

Neurologie: La thrombolyse intraveineuse est efficace jusqu'à 4,5 heures après un ictus cérébral

Heinrich P. Mattle^a, Jan Gralla^b, Marcel Arnold^a, Gerhard Schroth^b

^a Universitätsklinik für Neurologie, ^b Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Inselspital Bern

Les résultats de l'étude ECASS III furent présentés le 25 septembre 2008 à Vienne à l'occasion du «World Stroke Congress», et simultanément publiés dans le *New England Journal of Medicine* [1]. ECASS III représente un point fort de la neurologie, et ses résultats méritent d'être considérés comme l'avancée thérapeutique la plus importante de l'année 2008. ECASS III élargit la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse intraveineuse qui passe ainsi de 3 à 4,5 heures lors d'un infarctus cérébral ischémique aigu.

Il y a 13 ans paraissait l'étude NINDS qui fut la première à révolutionner le traitement de l'infarctus cérébral ischémique aigu: elle montrait que, si l'on administrait un activateur du plasminogène (rt-PA IV; Actilyse®) par voie intraveineuse moins de trois heures après l'apparition des symptômes de l'ictus cérébral, le sort du patient était nettement amélioré [2]. Ainsi, grâce au rt-PA IV, épargner un handicap important à un patient sur sept devenait possible. Par contre, les études incluant des patients avec un délai supérieur à 3 heures se sont révélées négatives. Une méta-analyse de ces études avait toutefois relevé que le rt-PA IV pouvait probablement exercer un effet significatif dans un délai allant jusqu'à 4,5 heures [3]. ECASS III a maintenant confirmé cette hypothèse et démontre à la fois l'efficacité et la sécurité du rt-PA IV dans la fenêtre allant de 3 à 4,5 heures.

ECASS III comprenait 821 patients, dont 418 furent randomisés au rt-PA IV et 403 au placebo. Le degré de sévérité moyen de l'ictus était de 10,7 dans le groupe traité au rt-PA IV et de 11,6 dans le groupe placebo, donc moins élevé que dans les études plus anciennes sur le rt-PA IV. Le temps moyen écoulé entre l'apparition des symptômes de l'ictus et le traitement a été de 3 heures et 59 minutes. Une évolution favorable a été plus fréquente chez les patients traités au rt-PA IV que chez ceux du groupe placebo (52,4% versus 45,2%). Le traitement a permis à un patient sur treize d'en réchapper sans handicap (number needed to treat = 13). Cette différence inclut l'augmentation du nombre des hémorragies symptomatiques, allant de 0,2% à 2,4%. La mortalité resta inchangée.

Que signifie cet élargissement de la fenêtre temporelle du traitement aigu de l'infarctus cérébral? Avoir quatre heures et demie devant soi ne signifie pas qu'il faille attendre quatre heures et demie jusqu'au traitement. Chaque minute compte. En l'absence de traitement, la victime d'un ictus cé-

rébral perd 1,9 millions de neurones par minute [4]. Chaque minute écoulée voit diminuer ses chances de survivre sans handicap. Si le traitement débute 1,5 heures après le début des symptômes, ces chances s'élèvent d'un facteur 2,8 par rapport à l'absence de traitement, s'il débute après 3 heures, ce facteur n'est plus que de 1,5, et après 4,5 heures, le facteur baisse à 1,4.

L'ensemble du «Stroke Congress» de Vienne a paru tourner autour de ECASS III. Les spécialistes de l'ictus cérébral se sont montrés ravis, et les auteurs de l'étude ont mérité les félicitations reçues. Cependant ECASS III ne signifie pas que l'on puisse se reposer sur ses lauriers. Les résultats des études NINDS et ECASS III méritent le respect, mais ce n'est pas encore la panacée. Trois études randomisées moins étendues concernant la thrombolyse intra-artérielle montrent que les patients dépassant 10 points sur l'échelle NIHSS profitent d'un traitement endovasculaire. Dans l'étude PROACT II, ce sont 40% des patients au lieu de 25% qui connurent une issue favorable après un traitement endovasculaire, et cela malgré le fait que le traitement n'avait commencé qu'après 5,3 heures en moyenne, et que les patients étaient plus sévèrement atteints – score NIHSS moyen de 17 – que dans les études NINDS et ECASS III [5].

Le sort du patient ne dépend pas seulement de la sévérité initiale de l'ictus, ni du temps écoulé jusqu'au traitement: il est essentiellement déterminé par la possibilité ou non de rétablir la lumière du vaisseau sanguin obstrué. En effet, si l'on réussit à recanaliser l'artère obstruée, les chances d'une évolution favorable sont multipliées par un facteur important. Il existe des études randomisées et des séries ouvertes qui montrent qu'il est possible d'atteindre des taux de recanalisation plus élevés avec un traitement endovasculaire qu'avec le rt-PA IV. Ces thérapies endovasculaires ne comprennent aujourd'hui plus seulement des mesures pharmacologiques, mais encore des moyens mécaniques permettant d'éliminer les thrombus et les obstructions, tels que les systèmes de succion, les retrievers, les lasso ou les stents. On peut également avoir recours aux méthodes de pontage. Dans ces cas, on administre généralement les deux tiers de la dose standard de rt-PA IV par voie intraveineuse. Au cas où cette intervention ne permet pas de recanaliser l'artère obstruée, il faut tenter de la désobstruer par voie endovasculaire.

Des comparaisons directes entre les thérapies intraveineuses et endovasculaires font encore

défaut. La comparaison non randomisée de deux cohortes de patients ayant une artère cérébrale moyenne hyperdense au CT – ce qui indique une occlusion de l'artère cérébrale moyenne – a montré, après un traitement endovasculaire, 30% de résultats meilleurs qu'avec le rt-PA IV [6]. Dans quel cas faut-il administrer un traitement intra-veineux et quand vaut-il mieux intervenir par voie endovasculaire? La question reste ouverte. A Berne, nous traitons par voie endovasculaire

tous les patients atteints d'une occlusion centrale, c'est-à-dire les occlusions bicarotidiennes, celles de l'artère cérébrale moyenne et de ses rameaux principaux ainsi que les thromboses de l'artère basilaire; par contre, nous administrons du rt-PA IV lors d'occlusions périphériques comme par exemple dans les occlusions distales des rameaux principaux de l'artère moyenne. Trouver le traitement optimal pour chaque patient doit être le but des études à venir.

Références

- 1 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
- 2 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
- 3 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363(9411):768-74.
- 4 Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke.* 2006;37:263-6.
- 5 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA.* 1999;282:2003-11.
- 6 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke.* 2008;39:379-83.

Correspondance:

Prof. Heinrich P. Mattle
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital
CH-3010 Bern
heinrich.mattle@insel.ch