

Recommandations

Formation Post-Universitaire

Recommandations pour l'utilisation du traitement thrombolytique intra-veineux dans l'accident ischémique cérébral

Société Française Neurovasculaire

Comité de rédaction : V. Larrue (coordinateur)¹, P. Amarenco², J.-P. Caussanel³, X. Ducrocq⁴, C. Lucas⁵, M.-H. Mahagne⁶, F. Rouanet⁷.Comité de lecture : J.-C. Baron⁸, B. Baumelou⁹, J. Boulliat¹⁰, M.-G. Bousser², S. Bracard⁴, J.-P. Castel⁷, J.-L. Chopard¹¹, H. Dechy¹², E. Ellie¹³, M. Giroud¹⁴, P. Goldstein⁵, P. Hinault¹⁵, M. Hommel¹⁶, D. Leys⁵, D. Maïza⁸, J.-L. Mas¹⁷, C. Masson¹⁸, T. Moulin¹¹, F. Mounier-Vehier¹⁹, G. Rancurel²⁰, P. Trouillas²¹.Conseil d'administration : D. Leys (Président)⁵, J.-P. Castel (Vice-président)⁷, T. Moulin (Trésorier)¹¹, M. Hommel (Secrétaire)¹⁶, J.-C. Baron⁸, M.-G. Bousser (Président fondateur)², S. Bracard⁴, A. Branchereau²², M. Giroud¹⁴, J.-L. Mas¹⁷.¹Toulouse ; ²Lariboisière, Paris ; ³Auch ; ⁴Nancy ; ⁵Lille ; ⁶Nice ; ⁷Bordeaux ; ⁸Caen ; ⁹Reims ; ¹⁰Bourg-en-Bresse ; ¹¹Besançon ; ¹²Versailles ; ¹³Bayonne ; ¹⁴Dijon ; ¹⁵Rennes ; ¹⁶Grenoble ; ¹⁷Paris St Anne ; ¹⁸Paris Beaujon ; ¹⁹Lens ; ²⁰Paris La Salpêtrière ; ²¹Lyon ; ²²Marseille.*Tirés à part* : V. LARRUE, Service de neurologie, Hôpital Rangueil, 1, av. Jean-Poulhès, 31403 Toulouse Cedex 04. Tél. : 05.61.32.26.41 ; Fax : 05.61.32.29.26 ; E-mail : larrue.v@chu-toulouse.fr

Bien que le traitement thrombolytique de l'accident ischémique cérébral ait été essayé dès 1958, (Sussman et Fitch, 1958) les études cliniques démontrant son efficacité et précisant les conditions de son utilisation n'ont été conclues que récemment. Dans cette note, nous résumons les résultats des essais cliniques récents de traitement thrombolytique par voie intraveineuse. Nous présentons ensuite les résultats de méta-analyses et d'analyses secondaires de ces essais. Enfin, nous proposons des recommandations pratiques

du traitement thrombolytique dans l'accident ischémique cérébral en France.

Les preuves cliniques et nos recommandations ont été classées et graduées en utilisant le système décrit dans le *tableau 1*.

Nous nous sommes volontairement limités au traitement par voie intraveineuse car les données sur le traitement par voie intra-artérielle nous semblent encore insuffisantes pour proposer des recommandations pratiques.

Tableau 1. Classes de preuves et grades de recommandation (adapté de Shekelle *et al.*, 1999).

Classes de preuves

- 1a – Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés
- 1b – Au moins un essai contrôlé randomisé
- 2 – Étude de cohortes, étude cas-témoins, étude de corrélation
- 3 – Comparaison historique, observation de cas, avis d'experts

Grades de recommandations

- A- Directement basé sur preuve de classe 1
- B- Directement basé sur preuve de classe 2 ou extrapolé de preuve de classe 1
- C- Directement basé sur preuve de classe 3 ou extrapolé de preuve de classe 2

Étude MAST-E (Multicenter Acute Stroke Trial - Europe)

Le comité de sécurité a recommandé l'arrêt des inclusions après examen des données de 270 malades. MAST-E incluait des malades présentant un accident ischémique cérébral modéré à sévère, recevant après randomisation un placebo ou de la streptokinase, $1,5 \times 10^6$ unités IV, moins de 6 heures après le début des symptômes. La mortalité aiguë et l'incidence des hémorragies cérébrales étaient plus élevées chez les patients traités. Les résultats à 6 mois chez les 310 malades inclus ne montrent pas d'effet significatif du traitement (Tableau II) (The multicentre acute stroke trial Europ study group, 1996).

ASK (Australian Streptokinase Trial)

ASK était une étude randomisée contre placebo, utilisant la streptokinase IV,

$1,5 \times 10^6$ unités, moins de 4 heures après le début des symptômes. L'essai a été interrompu après 340 inclusions, car l'examen des données concernant les malades traités après la troisième heure montrait une augmentation de la mortalité et de l'invalidité à 3 mois (Tableau II), (Donnan *et al.*, 1995).

MAST-I (Multicenter Acute Stroke Trial - Italy)

MAST-I était un essai randomisé, ouvert, comportant 4 groupes de traitement chez des malades présentant un accident vasculaire cérébral ischémique depuis moins de 6 heures (streptokinase IV, $1,5 \times 10^6$ unités, aspirine 300 mg/j pendant 10 jours, aspirine + streptokinase, placebo). L'essai a été interrompu après inclusion de 622 malades en raison de l'augmentation de la mortalité aiguë chez les patients qui avaient reçu la streptokinase et, plus encore, l'association streptokinase-aspirine (Tableau II) (Multicentre acute stroke trial-Italy group, 1995).

ECASS 1

ECASS 1 était un essai randomisé, contre placebo, en double aveugle, du rt-PA à la posologie de 1,1 mg/kg (dose totale maximale 100 mg), donné en 1 heure, moins de 6 heures après le début des symptômes. Les patients dont le scanner montrait une atténuation de densité ou un effet de masse dans plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne n'étaient pas inclus. L'analyse en intention de traiter ne montre pas d'effet positif du rt-PA. La mortalité aiguë n'est pas augmentée de façon significative, mais à 3 mois il existe une augmentation de mortalité dans le groupe rt-PA. ECASS 1 est caractérisé par un grand nombre d'inclusions erronées (109 patients sur les 620 randomisés). L'analyse de la population cible ne contenant pas les 109 malades inclus à tort est en faveur d'un effet positif du rt-PA sur le handicap à 3 mois sans qu'il y ait d'augmentation significative de mortalité (Tableau III).

La mortalité des malades inclus à tort a été très élevée : 28 morts, 20/66 (30 p. 100) dans le groupe rt-PA et 8/43 (19 p. 100) dans le groupe placebo. Les principales causes de décès ont été l'œdème cérébral (10 morts dans le groupe rt-PA, 7 dans le groupe placebo) et les hémorragies cérébrales (9 morts dans le groupe rt-PA, aucun dans le groupe placebo).

La principale cause d'inclusion erronée était la mauvaise appréciation de l'étendue des signes d'ischémie sur le scanner initial : 52 malades avaient des signes > 33 p. 100 du territoire de l'artère cérébrale moyenne. La mortalité de ce sous-groupe a été particulièrement élevée : 15/31 (48 p. 100) des malades traités par rt-PA, 6/21 (29 p. 100) des malades du groupe placebo. (Hacke *et al.*, 1995)

Étude du NINDS

L'étude du NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) était un essai randomisé contre placebo en double aveugle du rt-PA (0,9 mg/Kg IV en 1 h) moins de 3 heures après le début des symptômes d'un AVC ischémique carotidien ou vertébro-basilaire. L'essai était en deux parties. La première partie (291 patients) était destinée à évaluer l'activité clinique du rt-PA, définie par

Tableau II. Résultats des essais cliniques de la streptokinase (%).

	MAST-E	ASK	MAST-I
Mortalité aiguë			
Streptokinase	34*	—	19
Placebo	18	—	13
Streptokinase + Aspirine	—	—	34 ^Δ
Aspirine	—	—	10
Hémorragie symptomatique			
Streptokinase	21	—	6°
Placebo	3	—	0,6
Streptokinase + Aspirine	—	—	10 ^Δ
Aspirine	—	—	2
Mortalité totale			
Streptokinase	47	43 ^Δ	28
Placebo	38	22	29
Streptokinase + Aspirine	—	—	44°
Aspirine	—	—	20
Mortalité totale ou invalidité			
Streptokinase	80	62 [#]	62
Placebo	82	43	68
Streptokinase + Aspirine	—	—	63
Aspirine	—	—	61

L'invalidité est définie par un score de Rankin < 3 dans MAST-E et MAST-I et par un index de Barthel modifié < 120 (fonction normale 200) dans ASK.

*p = 0,002, ^Δp < 0,001, °p < 0,01, # p < 0,005.

Tableau III. Résultats d'ECASS1.

Critères de jugement principaux	Ensemble de l'effectif (n = 610)		Effectif cible (n = 511)	
	Placebo	rt -PA	Placebo	rt -PA
Index de Barthel à J90				
Score médian	75	85	80	90
P		0,99		0,16
Échelle de Rankin modifiée à J90			3	2
Score médian	3	3		0,035
P		0,41		
Mortalité à J90 p. 100	15,8	22,4	14,8	19,4
P		0,04		0,17

une amélioration de 4 points du score initial sur l'échelle des AVC du NIH ou la disparition de tout déficit neurologique au cours des 24 heures suivant le début des symptômes. Dans la seconde partie (333 patients), le résultat clinique à 3 mois était apprécié par un test global prenant en compte les scores sur l'échelle de Rankin modifiée, l'index de Barthel, l'échelle de Glasgow et l'échelle des AVC du NIH. Les résultats de la première partie de l'essai ne montrent pas de différence significative dans la proportion de malades dont l'état neurologique s'est amélioré au cours des 24 premières heures entre les deux groupes (rt-PA : 47 p. 100 ; placebo : 39 p. 100 ; P = 0,21). Les résultats de la seconde partie indiquent un effet global favorable significatif du rt-PA à 3 mois (odds ratio 1,7 intervalle de confiance à 95 p. 100 1,2 à 2,6 pour un résultat favorable ; P = 0,008). L'augmentation absolue de la proportion de malades indépendants à 3 mois dans le groupe rt-PA est comprise entre 11 et 13 p. 100 selon le critère de jugement. Les résultats avec ces critères de jugement concernant les malades inclus dans la première partie de l'essai sont superposables (Tableau IV).

Une hémorragie cérébrale symptomatique au cours des 36 heures suivant le traitement a été observée chez 6,4 p. 100 des malades traités par rt-PA et seulement 0,6 p. 100 des malades du groupe placebo. 75 p. 100 des malades avec hémorragie symptomatique traités par rt-PA étaient morts à 3 mois. En dépit de l'extrême gravité des hémorragies sous rt-PA, la mortalité de l'ensemble des malades traités par rt-PA à 3 mois était de 17 p. 100 alors

qu'elle était de 21 p. 100 dans le groupe placebo (P = 0,30) (The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA study group, 1995).

ECASS 2

ECASS 2 (European Cooperative Acute Stroke Study 2) était un essai randomisé, contre placebo, en double aveugle, du rt-PA, 0,9 mg/kg moins de 6 heures après le début des symptômes. Comme dans ECASS 1, les patients dont le scanner initial montrait des signes d'ischémie étendus à plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne étaient exclus. Compte tenu des difficultés rencontrées dans l'appréciation de ces données dans ECASS 1, des sessions de formation spécialisée ont été suivies par tous les investigateurs. Le plan de l'étude prévoyait une stratification a priori en fonction du délai d'inclusion (≤ 3 h ou > 3 h). Le critère de jugement

principal était le score sur l'échelle de Rankin modifiée à 3 mois. Un résultat favorable était défini par un score < 1 .

L'étude a porté sur 800 malades : 165 malades du groupe rt-PA (40,3 p. 100) et 143 malades du groupe placebo (36,6 p. 100) ont eu un résultat favorable (P = 0,277). L'effet du traitement était semblable que les patients aient été traités avant ou après la 3^e heure. Dans une analyse post hoc définissant un résultat favorable par un score < 2 sur l'échelle modifiée de Rankin, 222 (54,3 p. 100) malades du groupe rt-PA et 180 (46,1 p. 100) malades du groupe placebo obtiennent un résultat favorable (P = 0,024, (fig. 1).

Un hématome cérébral s'est développé chez 48 (11,8 p. 100) malades du groupe rt-PA et 12 (3,1 p. 100) malades du groupe placebo. Une hémorragie cérébrale symptomatique a été observée chez 36 (8,8 p. 100) malades du groupe rt-PA et 13 (3,4 p. 100) malades du groupe placebo. La mortalité totale à 3 mois était de 10,3 p. 100 dans le groupe rt-PA et de 10,5 p. 100 p. 100 dans le groupe placebo. L'absence de modification de mortalité malgré l'augmentation de l'incidence des hémorragies cérébrales graves sous traitement par rt-PA est expliquée par la diminution de mortalité par œdème ischémique chez les malades traités (Hacke *et al.*, 1998).

ATLANTIS

ATLANTIS (Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) était un essai randomisé

Tableau IV. Étude du NINDS - Résultats à 3 mois.

Critère de jugement	Augmentation absolue du % de malades avec résultat favorable sous l'effet du rt-PA	
	Partie 1 (n = 291)	Partie 2 (n = 333)
Index de Barthel ≥ 95	15	12
P	0,012	0,026
Échelle modifiée de Rankin (score ≤ 1)	20	13
P	$< 0,001$	0,019
Échelle de Glasgow (score = 1)	16	12
P	0,005	0,0025
Échelle des AVC du NIH (score ≤ 1)	17	11
P	0,02	0,033

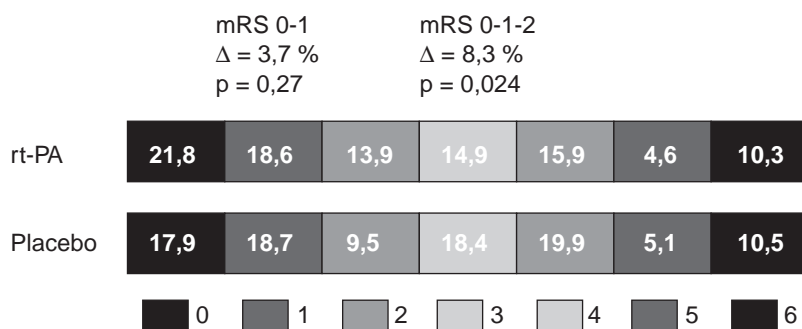


Fig. 1 : Distribution des scores de Rankin modifiée à J90.

contre placebo du rt-PA, 0,9 mg/kg (dose maximum 90 mg) jusqu'à la 6^e heure. Les malades qui présentaient des signes d'ischémie dans plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne étaient exclus. La tension artérielle était maintenue au-dessous de 180-110 mm Hg. Le délai d'inclusion a été ramené à 5 heures en cours d'essai après recommandation du comité de surveillance. Puis, à la suite de la publication des résultats de l'essai du NINDS, les inclusions ont été limitées aux malades qui pouvaient être traités entre 3 et 5 heures après le début des symptômes. Six cent treize malades ont été inclus, 547 entre la 3^e et la 5^e heure. L'analyse de la population cible montre une tendance à l'excès de mortalité chez les patients traités : 11 p. 100 de morts dans le groupe rt-PA, 6,9 p. 100 dans le groupe placebo ($P = 0,09$). Quel que soit le critère de jugement, il n'y a pas d'effet significatif du traitement sur l'importance des séquelles : score de Rankin 0 ou 1, 34 p. 100 dans le groupe placebo, 36 p. 100 dans le groupe rt-PA ($P = 0,65$) ; score de Rankin 0,1 ou 2, 56 p. 100 dans le groupe placebo, 54 p. 100 dans le groupe rt-PA ($P = 0,75$). L'analyse en intention de traiter donne des résultats superposables (Clark *et al.*, 1999).

Méta-analyses

La méta-analyse de Joanna Wardlaw *et al.* publiée en 1997 porte sur 12 essais et regroupe 3 435 malades (Wardlaw *et al.*, 1997). Elle n'inclut pas ECASS 2. Toutes études confondues, l'effet du traitement thrombolytique sur le critère composite « mort ou dépendance » (évaluée par l'échelle de Rankin ou le score de

Barthel selon les études) est favorable : odds ratio 0,75, intervalle de confiance à 95 p. 100 0,63-0,88.

Une analyse limitée aux essais du rt-PA montre un effet plus nettement favorable (odds ratio 0,57 intervalle de confiance à 95 p. 100 0,45-0,72), alors que l'analyse des essais de la streptokinase ne montre pas d'effet significatif (odds ratio 0,94 intervalle de confiance à 95 p. 100 0,72-1,24). De même, l'analyse des essais de la streptokinase montre une surmortalité chez les patients traités (odds ratio 1,43 intervalle de confiance à 95 p. 100 1,10-1,88), alors que la mortalité n'est pas modifiée dans les essais du rt-PA (odds ratio 1,06 intervalle de confiance à 95 p. 100 0,80-1,39). Enfin, le risque d'une hémorragie intra crânienne symptomatique tend à être plus élevé dans les essais de la streptokinase (odds ratio 5,20 intervalle de confiance à 95 p. 100 3,25-8,32) que dans les essais du rt-PA (odds ratio 2,99 intervalle de confiance à 95 p. 100 2,04-4,38).

Les mauvais résultats obtenus avec la streptokinase peuvent être expliqués par l'inclusion de malades initialement plus graves, la plus fréquente utilisation de traitements antithrombotiques associés, une posologie excessive ou un plus long délai jusqu'à l'administration du traitement.

Une mise à jour récente (juillet 1999) de cette méta-analyse porte sur 17 essais et 5 216 malades (Wardlaw *et al.*, 1999). Si l'on considère l'ensemble des essais (traitement jusqu'à la 6^e heure) il existe une surmortalité chez les malades traités (OR 1,31 IC 95 p. 100 1,13 à 1,52) en raison d'une forte augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne (OR 3,53 IC 95 p. 100 2,79 à 4,45). Cependant, le trai-

tement réduit le risque d'invalidité chez les survivants et lorsqu'on utilise comme critère de jugement le critère composite « mort ou dépendance » (défini par un score de Rankin modifié de 3 à 6), on observe un effet favorable du traitement (OR 0,83 IC 95 p. 100 0,73 à 0,94).

Pour les malades traités avant la 3^e heure, la mortalité n'est pas augmentée (OR 1,11 IC 95 p. 100 0,84 à 1,47) et l'effet favorable du traitement sur le critère composite « mort ou dépendance » est plus marqué (OR 0,58 IC 95 p. 100 0,46 à 0,74). La plupart des malades traités avant la 3^e heure ont été inclus dans les essais du rt-PA. Une méta-analyse limitée à ces essais (ECASS 1, ECASS 2, NINDS) montre un effet nettement favorable sur le critère « mort ou dépendance » (OR 0,55 IC 95 p. 100 0,42 à 0,73) sans effet significatif sur la mortalité (OR 0,95 IC 95 p. 100 0,67 à 1,35), bien que le risque d'hémorragie intracrânienne soit élevé chez les malades traités (OR 2,62 IC 95 p. 100 1,56 à 4,62). La comparaison de ces résultats avec ceux de la méta-analyse des essais du rt-PA jusqu'à la 6^e heure montre une tendance vers une plus grande efficacité du rt-PA lorsqu'il est administré avant la 3^e heure (Tableau V). L'importance clinique de l'effet du rt-PA avant la 3^e heure est mieux appréciée lorsque les résultats de la méta-analyse sont présentés en termes de risques absolus : mort ou dépendance de 70 p. 100 des témoins et de 56 p. 100 des malades traités, soit une réduction du risque de 14 p. 100 (Sandercock, 1998).

En synthèse, les méta-analyses des essais de traitement thrombolytique dans l'accident ischémique cérébral permettent de conclure à l'efficacité du traitement lorsque celui-ci est administré avant la 3^e heure. Seule l'efficacité du rt-PA est démontrée, car la plupart des malades traités avant la 3^e heure ont été inclus dans les essais du rt-PA. L'effet du rt-PA avant la 3^e heure est significatif et important : 140 morts ou dépendances sont évitées par 1 000 malades traités. Bien que la méta-analyse des essais du rt-PA jusqu'à la 6^e heure soit positive, l'effet du traitement est moins important et on ne peut conclure à son efficacité dans ce délai, car les essais cliniques sont individuellement négatifs.

Tableau V. Méta-analyses des essais de traitement thrombolytique dans l'accident ischémique cérébral.

Meta-analyse	Nombre de malades	Mort ou dépendance	
		(OR ; 95 p. 100 CI)	(OR ; 95 p. 100 CI)
Tous les essais < 6 h (Wardlaw <i>et al.</i> , 1997)	5 216	1,31 ; 1,13 – 1,52	0,83 ; 0,73 – 0,94
rt-PA < 6 h (Wardlaw <i>et al.</i> , 1999)	2 688	1,24 ; 0,85 – 1,81	0,79 ; 0,68 – 0,92
rt-PA < 3 h (Sandercock, 1998)	869	0,95 ; 0,67 – 1,35	0,55 ; 0,42 – 0,73

Les facteurs de risque d'hémorragie intracrânienne

Dans tous les essais de traitement thrombolytique de l'accident ischémique cérébral on observe une forte augmentation de l'incidence des hémorragies cérébrales chez les patients traités. Dans les essais du rt-PA, l'augmentation de mortalité par hémorragie cérébrale est compensée par la réduction de mortalité par œdème ischémique, si bien que la mortalité globale n'est pas affectée par le traitement. Est-il possible, cependant, d'individualiser des facteurs de risque dont la connaissance permettrait d'améliorer la sélection des malades et de réduire l'incidence des hémorragies cérébrales sous traitement ? Deux systèmes de classification des hémorragies cérébrales sont utilisés. L'un est basé sur l'aspect de l'hémorragie au scanner. Il distingue des infarctus hémorragiques (pétéchies ± confluentes à la périphérie ou au centre de l'aire d'ischémie) et des hématomes (une lésion hyperdense bien limitée, à l'intérieur ou à distance de l'aire d'ischémie, exerçant un effet de masse). L'autre système ne prend en compte que la répercussion clinique de l'hémorragie, symptomatique ou asymptomatique. Les deux systèmes ont des inconvénients. Le premier ne donne pas d'indication sur l'importance clinique de l'hémorragie, le second ne distingue pas la part de responsabilité de l'œdème ischémique dans l'aggravation clinique. Dans l'essai du NINDS, 7/22 des hémorragies symptomatiques et 16/21 des hémorragies asymptomatiques étaient des infarctus hémorragiques (the NINDS t-PA stroke study group, 1997). Les études européennes montrent la forte augmentation de l'incidence des hématomes et une légère diminution (ECASS 1) ou l'absence de

modification (EC ASS 2) de l'incidence des infarctus hémorragiques chez les malades traités. La mortalité n'est pas augmentée en cas d'infarctus hémorragique alors qu'elle l'est considérablement en cas d'hématome (the NINDS t-PA stroke study group, 1997).

Dans ECASS 1, les facteurs de risque d'infarctus hémorragique sont la sévérité du déficit neurologique initial et la présence d'une atténuation de densité ou d'un effet de masse sur le scanner initial. Les facteurs de risque d'hématome sont l'âge et le traitement par le rt-PA (Larrue *et al.*, 1997).

Les facteurs de risque d'hémorragie cérébrale dans ECASS 2 ne sont pas encore connus dans leur ensemble. Les premières données suggèrent que le risque d'hématome cérébral est augmenté chez les malades qui présentent les atténuations de densité les plus étendues sur le scanner initial : 7 p. 100, 13 p. 100, et 20 p. 100 d'hématomes dans le groupe rt-PA selon que l'atténuation de densité était absente, ≤ 33 p. 100 ou > 33 p. 100 du territoire de l'artère cérébrale moyenne (Von Kummer *et al.*, 1999).

Dans l'essai du NINDS, les facteurs de risque d'hémorragie symptomatique dans les 36 heures suivant le traitement sont la sévérité du déficit neurologique initial, une atténuation de densité ou un effet de masse sur le scanner initial et le traitement par le rt-PA. Il n'y a pas d'interaction significative entre ces variables (The NINDS t-PA stroke study group, 1997).

Une analyse secondaire de MAST-E a confirmé l'importance des signes précoces d'ischémie au scanner en tant que facteur de risque d'hémorragie cérébrale (Jaillard *et al.*, 1999).

Études de cohortes

Des études de cohorte réalisées à la suite de l'autorisation par la FDA d'utiliser le rt-PA dans le traitement de certains accidents ischémiques cérébraux suggèrent qu'il est possible d'obtenir en pratique quotidienne des résultats du même ordre de grandeur que ceux de l'étude du NINDS (Grond *et al.*, 1998, Kanter *et al.*, 1999). Toutefois, ces résultats favorables ont été rapportés par des équipes spécialisées dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. Il n'est pas prouvé qu'ils peuvent être reproduits dans des structures moins entraînées. Ainsi, dans une étude multicentrique allemande, le taux de mortalité par hémorragie cérébrale était moins élevé dans les centres expérimentés que dans les centres qui n'avaient traité qu'un petit nombre de malades (Tableau VI) (Bugge *et al.*, 1999).

Tableau VI. Fréquence des hémorragies cérébrales et mortalité après traitement par le rt-PA IV en fonction de l'expérience des centres (Bugge *et al.*, 1999).

	Nombre de malades traités par centre		
	≥ 30	< 30	
Hémorragie cérébrale (%)	18 (11)	17 (27)	< 0,05
Mort (%)	4 (2,5)	7 (11)	< 0,05

Faut-il voir l'occlusion artérielle cérébrale avant la thrombolyse ?

Les essais cliniques qui ont démontré l'efficacité du rt-PA intra-veineux ne comportaient pas de vérification préalable du système artériel à destination cérébrale. Les résultats permettent donc de conclure que le traitement est globalement efficace chez des malades qui n'ont pas été sélectionnés en fonction de ces données. Cependant, il faut rappeler qu'environ 20 p. 100 des malades vus avant la 6^e heure ne présentent pas d'image d'occlusion artérielle à l'angiographie sélective (Del Zoppo *et al.*, 1992). L'absence d'occlusion artérielle décelable peut être expliquée par le siège distal de celle-ci, sur une artère de petit

calibre non visible à l'angiographie ou par une désobstruction précoce sous l'effet de la fibrinolyse physiologique. Administrer un traitement thrombolytique à ces malades est évidemment discutable. D'un autre côté, l'utilisation d'un examen complémentaire destiné à démontrer la réalité de l'occlusion artérielle implique un délai supplémentaire et fait prendre le risque de sortir de la « fenêtre d'opportunité thérapeutique » dans la plupart des cas.

En pratique, si l'information peut être obtenue rapidement, elle est souhaitable. L'un des examens complémentaires suivants peut être utilisé :

- scanner cérébral (hyperdensité spontanée d'une artère cérébrale)
- angio-scanner
- doppler transcrânien
- angiographie par résonance magnétique
- angiographie sélective

Cependant, l'impossibilité d'obtenir rapidement l'information ne doit pas s'opposer à la mise en route du traitement thrombolytique si celui-ci est indiqué sur des bases cliniques et après analyse du scanner X.

Recommandations

1- Le traitement de l'accident ischémique cérébral par la streptokinase est à l'origine d'une surmortalité par hémorragie cérébrale. Nous déconseillons l'utilisation de la streptokinase dans l'accident ischémique cérébral, en dehors du cadre réglementaire d'un essai clinique (classe 1a et b, grade A).

2- Le traitement de l'accident ischémique cérébral par le rt-PA, moins de 3 heures après le début des symptômes, accroît les chances des malades de regagner leur indépendance, sans augmenter leur mortalité. L'efficacité du traitement au-delà de la troisième heure n'est pas établie. Le traitement ne doit pas être administré si l'heure de début des symptômes ne peut être déterminée avec certitude. La posologie est de 0,9 mg/kg, sans dépasser la dose totale de 90 mg. Le traitement est administré par voie intraveineuse, 10 p. 100 de la dose totale en bolus, le reste en perfusion d'une heure (classe 1a et b, grade A).

3- Le traitement par le rt-PA ne peut être recommandé chez les malades qui présentent un des critères d'exclusion de l'essai du NINDS : traitement anticoagulant oral en cours ou INR > 1,7 ; traitement par

héparine au cours des 24 heures précédant l'accident ischémique cérébral et allongement du temps de céphaline activée ; nombre de plaquettes < 100 000/mm (The multicentre acute stroke trial Europ study group, 1996) ; un autre accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien sévère au cours des 3 mois précédents ; pression artérielle systolique > 185 ou pression artérielle diastolique > 110 au moment d'administrer le traitement ; déficit neurologique en voie de régression ; déficit neurologique mineur tel que déficit sensitif isolé, ataxie isolée, dysarthrie isolée ou déficit moteur minime ; antécédent d'hémorragie intracrânienne ; glycémie < 0,5 g/l ou > 4 g/l ; crise d'épilepsie lors de l'installation de l'accident ischémique cérébral ; hémorragie digestive ou urinaire au cours des 21 jours précédents ; infarctus du myocarde récent (classe 1b, grade A). Le traitement est également contre-indiqué en cas de ponction récente d'un vaisseau non compressible.

4- L'effet favorable du rt-PA apparaît malgré une augmentation de l'incidence des hémorragies cérébrales graves chez les malades traités. Les données disponibles suggèrent que le risque d'hémorragie cérébrale grave est particulièrement élevé chez les patients dont le scanner montre des signes étendus d'ischémie (atténuation de densité ou effet de masse dans plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne). En attendant des données plus précises sur ce point, nous estimons plus prudent de déconseiller le traitement chez ces malades (classe 1b, grade B).

5- De même, l'incidence des hémorragies cérébrales symptomatiques semblant plus élevée en cas de déficit neurologique sévère (défini par un score > 22 sur l'échelle du NIH ou un coma profond), le traitement est à éviter dans cette circonstance (classe 1b, grade B).

6- L'incidence des hémorragies cérébrales graves est accrue chez les sujets âgés. Le rapport risque/bénéfice du traitement doit être soigneusement évalué chez les malades de plus de 80 ans (classe 1b, grade B).

7- Nous ne pouvons faire de recommandation concernant les femmes enceintes et les malades de moins de 18 ans, car ils étaient exclus des essais cliniques.

8- Les traitements antihypertenseurs doivent être utilisés avec prudence dans un contexte d'ischémie cérébrale aiguë. Tou-

tefois, deux des essais cliniques du rt-PA (NINDS et ECASS 2) comportaient un protocole de traitement de l'hypertension artérielle pendant l'administration du traitement et les 24 heures suivantes, ce qui pourrait expliquer la plus faible incidence des hémorragies cérébrales graves dans ces essais. Nous recommandons que ce protocole, décrit dans l'annexe 1, soit appliqué (classe 1b, grade A).

9- Les résultats obtenus dans le cadre des essais cliniques n'ont été reproduits en pratique courante que dans les centres spécialisés dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. Nous recommandons que la prescription de rt-PA dans le traitement de l'accident ischémique cérébral soit réservée aux neurologues dont la compétence neurovasculaire est reconnue (voir annexe 2).

Le traitement ne doit être administré que dans un environnement permettant une surveillance continue de l'état neurologique du malade et de sa tension artérielle. Ces conditions de surveillance sont réunies dans les unités neurovasculaires (voir annexe 2). Nous recommandons que le traitement soit administré dans ces unités (classe 1b, grade A).

10- Le traitement ne doit être administré que dans un environnement permettant la prise en charge immédiate d'une complication hémorragique. Toute aggravation neurologique pendant l'administration du rt-PA impose son arrêt immédiat et la pratique d'un scanner cérébral. En cas de complication hémorragique, une prise de sang doit être effectuée pour des tests d'hémostase (temps de céphaline activée, taux de prothrombine-INR, fibrinogène, numération plaquettaire, hématicrite, hémoglobine) (classe 1b, grade A).

11- Les patients traités par anticoagulant oral, les patients traités par héparine et qui ont un allongement du temps de céphaline activée au moment de la survenue de leur accident ischémique cérébral ne doivent pas être traités (classe 1b, grade A).

Le risque d'hémorragie cérébrale ne semble pas augmenté chez les malades qui suivaient un traitement par l'aspirine lorsque l'accident ischémique cérébral est survenu (Sandercock, 1998). Ces patients peuvent être traités par rt-PA (classe 1b, grade B). En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible de faire de recomman-

dation concernant les malades traités par un autre antiplaquettaire que l'aspirine. En revanche, conformément au protocole de l'essai du NINDS, tous les traitements antiplaquetitaires et les traitements par héparine sont contre-indiqués au cours des 24 heures suivant l'administration de rt-PA. Ces traitements peuvent être prescrits après les 24 premières heures (classe Ib, grade A).

Conclusions

Le traitement de l'accident ischémique cérébral par le rt-PA intraveineux est efficace. Bien que son application entraîne un risque d'hémorragie cérébrale grave, éventuellement mortelle, le rapport risque/bénéfice est en faveur du traitement, sous réserve que les conditions de prescription et d'administration que nous avons définies soient respectées.

Les essais du rt-PA dans l'accident ischémique cérébral ont été conduits dans des centres spécialisés qui ne sont pas représentatifs de l'ensemble des structures qui prennent en charge des accidents ischémiques cérébraux. Nous suggérons que la prescription et l'utilisation du rt-PA dans l'accident ischémique cérébral soit restreinte aux neurologues dont la compétence neurovasculaire est reconnue. Dans l'hypothèse d'une extension de l'AMM, une étude de phase 4 serait nécessaire afin de vérifier que les résultats obtenus en pratique courante sont conformes à ceux observés dans les essais.

Le traitement de l'accident ischémique cérébral par le rt-PA ne concerne qu'une minorité de malades soigneusement sélectionnés. Les investigateurs de l'essai du NINDS ont évalué 17 324 malades pour n'en inclure que 624 (3,6 p. 100). Il convient cependant de souligner que plus de la moitié des malades non inclus n'ont pu l'être en raison des délais de prise en charge (Tilley *et al.*, 1997). Diverses actions (éducation des sujets à risque, transformation de la filière des urgences concernant l'accident ischémique cérébral, création d'unités neurovasculaires) seront nécessaires pour réduire ces délais et augmenter le nombre de malades susceptibles de bénéficier du traitement.

Enfin, nos recommandations sont fondées sur les résultats d'essais cliniques dans lesquels les malades ont été sélectionnés à partir de critères cliniques et tomodensito-

métriques. Elles devront être éventuellement revues en fonction du développement de l'imagerie par résonance magnétique de diffusion-perfusion qui pourrait permettre une estimation plus précise du rapport risque/bénéfice du traitement chez un malade donné (Jansen *et al.*, 1999).

Références

- ALBERS G. (1999). Prospective, monitored, multicenter post-approval experience with intravenous t-PA for treatment of acute stroke: the standard treatment with activase to reverse stroke (STARS) study. *Stroke*, 30: 244 (abstract).
- BUGGLE F, GRAU AJ, SPRANGER M, HACKE W. (1999). Routine use of thrombolysis: experienced centers report better outcome. *Stroke*, 30: 265 (abstract).
- CLARK WM, WISSMAN S, ALBERS GA, JHAMANDAS JH, MADDEN KP, HAMILTON SC, for the ATLANTIS study investigators. (1999). Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282: 2019-2026.
- DEL ZOPPO G.J., POECK K., PESSIN M.S., WOLPERT S.M., FURLAN A.J., ALBERTS M.J., ZIVIN J.A., WECHSLER L., BUSSE O., *et al.* (1992). Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*, 32: 78-86.
- DONNAN G., DAVIS S.M., CHAMBERS B.R., GATES P.C., HANKEY G.J., MCNEIL J.J., ROSEN D., STEWART-WYNN E.G., TUCK R.R. (1995). Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet*, 345: 578-579.
- GROND M., STENZEL C., SCHMÜLLING S., RUDOLF J., NEVELING M., LECHLEUTHNER A., SCHNEWEIS S., HEISS W.D. (1998). Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*, 29: 1544-1549.
- HACKE W., KASTE M., FIESCHI C., VON KUMMER R., DAVALOS A., MEIER D., LARRUE V., BLUHMKI E., DAVIS S., DONNAN G., SCHNEIDER D., DIEZ-TEJEDOR E., TROUILLAS P. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS 2). *Lancet*, 352: 1245-1251.
- HACKE W., KASTE M., FIESCHI C., TONI D., LESAFFRE E., VON KUMMER R., BOYSEN G., BLUHMKI E., HOXTER G., MAHAGNE M.H., HENERICCI M., for the ECASS study group. (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA*, 274: 1017-1025.
- JAILLARD A., CORNU C., DURIEUX A., MOULIN T., BOUTITTE F., LEES K.R., HOMMEL M. (1999). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *Stroke*, 30: 1326-1332.
- JANSEN O., SCHELLINGER P., FIEBACH J., HACKE W., SARTOR K. (1999). Early recanalization in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet*, 353: 2036-2037.
- KANTER D.S., KOTHARI R., PANCIOLI A., JAUCH E., BROTT T., GEBEL J., SPILKER J., LIU T., BRODERICK J. (1999). The great Cincinnati T-PA experience after the NINDS trial: does a longer time to treatment within the current three-hour window reduce efficacy? *Stroke*, 30: 244 (abstract).
- LARRUE V., VON KUMMER R., DEL ZOPPO G.J., BLUHMKI E. (1997). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European cooperative acute stroke study. *Stroke*, 28: 957-960.
- LYDEN P., BROTT T., TILLEY B., WELCH K.M.A., MASCHA E.J., LEVINZ S., HALLEY E.C., GROTTA J., MARLER J. (1994). Improved reliability of NIH stroke scale using video training. *Stroke*, 25: 2220-2226.
- The multicentre acute stroke trial Europ study group. (1996). Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 335: 145-150.
- The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA study group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333: 1581-1587.
- The NINDS t-PA stroke study group. (1997). Cerebral hemorrhage after intravenous therapy for ischemic stroke. *Stroke*, 28: 2109-2118.
- TILLEY B.C., LYDEN P.D., BROTT T.G., LU M., LEVINE S.R., WELCH K.M. (1997). Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. *Arch Neurol*, 54: 1466-1474.
- TROUILLAS P., NIGHOGOSSIAN N., DEREK L., ADELEINE P., HONNORAT J., NEUSCHWANDER P., RICHE G., GETENET J.C., LI W., FROMENT J.C., TURJMAN F., MALICIER D., FOURNIER G., GABRY A.L., LEDOUX X., BERTHEZÈNE Y., FRENCH P., DEHAVANNE

- M. (1998). Thrombolysis with intravenous rt-PA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke. Determination of etiologic, topographic, and radiological outcome factors. *Stroke*, 29: 2529-2540.
- VON KUMMER R., HOLLE R., MEIER D. (1998). Effect of training on the recognition of large ischemic lesions on CT scans obtained within 6 hours of onset. *Stroke*, 29: 310 (abstract).
- VON KUMMER R., HACKE W., MEIER D. (1999). The extent of ischemic brain oedema and the response to rt-PA in ECASS 2. *Stroke*, 30: 112 (abstract).
- WARDLAW J.M., WARLOW C.P., COUNSELL C. (1997). Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet*, 350: 607-614.
- WARDLAW J.M., DEL ZOPPO G, YAMAGUCHI T. (1999). Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review). The Cochrane Library, issue 4, Oxford: Update Software.

Annexe 1. Traitement de l'hypertension artérielle pendant l'administration du rt-PA et au cours des 24 heures suivantes

La pression artérielle doit être mesurée au moins toutes les 15 min pendant l'administration du traitement et au cours des 2 heures suivantes, puis toutes les 30 min pendant les 6 heures suivantes et toutes les 60 minutes pendant 24 heures.

- 1- *Pression artérielle diastolique > 140 mm Hg* : commencer une perfusion intraveineuse de nitroprussiate de sodium 0,5 à 10 mg/kg/mn.
- 2- *Pression artérielle systolique > 230 ou pression artérielle diastolique comprise entre 121 et 140 mm Hg* : injection intraveineuse de labetalol 10 mg en 1 à 2 min. Cette injection peut être renouvelée toutes les 10 min, sans dépasser une dose totale de 150 mg. En l'absence de réponse suffisante, le nitroprussiate de sodium peut être utilisé.
- 3- *Si la pression artérielle systolique est de 180 à 230 mm Hg et/ou la pression artérielle diastolique de 105 à 120 mm Hg sur deux mesures séparées de 5 à 10 min* : injecter 10 mg de labetalol IV en 1 à 2 min. Cette injection peut être renouvelée toutes les 10 min, sans dépasser une dose totale de 150 mg. Alternativement, à la suite du premier bolus de labetalol, une perfusion IV de labetalol, 2 à 8 mg/mn, peut être mise en place et maintenue jusqu'à ce que le niveau de pression artérielle désiré ait été atteint. La pression artérielle est mesurée toutes les 15 min afin de réduire les risques d'hypotension.

NB : ce protocole est celui utilisé dans l'étude du NINDS et dans ECASS 2. D'autres antihypertenseurs injectables, par exemple l'urapidil, peuvent être utilisés à la place du labetalol en visant les mêmes objectifs.

Annexe 2. Compétence neurovasculaire et unités neurovasculaires

Notre groupe de travail recommande que la prescription du rt-PA dans l'accident ischémique cérébral soit réservée aux neurologues exerçant dans une unité neurovasculaire et ayant suivi une formation organisée par la SFNV et portant sur l'utilisation de l'échelle de l'accident vasculaire cérébral du NIH (Lyden *et al.*, 1994), la sémologie précoce de l'ischémie cérébrale au scanner (Von Kummer *et al.*, 1998), et le protocole de traitement de l'hypertension artérielle.

Les caractéristiques des unités neurovasculaires sont définies par un autre groupe de travail de la SFNV.