

Evolution du traitement de l'AVC hyperaigu: le temps c'est du cerveau

Les 20 dernières années et les 20 prochaines

Ariane Mackey MD FRCP(C) Neurologue
CHU de Québec / Hôpital de l'Enfant-Jésus
Professeure agrégée de médecine
Faculté de médecine Université Laval, Québec

SSVQ annuel virtuel 20 Novembre 2020

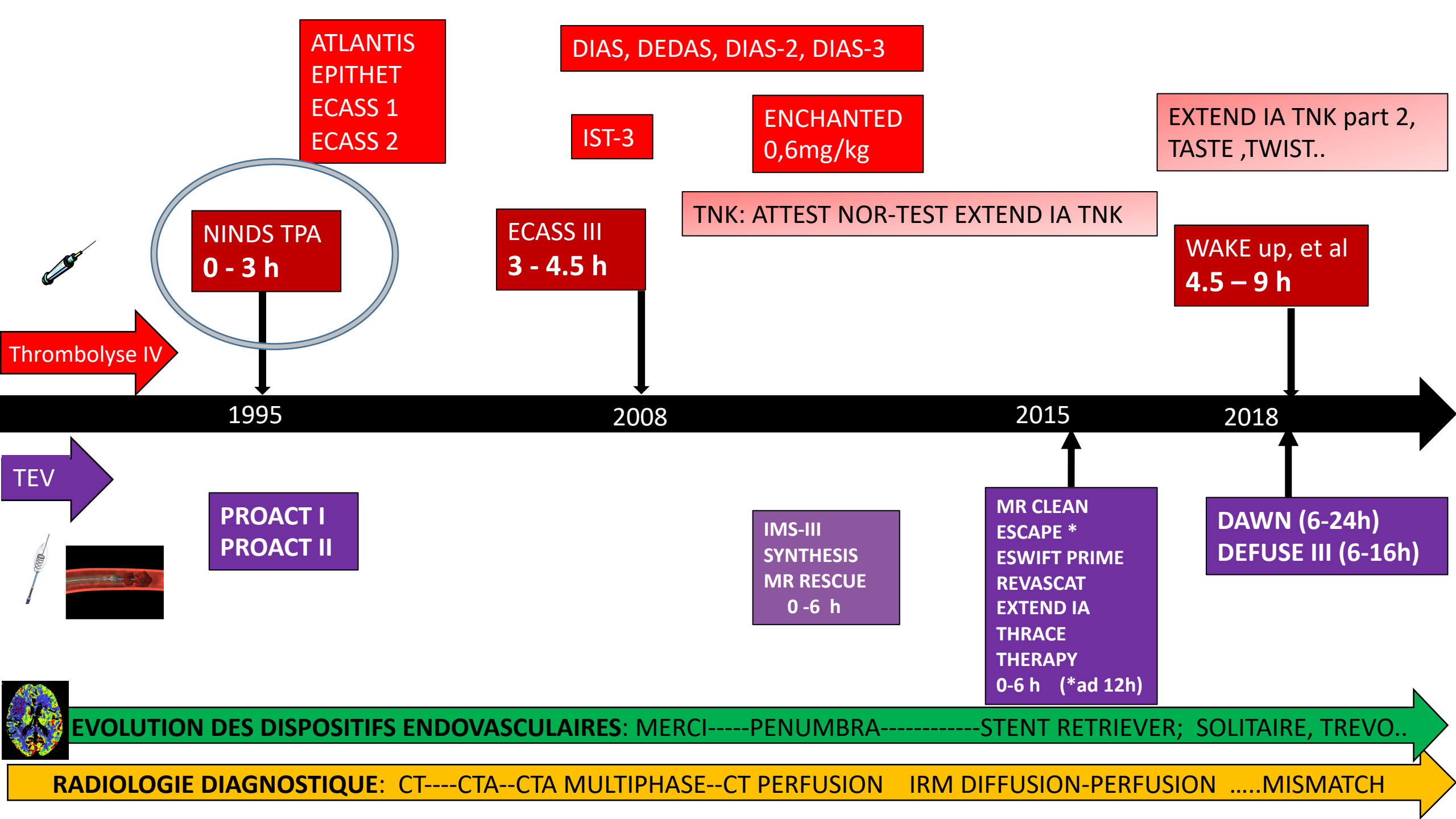


A. Mackey: conflits d'intérêts potentiels*

2 dernières années

- Recherche
 - NIH
 - Bayer
 - NoNO

*aucun pour cette conférence (SSVQ annuel virtuel 20 Novembre 2020)



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

DECEMBER 14, 1995

Number 24

TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE t-PA STROKE STUDY GROUP*

Abstract Background. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke has been approached cautiously because there were high rates of intracerebral hemorrhage in early clinical trials. We performed a randomized, double-blind trial of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) for ischemic stroke. The study suggested that t-PA was superior to placebo, and treatment was begun within three hours of onset.

Methods. The trial had two parts. Part 1 (in which 291 patients were enrolled) tested whether t-PA had clinical activity, as indicated by an improvement of 4 points over base-line values in the score of the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) or the resolution of the neurologic deficit within 24 hours of the onset of stroke. Part 2 (in which 333 patients were enrolled) used a global test statistic to assess clinical outcome at three months, according to scores on the Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, and NIHSS.

Results. In part 1, there was no significant difference between the group given t-PA and that given placebo in

the percentages of patients with neurologic improvement at 24 hours, although a benefit was observed for the t-PA group at three months for all four outcome measures. In part 2, the long-term clinical benefit of t-PA predicted by the assessment scales. Symptomatic intracerebral hemorrhage within 36 hours after the onset of stroke occurred in 6.4 percent of patients given t-PA but only 0.6 percent of patients given placebo ($P < 0.001$). Mortality at three months was 17 percent in the t-PA group and 21 percent in the placebo group ($P = 0.30$).

Conclusions. Despite an increased incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage, treatment with intravenous t-PA within three hours of the onset of ischemic stroke improved clinical outcome at three months. (N Engl J Med 1995;333:1581-7.)

14 Décembre 1995

N=333 Malgré une augmentation des HIC, la thrombolyse intraveineuse donnée entre 0-3h améliorait le « outcome »

The US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of IV tissue plasminogen activator (tPA) in 1996, partly on the basis of the results of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) trial of IV recombinant tPA (alteplase). Favorable outcomes were achieved in 31-50% of patients treated with rtPA and 20-38% of patients given placebo; the major risk of treatment was symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), which occurred in 6.4% of patients treated with rtPA and in 0.6% of patients given placebo. [44]

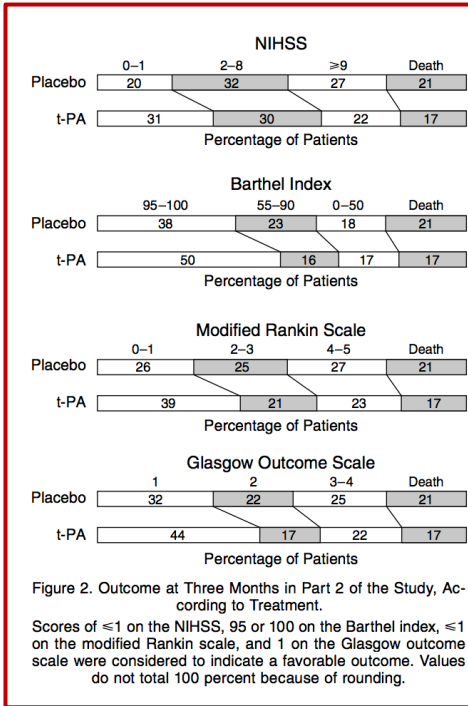


Figure 2. Outcome at Three Months in Part 2 of the Study, According to Treatment.

Scores of ≤1 on the NIHSS, 95 or 100 on the Barthel index, ≤1 on the modified Rankin scale, and 1 on the Glasgow outcome scale were considered to indicate a favorable outcome. Values do not total 100 percent because of rounding.

Hémorragies « symptomatiques » à 36 heures !

TPA: 20 (6.4%)

Placebo: 2 (0.6%)



1996



1999

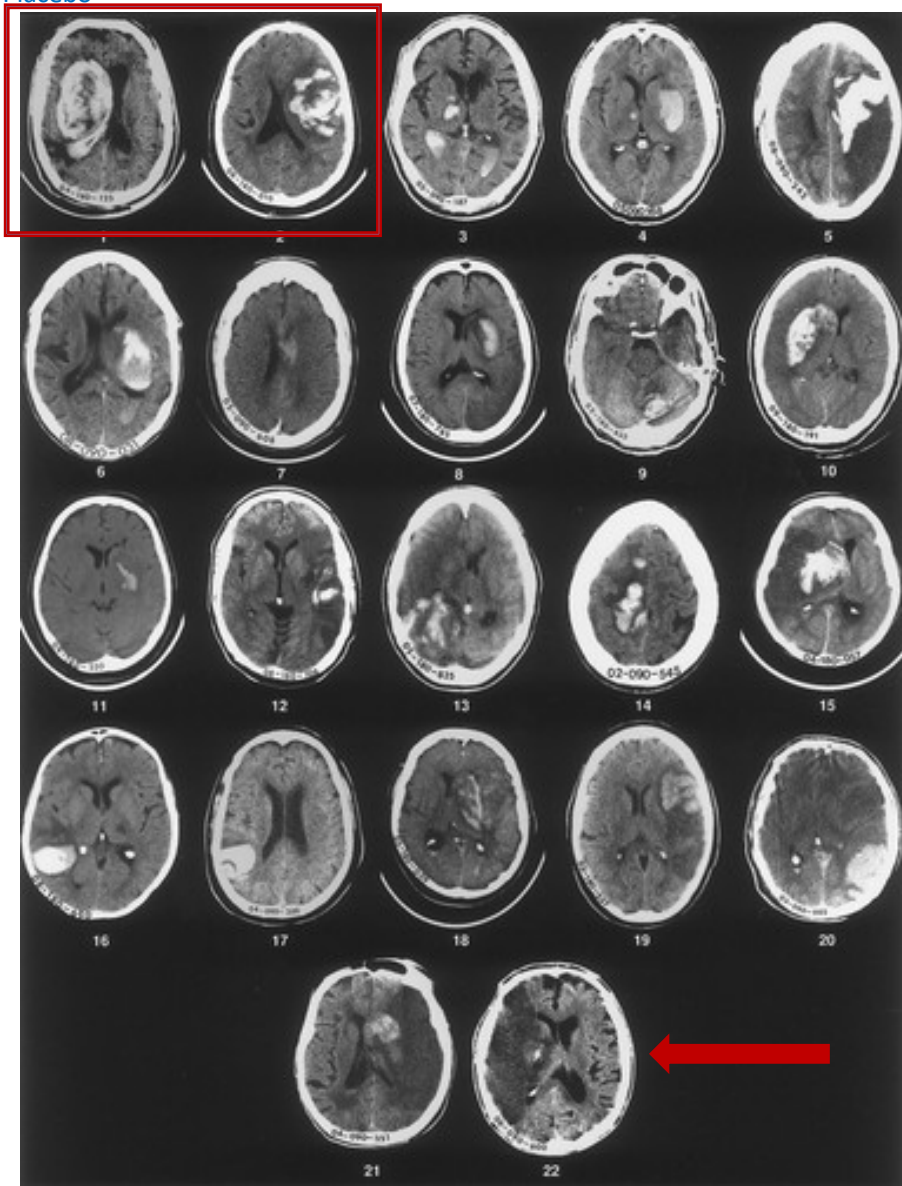


Figure 1. All 22 symptomatic ICHs within 36 hours of onset are displayed. Cases 1 and 2 were the only placebo-treated patients. Cases 1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 16, 17, 20, and 22 were classified as intracerebral hematomas; cases 8, 15, and 21 were classified as intracerebral hematomas and hemorrhagic infarction, while the remainder of cases were classified as hemorrhagic infarction. Four symptomatic ICHs occurred among t-PA-treated patients outside of the distribution of the presenting ischemic stroke (20% of all t-PA-related symptomatic ICHs and 1.3% of all t-PA-treated patients). Case 4 had a stroke in the right cerebral hemisphere at baseline clinical examination, but the 24-hour CT showed bilateral hemorrhagic brain infarctions. On baseline examination, case 9 had a stroke in the left cerebral hemisphere that was confirmed by the 24-hour CT. However, he also developed a moderate-sized left cerebellar hemorrhage. Case 16 had a stroke in the left cerebral hemisphere on baseline examination that was seen on the 24-hour CT. A hemorrhagic infarct was also seen in the right cerebral hemisphere. Case 17 had a stroke in the left hemisphere on the baseline examination. No lesion was seen in the left cerebral hemisphere on the subsequent CT scans, but the 24-hour CT scan showed a hemorrhagic infarction in the right cerebral hemisphere.

← Les 22 Hémorragies intracrâniennes « symptomatiques » du NINDS

Les vraies HIC symptomatiques : 2-3%

Corrélation avec sévérité du déficit

NIH plus que 20 risque HIC avec TPA jusqu'à 17%

Février 1999; TPA approuvé au



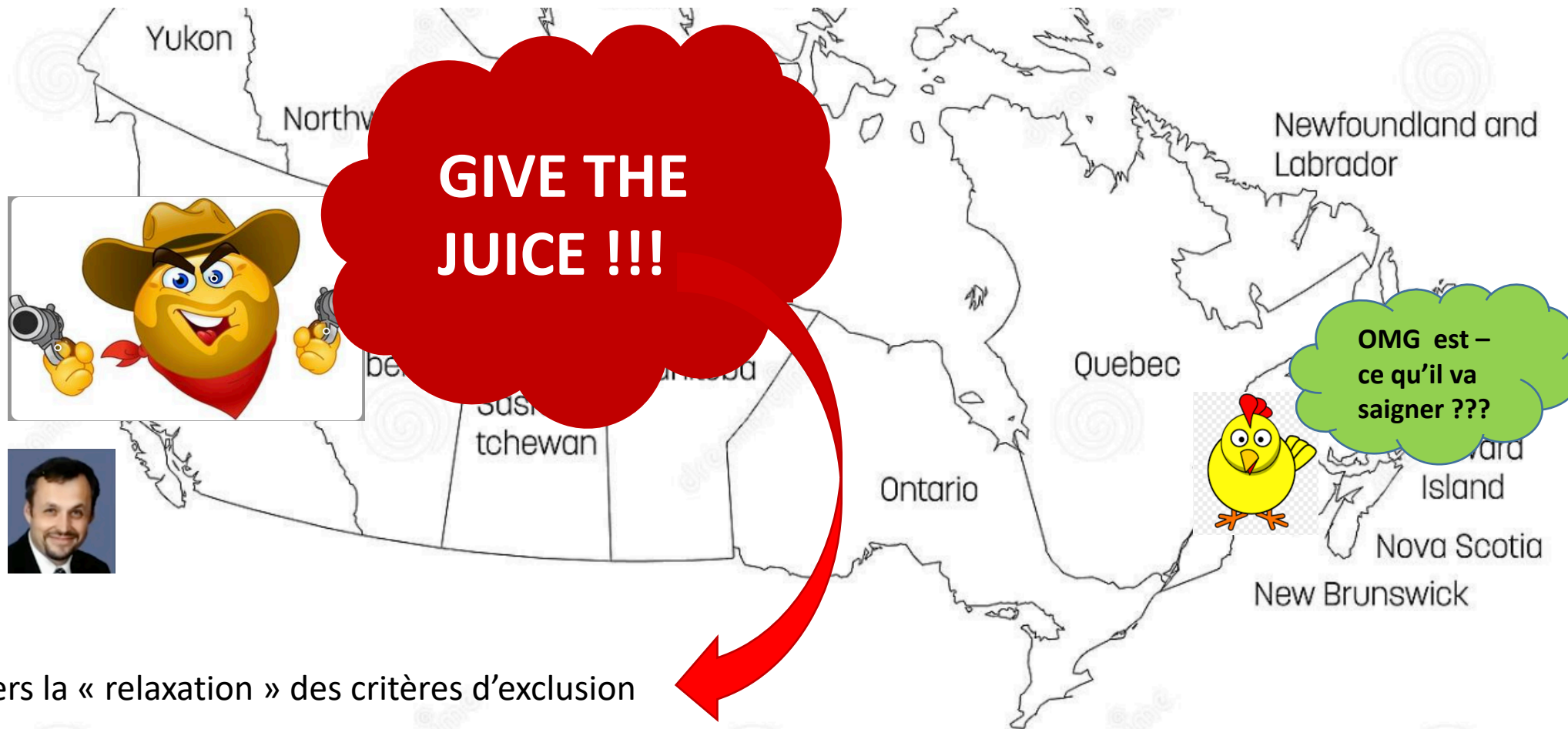
- Organisation d'une trajectoire rapide avec les réticences des urgentologues
- Les neurologues devront se dépêcher et se lever la NUIT !
- Complexité des critères d'inclusion et d'exclusion
- Crainte de l'hémorragie
- ...Avalanche de conférences-symposiums ect

0-3h

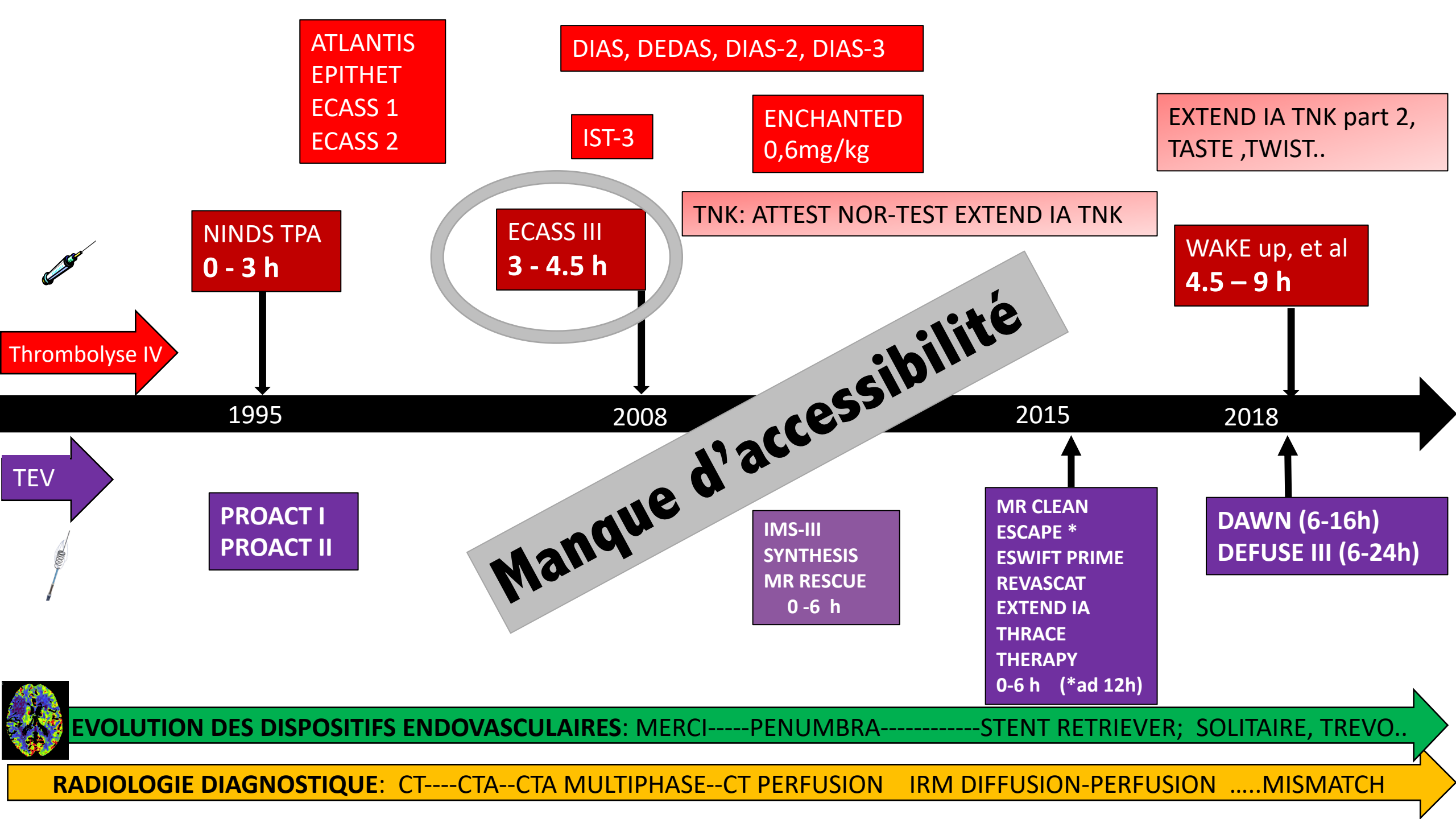




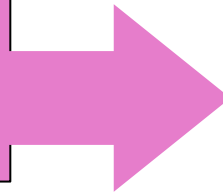
Les COWBOYS de l'OUEST vs les CHICKENS de l'EST



Vers la « relaxation » des critères d'exclusion



Evolution de la télémédecine Téléthrombolyse



Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoKE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study Lancet Neurol 2008; 7: 787-95

Brett C Meyer, Rema Raman, Thomas Hemmen, Richard Obler, Justin A Zivin, Ramesh Rao, Ronald G Thomas, Patrick D Lyden

	Telemedicine: (n=110)	Telephone (n=111)	Odds ratio	p
Primary outcome: overall correct decision				
Level 2b (SDAC)	108 (98%)	91 (82%)	10.9 (2.7-44.6)	0.0009 (0.0001)
Secondary outcomes: overall correct decision				
Level 1 (SDAC)	107 (97%)	92 (83%)	7.2 (2.1-24.6)	0.0009
Level 2a (MM)	106 (96%)	103 (93%)	2.0 (0.6-6.9)	0.40
Level 3a (MM)	107 (97%)	103 (93%)	2.7 (0.7-10.5)	0.24
Level 3b (SDAC)	107 (97%)	92 (83%)	7.2 (2.1-24.6)	0.0008
Overall IV thrombolytic treatment	31 (28%)	25 (23%)	1.3 (0.7-2.5)	0.42
Overall post-consultation intracerebral haemorrhage	2 (7%)	2 (8%)	0.8 (0.1-6.3)	1.01
90-day BI score (95-100)*	45 (43%)	56 (54%)	0.6 (0.4-1.1)	0.13†
90-day mRS score* (dichotomised 0-1)	36 (34%)	48 (47%)	0.6 (0.3-1.1)	0.09†
Overall mortality	21 (19%)	14 (13%)	1.6 (0.8-3.4)	0.27†

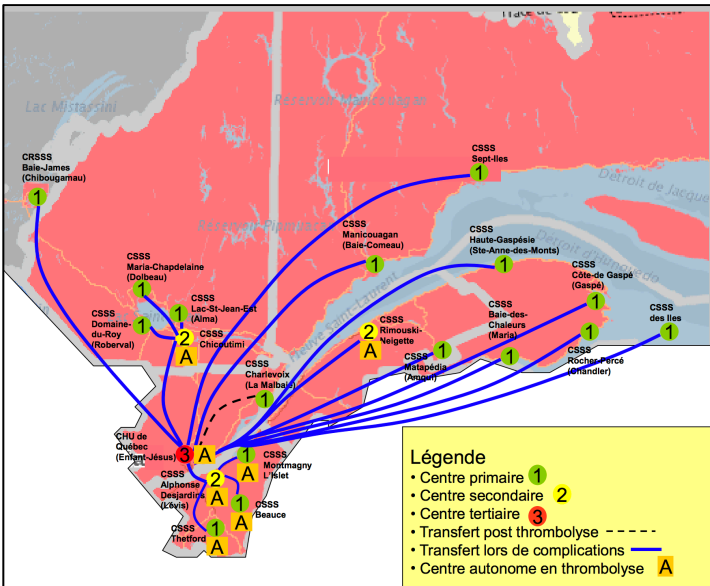
Décisions thérapeutiques plus appropriées:
télémédecine vs téléphone seul



2013

Au total, 32 installations ont déployé des services de téléthrombolyse au Québec.

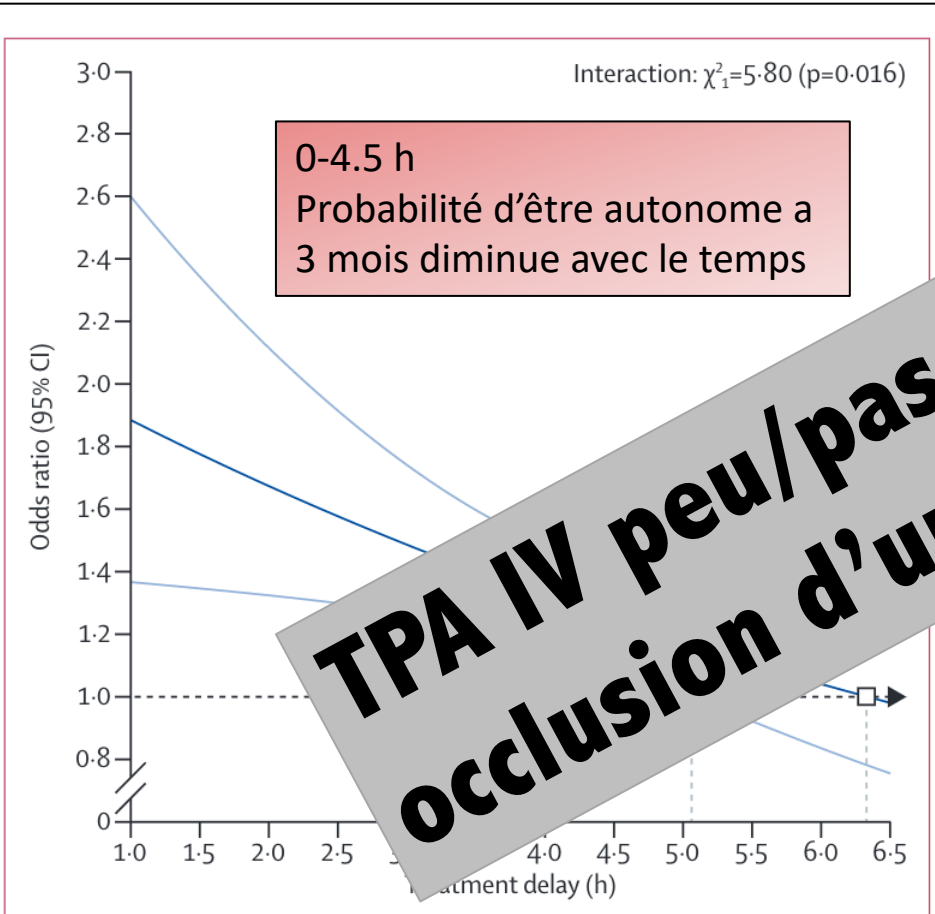
- **Est du Québec** : les neurologues du CHU de Québec assurent la garde suprarégionale. Le Centre de coordination et de services en télésanté (CSCT) assure la garde technologique.
- **Centre Ouest du Québec** : les neurologues du CHUM assurent la garde suprarégionale. Le Centre de coordination et d'expertise de la télésanté (CECoT) du RUIS McGill assure la garde technologique.



Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials

Lancet 2014; 384: 1929-35

BON OUTCOME avec TPA iv (mRS:0-1)
 * 0-3h: 33% TPA vs 23% Placebo NNT 10
 * 3-4.5h: 35% TPA vs 30% Placebo NNT19



TPA IV peu/pas efficace si occlusion d'un GROS vaisseau

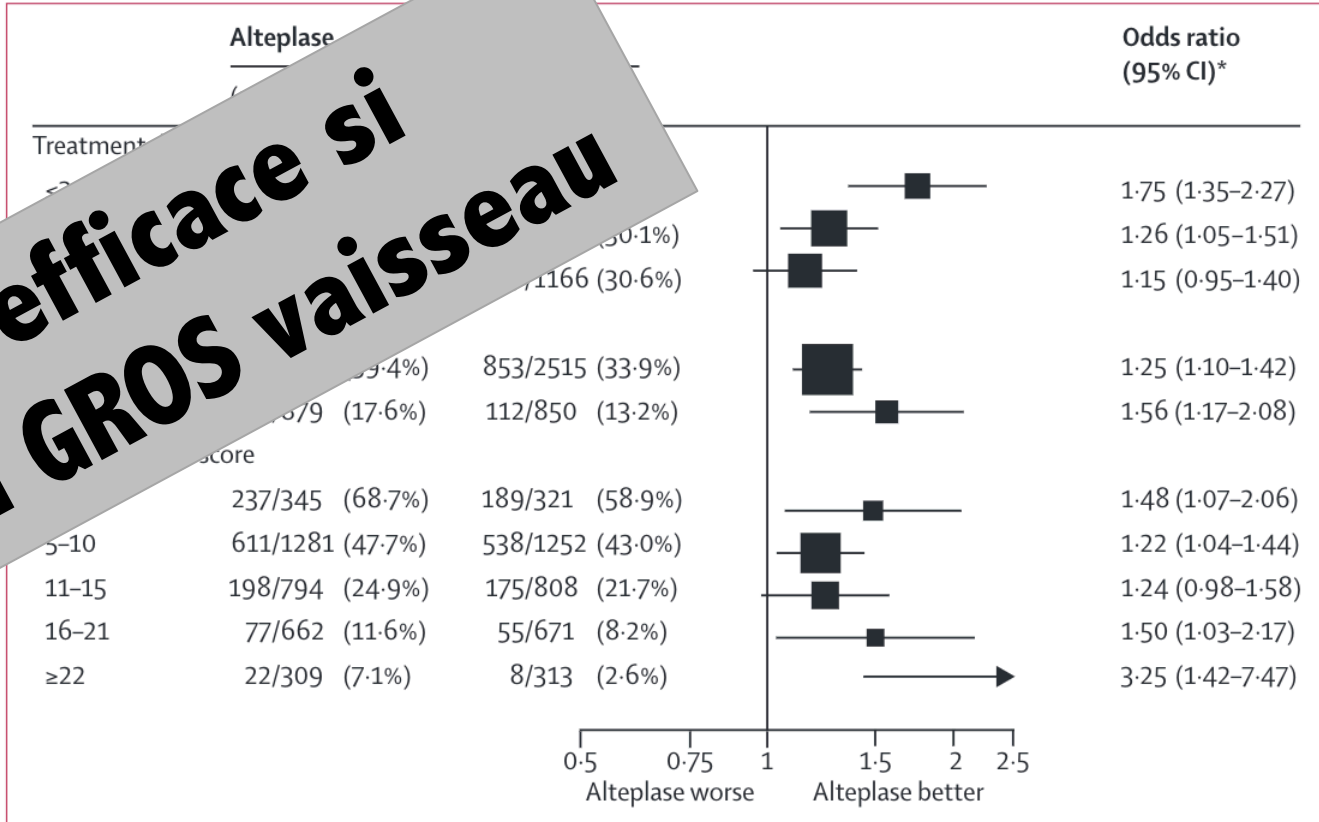


Figure 2: Effect of alteplase on good stroke outcome (mRS 0-1), by treatment delay, age, and stroke severity
 *For each of the three baseline characteristics, estimates were derived from a single logistic regression model stratified by trial, which enables separate estimation of the OR for each subgroup after adjustment for the other two baseline characteristics (but not for possible interactions with those characteristics). mRS=modified Rankin Scale.

Figure 1: Effect of timing of alteplase treatment on good stroke outcome (mRS 0-1)
 The solid line is the best linear fit between the log odds ratio for a good stroke

Si occlusion d'un gros vaisseaux « LVO » (CID, M1, M2 proximale) Thrombolyse IV: Recanalisation **insuffisante**

56 ans Pré-TPA IV



Le lendemain

Post thrombolyse IV 0-3h



Efficacité de la thrombolyse IV

- Dépend de la **grosueur** et **composition** du thrombus
- Pts qui ont TPA iv Pre Thrombectomie:
 - < 10%* sont recanalisés

*ad 22% avec **TNK** (EXTEND –IA TNK et al)

Endovasculaire



Streptokinase, Urokinase et ProUK

- Petites études avec Urokinase- streptokinase; Doses ? Méthode d'administration
- Pro-Urokinase
 - PROACT 1: étude pilote de 46 pts, rando 2;1, moins de 5.5h, cathéter près du thrombus de l'ACM (*Stroke 1998*)
 - **PROACT 2** (*JAMA 1999*): 180 pts (r 2:1) ProUK vs heparin IV: Meilleure recanalisation et meilleur outcome, mais plus d'HIP
 - FDA demande une autre étude (PROACT 3)...proUK contaminée

Activase Intra- Artériel

- EMS Bridging Trial (*Stroke 1999*)
 - 35pts: 17pts IV-IA vs 18pts placebo-IA
 - 13 pts n'avaient pas de thrombus a l'angio..pas de CTA
- IMS-1 pas randomisée (*Stroke 2004*)
 - 80 pts IV (0,6mg/kg)-IA
 - comparés au contrôles du NINDS

Pharmacologique:
aucune manipulation physique du thrombus



Thrombectomie Mécanique Endovasculaire



Avantages

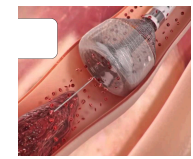
- Permet recanalisation plus rapide et plus efficace (gros vx)
 - TPA pour gros vaisseau: moins de 10%
 - TEV: 70-80%
 - **Système de gradation TICI:
- Permet le traiter au delà de la courte fenêtre de thrombolyse IV

Inconvénients

- Délais possibles
- Danger de trauma vasculaire (perforation, dissection, vasospasme)
- Danger de fragmentation de thrombus dans le réseau vasculaire distale

Dispositifs approuvés

- MERCI (2004): plusieurs versions
- PENUMBRA(2009)
- STENT non implantable « retriever »
- +/- Thromboaspiration



Thrombectomie Mécanique Endovasculaire...2013: Études négatives

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., Pooja Khatri, M.D., Michael D. Hill, M.D., Frank L. Silver, M.D., Rüdiger von Kummer, M.D., Bart M. Demaerschalk, M.D., Ronald Budzik, M.D., Wayne M. Clark, M.D., Wouter J. Schonewille, M.D., Mikael Mazighi, M.D., Judith Spilker, R.N., B.S.N., Janice Carrozzella, R.N., B.A., R.T.(R), Karla J. Ryckborst, R.N., B.N., L. Scott Janis, Ph.D., Renée H. Martin, Ph.D., Lydia D. Foster, M.S., and Thomas A. Tomsick, M.D., for the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators

IMS III

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., Jeffrey R. Alger, Ph.D., Val N. Nandy, Ph.D., Zohar Aloni, M.D., Lei Feng, M.D., Ph.D., Brett C. Meyer, M.D., Scott C. Johnston, M.D., Albert J. Yoo, M.D., Randolph S. Marshall, M.D., Nileep R. Yavagal, M.D., Max Wintermark, M.D., Judy Guzy, R.N., Sidney Starkman, M.D., and Jeffrey L. Saver, M.D., for the MR RESCUE Investigators*

MR RESCUE

ORIGINAL ARTICLE

Endovascular Treatment for Acute Ischemic
Stroke

Alfonso Ciccone, M.D., Luigi Grasso, M.D., Giuseppe Lanzillo, M.D., Daniele Nichelatti, Ph.D., Annalisa Sgoifo, Psy.D., Roberto Sterzi, M.D., and Edoardo Boccardi, M.D., for the SYNTHESIS Expansion Investigators*

SYNTHESIS

TEMPS Délai trop long entre début des Symptômes et Traitement

SELECTION sous optimale des patients (sans imagerie vasculaire, sans notion de viabilité de tissus à risque)

Thrombectomie Mécanique ...2014-2015: Études POSITIVES

N-500, 2014



n=500 avec ACV < 6h et LVO
Thrombectomie vs Traitement standard
(incluant TPA iv)
Bon outcome à 90 j : 36.5% vs 19.1%



n=316, 2015

*6-12h

EXTEND-IA n=70, 2015

REVASCAT n=206, 2015

[SWIFT PRIME] n=196, 2015

- NNT de 3-7 pour indépendance fonctionnelle à 3 mois
- Taux de reperfusion de 58-88%
- Pas d'augmentation du risque hémorragique comparé au traitement avec rTPA seul
- Bénéfice préservé au de la de 80 ans
- Tendance à la réduction de la mortalité

In summary, for patients treated with early endovascular thrombectomy:

Benefits in NNT

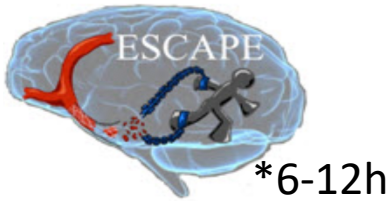
- 1 in 2.6 were helped (less disabled at 90 days)
- 1 in 5 were helped (achieved functional independence at 90 days)

Thrombectomie Endovasculaire: métanalyse HERMES et insertion dans les « Guidelines » 0 - 6h

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

Magnik Goyal, Ejay K Meron, Wim F van Zwam, Diederik W J Dippel, Peter Mitchell, Andrew M Demchuk, Antoni Davalos, Charles E L M Majidi, Aad van der Lugt, Maria A de Miquel, Geoffrey A Donnan, Yoo B W E M Roos, Alain Bondy, Raza Jahan, Hans-Christoph Diener, Lucie A van den Berg, Etzel Levy, Owen A Berkhemer, Sita M Pereira, Jeremy Kempel, Miklos Molloy, Stephen M Davis, Donald Roy, John Thornton, Luis San Roman, Marc Ribo, Debbie Beumer, Bruce Steiner, Scott Brown, Bruce C V Campbell, Robert J van Dierken, Jeffrey L Saver, Michael D Hill, Tudor G Jovin, for the HERMES collaborators

Summary
Background In 2015, five randomised trials showed efficacy of endovascular thrombectomy over standard medical



(Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Strike Trials)

Tous avaient **imagerie vasculaire** identifiant patients avec occlusion vasculaire proximale « LVO » de la circulation antérieure

Presque tous avaient **TPA iv préprocédure**

Utilisaient principalement Stent non implantable dit « retriever » ou dispositifs de deuxième génération thromboaspiration

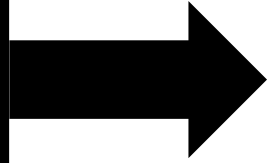
*** Certaines utilisaient l'imagerie de **pénombre**

Est ce que le « bridging »
IV pré thrombectomie est
ness./utile/efficace ?

DIRECT-MT, SKIP et al

**THRACE et REVASCAT: deux autres études de thrombectomie positives

Evolution de la compréhension de la physiopathologie en phase hyperaigüe de l'AVC



Principaux principes du traitement de l'AVC aigu:

- Recanaliser l'occlusion dans le but REPERFUSER tissus cérébral à risque (PENOMBRE)
- Optimiser les collatérales

Pénombre ischémique:

Zone hypoperfusée (CBF inférieur à 11-22 ml/100g/min ou inférieur à 30-38% de la normale) mais non encore nécrosée mais a risque de l'être si non reperfusée rapidement

CIBLE des avenues thérapeutiques

Durée de viabilité de la pénombre varie

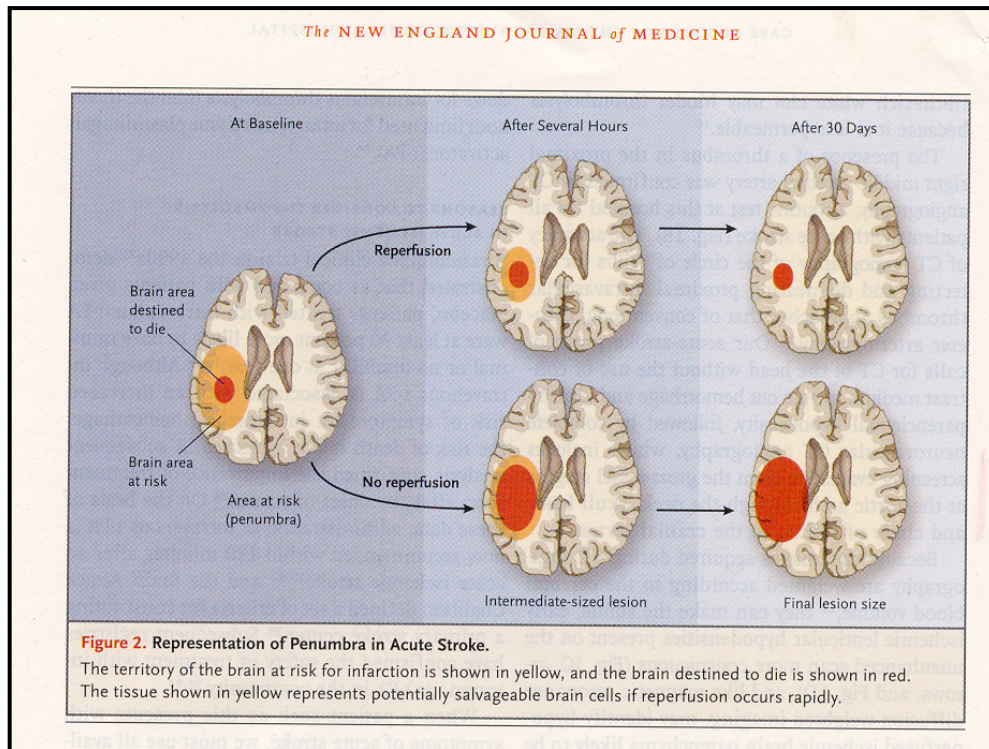
Selon les individus

Selon la zone et le site d'occlusion

Selon la glycémie, la température

selon LA COMPÉTENCE des **COLLATÉRALES**

On estime que 1.9 millions de neurones sont perdus à chaque minute d'ischémie



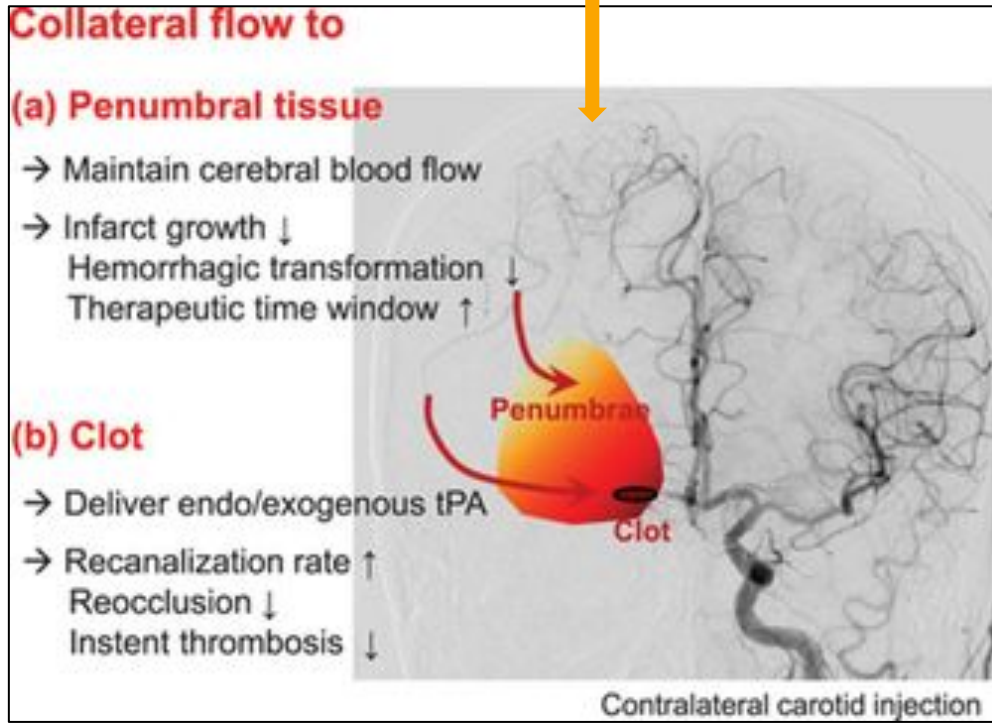
Collateral Circulation in Ischemic Stroke

Assessment Tools and Therapeutic Strategies

Oh Young Bang , Mayank Goyal, and David S. Liebeskind

Originally published 8 Oct 2015 | <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010508> | Stroke. 2015;46:3302–3309

Collatérales leptoméningées



Collatérales

- Cercle de Willis
- Carotide externe par flux renversé de l'ophtalmique
- PIALES: de la surface vers la profondeur

Bonnes collatérales:

- Diminution de la taille de l'infarctus
- Diminution du risque hémorragique

Augmentation de la durée de la fenêtre thérapeutique



L'IMPORTANCE du recrutement des COLLATERALES

Flux sanguin cérébral (CBF):

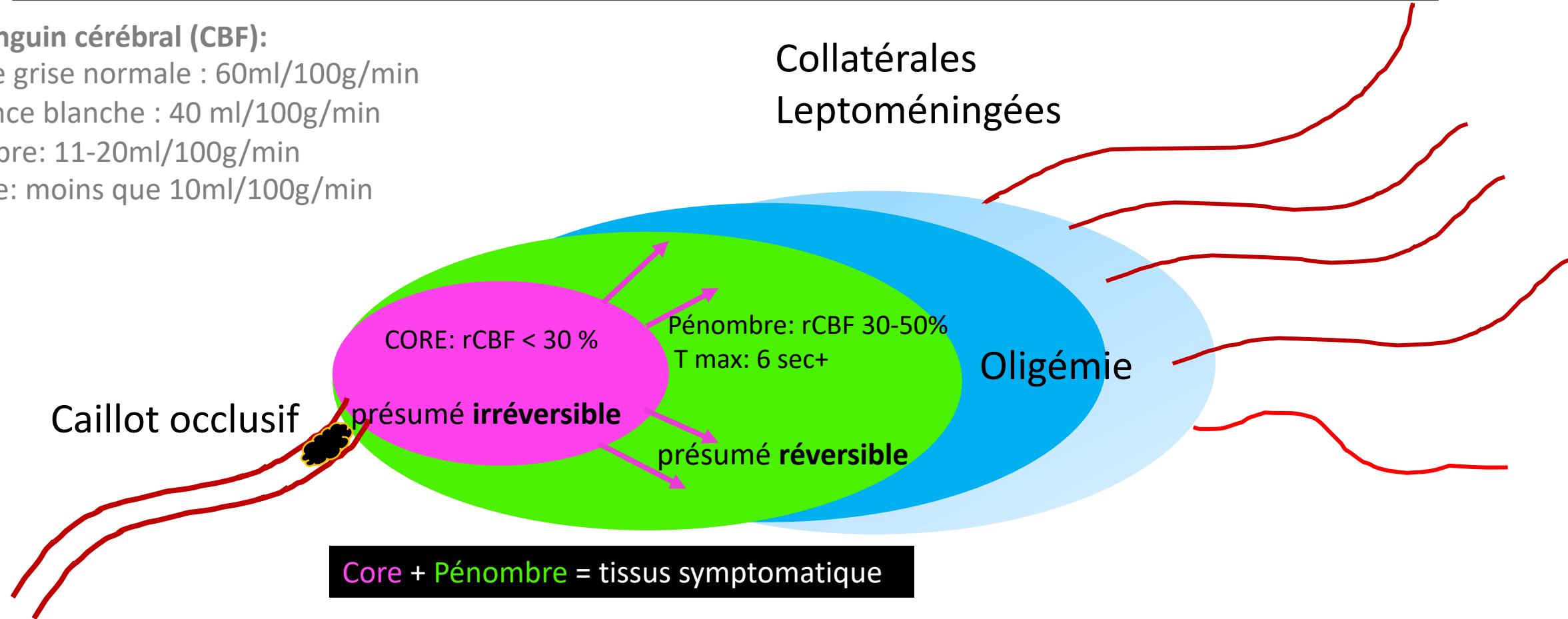
Matière grise normale : 60ml/100g/min

Substance blanche : 40 ml/100g/min

Pénombre: 11-20ml/100g/min

Nécrose: moins que 10ml/100g/min

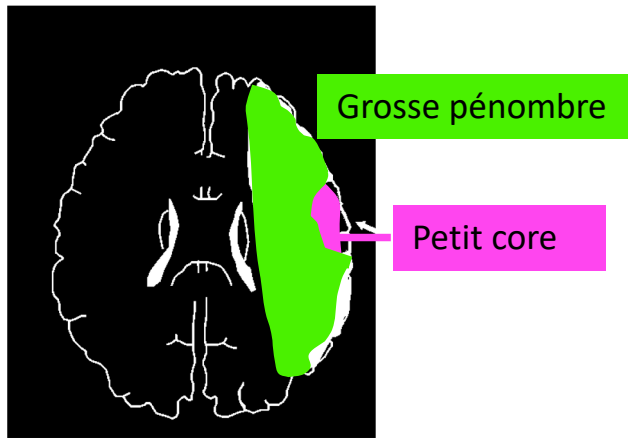
Collatérales
Leptoméningées



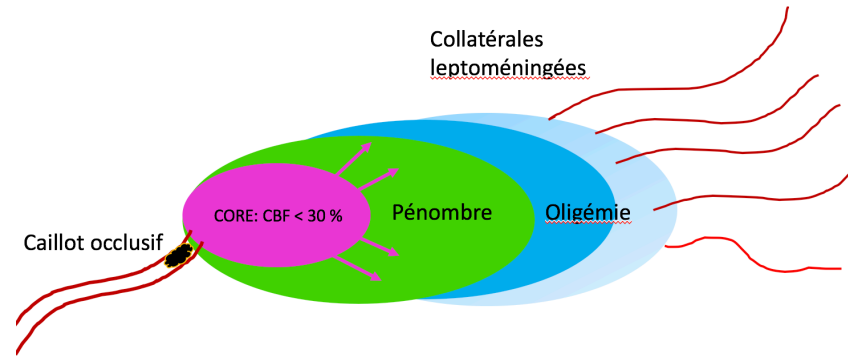
Collatérales sont responsables de la viabilité de la pénombre ischémique ... mais pour un temps limité

L'IMPORTANCE du recrutement des COLLATERALES

Traitement de reperfusion
encore POSSIBLE

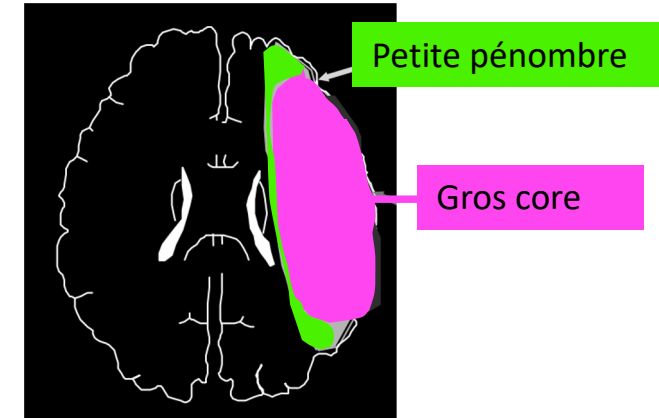


Patient aphasique
hémiparétique
NIH=20



Comment savoir si le patient en réa avec AVC aigu a du
parenchyme cérébral en état de pénombre ?

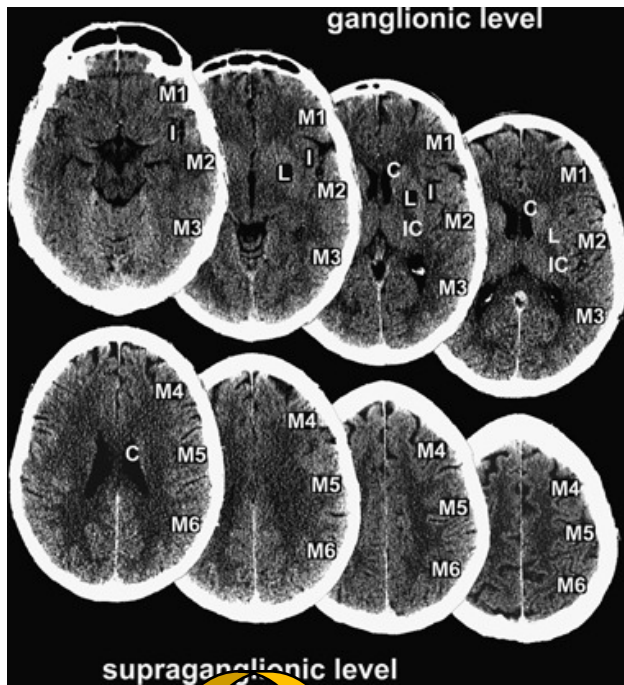
Trop TARD



Patient aphasique
hémiparétique
NIH=20

EVOLUTION de l'IMAGERIE DIAGNOSTIQUE: CT simple

ASPECT : Alberta scoring system



Bottom line :

GOOD scan vs **BAD** scan

Score sur 10 pour évaluer les **changements** **ischémiques précoces** dans le cadre d'un AVC

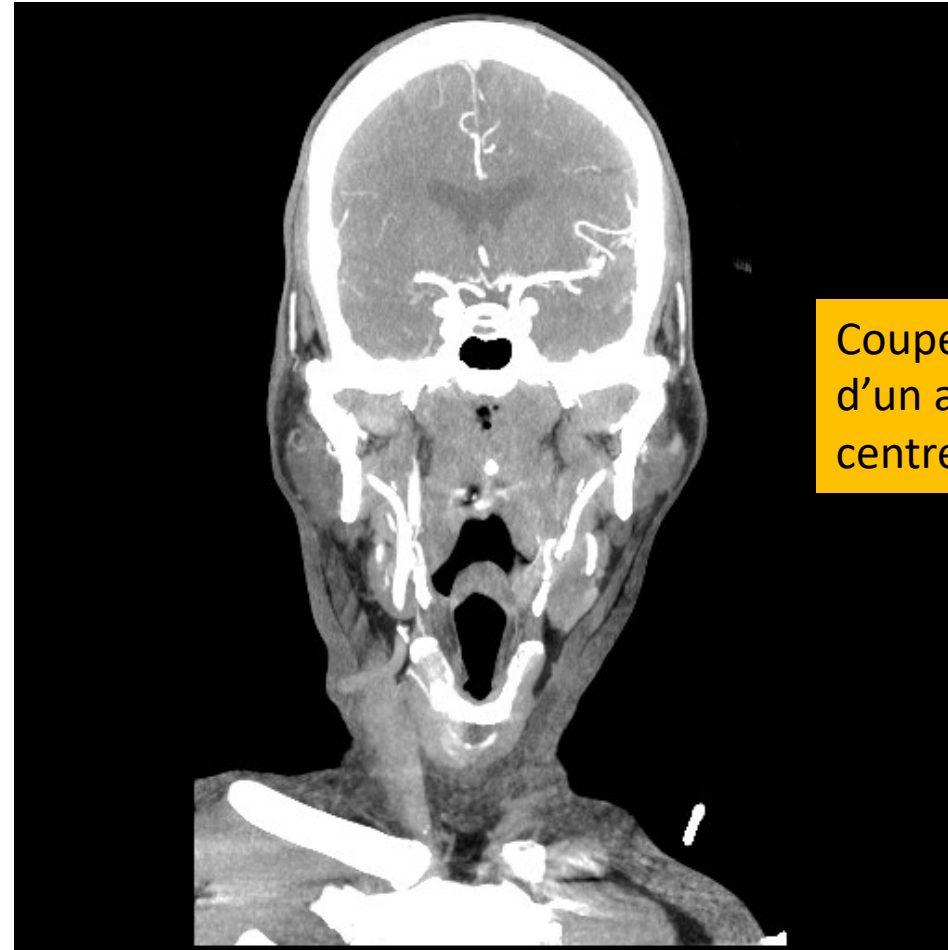
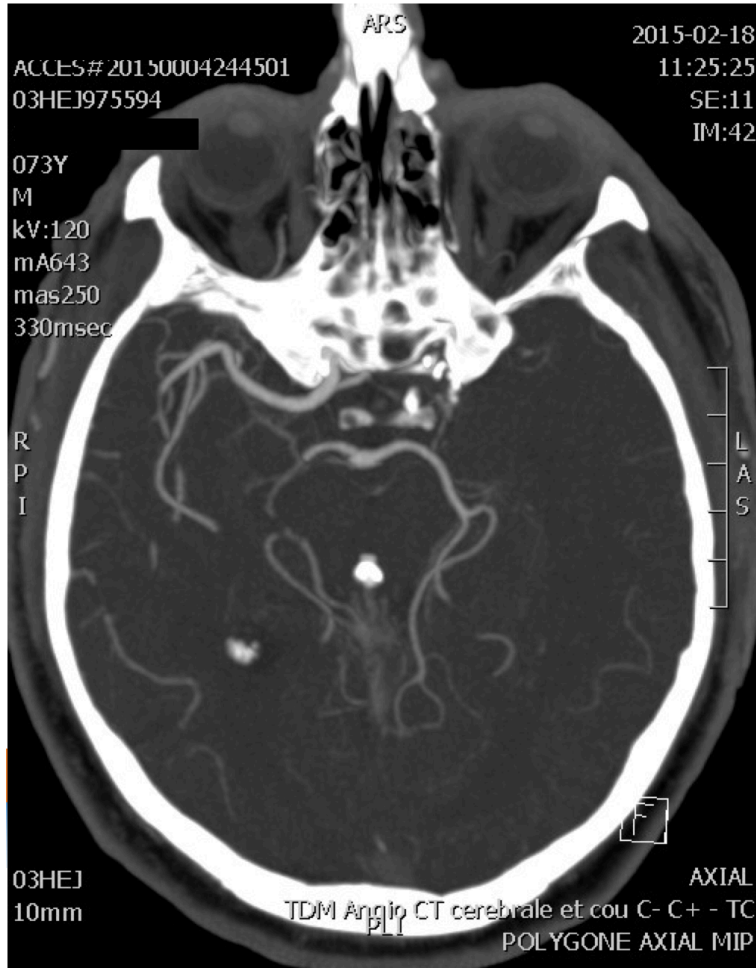
Deux régions standardisées du territoire de l'ACM

1. Ganglions de la base
2. Supraganglionnaire



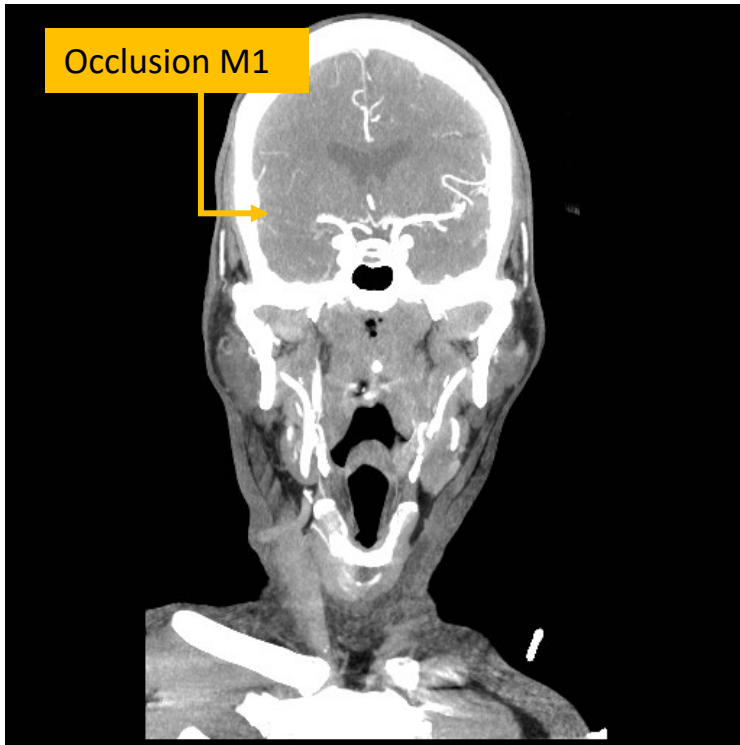
Ne nous informe pas sur l'état des vaisseaux; occlusion ou pas, gros vx petit vx ?

Imagerie vasculaire Angio Scanner ou CTA

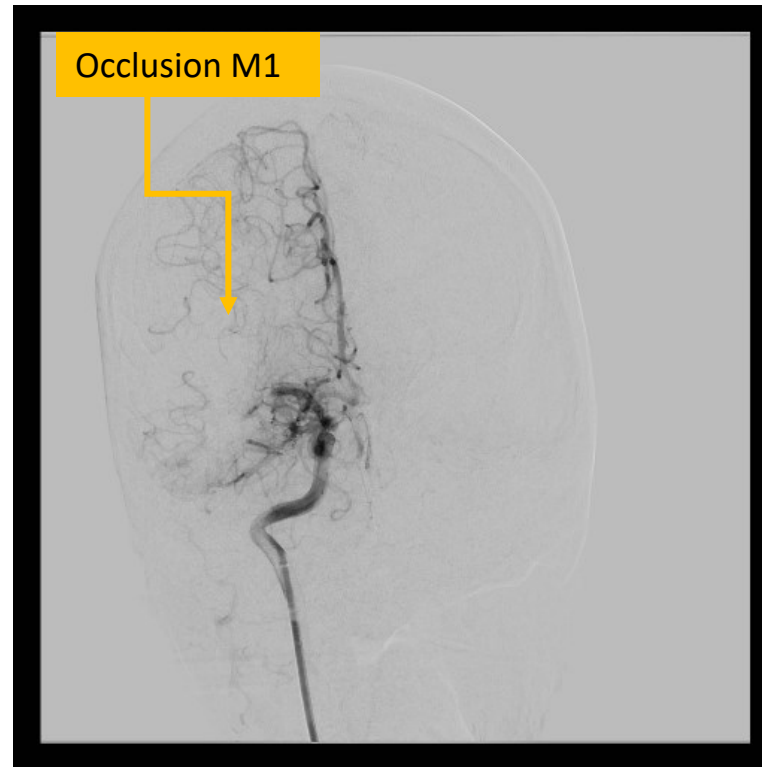


Coupe coronale
d'un angio CT d'un
centre référent

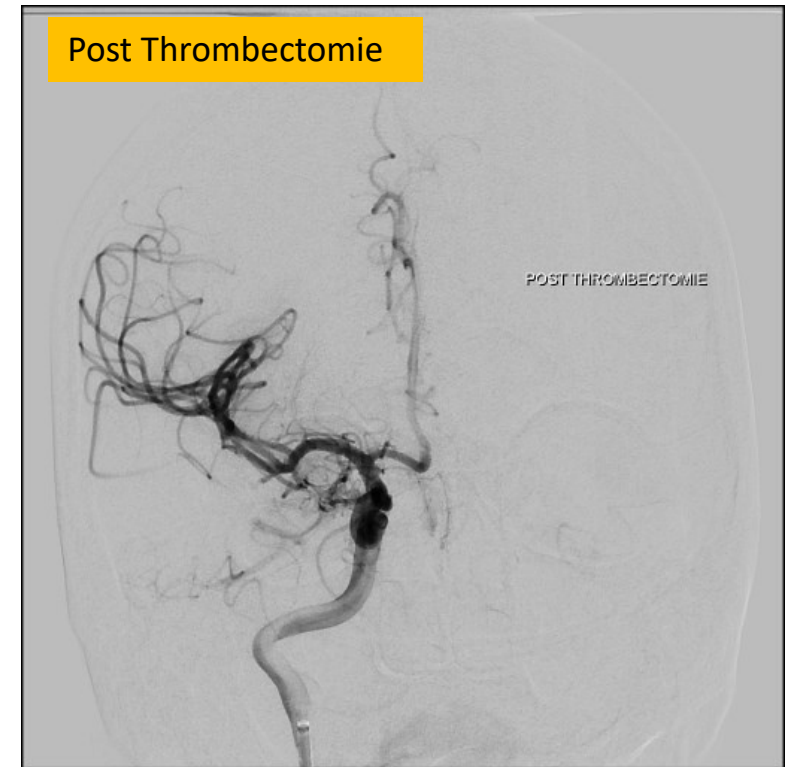
Angio Scanner ou CTA



ANGIO-CT d'un centre référent



Angiographie intra-artérielle HEJ



Angiographie intra-artérielle HEJ

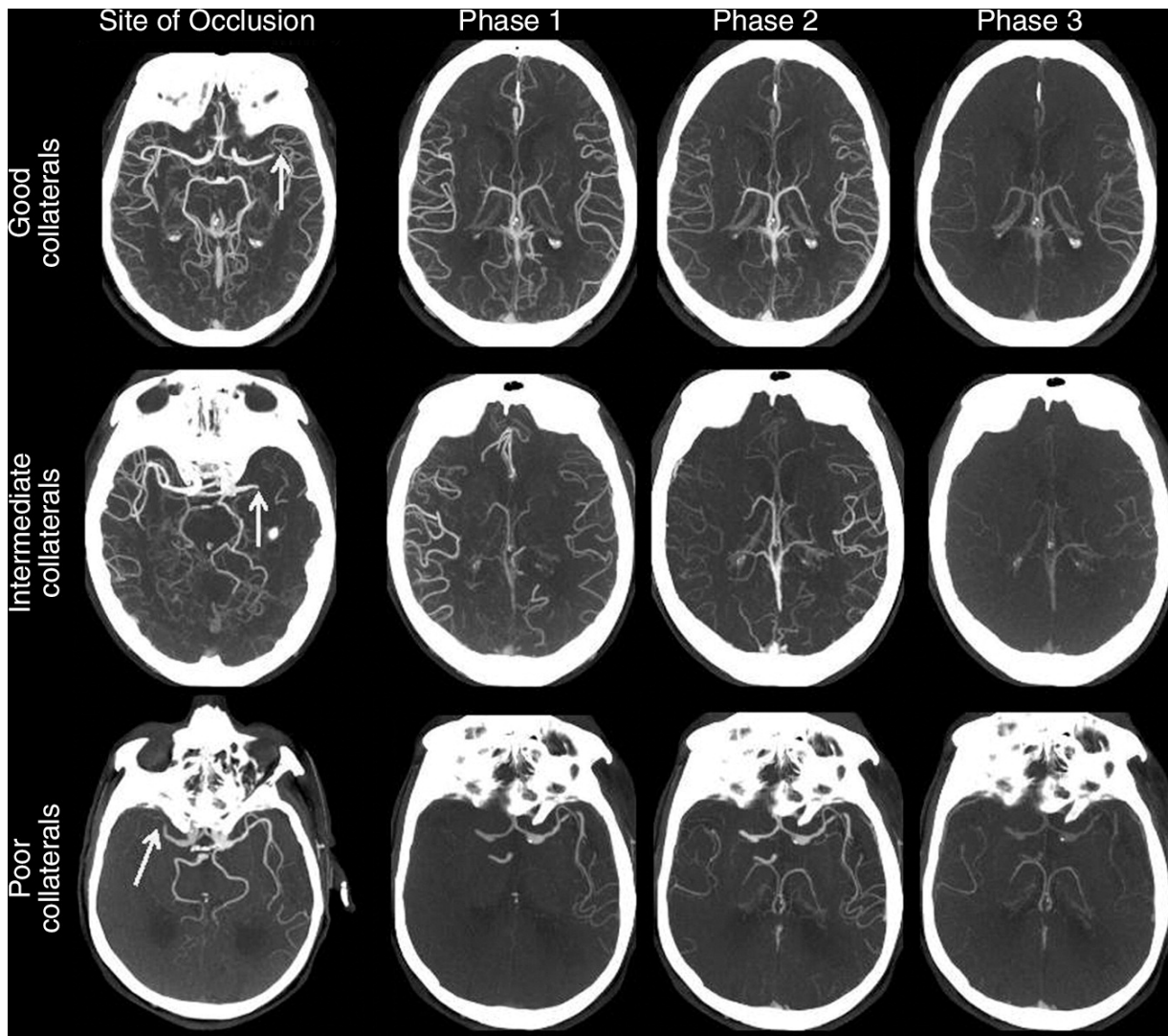


Figure 2: Multiphase CT angiography images. Top row: Images in a patient with a left M1 MCAmiddle cerebral artery occlusion (arrow) and good collaterals (backfilling arteries). Middle row: Images in a patient with a left M1 MCAmiddle cerebral artery occlusion (arrow) and intermediate collaterals. Bottom row: Images in a patient with a right M1 MCAmiddle cerebral artery occlusion (arrow) and poor collaterals (minimal backfilling arteries).

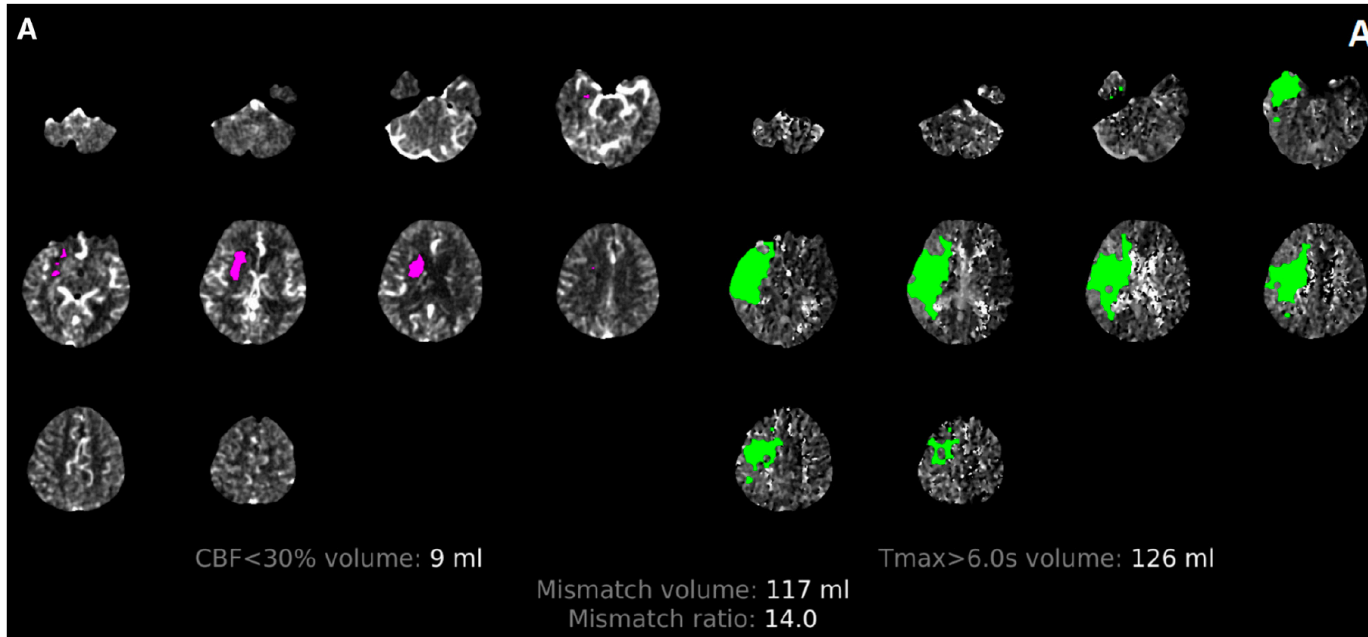
CTA multiphase: Patient est rescanné à quelques secondes d'intervalle pour mieux évaluer les collatérales

- Délais de remplissage de une ou deux phases
- Délavage incomplet (Delayed washout)
- Diminution de la vascularisation/mauvaises collatérales



Mauvais pronostic et souvent patients non éligibles pour études de thrombectomie

CT perfusion (CTP): pour rechercher, localiser et quantifier une zone de mismatch



Basé sur le concept de « bolus tracking perfusion imaging », mesure dynamique répétée avec

Paramètres:

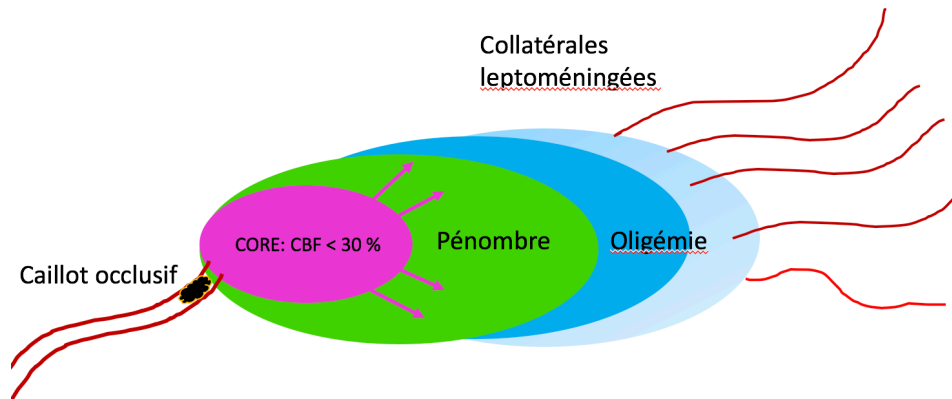
MTT: Mean Transit Time

CBV : Cerebral Blood Volume

CFB : Cerebral Blood Flow

TTP : Time To Peak

T-max : time-to-maximum of tissue residual function



Analyse par des logiciels automatisés permet de générer **CARTE de PERFUSION** quantitative et qualitative avec code de couleurs standardisée

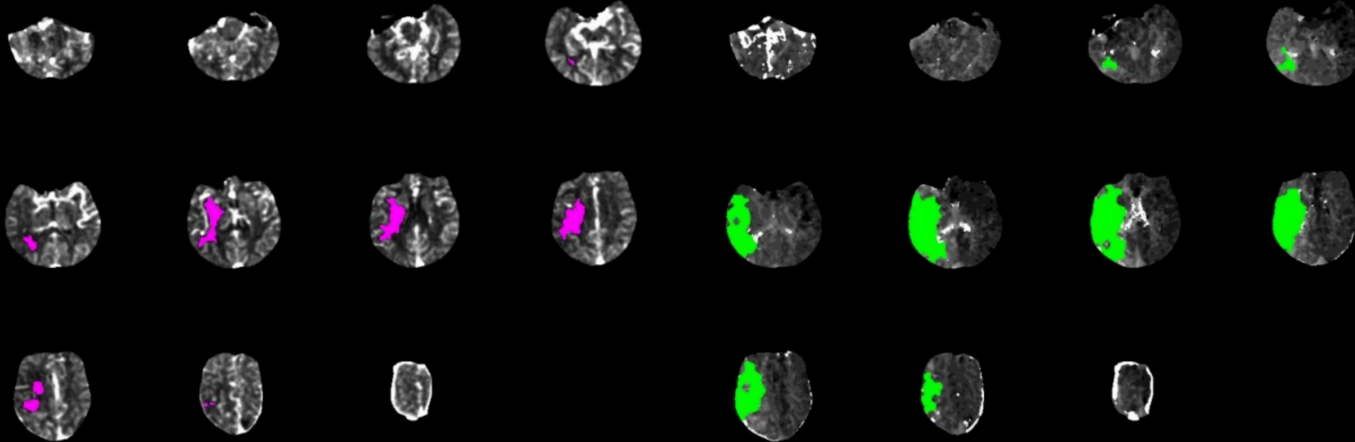
Distinction entre la zone de Pénombre et le cœur ischémique (Core ou Nécrose)

Exemple 65ans

HEJ no 102467

Institution: 03HEJ
RAPID AnonID: 421a_5049050
Patient Gender: Male
Patient Age: 065Y
Perfusion series: #6 Stroke CTP 10.0 H40f, 2020/10/08 18:33:31 (540 files)
Station: SIEMENS, SOMATOM Definition Flash

CBF/Tmax Mismatch



CBF<30% volume: 35 ml

Tmax>6.0s volume: 148 ml

Mismatch volume: 113 ml

Mismatch ratio: 4.2

RAPID

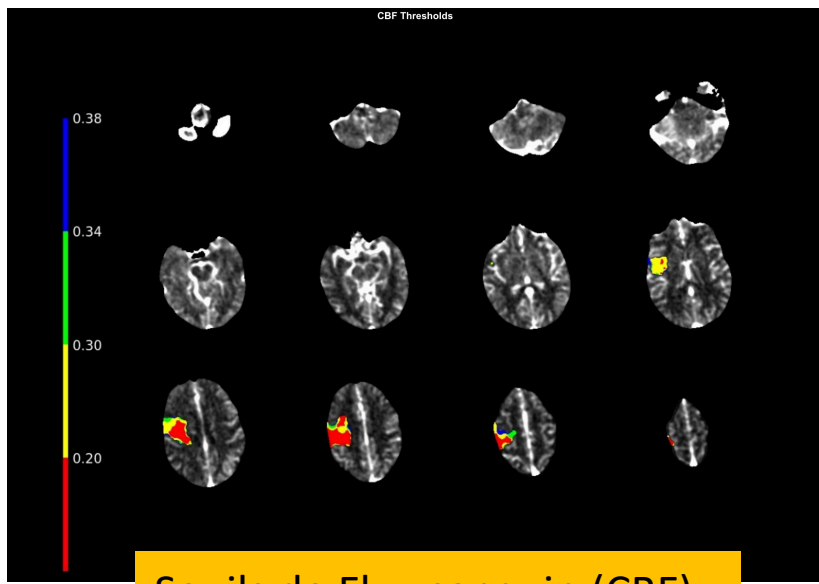
Not for primary diagnosis.

« Pitfalls » du CT Perfusion:

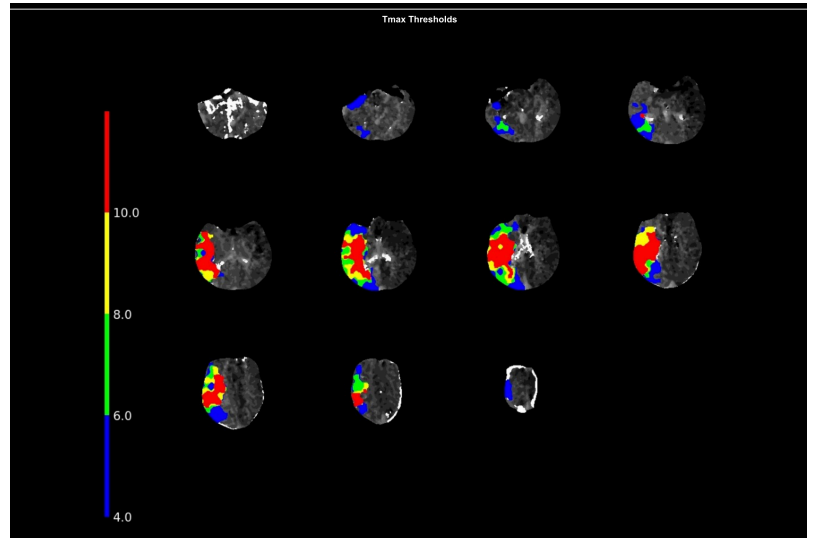
- Thrombose Basilaire ou AVC fosse postérieure
- Lacune ou petit AVC sous-cortical
- Présence de sténose ou occlusion de la carotide dans le cou ou intracrânienne
- Insuffisance cardiaque ou FA
- Reperfusion tardive dans zone déjà nécrosée



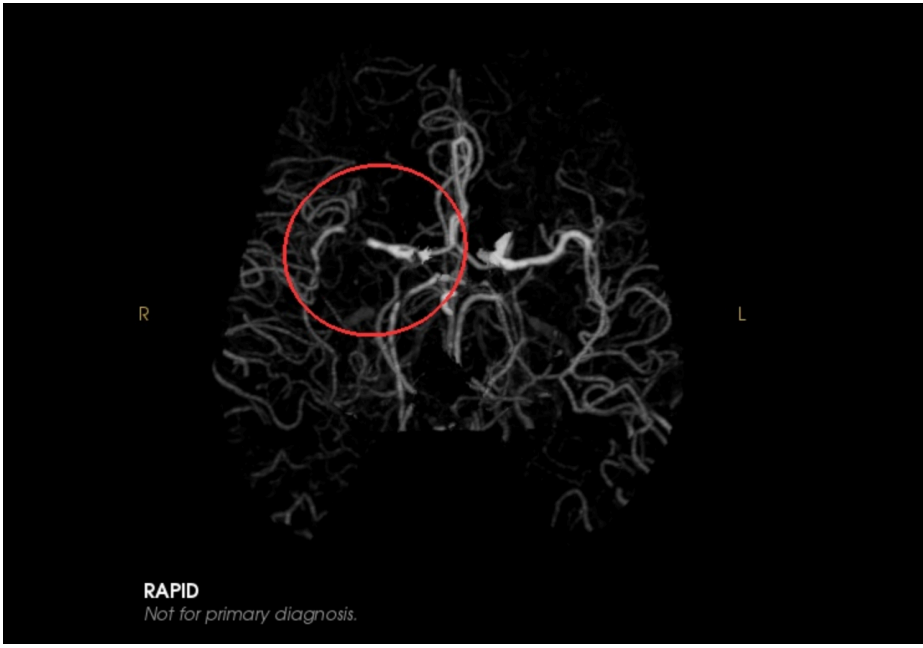
Carte de perfusion



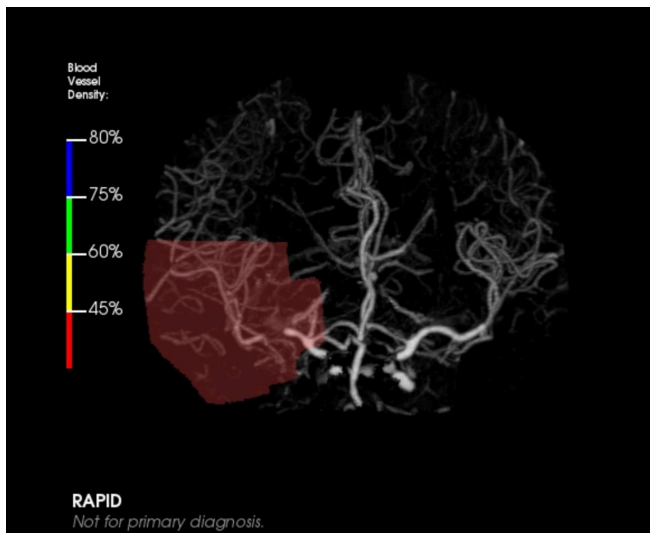
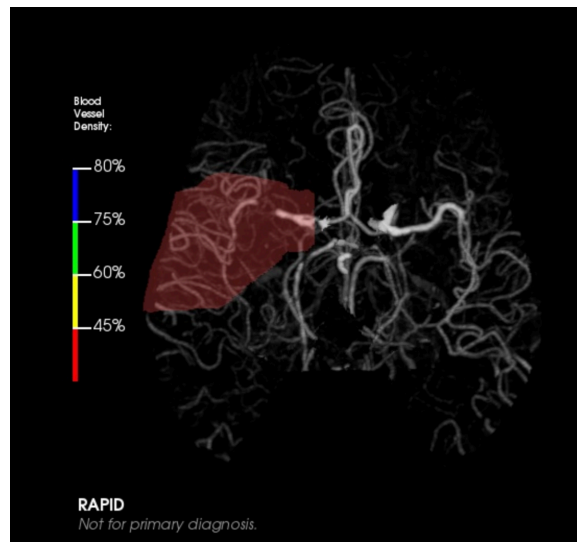
Seuils de Flux sanguin (CBF)



Carte des Seuils Tmax



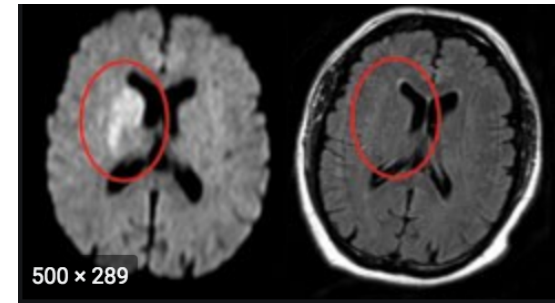
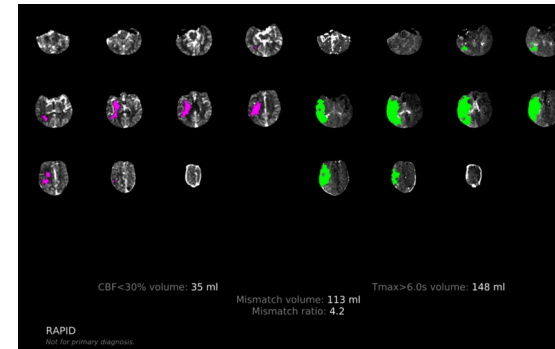
Site de l'occlusion



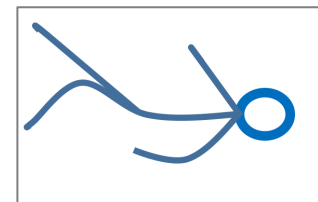
Carte de densité vasculaire dans la région en souffrance
 En coupe axiale et coronale

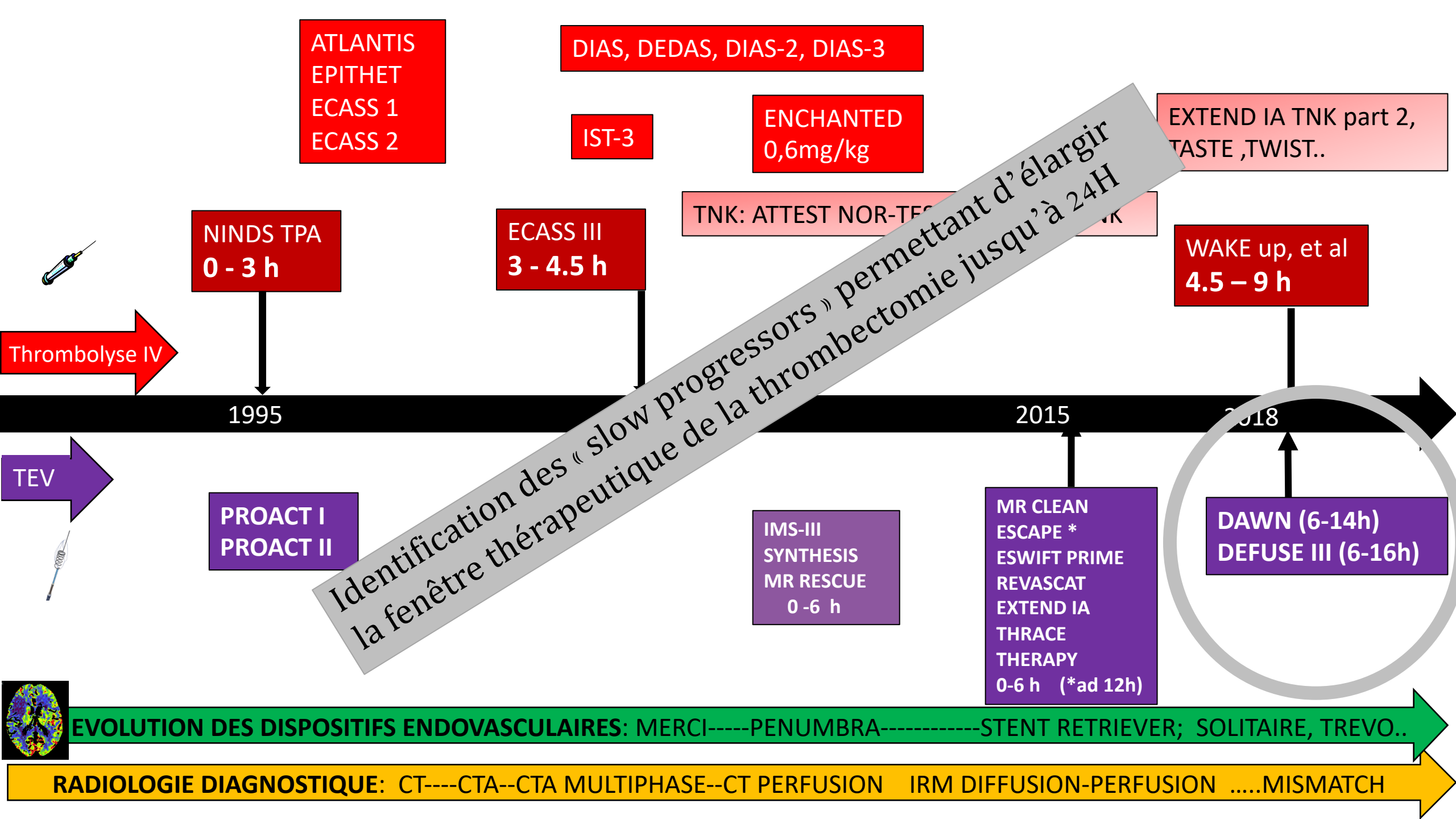
Confirmation In vivo d'un MISMATCH

- CTP: pénombre vs noyau ischémique (core)
- IRM: Lésion visible à la Diffusion (DWI) mais pas au FLAIR +/- utilisé. Non quantitatif
- Clinico-radiologique:
 - Sévérité du déficit neurologique vs Volume de l'infarctus au CT ou CTP ou IRM diffusion



« advanced imaging »





Thrombectomie Fenêtre élargie 6-24h

February 22, 2018

N Engl J Med 2018; 378:708-718

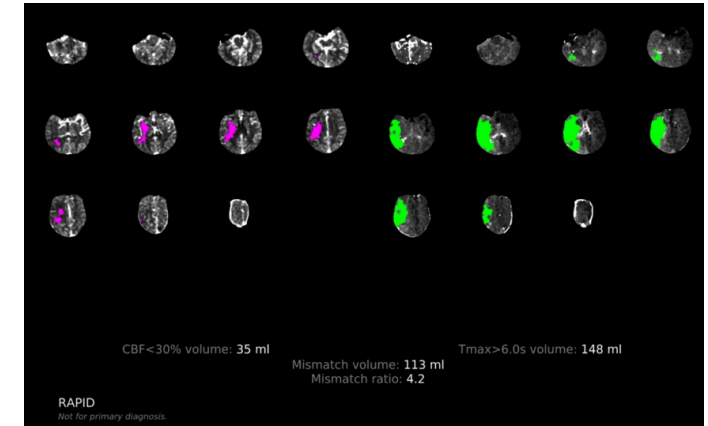
defuse · 3

n=182

Occlusion Gros vaisseau **6-16h** de LSN « last seen normal »

Sélection avec CTP (RAPID)

- core (rCBF moins que 30%): moins que 70cc
- Penombre (Tmax plus 6sec): 15cc ou plus
- Ratio penumbra /core: 1.8 ou plus

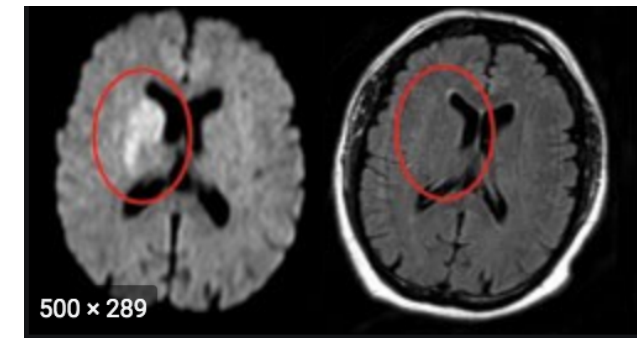


n=206

Occlusion Gros vaisseau **6-24h** de LSN

Sélection clinique avec CTP (RAPID) ou MRI mismatch

- 80+: NIH plus que 10 et core moins que 20cc
- 80-: NIH plus que 10 core moins que 30cc
NIH plus que 20 core 32-51cc



73% relative risk reduction of dependency in ADL's
NNT for any lower disability 2.0

Critères d'imagerie démontrant une pénombre et critères cliniques complexes

Benefits in NNT

3-4 for functional independence at 90 days

Thrombectomie Fenêtre élargie 6-24h

6-16h



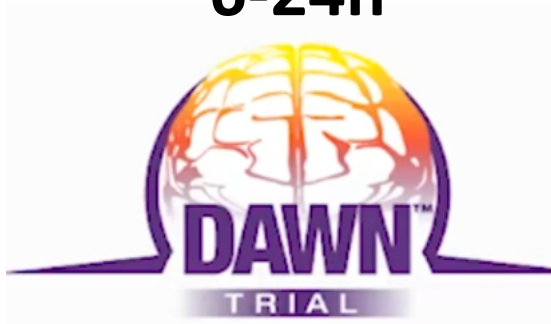
Majorité des patients avaient des « wake up stroke »
ou « unknown time of onset »

Heure du début= heure VU NORMAL

Heure peut demeurer inconnue ex: si aphasie et
demeure seul



6-24h



Patients ne recevaient pas thrombolyse IV

73% relative risk reduction of dependency in ADL's
NNT for any lower disability 2.0

Benefits in NNT

3-4 for functional independence at 90 days

ACV au réveil et fenêtre 4.5 à 9h avec Mismatch démontré à l'imagerie



N=503

- 503 pts plus que 4.5h de « vu normal »
- dont 94% déficit présent au réveil
- Mismatch IRM
- Pas éligibles à la thrombectomie
- Bon outcome 53% vs 42% signif +



N=131

EXTEND



N=146

Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke

Ma. NEJM 2019; 380(19)1795-1803. DOI:10.1056/NEJMoa1813046

European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND

N=63

ACV au réveil ou heure de début inconnue et fenêtré avec Mismatch démontré à l'imagerie

THE LANCET

Volume 396, Issue 10262, 14–20 November 2020, Pages 1574–1584



Articles

Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data

Prof Götz Thomalla MD^a, Florent Boutitie PhD^{b, c, d}, Prof Henry Ma PhD^e, Masatoshi Koga MD^f, Peter Ringleb MDⁱ, Prof Lee H Schwamm MD^k, Ona Wu PhD^l, Prof Martin Bendszus MD^j, Prof Christopher F Bladin MD^m, Prof Bruce C V Campbell PhDⁿ, Bastian Cheng MD^a, Prof Leonid Churilov PhDⁿ, Prof Martin Ebinger MD^o, Prof Matthias Endres MD^{o, p, r, s}, Prof Jochen B Fiebach MD^o, Mayumi Fukuda-Doi MD^{f, g}, Manabu Inoue MD^f, Prof Timothy J Kleinig PhD^t ... Ramin Zand

N=843

51% alteplase 49% Placebo/Contrôle

Bon outcome; mRS 0-1 a 90j

Alteplase : 47%

Contrôle : 39%

Bénéfice absolu : 8%

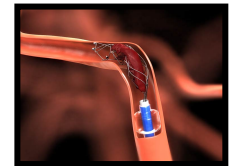
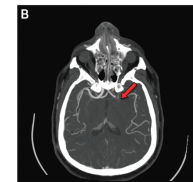
P: 0.011

AVC aigu 0-6h

CT et CTA (+/-multiphase)

 < 4,5 h: considérer TPA IV

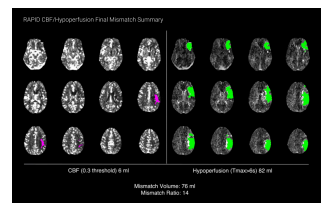
< 6h et Occlusion LVO: considérer THROMBECTOMIE



AVC aigu 6-24h ou WAKE UP

CT+CTA + Démonstration d'une zone de PÉNOMBRE ou MISMATCH
Imagerie de PERFUSION ou clinico-radiologique

Occlusion vasculaire amenable à thrombectomie



NON: WAKE UP / 4.5-9h ?

OUI: Thrombectomie



NON: Tx standard

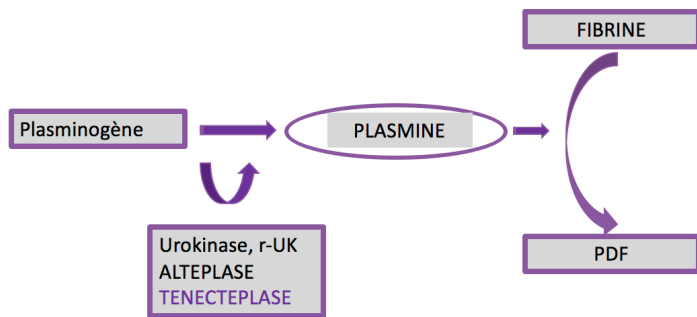
OUI: TPA iv

- > 4.5 heures : THROMBECTOMIE si LVO et disponible
 - **Ou** (pas les deux)
 - TPA iv si Wake up/4.5-9h

Le FUTUR en 60 secondes

- TNK va remplacer TPA
- Incorporations des neuroprotecteurs (**Nerinetide**)
 - ESCAPE NA-1, ESCAPE NEXT
- **Stimulation du ganglion shénopalatin** (imPACT 24 A et B)
 - Traitement (vasodilatation des collatérales)
- Rôle du TPA IV pré thrombectomie sera mieux défini (DIRECT –MT, SKIP)
- Imagerie « avancée » sera plus disponible
- Protocoles de triage : plus rapides, efficaces avec équipes rodées
- Techniques nouvelles et nouveau dispositifs
 - Accès radial ou transcarotidien
- Précision et simplification des critères de la fenêtre élargie
- Contribution accrue de l'IA pour toutes les étapes de la trajectoire

TENECTEPLASE (TNK)



Tenecteplase

Mutant génétique de l'altéplase
Plus d'affinité pour la fibrine
Plus longue durée de vie
Se donne en un BOLUS

- Sans thrombectomie: A date TNK semble idem cliniquement à TPA IV
- Préthrombectomie: Meilleure recanalisation avec TNK (vs TPA)
- Plus rapide et sécuritaire
- Moins d'erreurs lors de l'administration
 - Dosage
 - Pompes à infusion et tubulures
 - Transfert rapides vers Endo ou Étage
- Dose 0.25mg/kg préférée (EXTEND –IA TNK part 2 JAMA 2020)

• **Pour l'instant pas approuvé CANADA**

PLUSIEURS ÉTUDES en route: ...TEMPO 2, TWIST, TASTE, NORTEST 2, ATTEST 2, TIMELESS, ACT

Le FUTUR en 60 secondes

- TNK va remplacer TPA
- Incorporations des neuroprotecteurs (**Nerinetide**)
 - ESCAPE NA-1, ESCAPE NEXT
- **Stimulation du ganglion shénopalatin** (imPACT 24 A et B)
 - Traitement (vasodilatation des collatérales)
- Rôle du TPA IV pré thrombectomie sera mieux défini (DIRECT –MT SKIP)
- Imagerie « avancée » sera plus disponible
- Protocoles de triage : plus rapides, efficaces avec équipes rodées
- Techniques nouvelles et nouveau dispositifs
 - Accès radial ou transcarotidien
- Précision et simplification des critères de la fenêtre élargie
- Contribution accrue de l'IA pour toutes les étapes de la trajectoire

FIN