

# Le futur de la neurologie vasculaire

---

Michel Shamy MD MA FRCPC

Ssvq colloque neurovasculaire 2020

# divulgations

- Aucun lien industriel
- J'ai reçu / je reçois des soutiens financiers pour la recherche
- Je suis impliqué dans des études actuelles et prévues
  - FRONTIER, AcT, EASI-TOC, C-VASC
- Je suis co-président des pratiques optimales de l'AVC au Canada prise en charge de l'AVC en phase aiguë (2020)
  - Je discuterai des pratiques encore à approuver



Department of Medicine



*La  
neurologie  
vasculaire  
aigüe  
2020*

- La thrombolyse intraveineuse avec alteplase ne peut être administrée que dans les 4,5h suivant le début des symptômes de l'AVC
  - Seulement si les symptômes sont sévères,
  - Efficacité modérée, dépendant fortement du site d'occlusion
- La thrombectomie peut être administrée jusqu'à 24h après le début des symptômes
  - Mais seulement pour patients hautement sélectionnés
  - Environ 1:3 regagnera l'indépendance
- Le traitement doit être administré aussi rapidement que possible pour maximiser les bénéfices

# PrEdictions 2025

- Le ténecteplase remplacera l'altepase comme thrombolytique préféré
- La thrombolyse sera administrée au delà de 4,5h
- La thrombolyse sera administrée aux patients atteints d'AVCs mineurs
- La thrombolyse sera régulièrement administrée hors de l'hôpital
- La neuroprotection sera un traitement standard
- Le consentement préalable améliorera l'éthique et la science des essais cliniques

# PrEdiction #1

---

Le tenectpélase remplacera l'alteplase  
comme thrombolytique préféré

## Les agents thrombolytiques

Alteplase: trouvé efficace dans plusieurs études cliniques incl. NINDS, ECASS III

Autres agents: streptokinase, urokinase, desmoteplase

Ténectéplase (TNK): affinité spécifique à la fibrine, préféré en infarctus du myocarde

# Que savons-nous?

## NOR-TEST (2017): TNK à dose élevé contre tPA

- Aucune différence en mRS, hémorragie intracérébrale 3% vs. 2%

## EXTEND-IA tNK (2018): TNK contre tPA pour patients recevant la thrombectomie

- Artère récanalisée 22% contre 10%, mRS moyenne 2 vs. 3
- Hémorragie symptomatique semblable 1%

Méta-analyse (2018): pourcentage élevé d'indépendance (mRS 0-1) avec TNK, même risque d'hémorragie intracérébrale

# PREDICTION 2025

- **AcT (2020-2023):** Essai aléatoire pragmatique de TNK contre tPA pour tous <4,5h
- Résultat: TNK sera non-inférieur en tant qu'invalidité (mRS) à 90 jours
  - Taux élevé de récanalisation à l'arrivée à la thrombectomie
  - Taux inférieur d'hémorragie (1%)
- Les pratiques optimales changeront: TNK sera donc préféré

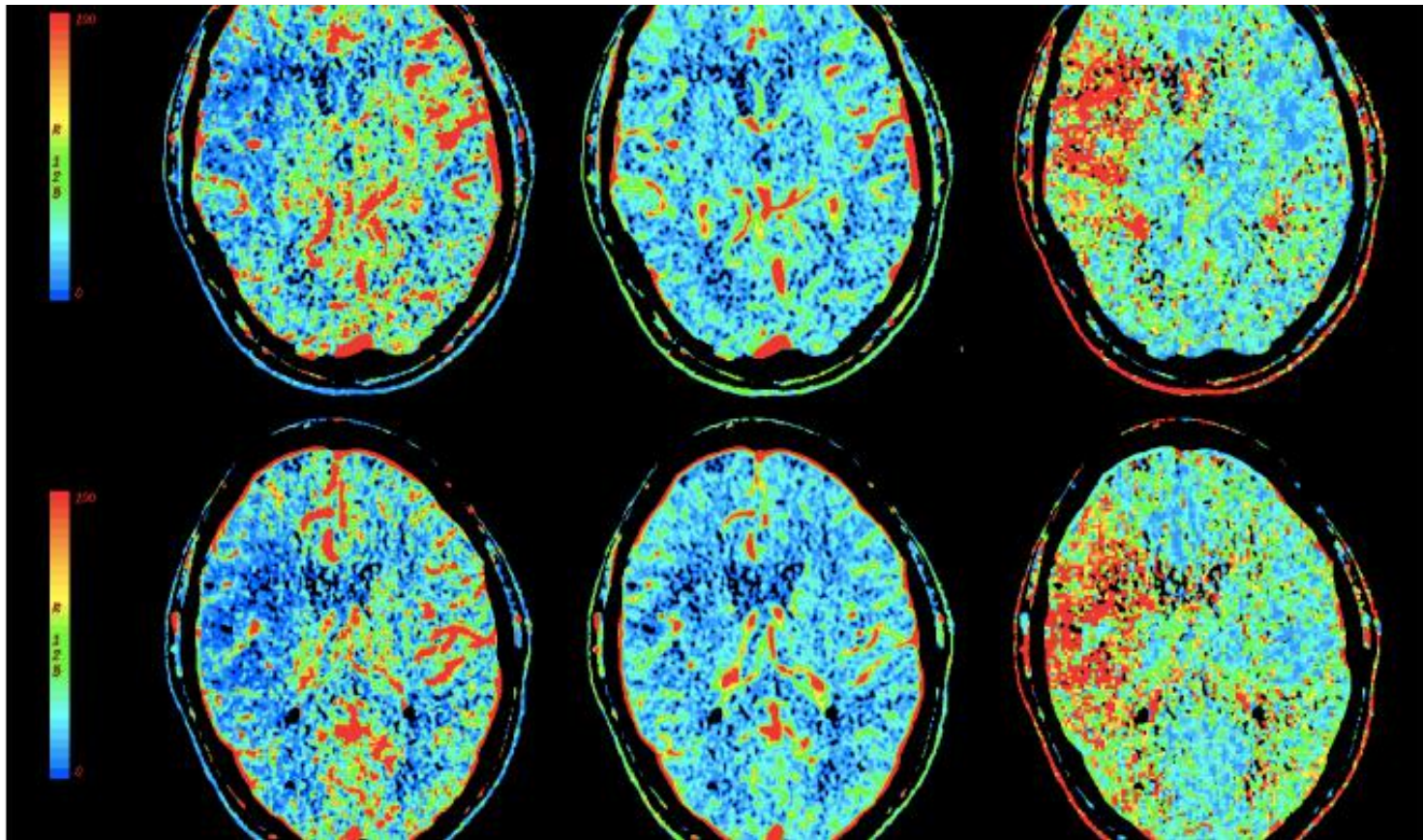




## prediction #2

---

La thrombolyse sera administree au dela  
de 4,5h.



## La logique décisionnelle

- Sussman & Fitch (1958): L'efficacité de la thrombolyse sera déterminée par une "période critique"
  - 3h dans NINDS, finalement 4,5h
- La "période critique" est une fonction de la physiologie et non du temps
  - CTP & MRI: moyens de visualiser la physiologie
- La nouvelle logique: *tous* patients sont candidats pour la réperfusion jusqu'à ce qu'on sait définitivement que le parenchyme est non-viable

# Que savons-nous?

- **WAKE-UP (2018):** tPA contre placebo pour patients moins de 4,5h du réveil, sélectionnés par IRM; arrêtée précocément à cause de perte de fonds
  - Taux élevé de patients avec mRS 0-1 (53% vs. 42%), mais aussi d'hémorragie intracérébrale 2% vs. 0.4%
- **EXTEND (2019):** tPA contre placebo pour patients entre 4,5 et 9h du début de symptômes, sélectionnés par tomographie de perfusion
  - Taux élevés de patients avec mRS 0-1 (35% vs. 30%) mais aussi d'hémorragie 6% vs. 1%; arrêtée précocément à cause de "perte d'équilibre clinique"
- **TRUST CT (2020):** tPA contre placebo, <4.5h du réveil ou de la découverte, utilisant tomographie simple (ASPECTS >7); étude non-randomisée
  - Taux de saignement élevé (3% vs. 1%) mais aussi d'amélioration à 24h élevé (57% vs 22%) et d'indépendance à 90 jours (33% vs. 21%)

# PrEdiction 2025

**TIMELESS (2019-2020):** TNK contre traitement standard, de 4,5 à 24h du début des symptômes avec occlusion sur angioscan & tomographie de perfusion favorable

- Taux d'indépendance augmenté ( mRS 0-1 40% vs. 20%) et taux d'hémorragie acceptable (1-2%)

**TWIST (2017-22):** TNK contre traitement standard, <4,5h du réveil, sélectionnés par CT & angioscan

- TNK montrera meilleurs taux d'indépendance (mRS 0-1 30% vs. 20%) et taux d'hémorragie acceptable (2-3%)

# Prediction #3

---

La thrombolyse sera administree aux patients atteints d'AVCs mineurs

# Que savons-nous?

- Nous sommes réticents à offrir la thrombolyse aux patients avec AVC mineurs à cause du risque d'hémorragie (5-6%)
  - S'amélioreront-ils où non?
- **PRISMS (2018)**: tPA contre ASA pour AVC mineur (NIHSS 0-5) <3h
  - Aucune différence dans l'autonomie à 90 jours (résultat favorable 78% vs. 81%); hémorragie intracérébrale 3% vs. 0%
- **TEMPO-1 (2015)**: étude prospective non-randomisée de TNK pour patients avec AVC mineur et preuve d'occlusion
  - Taux de récanalisation (52%) et d'indépendance (66%) élevés avec une seule hémorragie intracérébrale

# PrEdiction 2025

- **TEMPO-2 (2015-2023):** TNK contre ASA/Plavix pour patients avec AVC mineur et occlusion sur angioscan moins de 12h du début de symptômes
- Taux élevé d'indépendance et risque acceptable d'hémorragie (2% vs. 1%)
- D'après les résultats des études AcT et TEMPO-2, qui tout les deux démontrent des faibles risques de saignement avec TNK particulièrement quand on peut identifier les AVC mêmes mineurs, nous serons beaucoup plus à l'aise à offrir la thrombolyse



# prediction #4

---

La thrombolyse sera administree hors de l'hOpital.



# Que savons-nous?

- Walter et al (2012): unité mobile de prise en charge d'AVC réduit le délai entre le début de symptômes et l'administration de la thrombolyse (72 contre 153 mins)
- Gyrd-Hansen (2015): L'unité mobile est rentable (32k per QALY)
- Unités mobile en Alberta, en Allemagne, même au Texas...



# PrÉdiction 2025

- **BEST-MSU (2017-2020):** Essai randomisé en grappes de l'unité mobile contre traitement standard
  - Réduction significative du délai entre début des symptômes et thrombolyse qui mènera à une réduction d'invalidité rentable à 90 jours
  - Demandra une validation locale
- L'unité mobile rencontrera l'ambulance locale pour livrer les soins optimaux hyperaigus aux patients venant de la banlieue ou de régions rurales en administrant la thrombolyse immédiatement et en dirigeant les candidats aux centres de thrombectomie

# Prediction #5

---

La neuroprotection sera un traitement standard.

# Que savons-nous?

- Plus de 1000 substances ont été étudiées pour leurs capacités neuroprotectives
- **FAST-MAG (2015)**: administration préhospitalière du magnésium aux patients avec symptômes d'AVC n'a eu aucun effet sur l'indépendance
  - Mais a démontré la faisabilité d'une étude préhospitalière
- **ENACT (2012)**: En angiointervention pour anévrismes, la préadministration de nérinetide (Na-1) contre placebo réduit la fréquence de lésions ischémiques sur IRM (IR 0.53)
  - Sans effets secondaires

# L'avenir, c'est maintenant

- **ESCAPE Na-1 (2020):** Na-1 contre placebo pour patients avec AVC traités par thrombectomie (<12h) avec ou sans thrombolyse
- Conclusion globale : aucune différence significative, mais sans effets secondaires
  - L'alteplase réduit l'effet de nérinétide par 60%
- Parmi les patients ne recevant que la thrombectomie, Na-1 est associé avec un taux élevé d'autonomie (59% c. 49%), une réduction dans le volume de l'infarctus (22%) et une réduction de la mortalité (40%)

# PrEdictions 2025

- **FRONTIER (2015-2021):** NA-1 contre placebo pour patients suspects d'AVC sévère, administré dans l'ambulance
  - Aucun résultat global, mais sans effets secondaires
  - Aucun effet pour patients recevant l'alteplase
  - Effet significatif pour patients ne recevant l'alteplase, particulièrement ceux recevant la thrombectomie et avec hémorragie intracérébrale
- **ESCAPE-NEXT (2021-2024):** Na-1 contre placebo pour patients avec AVC recevant la thrombectomie <12h sans alteplase
  - Taux élevé d'autonomie (60% vs. 45%)
  - Aucun effet secondaire

# La vie moderne 2025

- Les pratiques optimales inclueront la neuroprotection comme traitement standard pour patients avec AVC aigu qui ne reçoivent pas la thrombolyse
- Et on lancera une nouvelle génération d'essais cliniques randomisés
  - Patients avec AVC recevant la thrombectomie: thrombolyse contre Na-1
  - Patients avec hémorragie intracérébrale: Na-1 contre placebo
  - Patients avec AVC ,24h sans traitement aigu: Na-1 contre placebo

# prediction #6

---

Le consentement préalable améliorera  
l'éthique et la science des essais cliniques  
randomisés.



# Que savons-nous?

- Outrepasser les limites de la neurologie vasculaire actuelle demande une nouvelle série de découvertes venant d'essais cliniques
- Le consentement est un élément essentiel de la recherche clinique
- Obtenir le consentement aussi rapidement que nécessaire pour administrer nos traitements hyperaigus peut être difficile
  - Tiers autorisés sont rarement présents, sont confus, traumatisés
  - Inclusion sans consentement: les patients sont opposés, personne n'a donné de consentement, n'est généralement pas permis au Québec

# PrEdiction 2025

- **ACTION (2020-2024):** Obtenir le consentement préalable dans la clinique de prévention des AVCs
  - 5% des patients seront atteints d'AVC dans les 12 mois suivants leur visite
- Effets bénéfiques: obtenir le consentement, standardiser le processus, sera acceptable au Québec, pouvoir recruter les patients plus rapidement, compléter les essais plus rapidement, avec résultats plus généralisables



# 2025: une nouvelle realite

- Avec l'avènement de...
  - La thrombolyse à risque faible (TNK)...
  - Administrée par système de telestroke ou les unités mobiles...
  - Et augmentée par la neuroprotection...
  - Même aux patients avec AVC mineurs...
  - Sélectionnés par critères radiologiques et non chronologiques...
- Beaucoup plus de patients recevront les traitement hyperaigüs...
  - Qui mènera à de meilleurs résultats...
  - À la réduction des coûts de soins de santé...
  - La fin de la “neurophobie” et du nihilisme neurovasculaire!

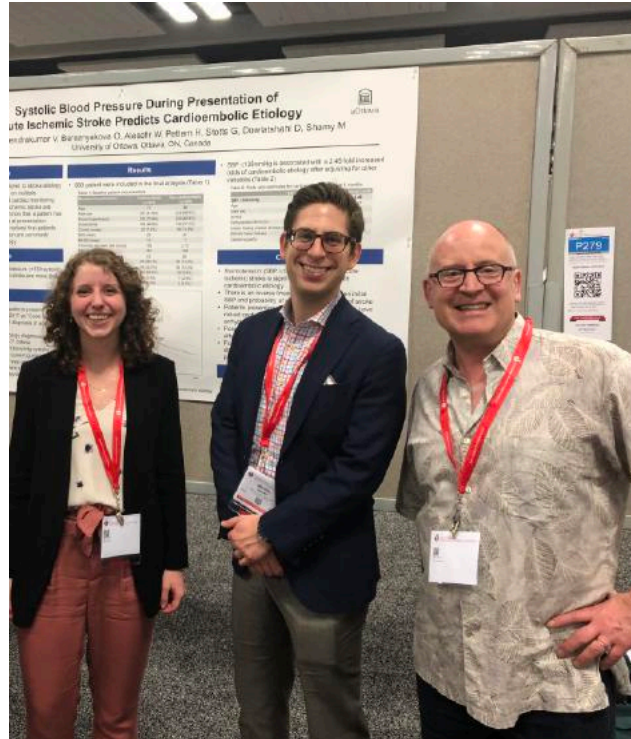


Ces canadiens et  
canadiennes nous ont  
menés vers ce futur



Et maintenant  
A vous, l'avenir...

# Remerciements



Merci a vous

