

NOUVELLES
D'IMPORTANCES EN
NEUROLOGIE
VASCULAIRE 2023

LAURA GIOIA
NEUROLOGIE VASCULAIRE
CHUM

20 OCTOBRE 2023



CONFLITS D'INTÉRÊT

- Honoraires Advisory Board, présentations:
 - Astrazeneca,
 - Bayer,
 - BMS Pfizer,
 - Servier
- Soutien financier pour fonds de recherche (subvention): Fondation maladies de cœur et de l'AVC

PLAN DE PRÉSENTATION

- AVC ischémique aigu
 - Traitement de l'AVC ischémique aigu
 - Thrombolyse: **ATTEST-2**
 - Thrombectomie hors délais avec imagerie standard: **MR CLEAN LATE**
 - Patient avec pauvre ASPECTS / Large CORE: **TENSION** (+ SELECT, ANGEL-ASPECT)
- Hémorragie intracérébrale
 - Bundle of care aigu (BP, renversement anticoagulation, normothermie, normoglycémie: **INTERACT 3**
 - Renversement anti-Xa avec antidote spécifique (andexanet alfa): **ANNEXA-I**

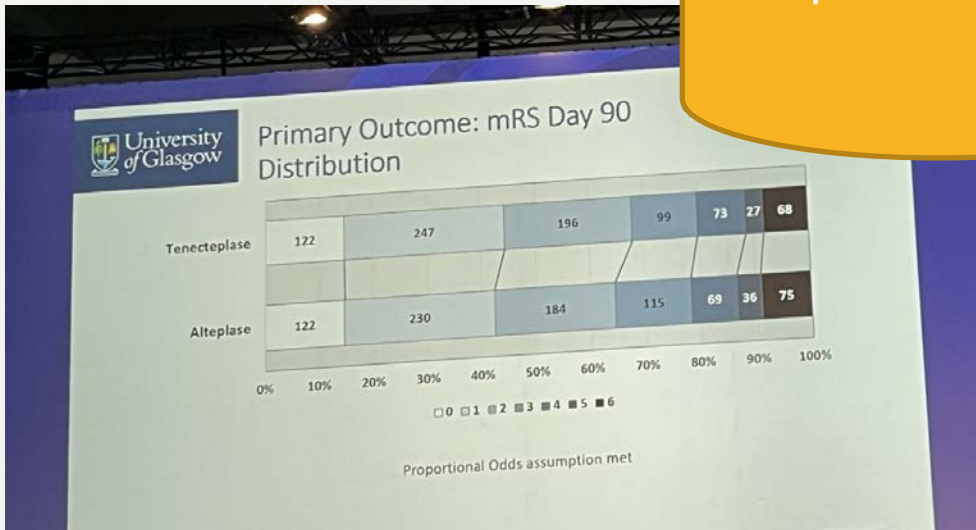
1. AVC ISCHÉMIQUE AIGU

1. ATTEST-2

Présentée, mais non publiée !

- Étude Britannique, 18 centres
- N=1870
- Objectif:
 - Établir non-infériorité de Tenecteplase par rapport à Alteplase chez les patients éligible pour le thrombolysé par IV pour AVC ischémique aigu <4.5 h
- Type d'étude:
 - RCT phase III, randomisation 1:1

ATTEST-2 confirme les résultats de ACT-1
 TNK non inférieur a rTPA pour les patients avec AVC aigu éligible à la thrombolyse IV
 Confirme recommandations de favoriser TNK sur rTPA pour AVC aigu



	TNK	rTPA
SICH	2.3%	1.7%

2. MR CLEAN LATE

- Étude Néerlandaise, 18 centres
- N=502
- Objectif:
 - Établir l'efficacité de thrombectomie chez patients LVO @6-24h utilisant protocole imagerie simple (CT et CTA avec n'importe quelle degré de collatérales incluant pauvre)
 - Type d'étude:
 - RCT phase III, randomisation 1:1 (thrombectomie vs tx médical) +/- thrombolyse
- Population d'étude:
 - Age >18
 - NIHSS >2
 - mrS <2
 - **T-occ ou M1 ou M2 proximal**
 - 6-24h depuis début/LSW
 - Exclusion: patients avec critères DAWN, DEFUSE 3

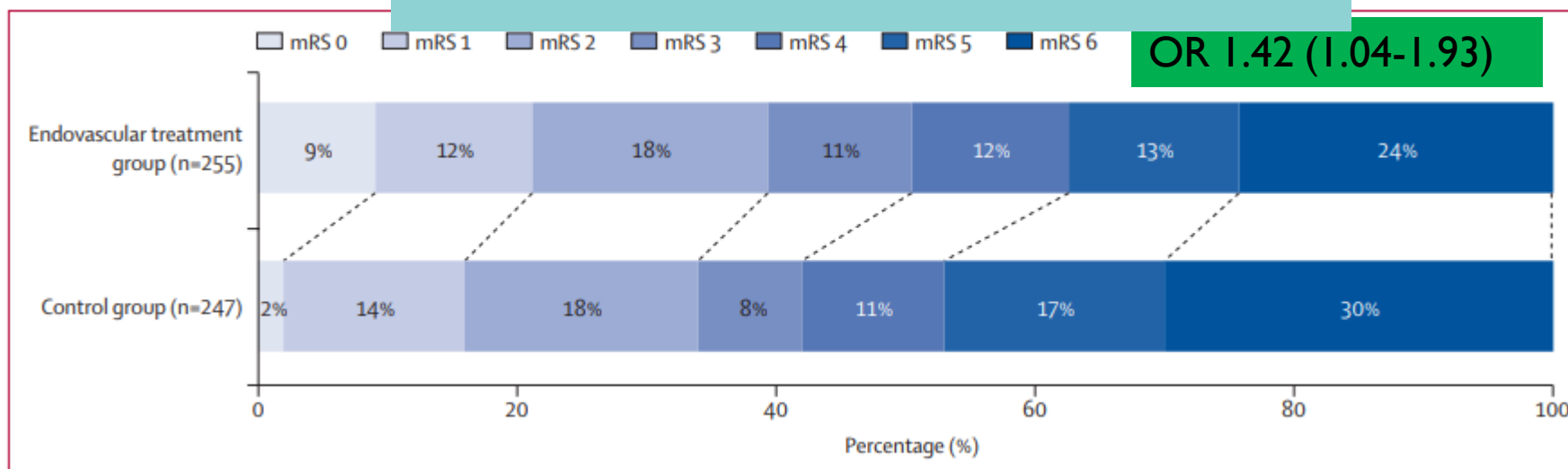
MR CLEAN LATE

	Thrombectomie (n=268)	Tx médical (n=267)
Age (médian), % femmes	74 (64-80), 148 (55%)	74 (64-81), 113 (46%)
NIHSS médian	10 (6-17)	10 (6-18)
Occlusion T-carotide	37 (14%)	39 (13%)
M1	135 (53%)	126 (51)
M2	80 (31)%	76 (31)
ASPECTS médian	9(7-10)	8 (7-9)
Collatérales		
- Pauvre (0-1) (0-50% remplissage)	78 (29)	88 (33)
-modérée (2) (50-99%)	109 (43)	96 (39)
Bonnes (100%)	64 (25)	62 (25)
Temps sx/LSW → randomisation	709 (524-910)	682 (478-851)
Thrombolyse IV	12 (5%)	19 (8%)

MR CLEAN LATE

	DAWN	DEFUSE -3
mRS 0-2	49% vs 13%	45% vs 17%

	Thrombectomie	Tx médical	OR (95%CI)
mRS médian, 90 jrs	3 (2-5)	4 (2-6)	1.67(1.2-2.32)
mRS 0-2	100 (39%)	84 (34%)	1.63 (0.99-2.68)
mRS 0-3	Présence d'interaction d'effet de traitement en lien avec collatérales:		2.69)
Mortalité	- Grade 1 OR 2.55 (1.33-4.88)		1.18)
Any ICH	- Grade 2: 1.73 (1.02-2.92)		2.85)
	- Grade 3 : 1.03 (0.54-1.97)		



MR CLEAN LATE: CONCLUSIONS

- Étude pragmatique et inclusive de tous patients avec avec AVC sur LVO de 6-24h et l'utilisation d'une imagerie standard (CT et CTA)
- Thrombectomie chez patients avec LVO hors délais est associée avec des meilleurs issues cliniques @ 90 jours (mRS médian, et ordinal shift analysis mRS)
 - A noter absence de patients avec critères d'éligibilité a la thrombectomie par critères DAWN /DEFUSE 3 (utilisation de la CTP) (*les meilleurs patients*) expliquant l'effet de traitement moins important
 - mortalité idem entre groupes
 - Mais plus HIP avec tx endovasculaire (mais similaire à DAWN et DEFUSE 3)
 - Effet de traitement plus robuste chez patients avec faibles collatérales (chance? lien avec exclusion de patients DAWN/defuse 3?)

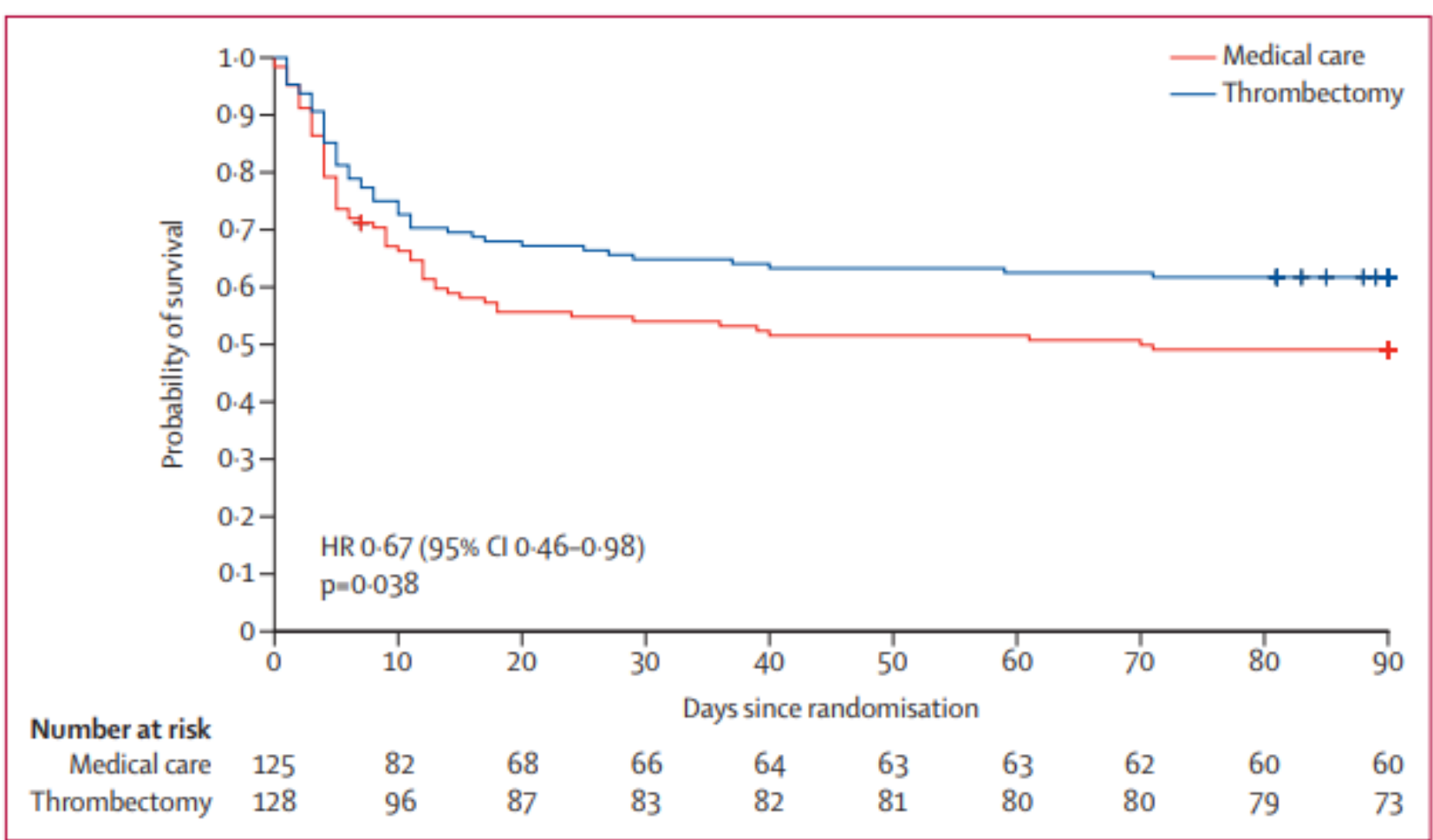
II. THROMBECTOMIE POUR PATIENTS
AVEC OCCLUSION PROXIMALE + ASPECTS
FAIBLE (3-5)

3. TENSION

- Étude internationale 40 centres Europe + 1 Canada
- N=665, analyse intérimaire 222, et 444 patients
- Objectif:
 - Établir l'efficacité de thrombectomie chez patients LVO + infarctus de taille importante basé sur l'utilisation de l'imagerie standard (CT)
- Type d'étude:
 - RCT phase III, randomisation 1:1 (thrombectomie vs tx médical) +/- thrombolyse
 - stratifié par 0-6h, 6-11h+ wakeup
- Population d'étude:
 - Age >18
 - mRS 0-2
 - **T-occ ou MI**
 - <12 h depuis début/LSW
 - ASPECT 3-5* (CT ou MRI si standard)
 - Exclusion: lésions en tandem nécessitant stenting carotidien en aigu

	SELECT-2¹ (n=357)	ANGEL-ASPECT² (n=456)	TENSION³ (n=253)
Critères d'inclusion			
1) Clinique	<ul style="list-style-type: none"> • 18-85 ans • mRS 0-1 • T-occ ou MI • <24h depuis début 	<ul style="list-style-type: none"> • 18-80 ans • mRS 0-1 • T-occ ou MI • <24 h depuis début 	<ul style="list-style-type: none"> • >18 ans • mRS 0-2 • T-occ ou MI • <12 h
2) Imagerie	CT + CTP ou DWI* <ul style="list-style-type: none"> • ASPECTS 3-5 ou, • Core/DWI >50 cc 	CT + imag. perfusion (CT/MR) <ul style="list-style-type: none"> • ASPECTS 3-5 sans limite core • ASPECTS 0-2, max. 70-100 cc core • ASPECTS >5 si infarctus 70-100 cc @ 6-24 h 	ASPECT 3-5* <i>CT ou MRI seulement</i>
Age, médian	66 (58-75)	68 (59-73)	73 (65-81)*
ASPECTS médian	4 (3-5)	3 (3-4)	3-5 82%
core volume	81.5 (57-118)	60 (29-85)	n/a
Temps début->urgence (h)	9h (5.3-15.3)	5.6 (3.3-10.4)	2 (1.2-3.5)*

TENSION



	SELECT-2 (n=357)	ANGEL-ASPECT (n=456)	TENSION (n=253)
Critères d'inclusion			
1) Clinique	Age 18-85 mRS 0-1 T-occ ou MI <24h depuis début	Age 18-80 mRS 0-1 T-occ ou MI <24 h depuis début	Age >18 mRS 0-2 T-occ ou MI <12 h
2) Imagerie	CT + CTP ou DWI* • ASPECTS 3-5 ou, • Core/DWI >50 cc	CT + CTP/MRP • ASPECTS 3-5 sans limite core • ASPECTS 0-2, max. 70-100 cc core • ASPECTS >5 si infarct 70-100 cc @ 6-24 h	ASPECT 3-5* CT ou MRI seulement
Age median	66 (58-75)	68 (59-73)	73 (65-81)*
ASPECTS median, core volume	4 (3-5) 81.5 (57-118)	3 (3-4) 60 (29-85)	3-5 82% n/a
wakeup		28%	
Temps début-> ED (h)	9h (5.3-15.3)	5.6 (3.3-10.4)	2 (1.2-3.5)*
mrS 0-2 @jr 90	20.3% THX vs 7% CTL OR 2.97 (1.6-5.5) <i>(arrêt précoce pour efficacité)</i>	30% THX vs 11% CTL, OR 2.62 (1.7-4)	17% vs 2% OR 7.2 (2.1-24) <i>(arrêt précoce pour efficacité)</i>
sICH <48h	0.6% vs 1.1 (24h)	6.1% vs 2.7% OR 2.07 (0.8-5.4)	5% vs 5%
Mortalité	38.2% vs 41.5%	22% vs 20%	37.1% vs 54%*

TENSION: CONCLUSION

- Patients avec occlusion proximale (M1 ou T-carotide (*et non M2*)) AVEC faible ASPECTS (3-5):
 - La thrombectomie endovasculaire en utilisant une approche d'imagerie simple/pragmatique/standard (CT) est associée avec des meilleur issues cliniques à 90 jours:
 - Augmentation absolue de 15% indépendance fonctionnelle
 - mRS 0-2 (SELECT2, ANGEL-ASPECT, TENSION)
 - 20-30% mRS 0-2 avec thrombectomie
 - 2-11% tx médical
 - 18% mRS 0-3 (ambulation indépendante)
 - 11% réduction mortalité (TENSION seulement)

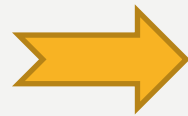
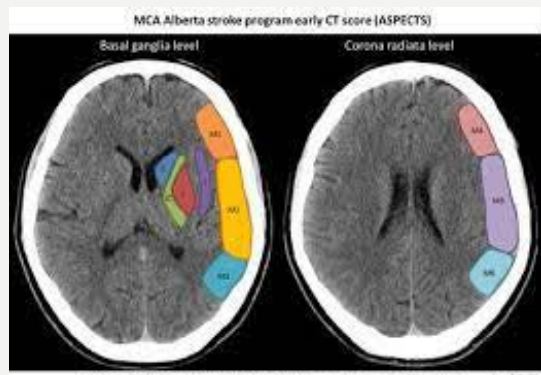
TENSION: CONSIDERATIONS POUR LA PRATIQUE

1. Patients avec LVO + ASPECTS faible: globalement moins bon pronostic
 - 20-30% mRS 0-2 @ 90 jours (vs 33-70% avec bon ASPECTS/perfusion mismatch)
2. Bien que l'études recrutait les patients de 12-24h du début sx/derniere fois vu normale, la grande majorité de patients traités <6h (médian 4h) depuis début sx (fast progressors surtout)*
3. Bénéfice démontrée chez patients avec une autonomie complète (mRS 0-1), âge moyenne 61-73 ans
4. Très peu de données chez ASPECTS 0-2 (LASTE, TESLA en cours)

TENSION: CONSIDERATIONS POUR LA PRATIQUE

5. Degré d'hypoatténuation d'ASPECTS

- Évaluation qualitative d'hypoatténuation sans information quantitative par rapport à la progression ischémique vers infarctus établi

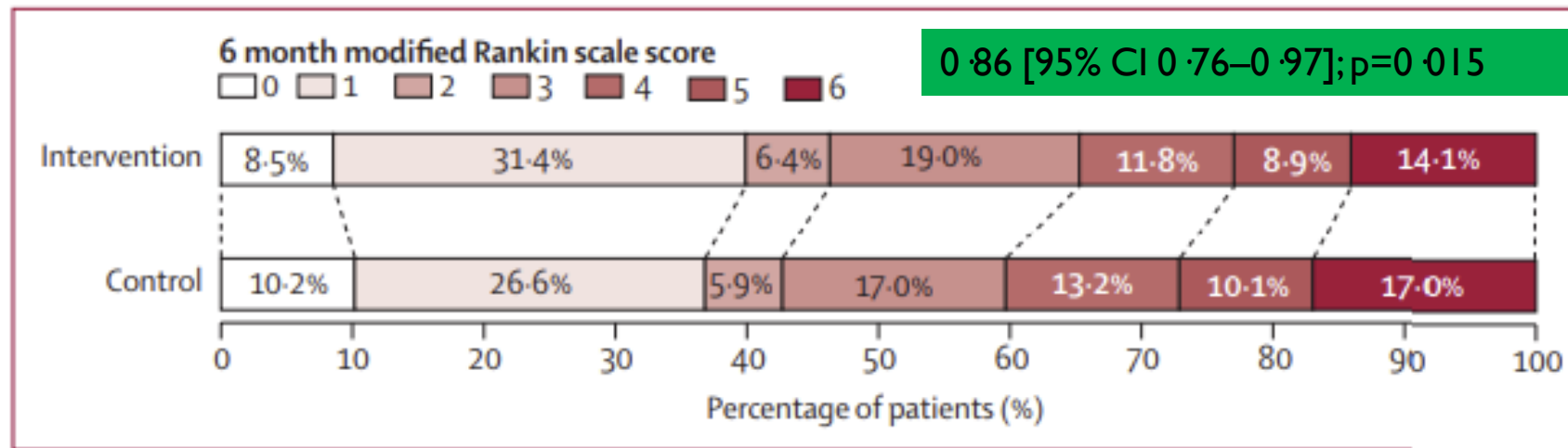




III. NOUVEAUTÉS EN HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE

4. INTERACT 3

- Étude
faible
Nigé



à revenu
exique,

- HIP
- Issue clinique primaire: mRS ordinal shift analysis
- « Bundle of care » Ensemble de soins intensif:
 - Réduction de la TA rapide/précoce <1 hr (<140 mmHg)*
 - Contrôle glycémie (6.1-7.8)/7.8-10
 - Renversement rapide de l'anticoagulation reversal <1 heure
 - Normalisation de la température corporelle (<37.5°)

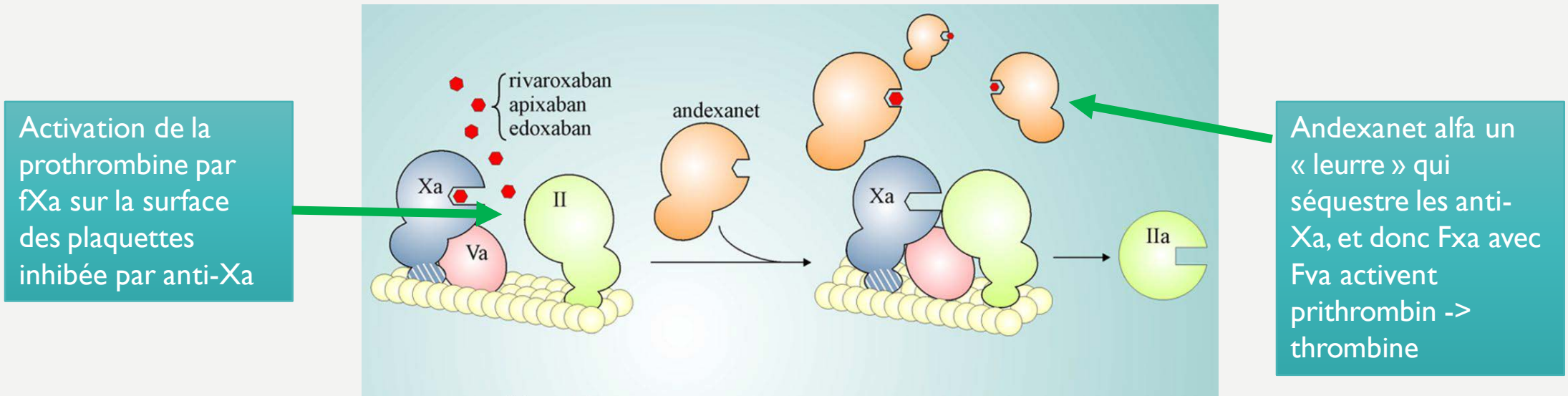
INTERACT 3 nous démontre que la prise en charge rapide des HIP (TA, renversement ACO etc) est associée avec des meilleurs issues cliniques!

5. ÉTUDE ANNEXA-I

Présentée, mais non publiée !

- Prémisse:

- HLP aigue associée à un inhibiteur anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) sont à haut risque d'expansion d'hématome en absence d'un antidote spécifique
- Andexanet alfa est un antagoniste d'inhib. antiXa, qui sert comme un « leurre » pour les anti-xa pour les séquestrer
- Donc, inhibition de liaison avec facteur Xa → diminution l'effet de l'anticoagulation



ANNEXA-I

- Étude Canadienne, PHRI, Université McMaster
- Objectif:
 - 1) Évaluer l'hémostase efficace @ 12 h post randomisation (Andexanet alfa (AA) vs soins usuels (SU) (incluant concentré de complexe prothrombinique)
 - 2) Déterminer la sécurité (événements thrombotiques, mortalité @ 30 jours)
- Type d'étude:
 - RCT phase III, randomisation 1:1 (andaxanet bolus+ infusion) vs soins usuels
- Population d'étude:
 - HIP <6 h de début de sx
 - HIP volume 0.5-60 mL
 - GCS >7
 - ET <15 h depuis dernière dose anti-Xa

ANNEXA-1

- Issu Primaire: Hémostase (excellente ou bonne) @12 heures

Hémostase **EXCELLENTE**
(HME $\leq 20\%$)
BONNE (HME $\leq 35\%$)



+

Δ NIHSS <7
points

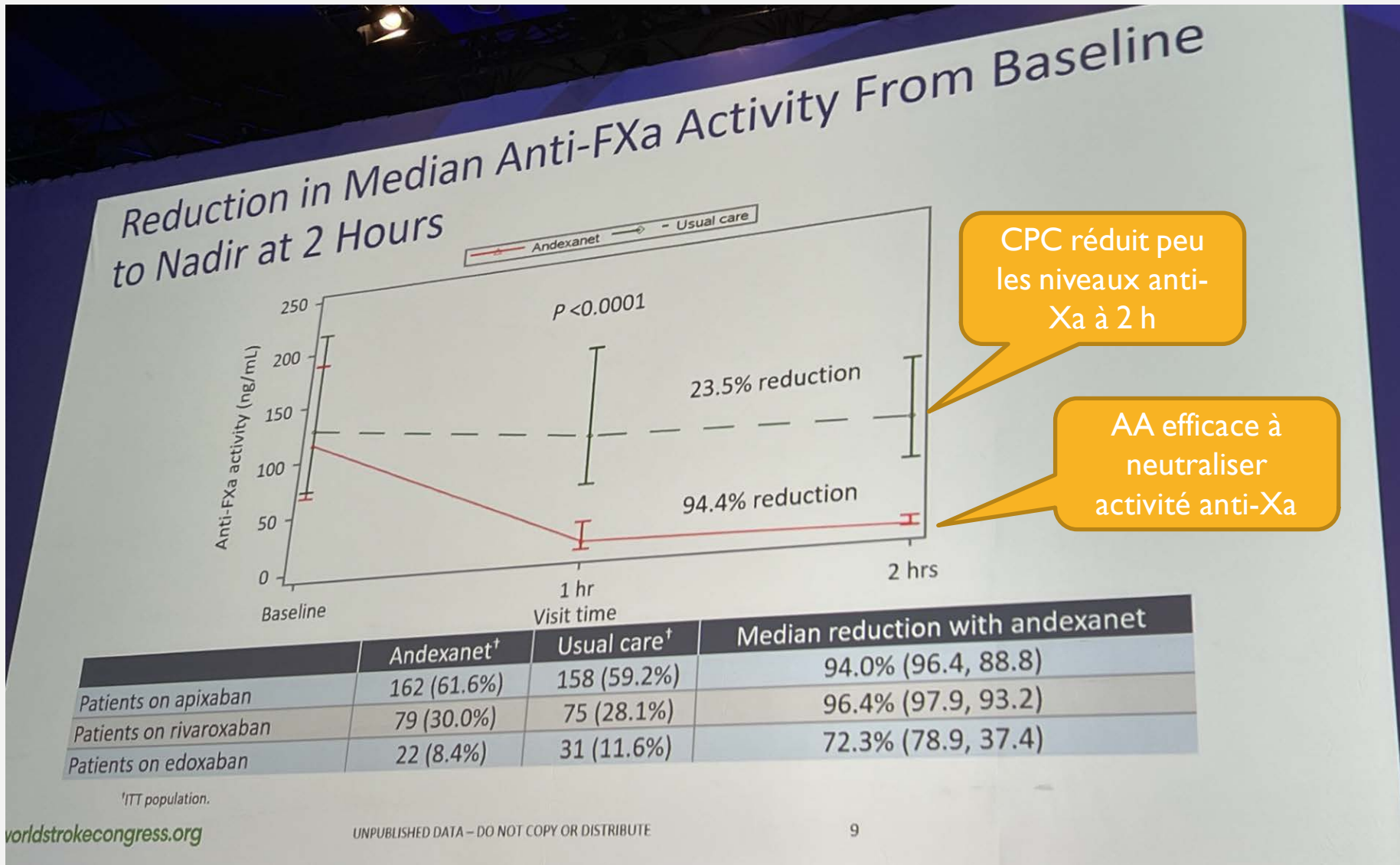
+

Absence de tx
adjuvant 3-12 h
post
randomisation

- N=900 patients planifiés, avec analyse intérimaire @ 450 patients
- **TERMINATION PRÉCOCE** de l'Étude : critère d'efficacité (juin 2023)
- Résultats finaux présentés le 10 octobre 2023

	Andexanet alfa (AA) (n=263)	Soins usuels (SU) (n=267)
Age (moyen)	79.4 (8.5)	78.7 (8.6)
Femmes	117 (44.5%)	128 (47.9%)
AVC/IMA	59 (22%)/29 (11%)	54 (20.2%)/36 (13.5%)
CHA2D2-Vasc (médian)	4 (3.5)	4 (3.5)
Volume hématorne (médian)	10.5 (4-25)	9.3 (3.3-23.1)
NIHSS médian	9 (5-16)	9 (4-15)
Andaxenet – faible dose	199(75%) 	
Utilisation CCP		232 (86.9%) 
Temps sx → scan (h)	2.2 (1.3-3.8)	2.4 (1.4-3.7)
Temps scan → randomisation (h)	1.1 (0.7-1.5)	1.2 (0.7-1.7)
Temps door → needle	2.1 (1.6-2.8)	2.3 (1.7-3.1)

NIVEAUX ANTI-XA @ 2 HEURES



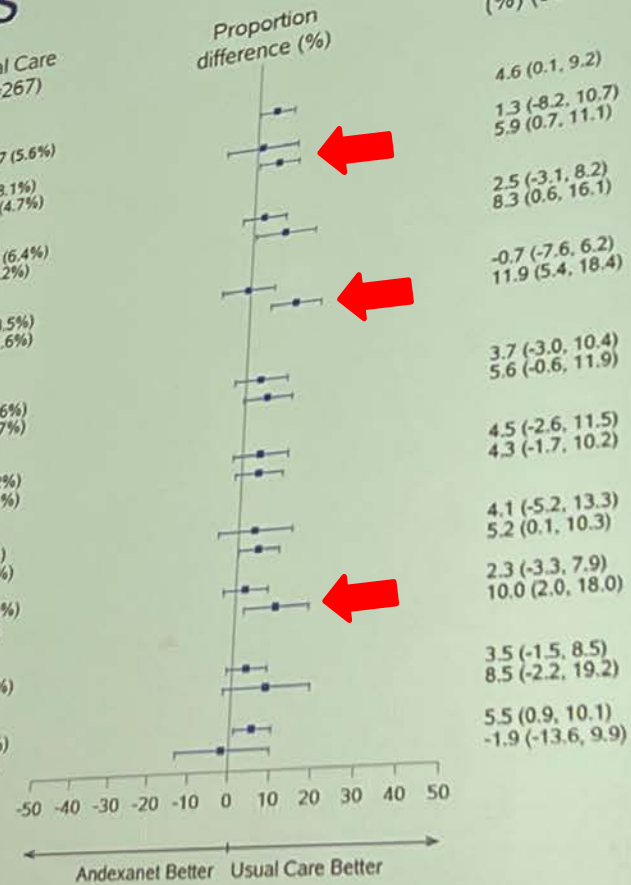
ANNEXA-I: ISSUS CLINIQUES

- Issu primaire
 - Hémostase (excellente/bonne): 63% AA vs 52% SU (+11 par 100 pts pour AA) ($p=0.008$)
 - Hémostase excellente: 56% AA vs 45% SU (+10.6 par 100 pts pour AA)
 - Hémostase bonne : 8% AA vs 7.1 SU (+0.9 par 100 pts pour AA)
- Issus secondaires:
 - mRS 0-3 @ jour 30: 28% AA vs 30.9% SU (-2.9 par 100 pts pour AA, NS)
 - Mortalité (30 jours): 27.8% pour AA vs 25.5% SU (+2.3 par 100 pts pour AA , NS)
 - Évènements thrombotiques: 10.3% AA vs 5.6% SU (+4.6 par 100 pts pour AA) $p=0.048$
 - 27 patients ayant eu ≥ 1 évènement thrombotiques avec AA vs 15 avec SU
 - 17 AVC avec AA vs 4 avec SU (+5.0 par 100 pts avec AA) (surtout chez patients ayant des ATCD AVC...?)
 - Si non taux de IMA, TPP, EP similaires parmi les groupes



Thrombotic Events

Group	Andexanet (N=263)	Usual Care (N=267)
Overall	27/ 263 (10.3%)	15/ 267 (5.6%)
Age (years)		
<75	6/ 64 (9.4%)	6/ 74 (8.1%)
>=75	21/ 199 (10.6%)	9/ 193 (4.7%)
Symptom onset to baseline scan		
<3 hours	15/ 167 (9.0%)	11/ 171 (6.4%)
>=3 hours	12/ 96 (12.5%)	4/ 96 (4.2%)
Door to needle (hours)		
< median (2.2)	11/ 141 (7.8%)	9/ 106 (8.5%)
>= median (2.2)	16/ 119 (13.4%)	2/ 128 (1.6%)
Baseline hematoma volume (cc)		
< median (9.8)	13/ 127 (10.2%)	9/ 137 (6.6%)
>= median (9.8)	14/ 136 (10.3%)	6/ 129 (4.7%)
Baseline NIHSS		
<9	12/ 113 (10.6%)	8/ 130 (6.2%)
>=9	14/ 149 (9.4%)	7/ 137 (5.1%)
CHA2DS2-VASc		
<4	10/ 79 (12.7%)	8/ 93 (8.6%)
>=4	17/ 184 (9.2%)	7/ 174 (4.0%)
History of Stroke/Mi		
No	17/ 183 (9.3%)	13/ 186 (7.0%)
Yes	10/ 80 (12.5%)	2/ 81 (2.5%)
Pre-assigned Andexanet dose level		
Low	18/ 202 (8.9%)	11/ 203 (5.4%)
High	9/ 61 (14.8%)	4/ 64 (6.3%)
Usual Care Received		
Andexanet vs. PCC	27/ 263 (10.3%)	11/ 230 (4.8%)
Andexanet vs. non-PCC	27/ 263 (10.3%)	4/ 33 (12.1%)



ANNEXA-1: ISSUS CLINIQUES

- Andexanet alfa diminue rapidement l'effet anticoagulant des anti-Xa et est associée avec une excellente hémostase dans la majorité des cas
- Andexanet alfa augmente le taux d'événement thromboemboliques comparé aux soins usuels, donc la sévérité des événement est inconnu pour le moment (analyses a venir) et possiblement plus fréquent parmi quelques sous-groupes à plus haut risque (>75 ans, ATCD AVC, tx tardif)
- Andexanet alfa est une option thérapeutique pour les patients avec HIP associée avec les anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban)