 (white), 1 (light orange), 2 (orange), 3 (dark orange), 4 (red), 5 (dark red), 6 (blue)

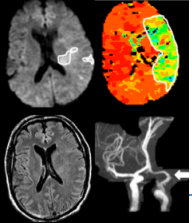
Group	0	1	2	3	4	5	6
Control	8%	13%	14%	13%	9%	16%	27%
rt-PA	9%	15%	13%	16%	8%	13%	27%

Data are number (%) unless otherwise stated. rt-PA=recombinant tissue plasminogen activator. OHS=Oxford Handicap Scale. *Odds ratios and p values were calculated by logistic regression after adjusting for age (linear), National Institutes of Health Stroke Scale (linear), time (linear), and presence or absence of visible acute ischaemic change on baseline scan as judged by the expert reader. †p value calculated from test of difference between percentages for rt-PA and control, using normal approximation. ‡Absolute difference calculated as rt-PA - control, so a positive number indicates this outcome was more frequent in the treatment group. §OHS: 0, no symptoms at all; 1, symptoms, but these do not interfere with everyday life; 2, symptoms that have caused some changes in lifestyle but patients are still able to look after themselves; 3, symptoms that have significantly changed lifestyle and patients need some help looking after themselves; 4, severe symptoms requiring help from other people but not so bad as to need attention day and night; 5, severe handicap needing constant attention day and night. ¶Primary outcomes.

Table 2: Deaths by 6 months and functional outcome at 6 months

L'administration de rt-PA iv dans les 6^{ères} heures:

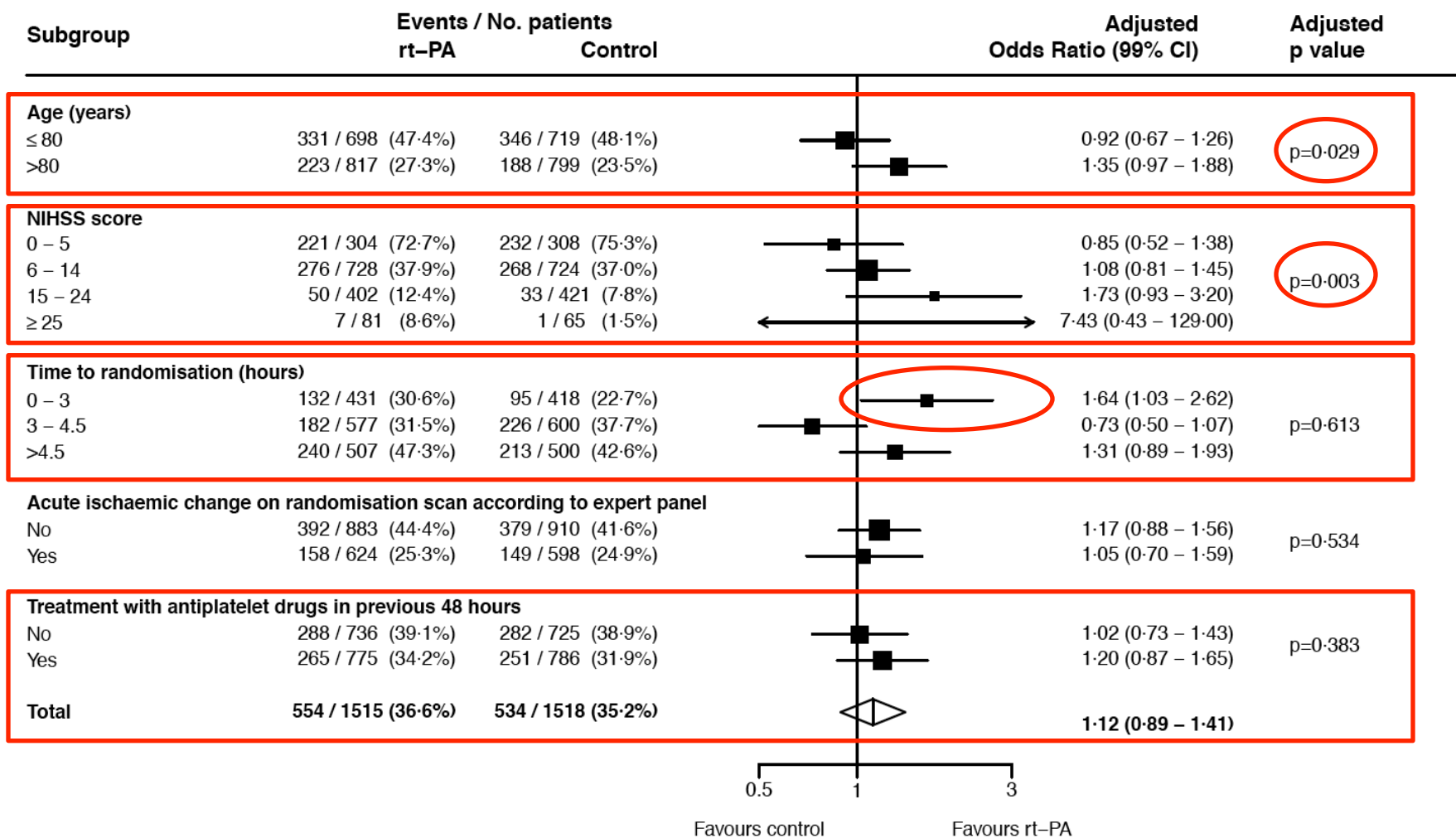
- S'accompagne d'une amélioration du pronostic fonctionnel,
- Ne s'accompagne pas d'un excédant de décès.

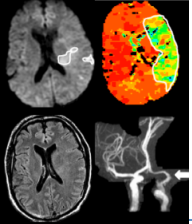


Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*

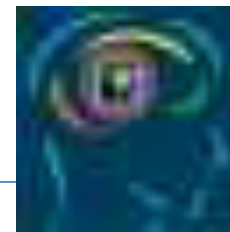


■ IST III: analyse en sous-groupe.

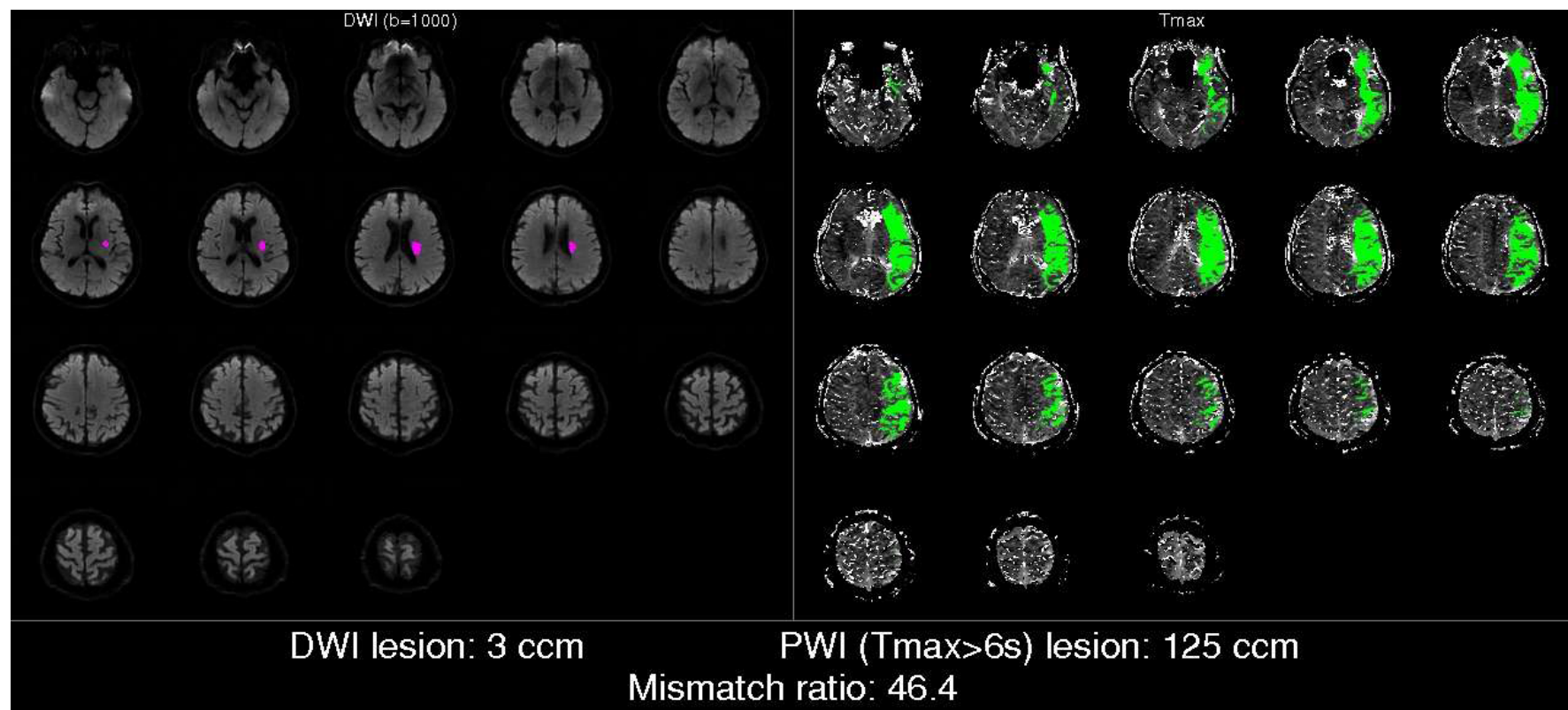


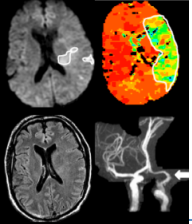


Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*



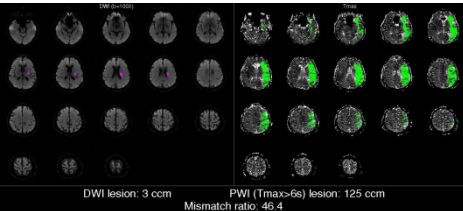
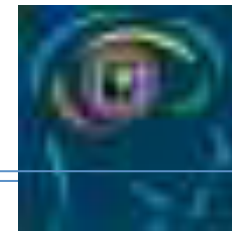
DEFUSE II study: Intérêt du mismatch dans la prédiction du résultats clinique et radiologique du traitement endovasculaire (rt-PA ia) **dans les 12^{ères} H.**



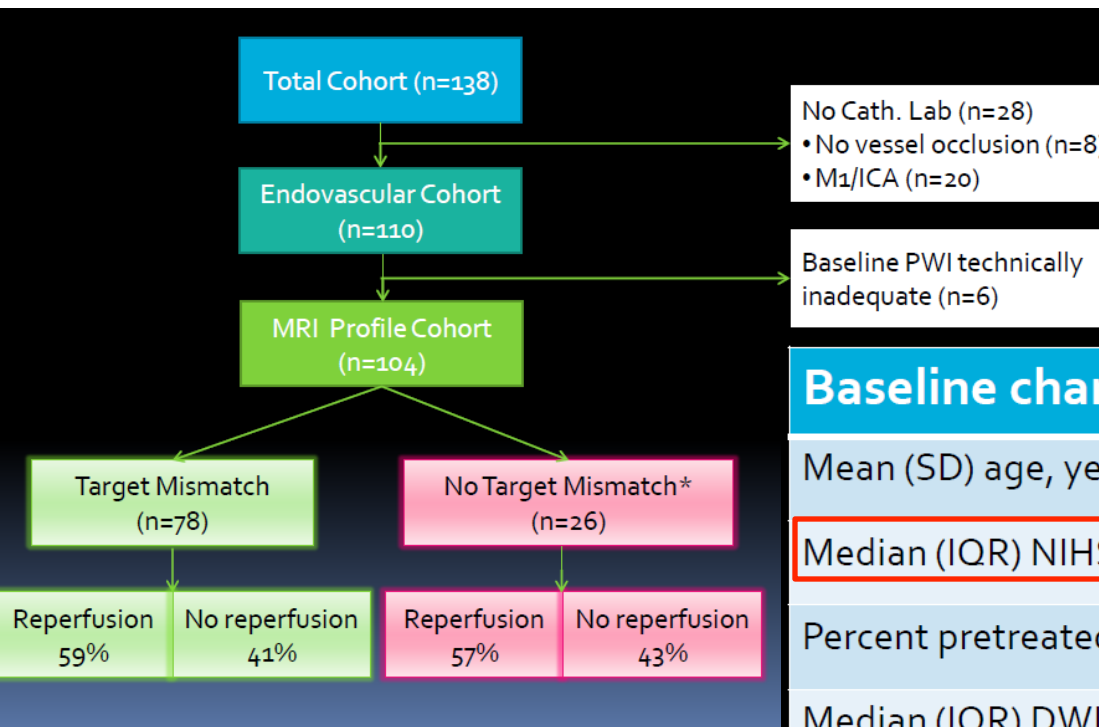


Fibrinolyse cérébrale:

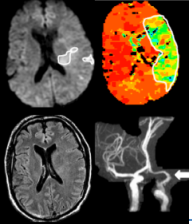
Perspectives



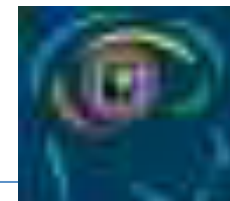
✓ Target mismatch (ou pénombre ischémique):
PWI (Tmax>6s)/DWI > 1,8, DWI<70 ml, PWI (Tmax>10s)<100 ml



Baseline characteristics	N= 104
Mean (SD) age, years	66 (15)
Median (IQR) NIHSS	16 (11-19)
Percent pretreated with IV tPA	53%
Median (IQR) DWI volume, ml	15 (5-32)
Median (IQR) PWI(Tmax>6s) volume, ml	79 (43-115)
Median time (IQR) from onset to IA treatment, hrs	5.9 (4.0-7.7)



Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*



DEFUSE-2 : Proportion de patients par catégorie de score de Rankin modifié (modified Rankin Scale, mRS) à 3 mois

0-2 : absence de symptômes à handicap faible

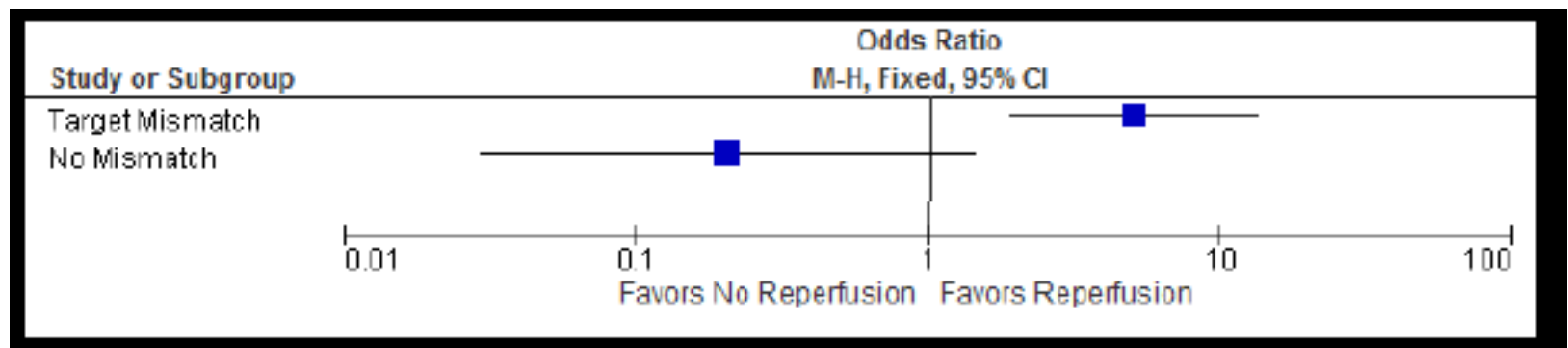
3-4: handicap modéré à sévère

5-6: handicap très sévère à état comateux

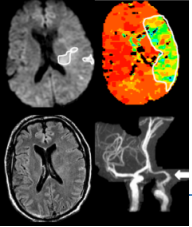
Target Mismatch (n = 78)

	0-2 : absence de symptômes à handicap faible	3-4: handicap modéré à sévère	5-6: handicap très sévère à état comateux
Reperfusés (n=46)	57%	28%	15%
Non reperfusés (n=32)	31%	28%	41%
Pas de Target Mismatch (n=26)*			
Reperfusés (n=12)*	25%	42%	33%
Non reperfusés (n=9)*	22%	67%	11%

Pas de Target Mismatch (n=26)*



DEFUSE 3: essai randomisé contrôlé basé sur le mismatch allant jusqu'à 12 H.



Fibrinolyse cérébrale:

Perspectives

Comment optimiser la prise en charge en aiguë:

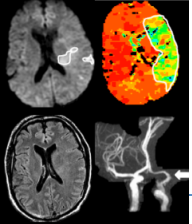
Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Autres approches non médicamenteuses.



Thrombectomie mécanique: les premières études

IMS III study



Infarctus cérébral
Début des signes < 3H
Traitement par rt-PA < 3H

Randomisation en ouvert

Rt-PA seul

Rt-PA

+

Thrombectomie (Max 7 H)
Merci retriever®

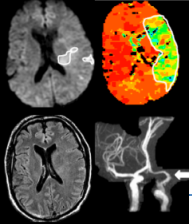


Critère principal mRS<2 à J90 (évaluation en aveugle)

2006: début des inclusions

2013: Arrêt pour futilité (656/900)





Thrombectomie mécanique: Historique



Concentric Medical, Inc.

K033736 1/2

AUG 11 2004

510(k) Summary

General Information

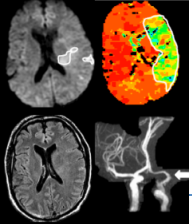
Classification	Class II, Percutaneous Catheter per 21 CFR § 870.1250
Trade Name	Concentric Merci [®] Retriever Models X5 and X6
Submitter	Concentric Medical, Inc. 1380 Shorebird Way Mountain View, CA 94043 Tel: 650-938-2100 Fax: 650-938-2700

Intended Use

The Merci Retriever is intended to restore blood flow in the neurovasculature by removing thrombus in patients experiencing ischemic stroke. Patients who are ineligible for treatment with intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) or who fail IV t-PA therapy are candidates for treatment. The Merci Retriever is also indicated for use in the retrieval of foreign bodies misplaced during interventional radiological procedures in the neuro, peripheral and coronary vasculature.

Device Description

The Merci Retriever consists of a Nitinol tapered wire with a helical shaped distal tip. A platinum coil is attached over the helical distal tip. A radiopaque distal coil facilitates fluoroscopic visualization.



Thrombectomy mécanique: les premières études

IMS III study



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 7, 2013

VOL. 368 NO. 10

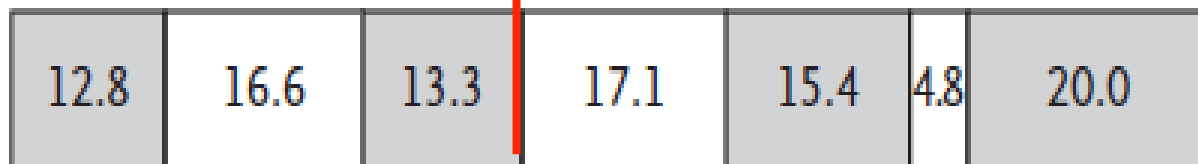
Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke

Joseph P. Broderick, M.D., Yuko Y. Palesch, Ph.D., Andrew M. Demchuk, M.D., Sharon D. Yeatts, Ph.D.,

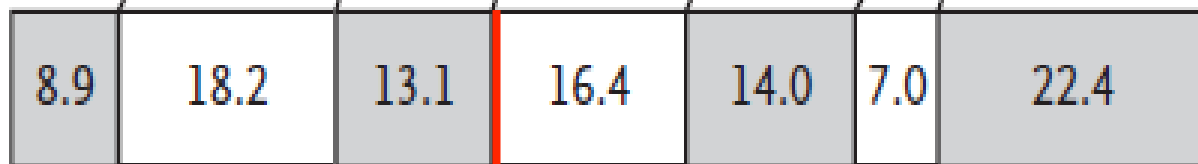
Overall

42.7%

Endovascular therapy



Intravenous t-PA alone

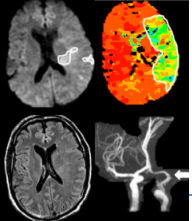


$p > .05$

40.2%

Rankin Distribution

0 1 2 3 4 5 6



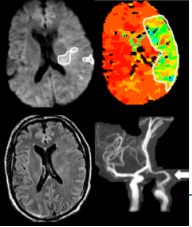
Thrombectomy mécanique: les premières études

IMS III study



Table 2. Primary and Secondary Safety End Points.*

End Point	Endovascular Therapy (N = 434)	Intravenous t-PA Alone (N = 222)	P Value
Death — no. (%)			
Within 7 days	52 (12.0)	24 (10.8)	0.57
Within 90 days	83 (19.1)	48 (21.6)	0.52
Intracerebral hemorrhage within 30 hr — no. (%)			
Symptomatic	27 (6.2)	13 (5.9)	0.83
Asymptomatic	119 (27.4)	42 (18.9)	0.01
Parenchymal hematoma identified within 30 hr — no./total no. (%)†			
Type 2	25/417 (6.0)	13/207 (6.3)	0.90
Type 1	15/417 (3.6)	3/207 (1.4)	0.12
Hemorrhage — no./total no. (%)			
Subarachnoid	48/417 (11.5)	12/207 (5.8)	0.02
Intraventricular	27/417 (6.5)	10/207 (4.8)	0.40
Major complication due to nonintracerebral bleeding within 5 days — no. (%)‡	13 (3.0)	5 (2.3)	0.55
Recurrent stroke within 90 days — no. (%)	22 (5.1)	14 (6.3)	0.54
Device or procedural complication — no. (%)‡	70 (16.1)	—	



Thrombectomie mécanique: les premières études

IMS III study

☐ Meilleurs taux de recanalisation?



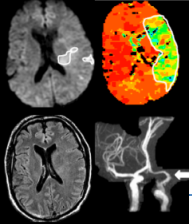
	rt-PA seul	rt-PA + thrombectomie
n	69/222	147/434
CI	35%	84%
M1	68%	86%
M2	77%	88%



☐ Pas de bénéfice clinique

☐ Sécurité d'emploi démontrée

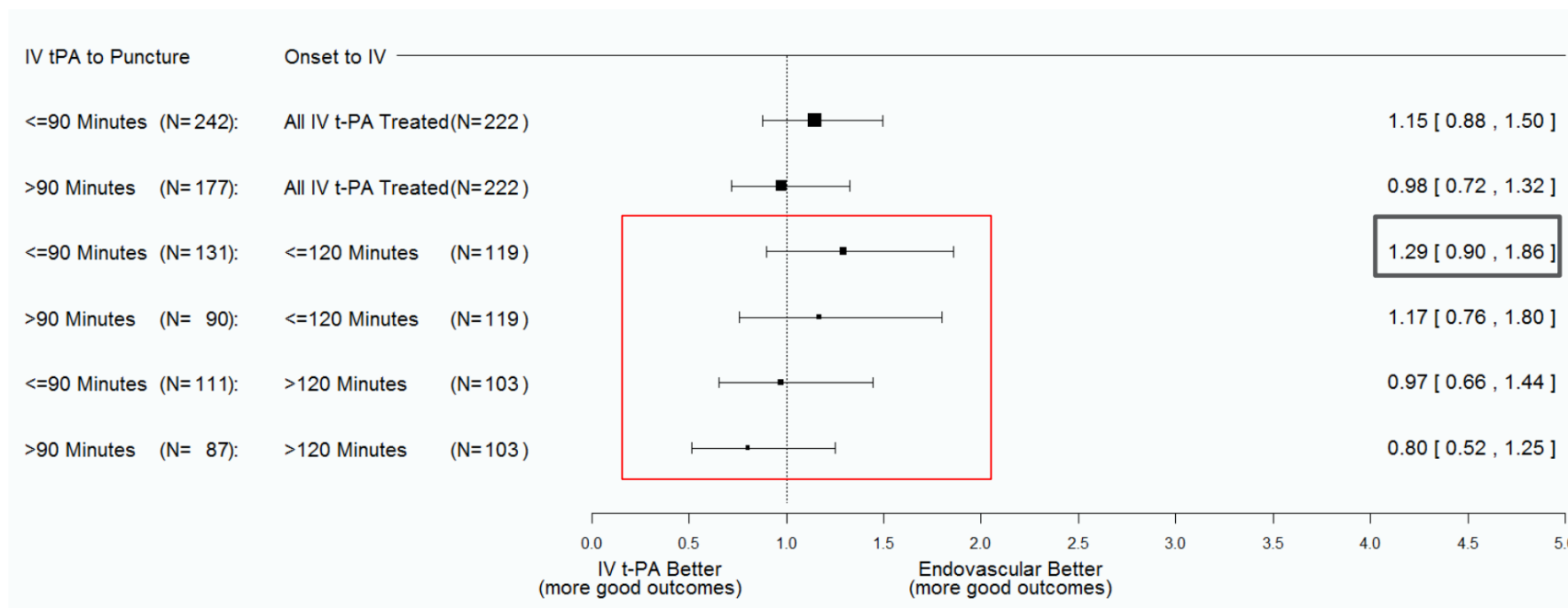
☐ Recanalisation ne garantit la réperfusion et la réponse clinique

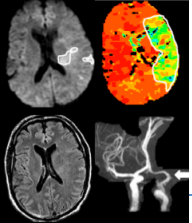


Thrombectomie mécanique: les premières études

IMS III study

➔ Réponse clinique en fonction du délai de mise en place de la thrombectomie mécanique





Thrombectomy mécanique: les premières études

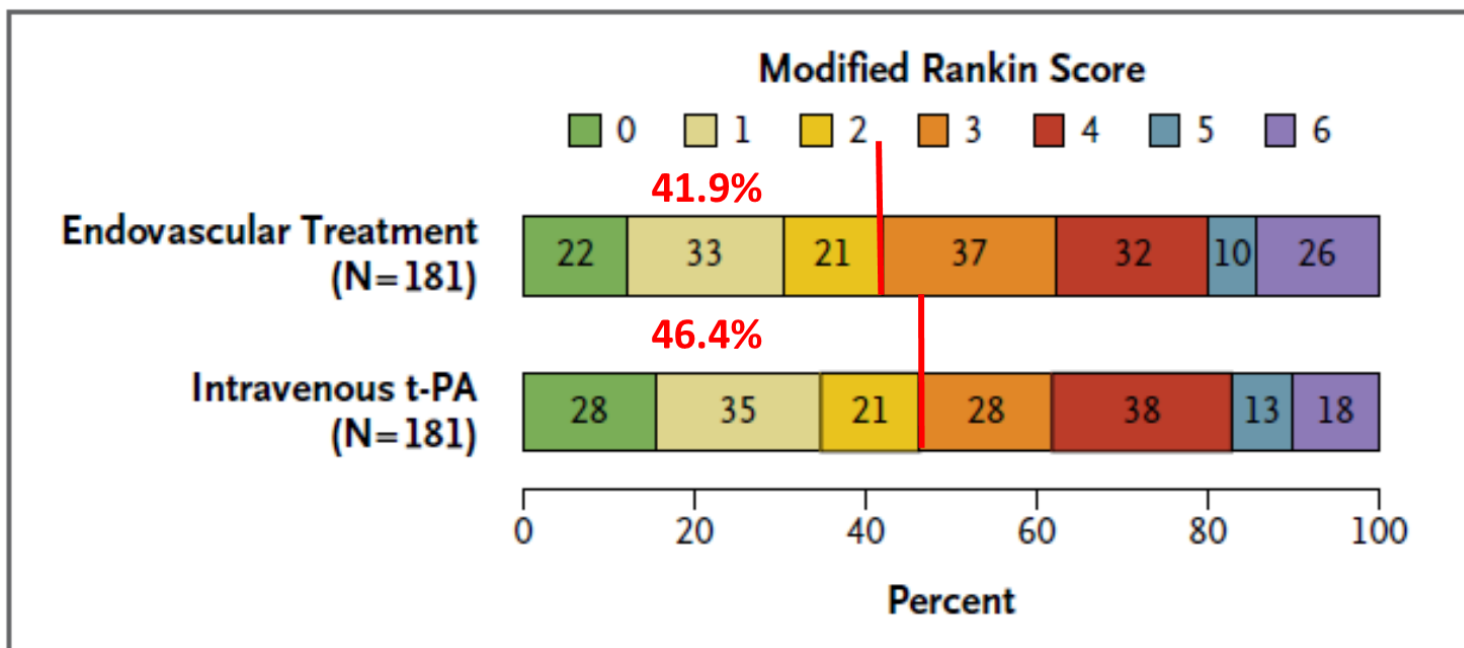
Synthesis study

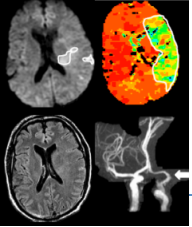
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke

Alfonso Ciccone, M.D., Luca Valvassori, M.D., Michele Nichelatti, Ph.D.,
Annalisa Sgoifo, Psy.D., Michela Ponzio, Ph.D., Roberto Sterzi, M.D.,
and Edoardo Boccardi, M.D., for the SYNTHESIS Expansion Investigators*





Thrombectomie mécanique: les premières études

Un échec méthodologique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

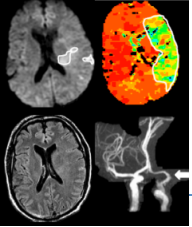
EDITORIAL

Mars 2013



Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke — Still Unproven

Marc I. Chimowitz, M.B., Ch.B.



Thrombectomy mécanique: les premières études

MR Rescue study

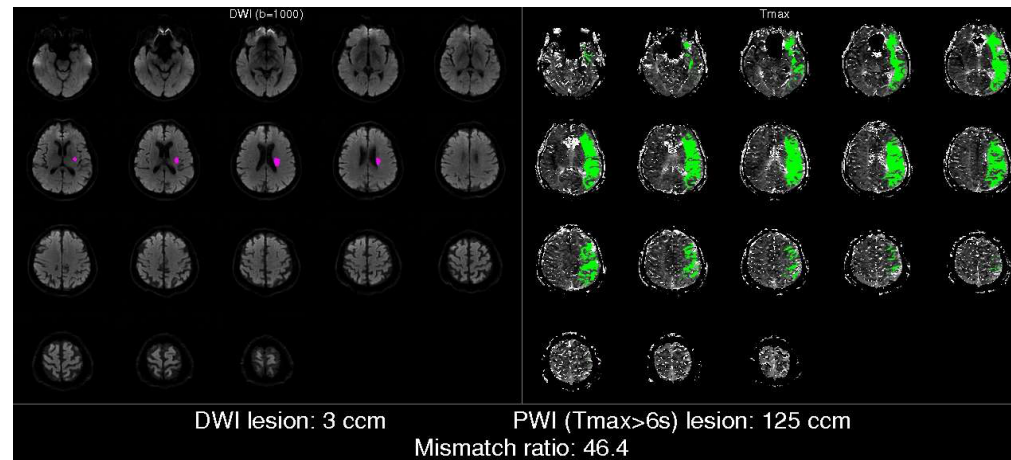


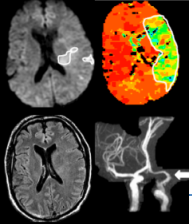
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke

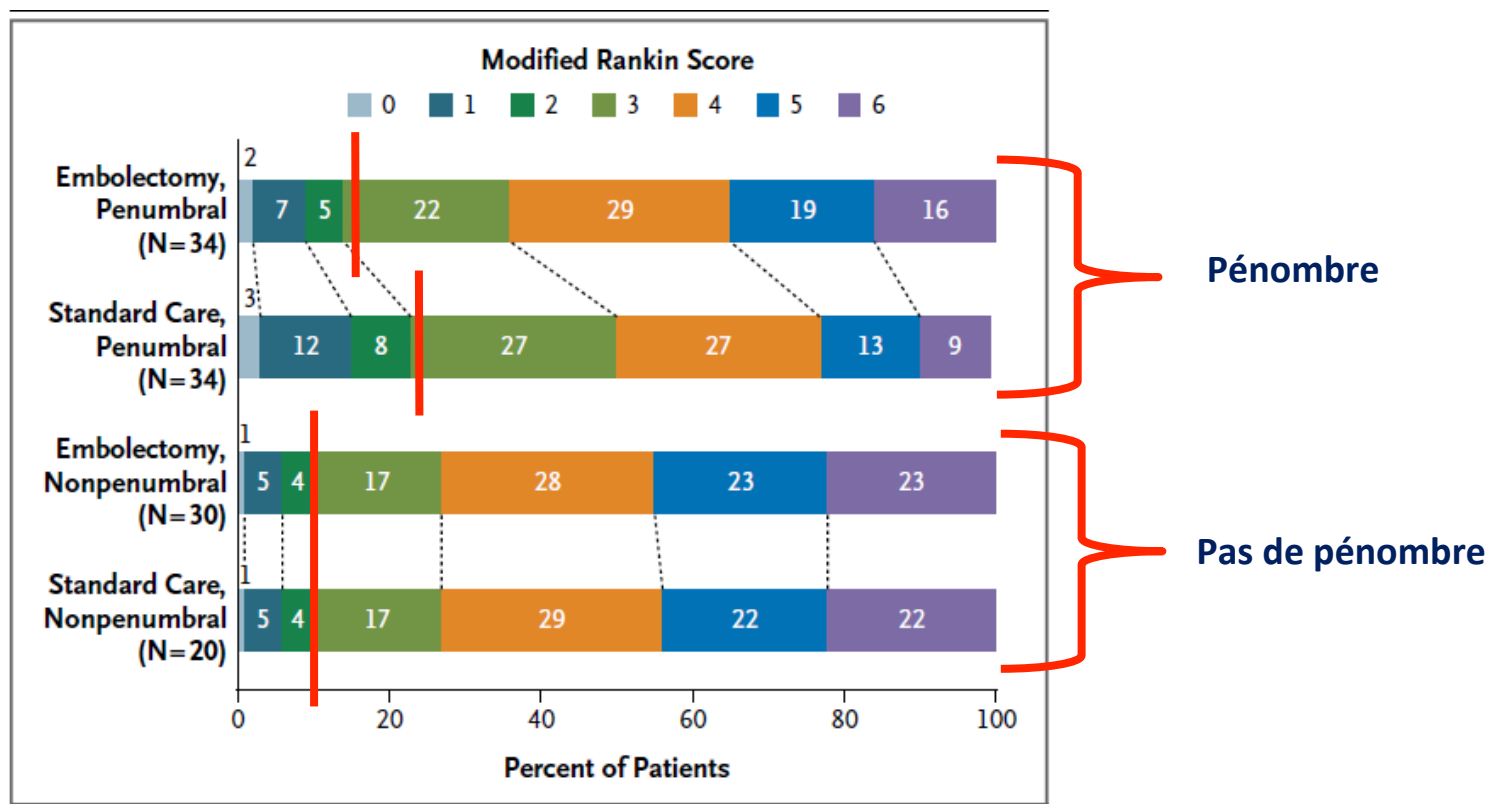
Chelsea S. Kidwell, M.D., Reza Jahan, M.D., Jeffrey Gornbein, Dr.P.H.,

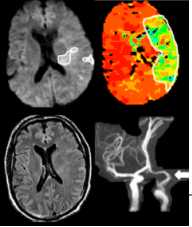




Thrombectomie mécanique: les premières études

MR Rescue study





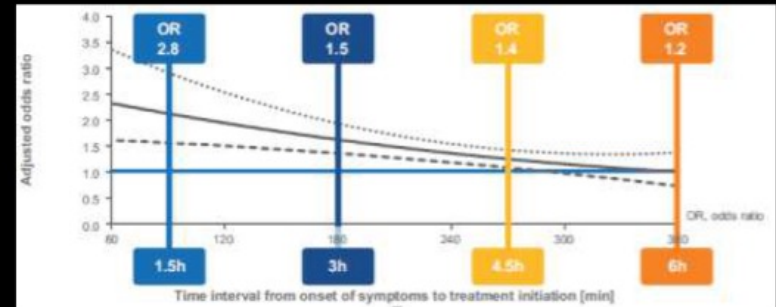
Thrombectomie mécanique: les premières études

Les leçons des échecs

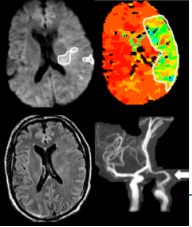
❑ Taux de recanalisation plus important en endovasculaire

❑ Pas de bénéfice clinique démontré

Pourquoi ce paradoxe?



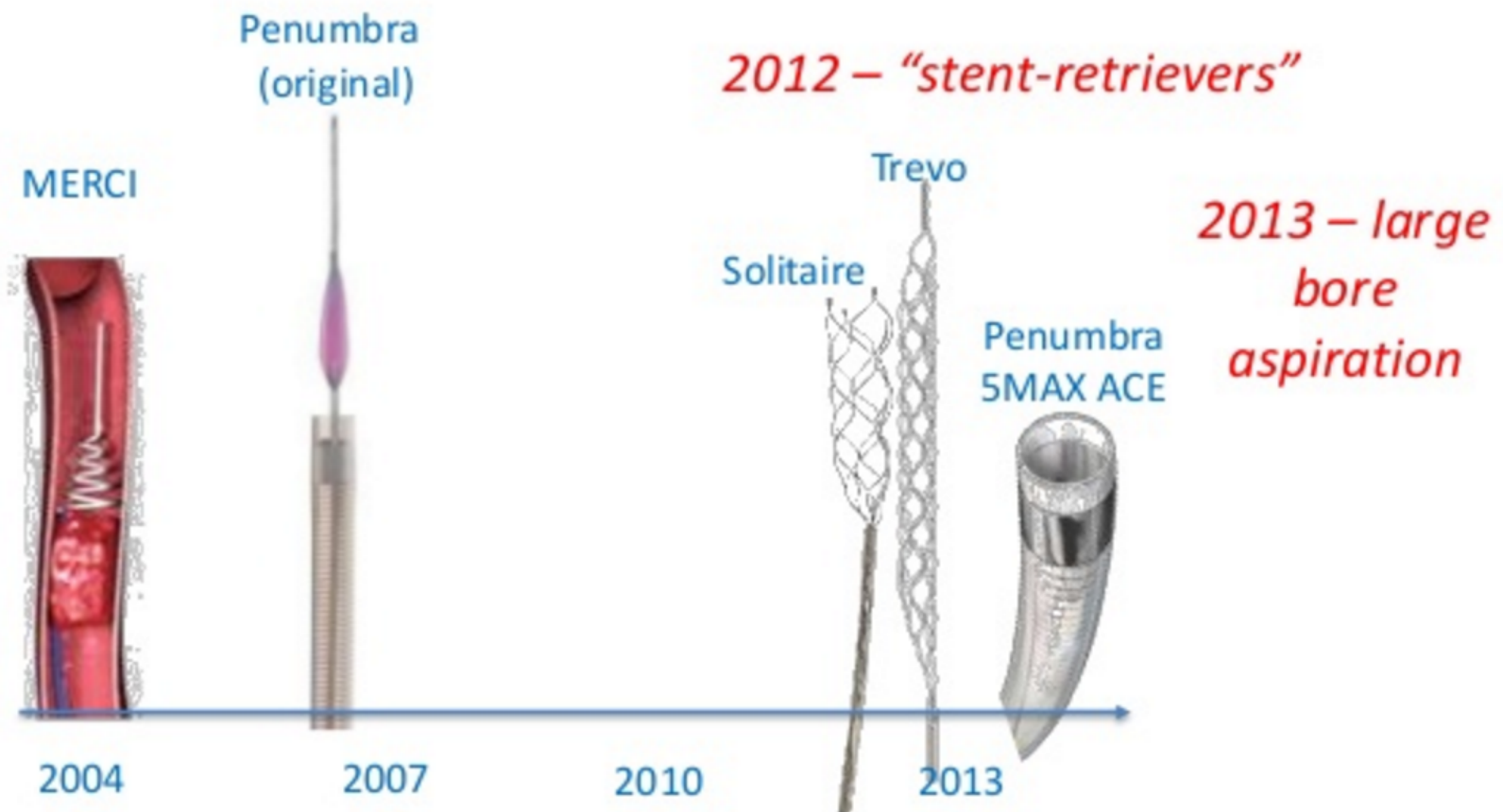
- ❑ Mise en œuvre de la technique trop longue
- ❑ Recanalisation inefficace (absence de pénombre)
- ❑ Le taux de recanalisation dépend du site d'occlusion en rtPA

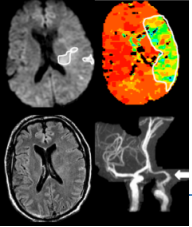


Thrombectomie mécanique: les premières études

Les leçons des échecs

Evolution du matériel de thrombectomie





Thrombectomie mécanique: les nouvelles études *MR CLEAN*

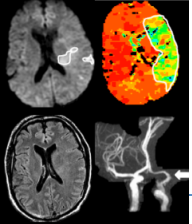


MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial

Fransen *et al.*



Fransen *et al.* *Trials* 2014, **15**:343
<http://www.trialsjournal.com/content/15/1/343>



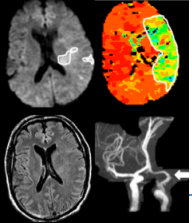
Thrombectomy mécanique: les nouvelles études

MR CLEAN



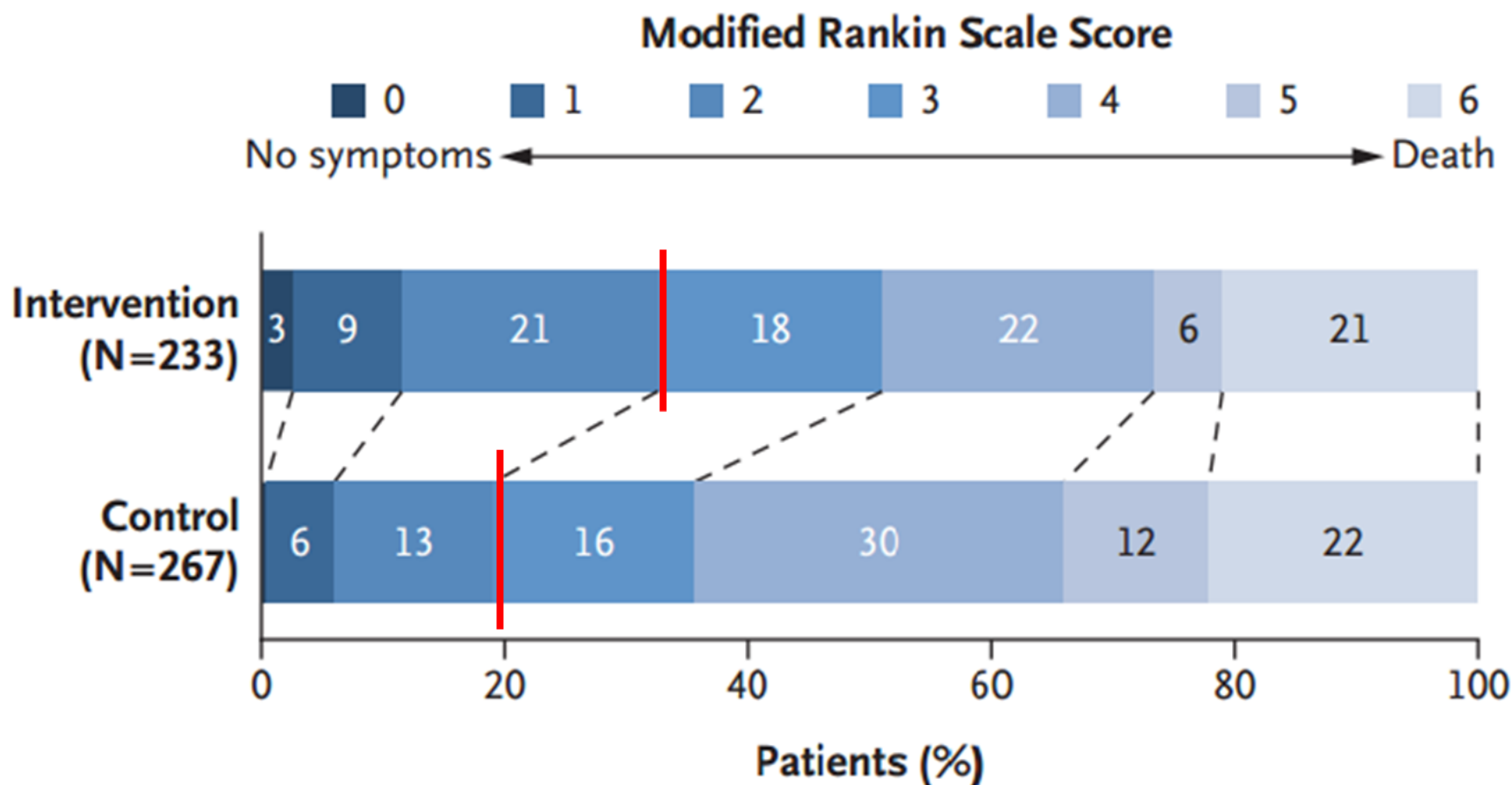
Table 1. Baseline Characteristics of the 500 Patients.*

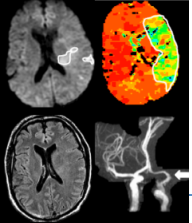
Characteristic	Intervention (N = 233)	Control (N = 267)
Age — yr		
Median	65.8	65.7
Interquartile range	54.5–76.0	55.5–76.4
Male sex — no. (%)	135 (57.9)	157 (58.8)
NIHSS score†		
Median (interquartile range)	17 (14–21)	18 (14–22)
Range	3–30	4–38
Location of stroke in left hemisphere — no. (%)	116 (49.8)	153 (57.3)
History of ischemic stroke — no. (%)	29 (12.4)	25 (9.4)
Atrial fibrillation — no. (%)	66 (28.3)	69 (25.8)
Diabetes mellitus — no. (%)	34 (14.6)	34 (12.7)
Prestroke modified Rankin scale score — no. (%)‡		
0	190 (81.5)	214 (80.1)
1	21 (9.0)	29 (10.9)
2	12 (5.2)	13 (4.9)
>2	10 (4.3)	11 (4.1)
Systolic blood pressure — mm Hg§	146±26.0	145±24.4
Treatment with IV alteplase — no. (%)	203 (87.1)	242 (90.6)
Time from stroke onset to start of IV alteplase — min		
Median	85	87
Interquartile range	67–110	65–116
ASPECTS — median (interquartile range)¶	9 (7–10)	9 (8–10)
Intracranial arterial occlusion — no./total no. (%)		
Intracranial ICA	1/233 (0.4)	3/266 (1.1)
ICA with involvement of the M1 middle cerebral artery segment	59/233 (25.3)	75/266 (28.2)
M1 middle cerebral artery segment	154/233 (66.1)	165/266 (62.0)
M2 middle cerebral artery segment	18/233 (7.7)	21/266 (7.9)
A1 or A2 anterior cerebral artery segment	1/233 (0.4)	2/266 (0.8)
Extracranial ICA occlusion — no./total no. (%) **	75/233 (32.2)	70/266 (26.3)
Time from stroke onset to randomization — min††		
Median	204	196
Interquartile range	152–251	149–266
Time from stroke onset to groin puncture — min		
Median	260	NA
Interquartile range	210–313	



Thrombectomy mécanique: les nouvelles études

MR CLEAN





Thrombectomy mécanique: les nouvelles études

Méta-analyse

Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials

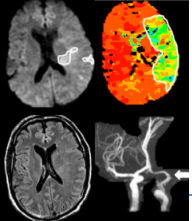
	Intervention population (n=634)	Control population (n=653)
Demographic characteristics		
Median age (years)	68 (57-77)	68 (59-76)*
Men	330 (52%)	352 (54%)
Women	304 (48%)	301 (46%)
Past medical history		
Hypertension	352 (56%)	388 (59%)
Diabetes mellitus	82 (13%)	88 (13%)
Atrial fibrillation	209 (33%)	215 (33%)
Smoking (recent or current)	194 (31%)	210 (32%)
Clinical characteristics		
Baseline NIHSS score	17 (14-20)†‡	17 (13-21)‡
Baseline blood glucose (mmol/L)	6.6 (5.9-7.8)§	6.7 (5.9-7.8)¶
Imaging characteristics		
ASPECTS on baseline CT	9 (7-10)§	9 (8-10)¶
Intracranial occlusion location		
Internal carotid artery	133 (21%)	144 (22%)
M1 segment middle cerebral artery	439 (69%)	452 (69%)
M2 segment middle cerebral artery	51 (8%)	44 (7%)
Other	11 (2%)	13 (2%)
Treatment details and process times		
Treatment with intravenous alteplase	526 (83%)	569 (87%)
Treatment with intravenous alteplase documented within 180 min	442 (70%)	462 (71%)
Process times (min)		
Onset to randomisation	195.5 (142-260)	196 (142-270)*
Onset to intravenous alteplase	100 (75-133)**	100 (74-140)††
Onset to reperfusion	285 (210-362)	NA

Data are median (IQR), n (%), or mean (SD). NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. ASPECTS=Alberta Stroke Program Early CT Score. *n=650. †n=631. ‡n=648. §n=620. ¶n=644. ||n=632. **n=598. ††n=618.

Table 1: Baseline characteristics in the pooled data

HERMES group

- MR CLEAN
- ESCAPE
- REVASCAT
- SWIFT
- PRIME
- EXTEND-IA



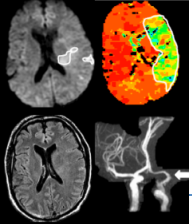
Thrombectomie mécanique: les nouvelles études

Méta-analyse

	Intervention population	Control population	Risk difference (%)	Rate ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)
Symptomatic intracranial haemorrhage	4.4% (28/634)	4.3% (28/653)	0.1	1.06 (0.63–1.80); p=0.82	1.07 (0.62–1.83); p=0.81	1.07 (0.62–1.80); p=0.81	1.07 (0.62–1.84); p=0.81
Parenchymal haematoma type 2	5.1% (32/629)	5.3% (34/641)	−0.2	0.99 (0.61–1.61); p=0.97	0.99 (0.60–1.63); p=0.97	1.04 (0.64–1.69); p=0.88	1.04 (0.63–1.72); p=0.88
Mortality	15.3% (97/633)	18.9% (122/646)	−3.6	0.82 (0.63–1.07); p=0.15	0.77 (0.54–1.10); p=0.16	0.82 (0.62–1.08); p=0.15	0.73 (0.47–1.13); p=0.16

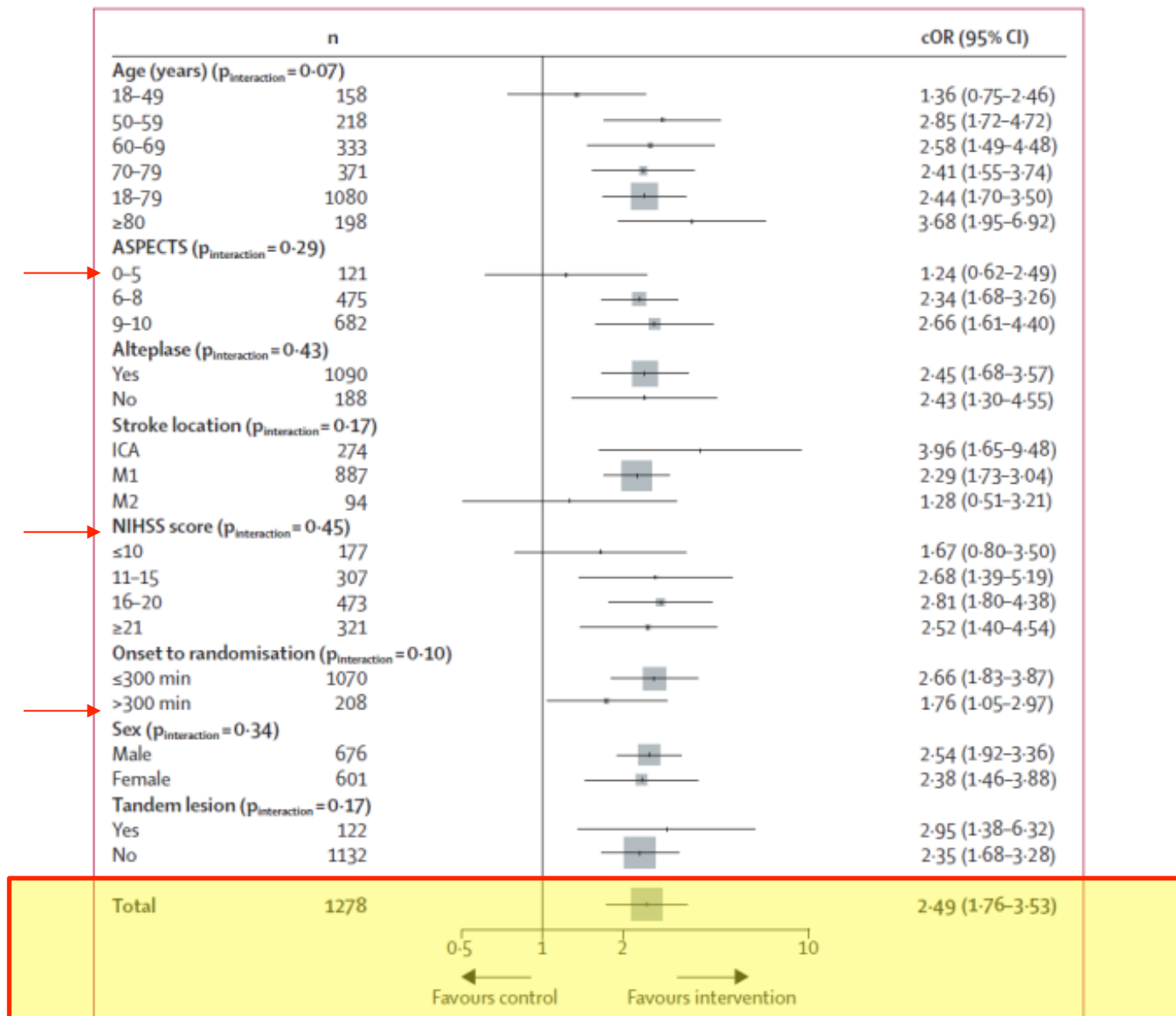
Data show the proportion of patients with outcome (n/N), unless otherwise stated.

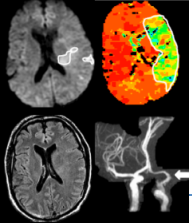
Table 4: Safety outcomes at 90 days



Thrombectomy mécanique: les nouvelles études

Méta-analyse





Thrombectomie mécanique: les nouvelles études *THRACE*

Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial



Serge Bracad, Xavier Ducrocq, Jean Louis Mas, Marc Soudant, Catherine Oppenheim, Thierry Moulin, Francis Guillemin, on behalf of the THRACE investigators*

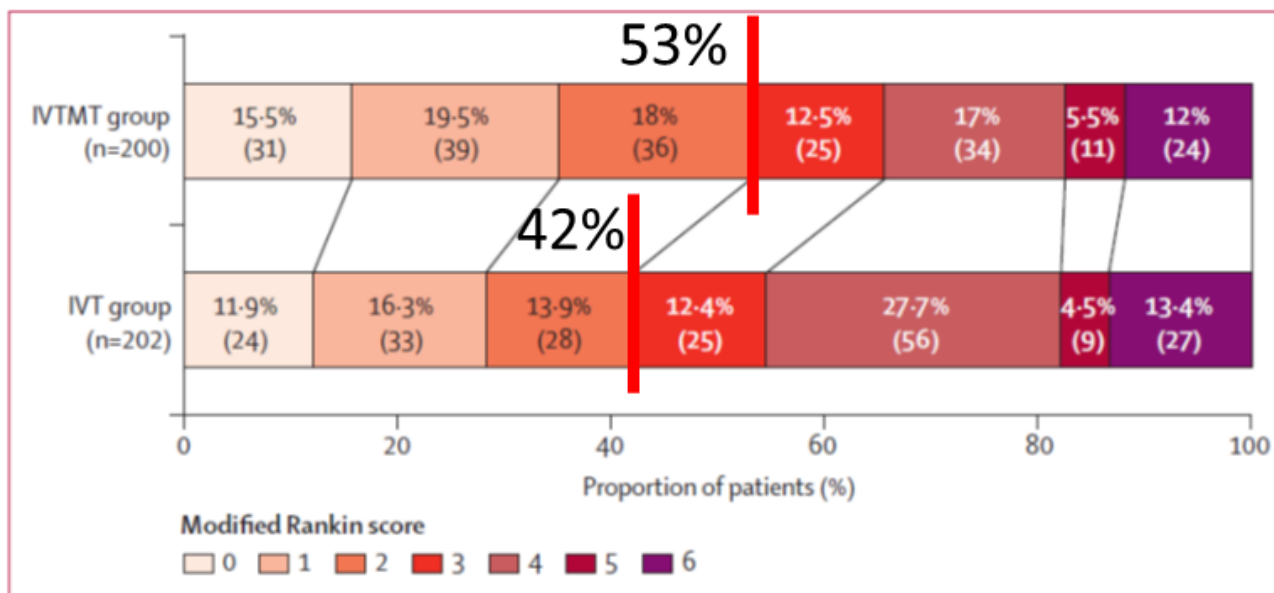
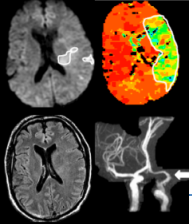


Figure 2: Functional independence (modified Rankin score) at 3 months

Data are proportion of patients (n). IVT=intravenous thrombolysis. IVTMT=intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy.



Thrombectomie mécanique

Recommandations

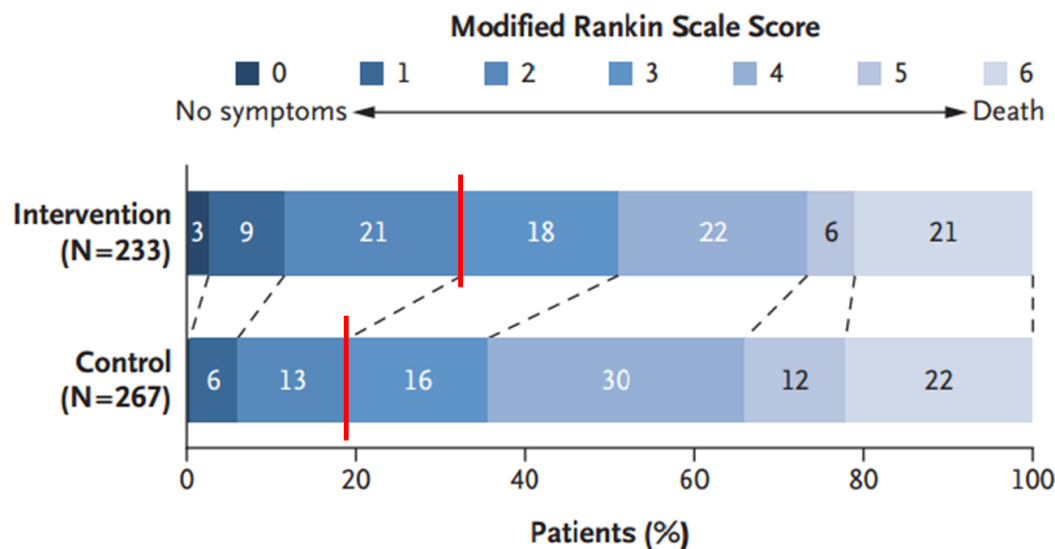
En phase aigue d'un infarctus cérébral, une SEULE question à se poser:

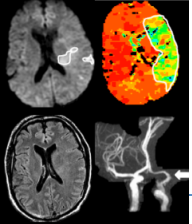
➔ Y-a-t-il une INDICATION de thrombolyse cérébrale?



Rt-PA IV + TM

Rt-PA IV





Thrombectomie mécanique

Recommandations



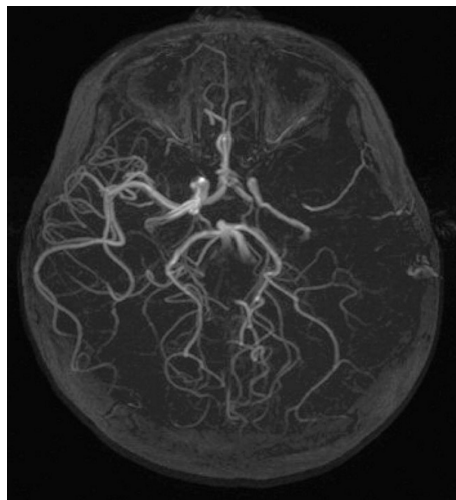
Société Française
Neuro-Vasculaire



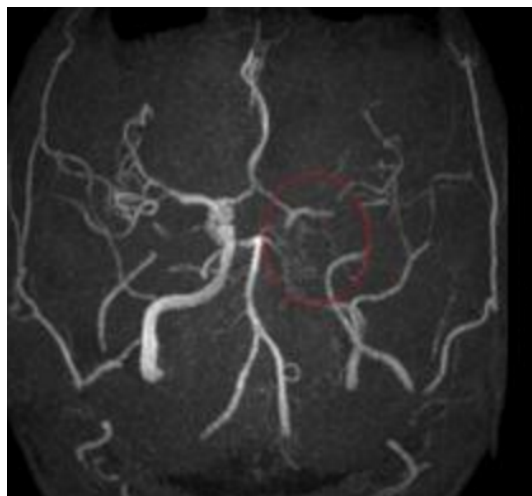
EUROPEAN STROKE
ORGANISATION

La TM est recommandée en complément de la thrombolyse systémique chez les patients présentant une occlusion proximale des artères de la circulation antérieure (**Grade A**).

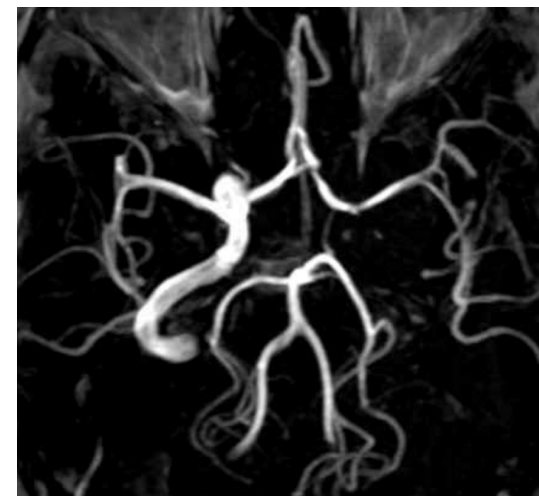
Occlusion de l'ACM M1-M2



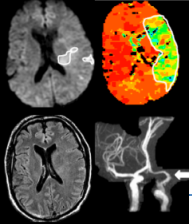
Occlusion carotido-sylvienne



Occlusion CI isolée?



- L'occlusion artérielle doit être confirmée par une imagerie vasculaire (ARM 3DTOF ou gado; angioTDM TSAO) avant d'envisager la TM (**Grade A**).



Thrombectomie mécanique

Recommandations



Société Française
Neuro-Vasculaire



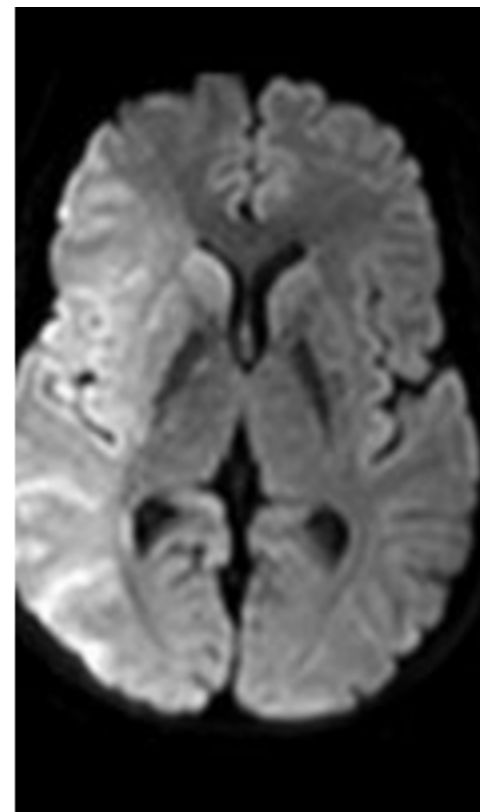
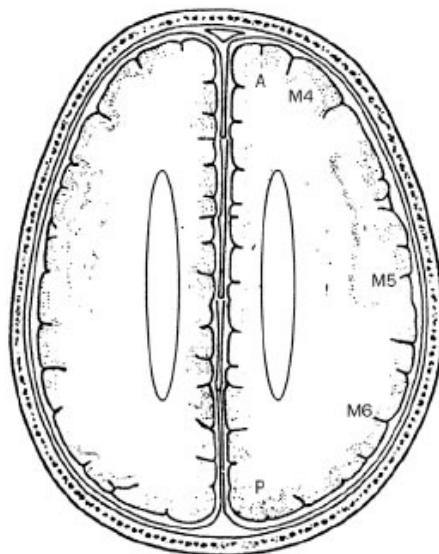
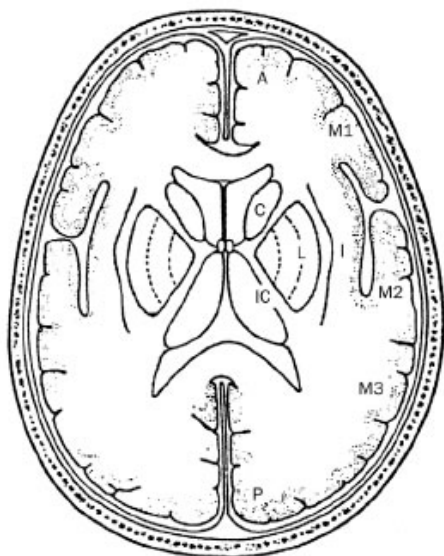
EUROPEAN STROKE
ORGANISATION

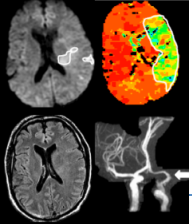
→ Y-a-t-il une INDICATION de thrombolyse systémique par rt-PA?

Si OUI,

La TM pourra être contre-indiquée en cas de lésions ischémiques massives en DWI (**Grade B**):

- ASPECT DWI < 6
- > 2/3 ACM





Thrombectomie mécanique

Recommandations



→ Y-a-t-il une **INDICATION** de thrombolyse systémique par rt-PA?

Si

OUI,

La décision du traitement par TM doit être prise par une équipe multidisciplinaire (**Grade C**):

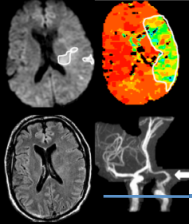
- Un neurologue

ET

- Un neuroradiologue interventionnel

La TM doit être initiée dans les 4H30 du début des symptômes et la reperfusion obtenue dans les 6ères heures (**Grade A**).

L'âge élevé (>80 ans) ne constitue pas une contre-indication à la TM (**Grade A**).



Thrombectomie mécanique

Recommandations

→ Y-a-t-il une INDICATION de thrombolyse systémique par rt-PA?

NON, car

- 1/ le patient a bénéficié d'une chirurgie récente
- 2/ le patient est sous AVK avec un INR>1,7
- 3/ le patient est sous NACO interdisant le rt-PA IV



Edoxaban

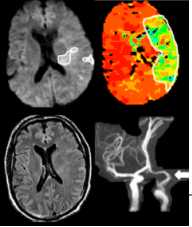


Contre-indication au rt-PA



rt-PA autorisé si TCA normal (AMM)

Dans ce contexte, la TM peut être proposé par l'équipe multidisciplinaire en première intention.



Thrombectomie mécanique

Recommandations



Société Française
Neuro-Vasculaire

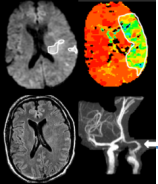


EUROPEAN STROKE
ORGANISATION

→ Y-a-t-il une INDICATION de thrombolyse systémique par rt-PA?

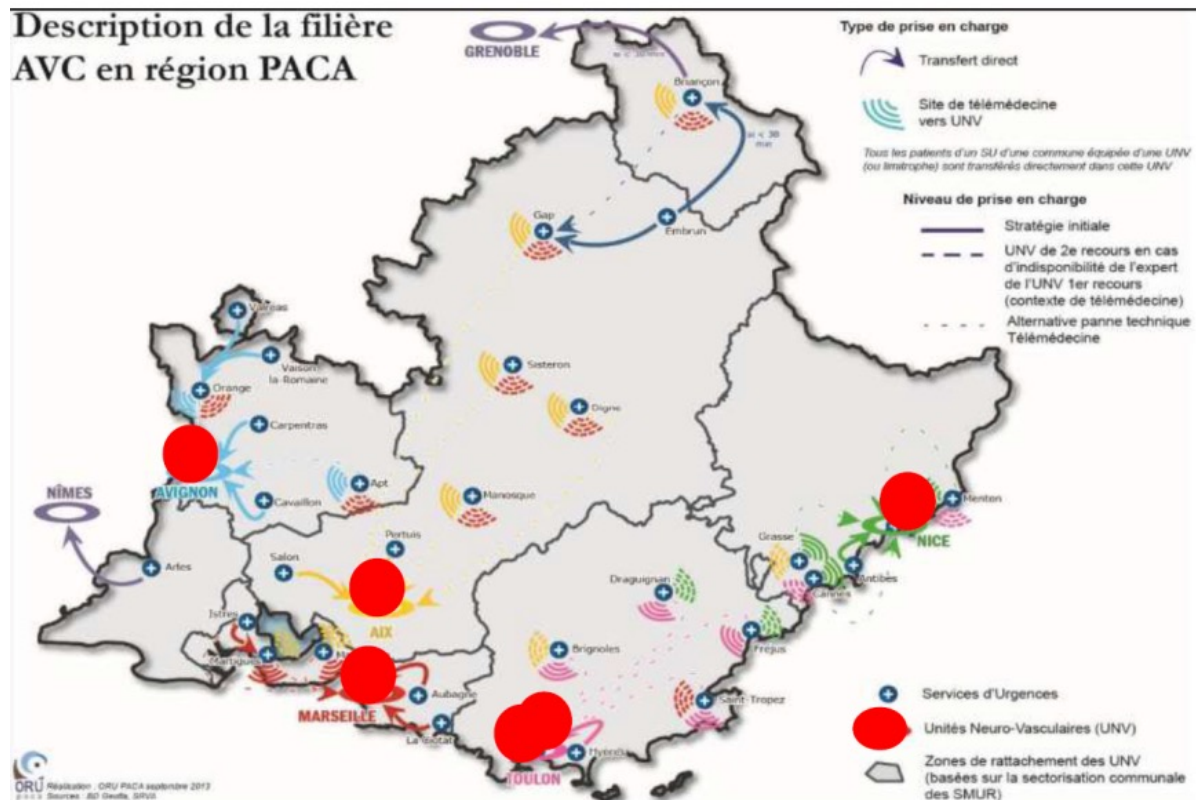
NON, car autres raisons

Dans ce contexte, la TM n'est pas indiquée.



Notre auto-évaluation à Nice

Description de la filière AVC en région PACA



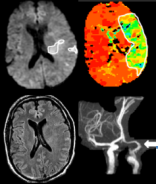
L'UNV de Nice en chiffres....

- 12 ans d'existence
- 8 lits de soins intensifs
- 24 lits de soins conventionnels
- 1100 AVC/an
- Moyenne d'âge 62,5 ans
- DMS 4 (SI) + 7 (HC) jours
- 120 thrombolyses/an
- Dont 60 traitements combinés/an



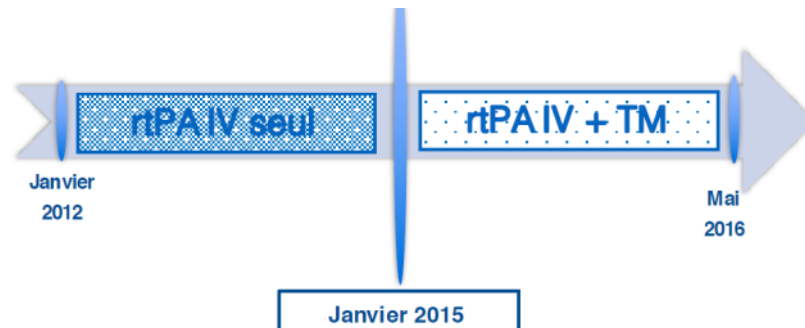
URGENCES NEUROVASCULAIRES DE NICE:
06 88 46 48 89

24/24 7/7



Notre auto-évaluation à Nice

*AVCI en phase aigue
 *Janvier 2012 à août 2016
 * >18 ans
 *Intention de traiter (rt-PA; rt-PA+TM)
 *Imagerie vasculaire obligatoire (IRM 3DTOF 93%; TDM TSAO 7%)
n=457



***Occlusion de gros troncs**
 -M1M2 (n=176) 61%
 -CI-M1M2 (n=94) 33%
 -TB (n=14) 5%
 -P1 (n=7) 2%
n=291 (64%) Age: 68,8±19,0 ans;
 NIHSS: 16,2±5,5

Pas d'imagerie vasculaire
n=16

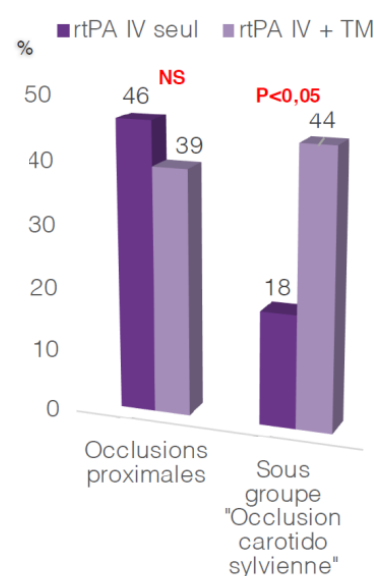
Délais sympt-rtPA: **165±53mn**
 Délai sympt-artério: **233±76mn**
 NIHSS: 16,9±5,5

Délai: **164±65 mn**
 NIHSS: 15,8±5,5

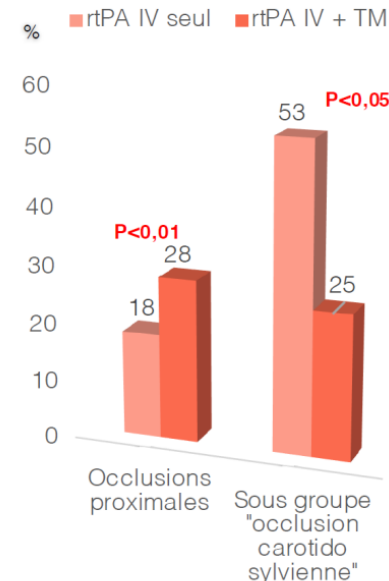
Rt-PA seul
n=194 (66%)

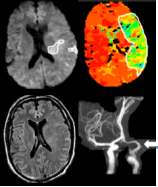
Rt-PA* + TM
n=97 (34%)
 * 31 patients non traités par rt-PA

Rankin ≤ 2 à 3 mois



Mortalité



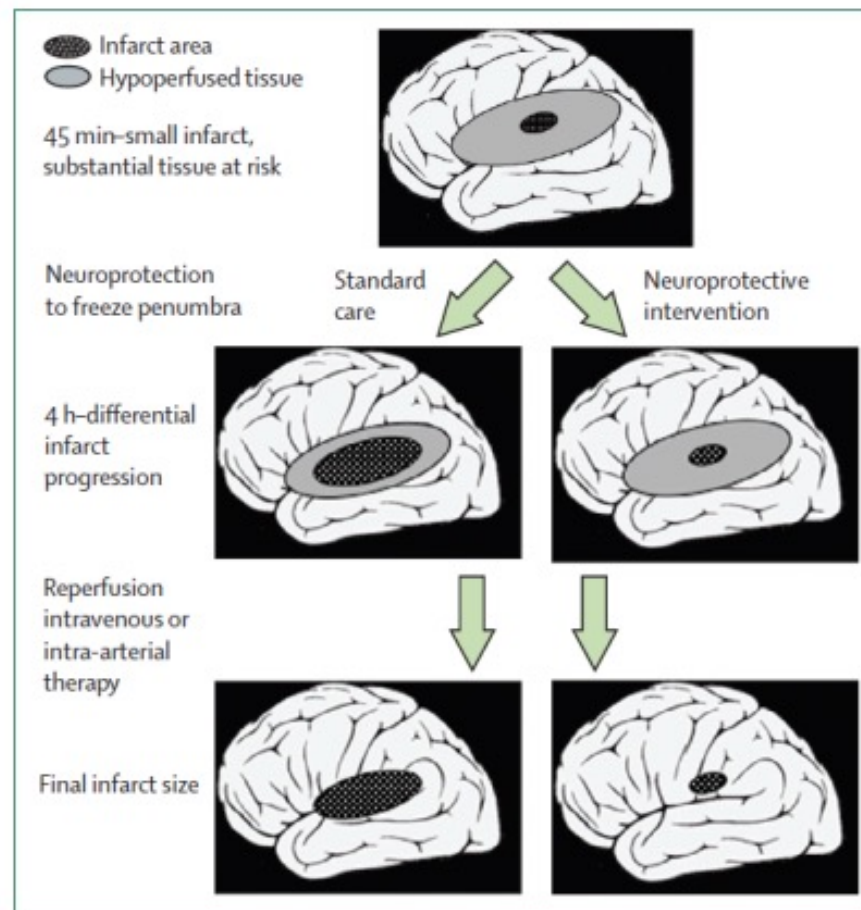


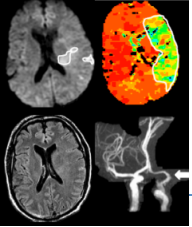
Enjeux du traitement combiné

→ lutter contre la croissance du cœur ischémique

→ Améliorer les délais de recanalisation

→ Geler la croissance de la pénombre « Freezing the penumbra »





Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*

Comment optimiser la prise en charge en aiguë:

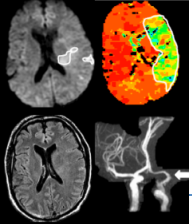
Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Autres approches non médicamenteuses.

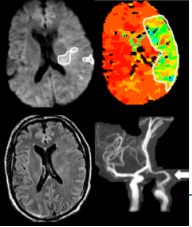


Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*



Desmoteplase (DIAS III; DIAS IV)

	Traitement thérapeutique existant (Alteplase)	Desmoteplase (Phase II & III)	Avantages de de la Desmoteplase
Moment de l'administration après le début de l'AVC	0-3h	(0)-3-9h	L'élargissement de la fenêtre thérapeutique permet d'accroître le potentiel patient
Neurotoxicité	Oui	Non	Survie du tissu cérébral
Spécificité pour la fibrine	550 fois	105 000 fois	Moins de risque de saignement, pas d'hypofibrinogénémie
Activation par la β-Amyloïde	Oui	Non	Moins de risque de saignement chez les personnes âgées
Dommages de la barrière hémato- encéphalique	Oui	Non	Moins de risque de saignement
Administration	Perfusion intra-veineuse	Injection intra- veineuse unique	Administration simplifiée
Demie vie	3-5 min	> 4.5 h	Impact positif sur le taux d'occlusion récurrente et la formation de microemboli



Fibrinolyse cérébrale: *Perspectives*

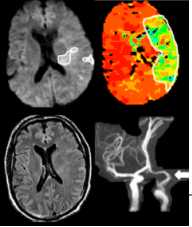
Autres thrombolytiques : le retour de la métalyse?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke

Mark Parsons, M.D., Neil Spratt, M.D., Andrew Bivard, B.Sc.,
Bruce Campbell, M.D., Kong Chung, M.D., Ferdinand Miteff, M.D.,
Bill O'Brien, M.D., Christopher Bladin, M.D., Patrick McElduff, Ph.D.,
Chris Allen, M.D., Grant Bateman, M.D., Geoffrey Donnan, M.D.,
Stephen Davis, M.D., and Christopher Levi, M.D.



Fibrinolyse cérébrale:

Perspectives

Comment optimiser la prise en charge en aiguë:

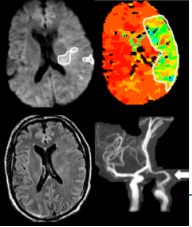
Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

Améliorer l'efficacité du traitement:

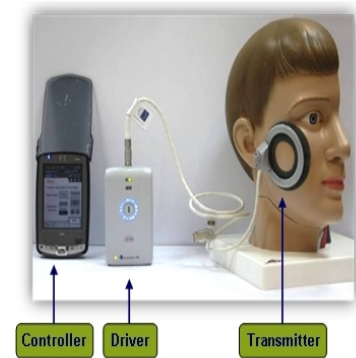
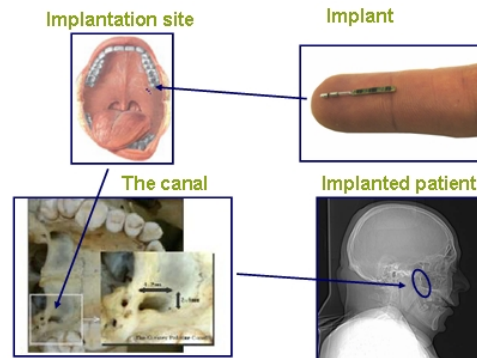
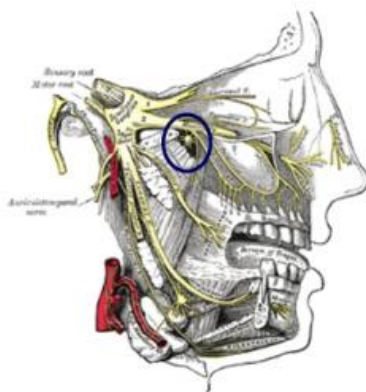
- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Autres approches non médicamenteuses.



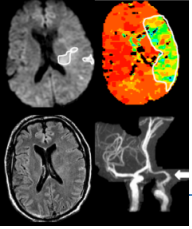
Approches non médicamenteuses

Impact24b (Brainsgate)



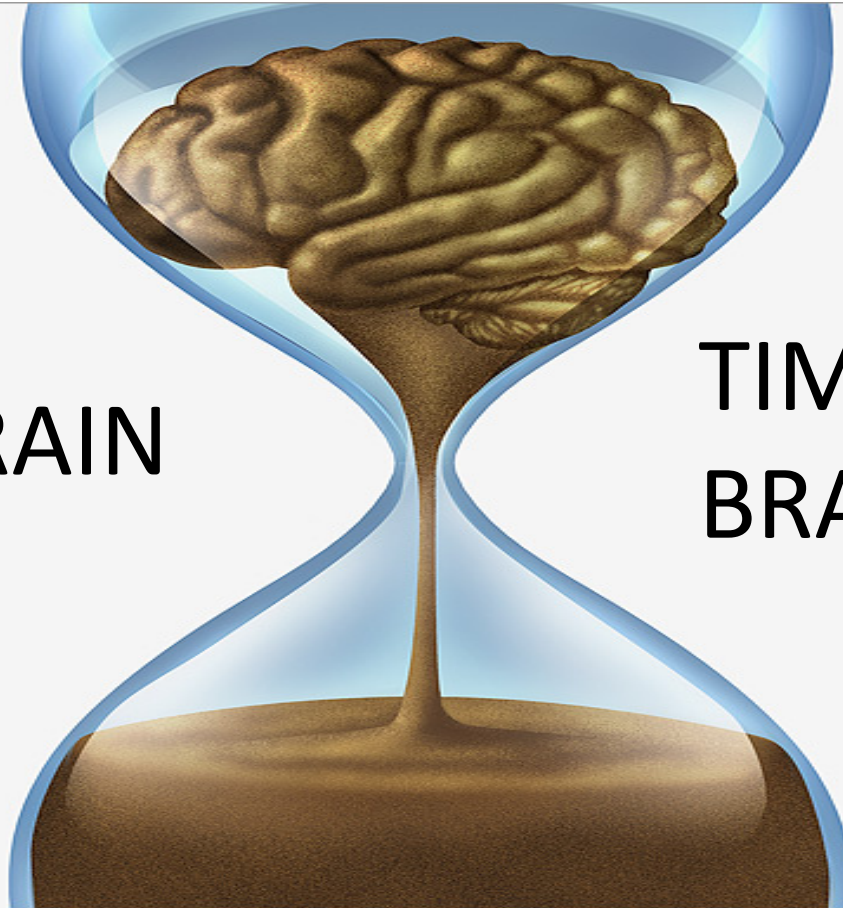
EuroHyp





Take Home Message

TIME IS BRAIN



TIME LOST IS
BRAIN LOST



URGENCES NEUROVASCULAIRES DE NICE:
06 88 46 48 89