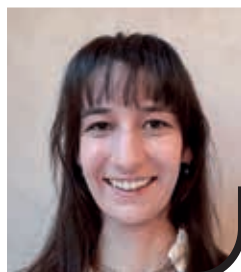




RECOMMANDATIONS

LA THROMBOLYSE FÊTE SES 30 ANS !



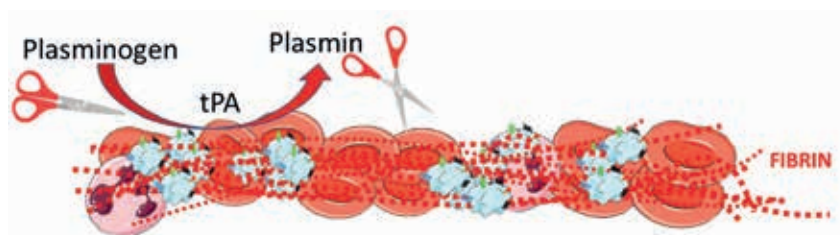
Alexandra DUPIC
Interne en 3^{ème} semestre
Paris



Jérémy NEEL
Interne en 6^{ème} semestre
Amiens

Vous l'avez appris lors de votre internat : « Time is Brain », chaque minute, plus de 2 millions de neurones meurent. De l'époque du Kardégic à la thrombolyse et à la thrombectomie, revenons sur l'histoire du rt-PA et revivons les moments clés qui ont marqué la neurologie vasculaire !

Wake-up, Extend, ECASS 3... des noms d'études emblématiques, mais il n'est pas toujours facile de se rappeler de leurs résultats.



Adapté de Ho-Tin-Noé, B., Desilles, J.-P. & Mazighi, M. Thrombus composition and thrombolysis resistance in stroke. *Res Pract Thromb Haemost* 7, 100178 (2023).

En 1995, alors que Microsoft lançait son système d'exploitation révolutionnaire, **Windows 95**, l'étude NINDS¹ (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) représentait elle aussi un tournant majeur dans la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Cette étude pionnière démontrait que l'administration précoce de tissu plasminogène activé (t-PA), dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes, permettait d'améliorer de manière significative les chances de récupération fonctionnelle des patients (NNT = 8 pour un score de Rankin ≤ 1). Ces conclusions ont joué un rôle crucial dans l'approbation du t-PA comme traitement standard de l'AVC ischémique aiguë, une avancée qui a transformé la prise en charge de cette pathologie. Rappelez-vous qu'auparavant, seul le Kardégic était utilisé. Il est aussi important de noter que l'imagerie utilisée dans cette étude était le scanner cérébral sans perfusion (l'IRM lors de l'alerte AVC n'est pas la norme partout !).

Il faudra attendre quelques années, en 2008, année où Barack Obama a été élu 44^e président des États-Unis, pour que la publication de l'étude ECASS III permette d'étendre la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse par alteplase à 4,5 heures du début des symptômes (NNT = 14 pour un score de Rankin ≤ 1). Soulignons à nouveau que la très grande majorité des diagnostics reposait sur un scanner cérébral sans perfusion (seulement 6 % d'IRM cérébrale étaient utilisées)². De plus en plus souvent évoqué dans les études, le concept de pénombre

et d'oligohémie apparaît. En 2008, l'étude « Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial » (EPITETH) suggère l'intérêt de l'imagerie avancée pour prolonger le délai de thrombolyse au-delà de trois heures. Le but était de comparer les séquences de perfusion et de diffusion en IRM afin de déterminer la zone de pénombre (zone susceptible de redevenir viable en cas de reperfusion)^{3,4}. En 2014, année du baccalauréat pour les personnes nées en 1996, la méta-analyse d'Emberson et al., reprenant les études NINDS (1995), ECASS II (1998), ECASS III (2008), ATLANTIS (2002), EPITETH, et IST-3 (soit 6756 patients), valide l'efficacité de l'alteplase pour les AVC ischémiques dans les 4,5 heures suivant le début des symptômes. L'alteplase est plus efficace lorsqu'elle est administrée tôt :

- 0-3 h : 32,9 % des patients ont une récupération fonctionnelle (Rankin 0-1) sous alteplase vs. 23,1 % sous placebo (OR 2,55 ; $p < 0,001$).
- 3-4,5 h : 35,3 % vs. 30,1 % (OR 1,44 ; $p < 0,001$).
- 4,5-6 h : 32,6 % vs. 30,6 % (OR 1,15 ; $p = 0,05$).
- Après 6 h : Pas de bénéfice démontré.

Le bénéfice est maximal dans les 3 premières heures, avec un effet encore présent entre 3 et 4,5 heures. Après 4,5 heures, l'efficacité est plus faible et les risques hémorragiques augmentent⁵. Rappelons que tous ces essais sont réalisés lorsque le début des symptômes est connu !



Et si l'heure de début des symptômes n'est pas connue ?

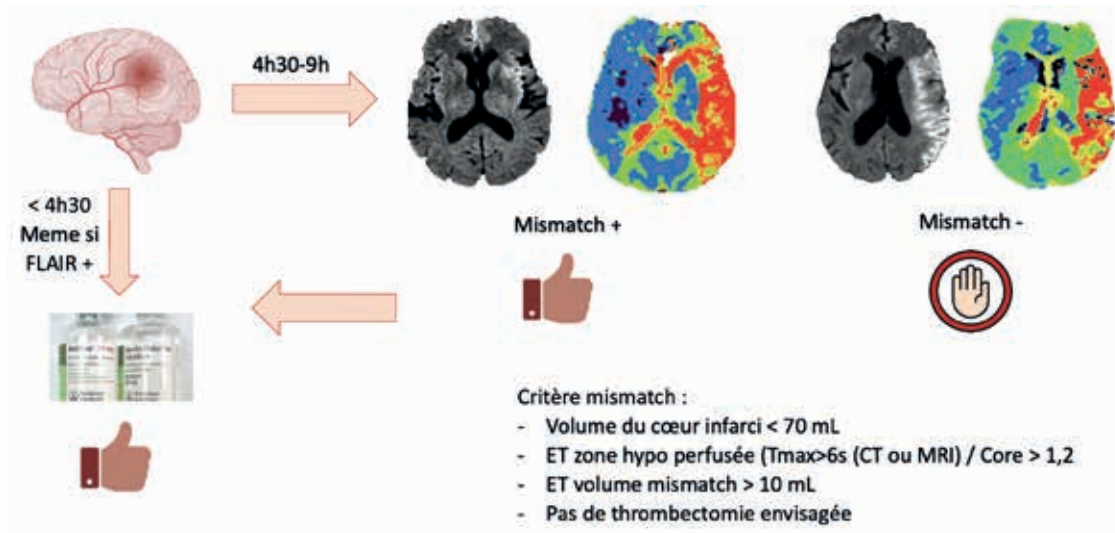
En 2018, alors que la France célèbre la victoire de la Coupe du Monde, l'étude **WAKE-UP** permet elle aussi de célébrer les premiers résultats de la thrombolyse en cas d'heure de début des symptômes inconnue. Basée sur le critère du mismatch diffusion/FLAIR (hypersignal diffusion non visible en FLAIR), cette étude suggère un bénéfice de la thrombolyse (NNT : 9 pour un score de Rankin ≤ 1) chez des patients

non inclus auparavant devant l'incertitude du timing : pratique pour les AVC du réveil⁶ ! Notons que les patients éligibles à la thrombectomie étaient exclus. Au-delà de 4h30, **si le patient n'est pas éligible à la thrombectomie**, l'étude **EXTEND**⁷ permet de suggérer un bénéfice de la thrombolyse chez les patients avec des symptômes (entre 4,5h et 9h) ou un AVC du réveil et un mismatch diffusion/perfusion définit

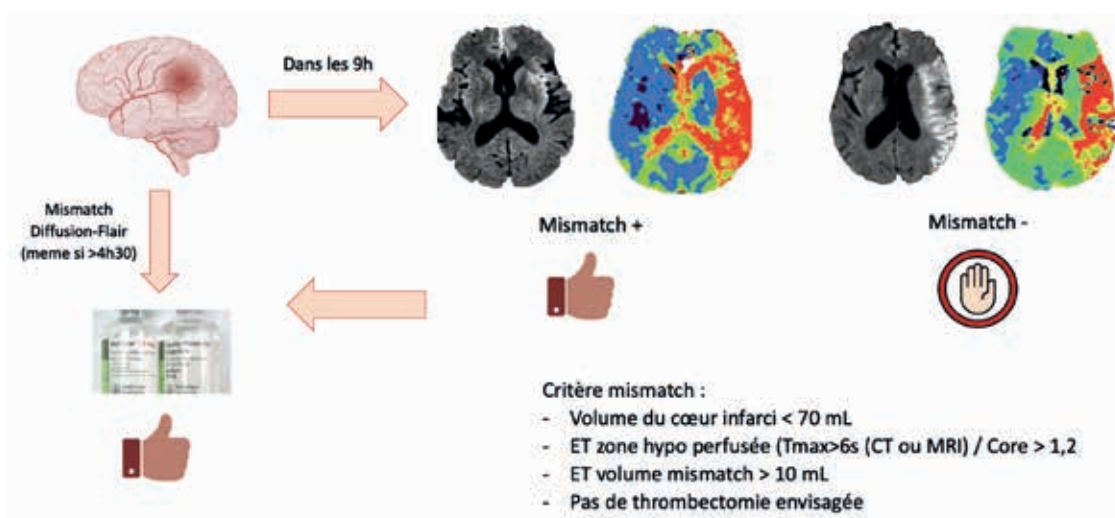
comme : Un ratio de volume entre la zone hypo-perfusée et la zone irréversiblement ischémisée $> 1,2$ Un volume hypoperfusion > 10 ml avec un noyau ischémique en diffusion < 70 ml⁷ Ces résultats sont également confirmés dans la méta-analyse de Campbell et col. de 2019⁸ incluant EXTEND ECASS 4 et EPITHET (414 patients), sans augmentation significative de la mortalité.

En pratique, que disent les recommandations concernant la thrombolyse par altéplase ? (ESOC 2021)

Si l'heure de début des symptômes est connue



Si l'heure de début des symptômes est inconnue



Quelques précisions

AVC ischémiques mineurs avec déficit cliniquement pertinent (en général : présence d'une hémianopsie latérale homonyme, aphasia, négligence, déficit moteur > 2) et de moins de 4,5h : TIV AVC ischémiques sévères NIHSS > 25 et $< 4h30$: TIV.



RECOMMANDATIONS



Et la ténecteplase ? On en parle beaucoup...

La ténecteplase est une forme génétiquement modifiée de l'alteplase. Elle a le même mode d'action que l'alteplase, en activant la transformation du plasminogène en plasmine pour lyser les caillots. Cependant, elle est 80 fois plus résistante au PAI-1, ce qui lui permet de rester active plus longtemps dans la circulation, avec un effet fibrinolytique plus durable. Elle est aussi plus spécifique de la fibrine, ciblant préférentiellement les thrombus et réduisant le risque de fibrinolyse systémique et de saignement. Sa demi-vie plus longue (22 minutes) permet une administration **en bolus unique** de 0,25 mg/kg (max 25 mg), contrairement à l'alteplase qui nécessite un bo-

lus suivi d'une perfusion. Initialement développée pour les infarctus du myocarde, la ténecteplase est désormais utilisée dans la prise en charge des AVC ischémiques⁹.

Voici les études récentes sur cette molécule :

Voici les études récentes sur cette molécule :

Études	Nombre	Critères	Résultats principaux
ACT (2022), Lancet 	1558 patients	AIC < 4,5h NIHSS médian 10 25 % LVO, 505 TM TNK vs rt-PA Non-infériorité, marge 5 % mRS à J90	36,9 % des patients du groupe ténecteplase et 34,8 % des patients du groupe alteplase présentaient un score mRS de 0-1 à 90-120 jours (différence de risque non ajustée de 2,1 % [IC à 95 % -2,6 à 6,9], respectant le seuil de non-infériorité préspecifié à 5 %) Taux hémorragie et mortalité similaires
ATTEST 2 (2024), Lancet 	1858 patients	AIC < 4,5h NIHSS médian 10 TNK vs rt-PA Non-infériorité, marge 5 % mRS à J90	TNK non inférieur à rt-PA mais pas supérieur (OR 1,07 ; IC à 95 % 0,90-1,27 ; p pour la non-infériorité <0,0001 ; p=0,43 pour la supériorité) Taux hémorragie et mortalité similaires
TRACE 2 (2023), Lancet 	1430 patients	AIC < 4,5h NIHSS médian 6 Non éligible à la TM TNK vs rt-PA Non-infériorité, marge 0,937 mRS à J90	62 % TNK vs 58 % rt-PA (RR 1.07, 95 % CI 0.98-1.16) Taux hémorragie et mortalité similaires
ORIGINAL (2024), JAMA 	1489 patients	AIC < 4,5h NIHSS médian 6 LVO = 36 %, 7 à 8 % TM TNK vs rt-PA Non-infériorité, marge 0,937 mRS à J90	72,7 % TNK vs 70,3 % rt-PA, OR ajusté 1,03 (95 % IC 0,97-1,09, p = 0,003) Taux hémorragie et mortalité similaires
TASTE (2024), Lancet 	680 patients	AIC < 4,5h NIHSS médian 7 TNK vs rt-PA Non-infériorité, marge 3 % mRS à J90	Analyse ITT = 57 % TNK vs 55 % rt-PA (différence de risque standardisée [SRD]=0,03 [IC à 95 % -0,033 à 0,10], p unilatéral de non-infériorité = 0,031) Analyse PP = 59 % TNK vs 56 % rt-PA (SRD 0,05 [-0,02 à 0,12], p unilatéral de non-infériorité = 0,011)
TIMELESS (2024), NEJM 	458 patients	AIC 4,5h-24h TNK vs placebo Occlusion ACM ou ACI 77,3 % TM mRS à J90	Non significatif, OR 1.13 (95 % confidence interval [CI], 0.82 to 1.57; P=0.45)
TRACE 3 (2024) NEJM 	516 patients	AIC 4,5h-24h TNK vs standard, pas de TM Occlusion ACM ou ACI mRS à J90	TNK 33.0% vs. 24.2%; relative rate, 1.37; 95% confidence interval, 1.04 to 1.81; P=0.03
TEMPO 2 (2024), Lancet 	886 patients	AIC < 12h NIHSS 0-5 et occlusion intracrânienne TNK vs standard mRS à 90j	Arrêt pour futilité 75 % bras contrôle vs 72 % TNK (risk ratio [RR] 0.96, 95 % CI 0.88-1.04, p=0.29) Mortalité : 1 % bras contrôle vs 5 % TNK (adjusted hazard ratio 3.8; 95% CI 1.4-10.2, p=0.0085)
TWIST (2024), Lancet 	578 patients	AIC du réveil TNK vs pas TIV, dans les 4,5h après le réveil TDM sans injection NIHSS ≥ 3 mRS à 90j	Non significatif OR 1.18, 95 % CI 0.88-1.58; p=0.27 Taux similaires d'hémorragies



Que disent les recommandations à propos de la Tenectéplase ? (ESOC 2023)

- Pour AVC ischémiques de moins de 4,5 h du début des symptômes : l'utilisation de la Tenectéplase 0,25 mg/kg est aussi sûre et efficace que l'altéplase.
- Pour les AVC ischémiques de moins de 4,5h du début des symptômes avec une occlusion d'un gros vaisseau : préférer Tenectéplase 0,25 mg/kg plutôt que l'altéplase, et ne pas retarder la thrombectomie mécanique.

Remarque avis d'experts : Dans un centre mother ship, si < 4,5h et obstruction des gros vaisseaux : réaliser la TIV avec Tenectéplase 0,25 ou 0,4 mg/kg. Si drip and ship (pas de centre de thrombectomie), réaliser TIV avec Tenectéplase 0,25 mg/kg avant le transfert rapide vers le centre de TM.

To be continued...

Rendez-vous au congrès de la **SFNV**
du **19 au 21 novembre 2025**, à Dijon !



Références

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333, 1581–1587 (1995).
2. Hacke, W. *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359, 1317–1329 (2008).
3. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296121/>.
4. Nagakane, Y. *et al.* EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke* 42, 59–64 (2011).
5. Emberson, J. *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 384, 1929–1935 (2014).
6. Thomalla, G. *et al.* MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 379, 611–622 (2018).
7. Ma, H. *et al.* Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 380, 1795–1803 (2019).
8. Campbell, B. C. V. *et al.* Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 394, 139–147 (2019).
9. Nordt, T. K. & Bode, C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart* 89, 1358–1362 (2003).