Thrombolyse de l'attaque cérébrale ischémique: recommandations actualisées[1]

Patrik Michel, Marcel Arnold, Hans-Jörg Hungerbühler, Stefan Engelter, Dimitrios Georgiadis, Felix Müller, Lutz Bönig, Claudio Städler, Marc Reichhart, Ernst-Wilhelm Radü, Alain Barth, Ralf Baumgartner, Philippe Lyrer, Heinrich P. Mattle, Roman Sztajzel, Barbara Tettenborn, Julien Bogousslavsky

Groupe à thème «Thérapie aiguë de l'attaque cérébrale» du Groupe Suisse de Travail pour les Maladies Cérébrovasculaires (GSC/ZAS)

Introduction

Depuis la publication des premières recommandations pour le traitement aigu de l'AVC ischémique avec rt-PA en 1998 [1]:

- l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) a donné l'autorisation en 2002 pour la thrombolyse intraveineuse avec le rt-PA (Actilyse®) durant les 3 premières heures après le début des symptômes [2];
- l'efficacité de la thrombolyse intra-artérielle avec la Pro-Urokinase a été attestée par une étude randomisée et contrôlée [3]. La Pro-Urokinase est un précurseur de l'urokinase (Urokinase HS medac®), qui est un médicament autorisé sur le marché suisse pour la revascularisation artérielle [2];
- des expériences supplémentaires ont eu lieu pour les deux types de thrombolyse, soit intraveineuse soit intra-artérielle [4–6];
- de plus, des techniques mécaniques de revascularisation ont été développées, qui sont applicables directement ou en combinaison avec un traitement thrombolytique [7, 8].

Des études randomisées et contrôlées ont démontré que les traitements aigus par thrombolyse et aspirine, ainsi que l'admission du patient dans une unité cérébrovasculaire spécialisée («stroke unit»), améliorent le pronostic de l'AVC. Parmi ces traitements, la thrombolyse est le moyen thérapeutique le plus efficace afin d'éviter un handicap durable. Les recommandations présentes concernant la thrombolyse sont basées conjointement sur des études randomisées et contrôlées ainsi que sur des recommandations de consensus élaborées par des comités d'experts européens et américains en matière d'AVC [3, 9–13].

But de ces recommandations

Les auteurs ont pour but de mettre à jour les recommandations suisses basées sur les connaissances scientifiques actuelles pour l'utilisation de la thrombolyse dans l'attaque cérébrale. Ainsi, cette thérapie doit s'offrir à un nombre aussi large que possible de patients victimes d'une attaque cérébrale, afin de diminuer le risque et les conséquences d'un handicap à long terme.

Méthodologie

Le groupe à thème «Thérapie aiguë de l'attaque cérébrale» du Groupe Suisse de Travail pour les Maladies Cérébrovasculaires (GSC/ZAS), composé de membres des hôpitaux suisses disposant d'unités cérébrovasculaires (UCV) spécialisées, a élaboré les présentes recommandations. Dans le cadre de ses délibérations, le groupe a consulté des études publiées (méta-analyse, études randomisées et contrôlées, séries), ainsi que des recommandations établies dans d'autres pays.
Un test clinique n'a pas été effectué avant l'approbation définitive, car les recommandations actuelles sont appliquées dans une forme similaire depuis plusieurs années dans les UCV en Suisse (tab. 1).

Effet de la thérapie et complications

Selon les statistiques, ce sont 15 patients sur 100 traités par thrombolyse intraveineuse qui échappent à un handicap important, respectivement à une dépendance de longue durée (number needed to treat (NNT) = 7 patients après 3 mois) [9]. Ce taux inclut déjà le risque d'une hémorragie cérébrale symptomatique, qui est en moyenne de 6% (ε1 [9, 10]). Le taux de mortalité en cas d'AVC n'est pas influencé par la thrombolyse (ε1 [6]). Des angio-œdèmes oro-lingaux apparaissent avec une fréquence de 1–5% suite à la thrombolyse intraveineuse par rt-PA, lesquels peuvent nécessiter des soins intensifs immédiats et semblent être plus fréquents chez les patients sous traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion [15].

1 Ces recommandations ont été approuvées par la Société Suisse de Neurologie, la Société Suisse de Neuroradiologie, la Société Suisse de Neurochirurgie ainsi que par les Médecins-chefs des Services et Cliniques neurologiques en Suisse.

Tableau 1. Degré de l'évidence [14].

Degré I (ε1): L'évidence est basée sur des études randomisées et contrôlées (ou méta-analyse), menées sur une échelle suffisamment large, si bien que le niveau d'évidence est tellement probant que le risque qu'elles pourraient contenir des résultats faussement positifs ou négatifs est minime.
Degré II (ε2): L'évidence est basée sur des études randomisées et contrôlées, sans pour autant leur attribuer le degré I, elle peut démontrer des tendances positives qui, toutefois, sont insignifiantes du point de vue statistique, ou alors n'indique pas de tendance du tout. Le risque de contenir des résultats faussement négatifs apparaît.
Degré III (ε3): L'évidence est basée sur des études contrôlées non randomisées d'étude de cohorte, ou de séries de patients.
Degré IV (ε4): L'évidence est basée sur l'opinion d'experts ou de commissions d'experts reconnus tels que publiés lors de conférences en la matière ou mentionnés dans des recommandations.
Degré V (ε5): L'évidence est basée sur l'opinion des personnes ayant rédigé ou actualisé les recommandations présentes, sur leur expérience, leur connaissance de la littérature correspondante ainsi que sur la discussion avec leurs collègues spécialisés dans ce domaine.
Les degrés d'évidence des résultats d'étude sont désignés par ε1, ε2, ε3, ε4 et ε5. Lors d'une absence d'une évidence probante, les membres du groupe de travail ont trouvé un consensus correspondant au degré V (ε5). Celui-ci n'a pas été mentionné en particulier.

Recommandations générales

En raison de la fenêtre thérapeutique restreinte de la thrombolyse et de ses risques de complications inhérents, nécessitant la possibilité d'interventions rapides, la thrombolyse devrait n'être entreprise que dans les UCV en Suisse [16]. En dehors de ce cadre, les thrombolyses ne devraient être effectuées qu'en collaboration étroite avec une équipe médicale gérant une UCV spécialisée et, si possible, dans le cadre d'un protocole scientifique. Des protocoles de traitement et de transfert standardisés doivent accompagner un traitement thrombolytique potentiel. Le respect de ces règles fait partie intégrante du traitement thrombolytique et de son potentiel de développement futur (accessibilité, fenêtre thérapeutique élargie).

Sur la base d'études randomisées, il apparaît que la thrombolyse est efficace dans les 3 premières heures suivant le début des symptômes (ε1) [9, 10]); selon des analyses post-hoc, son efficacité peut aller jusqu'à 4,5 heures (ε2, [16]). L'efficacité de la thrombolyse diminue rapidement si le laps de temps entre le début des symptômes et la thérapie augmente (ε1) [16]. C'est pourquoi il s'agit d'une extrême urgence déjà pendant les 3 premières heures. Des études prospectives supplémentaires (ECASS-3, IST-3, DIAS-2) clarifieront si la thrombolyse peut être utile dans certaines situations même au-delà des 3 premières heures.

En cas d'occlusion d'un tronc principal (M1) ou secondaires (M2) de l'artère cérébrale moyenne (ACM), une thrombolyse intra-artérielle sélective est efficace jusqu'à 6 heures suivant l'attaque cérébrale (ε2 [3]) et, dans certains cas, même au-delà, ainsi que quand il s'agit d'occlusions du tronc basilaire (ε3 [17]). Le choix possible entre la thrombolyse intraveineuse ou intra-artérielle dans les premières 3 heures dépend de l'analyse clinique, des méthodes d'application disponibles ainsi que de la nature de l'occlusion artérielle qui guidera le choix de la méthode de recanalisation idoine.

La valeur thérapeutique de formes alternatives de la thrombolyse et de thérapies aiguës est actuellement examinée, comme l'administration de nouveaux agents thrombolytiques (Desmoteplase, Tenecteplase), la thrombolyse assistée par l'ultrasonographie ou basée sur la mesure radiologique de la pénombre ischémique (CT-perfusion, mismatch DWI/PWI à l'IRM), l'administration intraveineuse d'un médicament bloquant la fonction plaquettaire ou d'un neuroprotecteur ainsi que le traitement par hypothermie contrôlée.

Tableau 2. Critères pour l'indication d'une thrombolyse intraveineuse ou intra-artérielle.

Diagnostic clinique d'un AVC ischémique
Déficit handicapant au moment de l'examen
Intervalle entre le début des symptômes et le début de la thérapie 0–3 heures pour la thrombolyse intraveineuse et 0–6 heures pour la thrombolyse intra-artérielle (et plus en cas d'occlusions de l'artère basilaire)
Age >18 ans (voir texte)
Exclusion d'une hémorragie intracrânienne par le CT-scan ou l'imagerie IRM

Recommandations spécifiques

Les critères d'indication ou de contre-indication se trouvent dans les tableaux 2–4. Quand il s'agit de contre-indications relatives, il faut procéder individuellement à une évaluation d'utilité ou de risque.

Le début des symptômes est défini par le moment précis où le patient fut objectivé sans symptômes d'attaque cérébrale pour la dernière fois. Le National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) permet une quantification clinique du déficit neurologique à la suite d'une attaque. Son application requiert une formation, de l'entraînement et de l'expérience.

Le groupe à thème a renoncé à indiquer une valeur limite inférieure sur l'échelle NIHSS dans ses critères d'indication, du fait que des études randomisées post-hoc ont démontré que même des patients ayant subi une attaque cérébrale de caractère léger (score NIHSS bas) peuvent profiter du traitement (ε2 [9, 18]). Au moment de l'examen, le patient doit seulement pouvoir indiquer un déficit le handicapant et en tenant compte que le patient peut ressentir une diminution considérable dans ses activités journalières par des symptômes non moteurs isolés, comme p.ex. une aphasie isolée ou une hémianopsie isolée. En outre, le risque d'hémorragie est moindre lorsqu'il s'agit d'un volume ischémique cérébral relativement de petite taille. La nouveauté est également qu'il n'existe dorénavant pas non

Tableau 3. Contre-indications.

Contre-indications pour une thrombolyse intraveineuse ou intra-artérielle
Début des symptômes non déterminable
Régression rapide et spontanée des symptômes de sorte que le patient est sans handicap lors du début du traitement
AVC ischémique ou traumatisme crânien pendant les derniers 3 mois
Hémorragie intracrânienne par le passé
Symptômes ou signes d'une hémorragie sous-arachnoïdienne
Comorbidité sévère
Tension artérielle >185/110 mm Hg au début de la thérapie malgré des traitements médicamenteux
Glycémie <2,7 ou >22,2 mmol/L[1]
Thrombocytopénie <100 000/mm^3
INR >1,5 ou aPTT supérieur à la valeur normale
Endocardite bactérienne (considérer de cas en cas une thrombolyse intra-artérielle sélective ou une recanalisation mécanique)
Crise épileptique accompagnant l'installation de l'AVC[1]
Grossesse[1]
Tumeur intracrânienne[1]
CT ou IRM: signes d'une ischémie cérébrale irréversible et étendue[1]
CT ou IRM: suspicion d'un anévrysme artériel ou d'une malformation artério-veineuse[1]
Contre-indications uniquement pour une thrombolyse intraveineuse
Forte suspicion d'un anévrysme de l'aorte ou d'une péricardite
Hémorragie digestive haute/basse ou urinaire dans les derniers 21 jours
Intervention chirurgicale majeure dans les derniers 14 jours
Ponction lombaire dans les derniers 7 jours
Réanimation cardio-pulmonaire traumatique ou >10 min dans les derniers 21 jours[1]
Ponction artérielle ou cathétérisation artérielle dans un site incompressible dans les derniers 7 jours (Cave: poser un Femostop® avec compression >TAH systolique)[1]

[1] Contre-indication relative

Tableau 4. Aucune contre-indication pour une thrombolyse.

Anamnèse d'AIT
Symptômes d'AVC vertébro-basilaire (thrombose artère basilaire)
Prise d'agents antiagrégants plaquettaires (Aspirine® et/ou Plavix® et/ou Asasantine®)
Anticoagulants oraux (Sintrom®, Marcoumar®) avec INR ≤1,5

plus de valeur limite supérieure sur l'échelle NIHSS (ε2 [9, 18]), puisque l'on peut être en présence de valeurs NIHSS très élevées dans le cas de l'ischémie aiguë du tronc cérébral (occlusion basilaire), sans pour autant être confrontés à des ischémies cérébrales irréversibles ou avec gros volume d'ischémie.

En ce qui concerne les patients de plus de 80 ans, les études randomisées sur la thrombolyse donnent peu de résultats. L'étude NINDS [18] et des séries – également de la Suisse [19, 20] – montrent que la mortalité des personnes ayant plus de 80 ans, thrombolysées ou non, est plus élevée. L'efficacité de la thrombolyse et la chance d'une suite favorable ne sont toutefois pas moindres pour les survivants de cette catégorie d'âge que pour les personnes plus jeunes. C'est pour cela que les comorbidités pour les personnes au-dessus de 80 ans sont à prendre en considération, afin de déterminer si une thrombolyse intraveineuse est indiquée. Ceci s'applique également pour la thrombolyse intra-artérielle pour les patients au dessus de 75–80 ans, surtout parce que la réalisation technique de cette dernière devient plus difficile avec l'augmentation de l'âge.

Il n'y a pas de données randomisées et contrôlées pour les enfants et adolescents jusqu'à 18 ans. Les décisions sont à prendre individuellement et en collaboration avec des neuropédiatres, spécialistes de l'AVC et les parents. La grossesse fait partie d'une contre-indication [21], c'est-à-dire que l'effet thérapeutique possible auprès de la mère doit être pesé par rapport au risque de lésion du fœtus.

Jusqu'à présent, des marqueurs radiologiques de l'ischémie potentiellement réversible ou irréversible n'ont pas pu être identifiés comme prédicteurs, sans équivoque, pour ou contre l'efficacité de la thrombolyse (ε3 [22, 23]).Toutefois, ces marqueurs peuvent servir pour des décisions thérapeutiques individuelles. Une contre-indication relative est mentionnée en présence radiologique d'une ischémie irréversible de grand volume, car l'effet thérapeutique est probablement diminué dans cette situation [23, 24].

Les autres critères figurant sur les tableaux 2–4 correspondent, dans une large mesure, aux critères d'acceptation ou d'exclusion basés sur des études contrôlées (ε1 [3, 9–11]), à l'expérience de séries de cas (ε3 [5, 8, 25]) et à d'autres recommandations publiées (ε4 [12, 13]).

Il n'est pas nécessaire d'avoir un consentement par écrit avant la pratique d'une thrombolyse; toutefois des personnes proches ou de la famille sont à informer, lors d'un entretien, de l'utilité ainsi que des risques d'un tel traitement, à condition de ne pas perdre trop de temps précieux. Cette information est particulièrement importante quand le patient n'est pas en mesure d'évaluer les conséquences de la thrombolyse.

Dissémination et application des recommandations

Outre cette publication, ces recommandations seront également diffusées par le GCS et des organisations affiliées. Elles doivent servir d'appui dans des cours de formation, de formation continue et de perfectionnement professionnel. Il n'est pas prévu d'élaborer un document destiné à l'information du patient sur ce thème. Le GCS actualisera ces recommandations, si besoin.

Conflict of interest

La plupart des auteurs ont participé ou participent aux études sur la thrombolyse (ECASS-1, ECASS-2, actuellement ECASS-3), sponsorisées par Boehringer Ingelheim.

Les auteurs de ces recommandations
Patrik Michel, CHUV, Lausanne
Marcel Arnold, Hôpital de l'Ile, Berne
Hans-Jörg Hungerbühler, Hôpital Cantonal, Aarau
Stefan Engelter, Hôpital Universitaire, Bâle
Dimitrios Georgiadis, Hôpital Universitaire, Zurich
Felix Müller, Hôpital Cantonal, Münsterlingen
Lutz Bönig, Hôpital Cantonal, St-Gall
Claudio Städler, Ospedale Civico di Lugano
Marc Reichhart, CHUV, Lausanne
Alain Barth, Hôpital de l'Ile, Berne
Ralf Baumgartner, Hôpital Universitaire, Zurich
Ernst-Wilhelm Radü, Hôpital Universitaire, Bâle
Philippe Lyrer, Hôpital Universitaire, Bâle
Heinrich P. Mattle, Hôpital de l'Ile, Berne
Roman Sztajzel, Hôpitaux Universitaires de Genève
Barbara Tettenbor, Hôpital Cantonal St-Gall
Julien Bogousslavsky, CHUV, Lausanne

Références

1 Bogousslavsky J, Buettner UW, Hess K, Le Floch-Rohr J, Lyrer P, Mattle H. Die Akutbehandlung des Schlaganfalls mittels intravenöser Thrombolyse mit rt-PA. Schweiz Ärztezeitung 1998;79:111–5.
2 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Basel: Documed AG, Basel; 2006.
3 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study. A randomised controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999;282:2003–11.
4 Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice. A meta-analysis of safety data. Stroke 2003;34:2847–50.
5 Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. Stroke 2002;33:1828–33.
6 Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2005;3.
7 Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. Stroke 2005;36:1432–8.
8 Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke. Preliminary results. Radiology 2005;237:1029–37.
9 NINDS study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. NEJM 1995; 333:1581–7.
10 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245–51.
11 Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999;282:2019–26.
12 Adams HP Jr, Adams R, DZG, Goldstein LB. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. 2005 Guidelines Update. Stroke 2005;36:916–23.
13 Toni D, Chamorro A, Kaste M, Lees K, Wahlgren NG, Hacke W. Acute treatment of ischaemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). Cerebrovasc Dis 2004;17(Suppl 2):30–46.
14 Eicher E. Guideline für Guidelines der FMH. Schweiz Ärztezeitung 1999;80:831–3.
15 Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. Neurology 2003;60:1525–7.
16 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363: 768–74.
17 Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:857–62.
18 NINDS study group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. Stroke 1997;28:2119–25.
19 Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? – The Calgary experience. Age Ageing 2004;33:143–9.
20 Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. Neurology 2005;65:1795–8.
21 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004;44:671–719.
22 Hjort N, Butcher K, Davis SM, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. Stroke 2005;36:388–97.
23 Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke 2005;36:2110–5.
24 Hill MD, Rowley HA, Adler F, et al. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. Stroke 2003;34:1925–31.
25 Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:857–62.

Correspondance:
Dr Patrik Michel
Service de Neurologie
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue de Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
patrik.michel@chuv.ch