

# Intégration de la thrombectomie mécanique dans le traitement de l'AVC ischémique en phase aiguë : rôle et mise en œuvre.

## *Endovascular treatment of ischemic strokes : outcomes and practical issues*

**N. Ligo<sup>1</sup>, B. Lubicz<sup>2</sup> et G. Naeije<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service de Neurologie <sup>2</sup>Service de Neuroradiologie interventionnelle, Hôpital Erasme, ULB

### RESUME

**Introduction :** L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) est une cause majeure de handicap et de mortalité dû à l'occlusion d'une artère cérébrale et à l'ischémie du territoire d'aval. Pendant la phase aiguë, le principe du traitement vise à recanaliser le plus rapidement possible l'artère occluse. Ces traitements ont considérablement évolué ces dernières années.

**Première révolution thérapeutique :** l'injection IV d'un traitement thrombolytique (rt-PA) a permis, en phase aiguë, de diminuer le handicap et la mortalité liés à l'AVCi. Cependant, le rt-PA n'est efficace que dans les heures qui suivent le début des symptômes et pour des vaisseaux occlus de petit calibre.

**Seconde révolution thérapeutique :** depuis 2015, la thrombectomie mécanique, combinée ou non au rt-PA IV, a permis d'étendre les possibilités de recanalisation aux vaisseaux de gros calibre dont les occlusions sont responsables de la majorité des décès et des handicaps sévères, et ce, dans un intervalle de temps moins restrictif que les 4h30 au-delà de laquelle la rt-PA n'est plus efficace.

**Discussion et mise en œuvre pratique :** l'objectif du traitement de l'AVCi en phase aiguë est de recanaliser le plus rapidement l'artère occluse pour préserver un maximum de tissu cérébral viable. Nous utilisons le CT-scan cérébral comme méthode diagnostique : à blanc, il permet de décider l'administration de rt-PA IV ; après injection de produit de contraste, l'angioscanner et le scanner de perfusion permettent de sélectionner les patients éligibles pour une thrombectomie sans retarder l'injection du rt-PA.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 233-40

### ABSTRACT

**Introduction :** Ischemic stroke is a leading cause of disability and death due to brain arterial occlusion and subsequent ischemia. Acute treatment aims to recanalize the occluded artery as soon as possible. Treatment to achieve recanalization of the occluded artery has evolved during the last couple of years.

**First therapeutic improvement :** intra-veinous thrombolysis (IV rt-PA) was the first validated treatment to achieve reduction in ischemic stroke morbi-mortality. However, rt-PA is efficient in the first hours of stroke onset and for small calibers occluded vessels.

**Second therapeutic improvement :** since 2015, mechanic thrombectomy in combination with IV rt-PA or alone, extended acute ischemic stroke treatment to large vessel occlusions that are responsible for most death and disability in stroke patients, and this, in a time window less restrictive than the 4,5hours after which the rt-PA is no longer effective.

**Discussion and practical issues :** the aim of acute ischemic stroke treatment is to recanalize as soon as possible the occluded vessel to preserve as much viable brain tissue as possible. Here, we propose to base stroke work-up on injected brain computed tomography : before the contrast is injected, brain CT is sufficient for rt-PA infusion decision, then contrast injection can be made within another vein while rt-PA is injected to select patients with proximal occlusion in need of thrombectomy.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 233-40

**Key words :** stroke, thrombolysis, thrombectomy

## INTRODUCTION

Une personne sur 6 dans le monde présente un accident vasculaire cérébral (AVC) au cours de sa vie. En Belgique, cela représente 52 cas par jour. L'AVC est la première cause de handicap dans les pays occidentaux et la 2<sup>e</sup> cause de mortalité<sup>1,2</sup>.

Les AVC sont dus, dans 80 % des cas (AVC ischémiques, AVCi), à l'occlusion d'une artère amenant du sang au cerveau. Le traitement en phase aiguë d'un AVCi vise à restaurer la perfusion cérébrale le plus rapidement possible en recanalissant l'artère occluse. La dissolution du caillot de sang ayant occlus l'artère, ou fibrinolyse, est un processus physiologique. Au cours de la semaine suivant un AVCi, 52,7 % (range 33,3-69,6 %) des artères occluses se reperméabilisent spontanément<sup>3</sup>. Cependant, la recanalisation spontanée est souvent trop tardive pour sauver le tissu cérébral d'une nécrose ischémique définitive.

L'objectif de cette publication est d'exposer les options thérapeutiques actuellement disponibles pour traiter les AVCi en phase aiguë, en décrivant les résultats, spécificités et limitations de ces traitements. Tenant compte de ces données, nous proposons une approche pragmatique du trajet de soins aigus de l'AVCi qui pourrait être implémentée dans les différentes structures de soins belges sans nécessiter d'investissements coûteux permettant ainsi de traiter rapidement et efficacement le plus grand nombre possible de patients.

Le rôle du médecin traitant est central dans la prise en charge de l'AVC et se joue à 2 niveaux. D'abord, dans le cadre de la prévention car il a été montré que la population générale ne connaît ni les facteurs de risques (tabagisme, surcharge pondérale, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, éthylisme chronique, AVC/AIT antérieurs, maladies cardiaques, sédentarité) ni les signes d'alerte les plus fréquents de l'AVC (perte de force et/ou engourdissement d'un côté du visage, d'un bras et/ou d'une jambe, trouble du langage, trouble de la vision, perte d'équilibre en particulier si elle s'accompagne d'un autre signe) ni l'importance du délai pour l'efficacité du traitement en phase aiguë. Ensuite, pendant la phase aiguë, le médecin traitant est la première personne contactée lors de l'installation des symptômes dans près de 80 % des cas<sup>4</sup>. Sa réactivité à envoyer immédiatement le patient en ambulance vers un service des urgences est déterminante pour espérer pouvoir offrir un traitement au patient. Une plus grande implication des médecins traitants dans ce domaine pourrait considérablement réduire la proportion des patients qui se présentent hors délai pour un traitement curatif de l'AVCi<sup>4,5</sup>.

## PREMIERE EVOLUTION THERAPEUTIQUE : LA THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE

L'utilisation d'un activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA, *recombinant tissue-*

*type plasminogen activator*) administré par voie intraveineuse (IV) a été la première évolution thérapeutique concernant la prise en charge aiguë des AVCi, permettant le passage d'une prise en charge conservatrice à des soins potentiellement curatifs milieu des années 1990. Ce traitement par rt-PA IV administré endéans les 4,5h suivant l'apparition des symptômes, et donc du début présumé de l'AVC, a démontré une efficacité clinique significative : la thrombolyse IV augmente le pourcentage de patients indemnes de handicap invalidant à 3 mois de l'AVC, c'est-à-dire avec un score de Rankin modifié (mRS) 0 ou 1, de 34,5 % à 43,6 %<sup>6</sup>.

Cette efficacité est incontestable mais dépend du délai d'administration du traitement thrombolytique par rapport au début des symptômes. Administré dans les 90 minutes du début des symptômes, le rt-PA IV permet à un patient sur 4,5 de s'en sortir sans handicap invalidant. Cette proportion tombe à 1/9 si l'administration a lieu entre 90 et 180 minutes après l'apparition des symptômes et à 1/14 entre 3h et 4,5h<sup>6</sup>. Malgré cette contrainte temporelle, le traitement par rt-PA IV est devenu le traitement de référence des AVCi en phase aiguë depuis 2 décennies.

Le traitement par rt-PA IV est limité par deux facteurs principaux : l'éligibilité et l'efficacité. L'éligibilité est faible en raison d'une fenêtre thérapeutique restreinte et d'un risque d'hémorragie cérébrale et systémique. On considère que seulement 8 % des patients présentant un AVC en phase aiguë seront éligibles pour ce traitement et que seulement 2 à 5 % des patients finiront par être effectivement traités<sup>7,8</sup>.

La plupart du temps est perdu lors de la prise en charge pré-hospitalière, principalement en raison d'une sensibilisation médiocre aux symptômes de l'AVC et à l'urgence du traitement à la fois dans la population générale et parmi le personnel soignant de première ligne<sup>5</sup>. De plus, lorsque les patients arrivent à temps pour l'administration de rt-PA IV, le manque de gestion hospitalière optimisée et rationnelle entraîne un délai supplémentaire avant de pouvoir débuter le traitement fibrinolytique. De tels problèmes sont pourtant corrigibles par des campagnes publiques efficaces et un protocole établi de prise en charge intra-hospitalière. Citons pour exemple le système finlandais qui a montré un taux d'éligibilité drastiquement accru pour la thrombolyse IV grâce à une réorganisation sans surcoût de la gestion hospitalière : 31 % des patients avec un AVCi ont bénéficié du traitement par rt-PA IV et le temps entre l'arrivée aux urgences et le traitement a été réduit à un délai médian de 20 minutes<sup>9</sup>. De telles initiatives se sont également avérées efficaces dans des pays et des structures variées<sup>10,11</sup>.

Cependant, le faible taux d'éligibilité à l'échelle mondiale ne peut pas cacher les limites du traitement par rt-PA en termes d'efficacité. En effet, le taux de recanalisation atteint par le rt-PA IV est dépendant du diamètre du vaisseau occlus. Plus le diamètre de l'artère occluse est grand, plus le taux de recanalisation

est faible: la recanalisation précoce ne se produit que dans 13 à 50 % des occlusions artérielles proximales (c'est-à-dire l'artère carotide interne intracrânienne distale, les segments proximaux de l'artère cérébrale moyenne et de l'artère cérébrale antérieure, les artères vertébrales et basilaires) en comparaison à 68 % de recanalisation lorsque l'occlusion est plus distale<sup>12-14</sup>. Enfin, la longueur du caillot conditionne également la recanalisation car les caillots de plus de 8 mm restent réfractaires au traitement par rt-PA IV<sup>15,16</sup>. C'est une limitation importante du traitement, car cela concerne une grande partie des patients puisque près de 40 % des AVCi impliquent une occlusion artérielle proximale<sup>17</sup>. De plus, le pronostic fonctionnel de ces AVCi secondaires à une occlusion artérielle proximale est particulièrement sombre<sup>18</sup>.

## SECONDE EVOLUTION THERAPEUTIQUE : LA THROMBECTOMIE MECANIQUE

Ces observations ont conduit au développement de techniques d'élimination des caillots par voie endovasculaire : premièrement par administration intra-artérielle de rt-PA *in situ*, puis retrait mécanique et enfin des traitements combinant la fibrinolyse et le retrait mécanique. Une série d'essais avait montré des taux de recanalisation accrus et des résultats améliorés pour les patients atteints d'occlusions artérielles proximales grâce à l'approche endovasculaire<sup>19-21</sup>. Mais 3 études publiées dans NEJM avaient ensuite tempéré l'enthousiasme déclenché par ces résultats initiaux<sup>22-24</sup>.

Ces études avaient permis malgré tout d'établir que le traitement endovasculaire, sans améliorer les résultats cliniques, était sûr. Cependant, ces études comportaient plusieurs limitations méthodologiques majeures :

1. l'occlusion proximale d'une artère n'était pas confirmée par une imagerie systématique ;
2. les approches endovasculaires étaient hétérogènes avec soit uniquement une administration de rt-PA intra-artérielle, soit des anciens dispositifs mécaniques sous-optimaux pour la thrombectomie ;
3. les délais thérapeutiques étaient loin d'être optimaux (temps moyen entre le début de l'AVC et le traitement endovasculaire > 6 heures<sup>22</sup>, temps entre le rt-PA IV et la ponction fémorale > 90 min pour 177/419 patients<sup>24</sup>) ;
4. parmi ces études, un seul protocole de soins était compatible et cohérent avec la pratique (administration de rt-PA IV en l'absence de contre-indication puis randomisation pour le traitement endovasculaire)<sup>24</sup>. Cependant, même cette étude n'avait pu démontrer l'efficacité du traitement endovasculaire.

Des hypothèses quant à l'absence de supériorité de ce protocole expérimental par rapport au traitement standard sont à rechercher dans l'utilisation :

1. de doses faibles de rt-PA dans le groupe endovasculaire (dose totale de rt-PA : 60 mg (écart-type : 14) dans le groupe endovasculaire vs 73 mg (SD 14) dans le groupe contrôle ; les patients

- du groupe endovasculaire ont reçu environ 2/3 de la dose standard de rt-PA IV) ;
2. de dispositifs endovasculaires non-optimaux<sup>24</sup>.

Il est intéressant de noter qu'au-delà de ces résultats mitigés, ces études ont permis de mettre en évidence des faits majeurs : la recanalisation proximale précoce améliore le pronostic et le traitement endovasculaire est sûr, même s'il n'a pas démontré son efficacité.

Ces études avec leurs limitations ont plaidé pour la création d'études mieux conçues avec une meilleure sélection des patients et utilisant les dernières techniques de traitement endovasculaire, les *stent retrievers*. Ainsi, plusieurs essais randomisés ont été entrepris en tenant compte des exigences méthodologiques découlant des essais initiaux :

1. sélection du patient basée sur l'imagerie vasculaire pour confirmer l'occlusion proximale d'une artère intracérébrale ;
2. l'amélioration des délais thérapeutiques ;
3. l'utilisation d'outils technologiques récents (*stent retrievers*) pour améliorer les taux de recanalisation<sup>19,25</sup> ;
4. administration de la dose standard de rt-PA IV ;
5. et pour certains de ces essais, exclusion des patients ayant un pattern pénombre/nécrose défavorable, défini selon des techniques d'imagerie et des critères variables d'un essai à l'autre (tableaux 1-3).

En effet, différentes techniques d'imagerie permettent de préciser de façon directe (ACT multiphase) ou indirecte (CT de perfusion, IRM DWI) l'étendue de la zone de tissu cérébral qui est en situation de nécrose et/ou celle qui est en situation de pénombre, c'est-à-dire, en hypoperfusion symptomatique mais toujours viable si reperfusée rapidement (tableau 1). Ce critère tissulaire permet de sélectionner les patients ayant un bénéfice potentiel d'une recanalisation mais également de proposer malgré tout un traitement dans les cas de début de symptômes incertains ou d'AVCi du réveil.

MR-CLEAN<sup>26</sup>, premier essai finalisé et publié, a motivé une analyse anticipée des autres essais en cours en raison des résultats statistiquement significatifs en faveur du traitement endovasculaire. Les principales caractéristiques de ces essais sont résumées dans les tableaux 1-3<sup>25-29</sup>. Essentiellement :

1. toutes ces études impliquaient la sélection des patients sur base de la démonstration d'une occlusion artérielle proximale par une ou plusieurs modalités iconographiques suivantes : angiographie par CT-scanner cérébral (ACT), angiographie par résonance magnétique (ARM) ou angiographie conventionnelle (DSA – *digital subtraction angiography*) pour confirmer l'occlusion des gros vaisseaux et, pour certains, exclure les patients atteints d'un infarctus cérébral de grande taille<sup>25,28</sup> ou pour sélectionner les patients avec une bonne collatéralité<sup>27</sup> ;

Tableau 1 : Critères d'inclusion.

Etude	Eligibilité pour rt-PA IV	Age années	Délai	NIHSS	Statut fonctionnel pré-AVC	ASPECTS	Imagerie vasculaire	Imagerie complémentaire
<b>MR CLEAN</b> <sup>26</sup>	Non requise	> 18	6h jusqu'à TEV	> 2	Aucun (90% mRS 0-1)	Non	ACT, ARM, DSA	Non
<b>ESCAPE</b> <sup>27</sup>	Non requise	> 18	12h jusqu'à la randomisation	> 5	Barthel $\geq$ 90	$\geq$ 6	ACT	ACT Multiphase ou CTP pour détection de la zone nécrosée et de la collatéralité
<b>EXTEND-IA</b> <sup>28</sup>	Requise	> 18	6h jusqu'à la ponction/TEV complet à 8h	Aucun	mRS 0-1	no	ACT, ARM	Mismatch < CTP/IRM Zone nécrosée < 70 ml
<b>SWIFT PRIME</b> <sup>25</sup>	Requise	18-80	6h jusqu'à la ponction	8-29	mRS 0-1	$\geq$ 6	ACT, ARM	Mismatch < CTP/IRM (71 1 <sup>ers</sup> patients) ASPECT $\geq$ 6 (125 derniers patients)
<b>REVASCAT</b> <sup>29</sup>	Non requise	18-80	8h jusqu'à la ponction	$\geq$ 6	mRS 0-1	$\geq$ 7 (CT à blanc) $\geq$ 6 (IRM-DWI) $\geq$ 8 si âge > 81	ACT, ARM, DSA	CTP, ACT-source ou IRM-DWI si > 4.5 h du début des symptômes
<b>IMS III</b> <sup>24</sup>	Requise, $\leq$ 3h	18-82	5h jusqu'à la ponction	$\geq$ 10 ou 8-9 avec occlusion	mRS 0-2	> 4	Non	Non
<b>SYNTHESIS Expansion</b> <sup>23</sup>	Requise	18-80	6h jusqu'à TEV	$\leq$ 25	mRS 0-1	Non	Non	Non
<b>MR RESCUE</b> <sup>22</sup>	Non requise	18-85	8h jusqu'à la randomisation	6-29	mRS 0-2	Non	ACT, ARM	CT multimodal/IRM Zone nécrosée < 90ml et proportion de zone pré-dite infarcté par rapport à zone à risque $\leq$ 70%

rt-PA IV : activateur tissulaire du plasminogène recombinant administré par voie intraveineuse ; TEV : traitement endovasculaire, NIHSS : National institute of health stroke score, mRS : *modified Rankin scale* ; ASPECTS : *Alberta Stroke Program Early CT Score* ; CT : *computerized tomography* ; IRM-DWI : imagerie par résonance magnétique séquence de diffusion ; ACT : *angio-CT* ; ARM : angiographie par résonance magnétique ; DSA : angiographie conventionnelle ; CTP : CT de perfusion.

- une amélioration du temps de traitement dans les protocoles des études récentes par rapport aux études antérieures (tableau 3) tant pour les délais d'administration IV de rt-PA que les délais de début de thrombectomie (ponction fémorale) ;
- l'utilisation de la thrombectomie mécanique dans la majorité des cas (thrombectomie mécanique : de 99,5 % à 100 % dans les études récentes vs 34 %, 52 %, 100% dans les études initiales, *stent retrievers* : 97 %, 87 % et 100% dans les études récentes contre 41 %, 1,5 %, 0% dans les études précédentes, tableau 2) avec de meilleurs taux de recanalisation (TICI 2b/3: 59 %, 72 %, 86 %, 88 %, 66 % dans les études récentes vs 41 %, 25 %, 59 % dans les études précédentes, tableau 3).

## DISCUSSION ET MISE EN ŒUVRE PRATIQUE

Ces études ont établi que la combinaison du traitement par rt-PA IV avec un traitement endovasculaire utilisant des *stent retrievers* de nouvelle génération est efficace pour améliorer le pronostic fonctionnel des patients à 3 mois d'un AVC ischémique aigu impliquant l'occlusion de la portion proximale d'une artère intracérébrale.

L'occlusion des vaisseaux proximaux représente plus de 40 % des AVCi et est responsable de la majorité des handicaps et décès post-AVC. L'amélioration du pronostic fonctionnel établie dans ces études pour des patients correctement sélectionnés a conduit à une remise en question de la prise en charge clinique et du trajet de soins pour les patients présentant un AVC aigu et a initié une réflexion sur la manière d'implémenter ces résultats sur le terrain en termes de rentabilité et de politique de santé durable.

Nous pensons que ces essais offrent l'opportunité d'améliorer la qualité des soins pour les patients atteints d'AVCi aigu avec un impact réel sur la population générale : ces études montrent que l'on peut envisager une approche curative dans les AVCi pour une proportion plus vaste de patients et que l'application de ces études dans la " vie réelle " pourrait être effectuée dans la plupart des contextes cliniques avec un gain substantiel en terme d'années de vie corrigées en fonction de la santé (QUALY) et de réduction des coûts par patient<sup>30,31</sup>.

Le premier point mis de nouveau en exergue dans ces études est l'importance vitale du délai thérapeutique mais également l'importance de la sélection adéquate des patients. Le traitement endovasculaire se combine dans la majorité des cas à une fibrinolyse et dépend donc



**Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des traitements (groupe contrôle/groupe TEV).**

Etude	Age années	NIHSS médian (IIQ)	Territoire artériel	ASPECTS médian	rt-PA IV %	Traitement dans le groupe TEV %	Dispositif Stentretreiver, %
MR CLEAN <sup>26</sup>	65	17 (14-21)/18 (14-22)	ACI Ic ICA+M1 M1 M2 A1/A2	9 / 9	89	84,1 dispositif uniquement 87,2 % dispositif + IAT 12,3 % IAT uniquement 0,5 %	97
ESCAPE <sup>27</sup>	71	16 (13-20)/17 (12-20)	ACI+M1 M1/tous M2 M2	9 / 9	75 (78,7/72,7)	91,5 dispositif uniquement 100 %	86,7
EXTEND-IA <sup>28</sup>	69	17 (13-20)/13 (9-19)	ACI M1 M2	NR	100	77 dispositif uniquement 100 %	100
SWIFT PRIME <sup>25</sup>	65	17 (13-20)/17 (13-19)	ACI M1 M2	9 / 9	100	88,8 dispositif uniquement 100 %	100
REVASCAT <sup>29</sup>	66	17 (14-20)/17 (12-19)	ACI ACI+M1 M1 M2	7 / 8	75	95 dispositif uniquement 100 %	100
IMS III <sup>24</sup>	68	17 (16-40)/16 (8-30)	Antérieur (sur base clinique)	NR (58% avec ASPECT 8-10)	100	77 dispositif uniquement 21 % dispositif + IAT 38 % IAT uniquement 41 %	1,5
SYNTHESIS Expansion <sup>23</sup>	66	13 (9-17)/13 (9-18)	Tous (surtout antérieur)	NR	100	90 dispositif + IAT 34 % IAT uniquement 66 %	41
MR RESCUE <sup>22</sup>	66	17 (13-21)	ACI M1 M2	NR	37	95 dispositif uniquement 87,5 % dispositif + IAT 12,5 %	0

IIQ : Intervalle inter-quartile ; NIHSS : National institute of health stroke score ; ACI : artère carotide interne ; Ic : intra-crânienne ; M1-2 : segments proximaux de l'artère cérébrale moyenne, A1-A2: segments proximaux de l'artère cérébrale antérieure ; ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score ; NR : Non rapporté ; rt-PA IV : activateur tissulaire du plasminogène recombinant administré par voie intraveineuse ; TEV : traitement endovasculaire ; IAT : Thrombolyse intra-artérielle.

du " *door-to-needle time* ", c'est-à-dire le temps nécessaire à la prise en charge à partir de l'arrivée du patient aux urgences jusqu'au traitement par rt-PA IV. Idéalement, l'injection de rt-PA IV ne devrait pas être retardée par le complément d'imagerie qui permet de détecter les occlusions artérielles proximales et de sélectionner les patients éligibles pour une thrombectomie mécanique. La démonstration de la présence d'une collatéralité de bonne qualité sur l'imagerie initiale permet de prolonger l'efficacité du traitement endovasculaire jusqu'à 8-12 heures après le début des symptômes. Ceci ne doit en aucun cas laisser penser que le délai de traitement en serait moins crucial : au plus la recanalisation est précoce, meilleur est le pronostic fonctionnel. Par conséquent, les protocoles institutionnels doivent viser à améliorer le trajet de soins pour amener autant de patients que possible sous les 30 minutes écoulées entre l'admission à l'hôpital et l'injection du traitement thrombolytique. Un tel délai est possible uniquement en rationalisant les procédures par des méthodes simples telles que :

- 1) la pré-notification de l'arrivée du patient à l'hôpital pour informer le laboratoire, libérer le scanner cérébral et s'assurer que le médecin responsable de la prise en charge neurovasculaire puisse accueillir le patient à son arrivée aux urgences ;
- 2) le transfert direct du patient sur la table du scanner sans s'arrêter aux urgences avec un examen

neurologique du patient s'effectuant durant le trajet ou sur la table du scanner ;

- 3) une interprétation du scanner cérébral sans contraste par le médecin dédié à la prise en charge neurovasculaire qui décide l'administration du bolus de rt-PA IV sur la table de scanner pendant que le produit de contraste est injecté via une seconde voie intraveineuse pour mettre en évidence une potentielle occlusion proximale<sup>9</sup>.

Nous proposons ici un protocole (figure) basé sur l'imagerie CT qui pourrait être implémenté dans la plupart des structures de soins, car il n'implique pas de coûts importants (IRM...) et permettrait au plus grand nombre possible de patients de bénéficier du traitement par rt-PA IV et/ou endovasculaire. Cet algorithme est caractérisé par une approche pragmatique de l'imagerie. Immédiatement après le CT-scanner cérébral non injecté et la confirmation que le traitement fibrinolytique est indiqué et sûr, le bolus de rt-PA IV est injecté sur la table du scanner, tel que proposé dans des études antérieures<sup>9</sup>. Dans le même temps, le produit de contraste nécessaire à l'acquisition de l'angio-CT et CT de perfusion, est injecté via une seconde voie d'entrée intraveineuse placée dans l'autre bras pour évaluer :

- 1) la présence d'une occlusion proximale ;
- 2) l'état des collatérales leptoméningées ;
- 3) l'éventuelle discordance (" *mismatch* ") parmi les

**Tableau 3 : Résultats.**

Etude	Traitement en fonction des groupes : TEV <i>versus</i> contrôle	Nb de patients	mRS 0-2 à 3 mois, %	Recanalisation TIC1 2b/3, %	Délai entre le début des symptômes et Moyenne (± ET) ou Médiane (IIQ), min		
					rt-PA IV	Ponction fémorale	Reperfusion/dernier passage
MR CLEAN <sup>26</sup>	Standard (± rt-PA IV) + IAT - dispositif <i>vs</i> Standard (± rt-PA IV)	233	33	58,7	85 (67-110)	260 (210-313)	332 (279-394)
		267	19	87 (65-116)			
ESCAPE <sup>27</sup>	Standard (± rt-PA IV) + <i>stent retriever</i> <i>vs</i> Standard (± rt-PA IV)	165	53	72,4	110 (80-142)	+/- 211*	241 (176-359) 1 <sup>ère</sup> reperfusion
		150	29		125 (89-183)		
EXTEND-IA <sup>28</sup>	Standard (+ IV rtPA) + <i>stent retriever</i> <i>vs</i> rt PA IV	35	71	86	127 (93-162)	210 (166-251)	248 (204-277)
		35	40		145 (105-180)		
SWIFT PRIME <sup>25</sup>	Standard (+ IV rtPA) + <i>stent retriever</i> <i>vs</i> rt-PA IV	98	60	88	110 (85-156)	224 (165-275)	252 (190-300) 1 <sup>er</sup> déploiement
		98	35	117 (80-155)			
REVASCAT <sup>29</sup>	Standard (± rt-PA IV) + <i>stent retriever</i> <i>vs</i> Standard (± rt-PA IV)	103	44	66	118 (90-150)	269 (201-340)	355 (269-430)
		103	28		105 (86-138)		
IMS III <sup>24</sup>	2/3 dose standard rt-PA IV + IAT/dispositif/les 2 <i>vs</i> rt-PA IV	434	41	41	122 (±34)		
		222	39		121 (±34)	208 (±47)	325 (±52) <sup>§</sup>
SYNTHESIS Expansion <sup>23</sup>	IAT / dispositif / les 2 <i>vs</i> rt-PA IV	181	42	NR	NA	225 (194-260)	NR
		181	46		165 (140-200)		
MR RESCUE <sup>22</sup>	Standard (± rt-PA IV) + <i>Merci</i> ou <i>Penumbra</i> <i>vs</i> Standard (± rt-PA IV)	64	19	25	NR	381 (±72)	NR
		54	20		NR		

\* Non rapporté, calculé à partir de données indirectes.

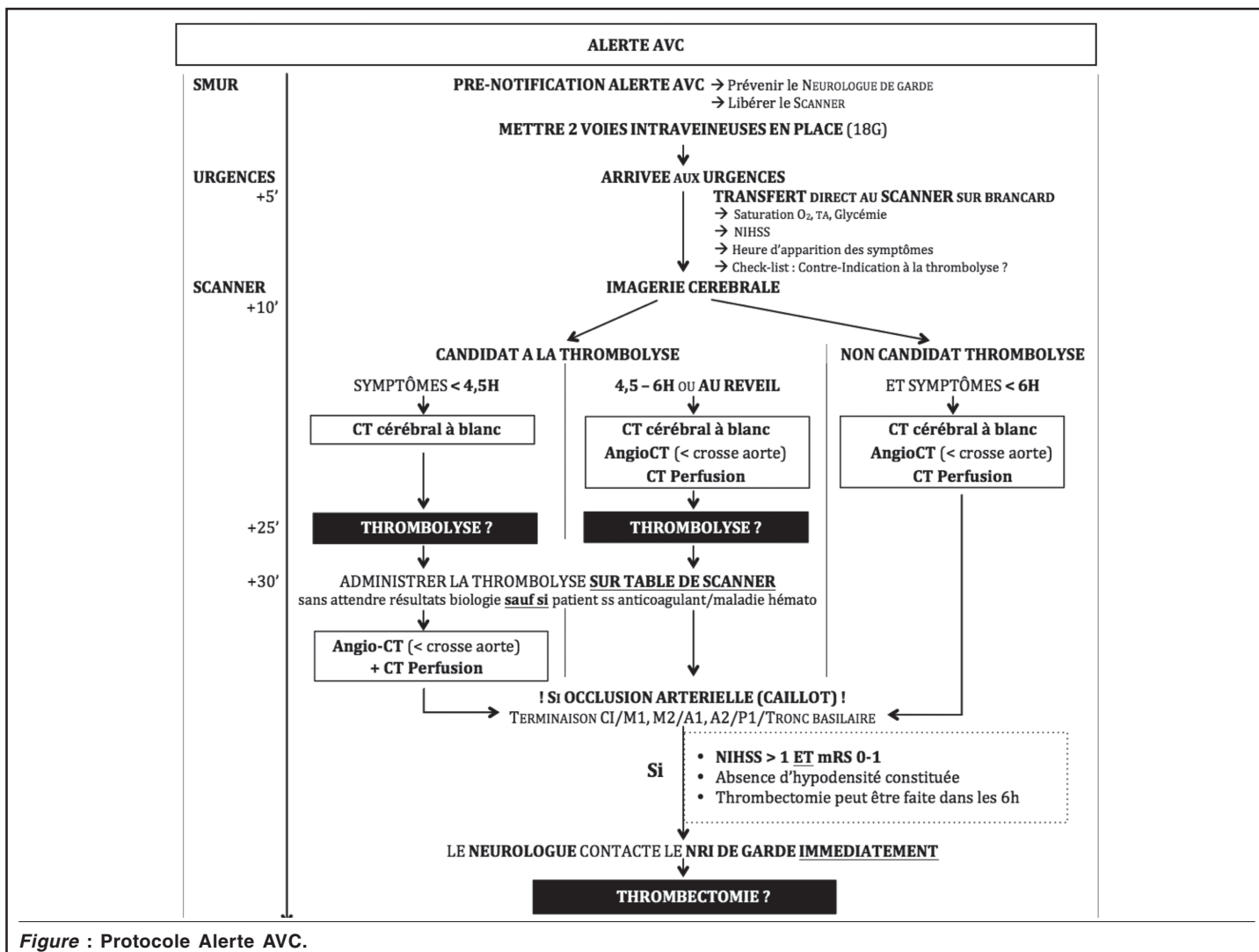
§ Source : Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC *et al.* 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020-35.

TEV : traitement endovasculaire ; rt-PA IV : activateur tissulaire du plasminogène recombinant administré par voie intraveineuse ; IAT : Thrombolyse intra-artérielle ; mRS : *modified Rankin scale* ; TIC1 : *Thrombolysis in Cerebral Infarction scale* ; ET : Ecart-type ; IIQ : intervalle inter-quartile.

séquences de perfusion, entre la zone cérébrale concernée par une augmentation du temps d'arrivée du produit de contraste et la zone cérébrale marquée par une diminution du volume de produit de contraste, ce qui signe une zone de pénombre au sein du parenchyme cérébral qui correspond à du tissu cérébral encore viable s'il recouvre une perfusion normale rapidement. Selon ce protocole, l'injection du traitement par rt-PA IV n'est pas retardée et le diagnostic d'occlusion proximale est réalisé seulement 5 minutes après le début de l'injection du traitement thrombo-lytique. Le neuro-radiologue interventionnel est contacté lorsque l'occlusion proximale est démontrée au scanner pour procéder à l'extraction mécanique du caillot sanguin si l'imagerie de perfusion démontre la présence d'une zone de pénombre étendue et si la procédure de thrombectomie peut être débutée dans les 6 heures du début des symptômes.

Ce protocole basé sur le CT cérébral injecté permet le dépistage des patients éligibles pour la thrombectomie mécanique sans perdre de temps pour l'injection du rt-PA IV et peut aider à résoudre d'importantes questions non résolues à l'heure actuelle. En effet, un tel protocole permet une détection précoce de l'occlusion artérielle proximale chez des patients

présentant des symptômes discrets (NIHSS < 4) ou en amélioration rapide (MRIS - *mild or rapidly improving symptoms*). Le MRIS se produit dans environ 30-40 % des cas d'AVCi<sup>32,33</sup> et est l'une des raisons les plus fréquentes de ne pas administrer le traitement thrombolytique. Cependant, le MRIS est associé à une occlusion proximale dans environ 7 à 10 % des cas (5/71<sup>32</sup>; 18/172<sup>33</sup>). Cette occlusion artérielle proximale est la principale raison de l'apparition d'une dégradation neurologique secondaire qui se produit dans environ 40 % des MRIS en cas d'occlusion proximale avérée et dans seulement 3 % des MRIS sans occlusion proximale<sup>34</sup>. Au plan fonctionnel à 3 mois, la présence d'une occlusion proximale expose à un risque trois fois plus élevé de mRS 3-5 chez les patients avec un déficit mineur initial (NIHSS < 4)<sup>35</sup>. Dès lors, identifier les patients présentant une occlusion artérielle proximale initiale pour combiner une thrombectomie mécanique au rt-PA IV pourrait limiter le risque de dégradation neurologique secondaire, comme le suggère une étude récente selon laquelle les patients atteints d'un déficit léger (NIHSS < 5) présentent une aggravation secondaire dans 41 % des cas sans traitement contre seulement 15 % des patients traités, et ce, en relation directe avec le taux de recanalisation (10,5 % sans traitement contre 79 % chez les patients traités)<sup>36</sup>.



De plus, cette approche combinant une imagerie vasculaire et de perfusion fournirait une base pour étudier les possibilités de traitement dans l'AVC du réveil ou de début des symptômes inconnu qui représentent 8 à 25 % des AVC ischémiques<sup>37</sup>.

## CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique de l'AVC ischémique aigu repose sur la recanalisation précoce de l'artère occluse, ce qui permet la reperfusion de la zone ischémisée, point essentiel pour la préservation du tissu cérébral et la récupération fonctionnelle. La combinaison d'un traitement fibrinolytique IV à la thrombectomie mécanique est sûre et offre un bénéfice chez les patients atteints d'occlusions proximales des artères cérébrales, principales responsables des décès et handicaps après un AVCi. Il est fondamental d'optimiser le trajet de soins extra et intra hospitalier pour permettre de reperfusion la zone du cerveau en souffrance le plus rapidement possible quelle que soit la technique utilisée. Un algorithme basé sur l'utilisation du CT-scan cérébral avec injection de produit de contraste (ACT + CT de perfusion) associé à une réorganisation du trajet de soins permet de contribuer à atteindre un " door-to-needle time " inférieur à 30 minutes tout en sélectionnant, sans perte de temps pour l'injection du rt-PA IV, les patients éligibles pour une thrombectomie.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Michiels D, Sun Y, Thijs V, Saka Rasit O, Hemelsoet D, Eyssen M *et al.* Les unités neurovasculaires/: efficacité, indicateurs de qualité et organisation - Synthèse Health Services Research (HSR). Bruxelles/: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Report 181Bs. D/2012/10.273/46.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371:1612-23.
3. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. Stroke. 2007;38(3):967-73.
4. Jones SP, Jenkinson AJ, Leathley MJ, Watkins CL. Stroke knowledge and awareness : an integrative review of evidence. Age Ageing. 2010;39(1):11-22.
5. Kleindorfer D, Khoury J, Broderick JP, Rademacher E, Woo D, Flaherty ML *et al.* Temporal trends in public awareness of stroke: warning signs, risk factors, and treatment. Stroke. 2009;40(7):2502-6.
6. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375(9727):1695-703.
7. Furlan AJ, Katzan IL, Caplan LR. Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke 120. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2003;5(1534-3189 (Electronic)):171-80.

8. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T *et al.* Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):397-404.
9. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology.* 2012;79(4):306-13.
10. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P *et al.* Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology.* 2013;81(12):1071-6.
11. Willeit J, Geley T, Schöch J, Rinner H, Tür A, Kreuzer H *et al.* Thrombolysis and clinical outcome in patients with stroke after implementation of the Tyrol Stroke Pathway: A retrospective observational study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):48-56.
12. Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ *et al.* Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke.* 2007;38(1):192-3.
13. Mendonça N, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Boned-Riera S, Ribo M, Pagola J *et al.* Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke.* 2012;43(2):417-21.
14. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P *et al.* Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2010;41(10):2254-8.
15. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stinglele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke.* 2011;42(6):1775-7.
16. Rohan V, Baxa J, Tupy R, Cerna L, Sevcik P, Friesl M *et al.* Length of occlusion predicts recanalization and outcome after intravenous thrombolysis in middle cerebral artery stroke. *Stroke.* 2014;45(7):2010-7.
17. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L *et al.* National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(4):1153-7.
18. Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A *et al.* Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke.* 2012;43(4):1052-7.
19. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA *et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet.* 2012;380(9849):1231-40.
20. Tomsick TA, Khatri P, Jovin T, Demaerschalk B, Malisch T, Demchuk A *et al.* Equipoise among recanalization strategies. *Neurology.* 2010 Mar 30;74(13):1069-76.
21. Vendrell J-F, Mernes R, Nagot N, Milhaud D, Lobotesis K, Costalat V *et al.* Evaluation of an intravenous-endovascular strategy in patients with acute proximal middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(3):603-8.
22. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z *et al.* A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke for the MR RESCUE Investigators\*. *N Engl J Med.* 2013;368:914-23.
23. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R *et al.* Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(10):904-13.
24. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(10):893-903.
25. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM *et al.* Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-95.
26. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ *et al.* A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
27. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-30.
28. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N *et al.* Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-18.
29. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A *et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):1-11.
30. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2015;46:2591-2598.
31. Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, Norrving B. Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke.* 2017;1747493017701154.
32. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF *et al.* Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2011;42(11):3110-5.
33. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U *et al.* Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke.* 2007;38(9):2531-5.
34. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P *et al.* Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology.* 2006;67(6):980-4.
35. Sato S, Uehara T, Ohara T, Suzuki R, Toyoda K, Minematsu K. Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke. *Neurology.* 2014;83(2):174-81.
36. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono M-L *et al.* Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(7):755-60.
37. Wouters A, Lemmens R, Dupont P, Thijs V. Wake-up stroke and stroke of unknown onset: A critical review. *Front Neurol.* 2014;5:153.

**Correspondance et tirés à part :**

N. LIGOT  
Hôpital Erasme  
Service de Neurologie  
Route de Lennik, 8081  
1070 Bruxelles  
E-mail : Noemie.Ligot@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 12 mai 2017 ; accepté dans sa version définitive le 18 juillet 2017.