COPACAMU 2019

18^{ES} JOURNÉES MÉDICALES
16^{ES} JOURNÉES INFIRMIÈRES
DU COLLÈGE PACA
DE MÉDECINE
D'URGENCE

Symposium **Medtronic**
Further, Together

Nouveautés sur l'AVC ischémique

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

Laurent SUISSA, MD, PhD

Unité Neurovasculaire – Soins Intensifs
Hôpital Pasteur² – CHU de Nice

Laboratoire TIRO-MATOs – UMR R 4320 (CEA – UNS)
Faculté de Médecine de Nice

+ DE 140 000 VICTIMES D'AVC / an en France
DONT 32 000 AIT*

L'AVC est
**UNE DES PRINCIPALES CAUSES
DE MORTALITÉ**
en France et dans le monde

1 PERSONNE SUR 6
AURA UN AVC
dans sa vie

1/3 DES PATIENTS
gardent un
HANDICAP

*AIT : Accident Ischémique transitoire (alerte AVC)
**Migraines avec troubles visuels, sensitifs, aphasiques

■ Etude NINDS (1995):

- Efficacité du rt-PA dans les 3^{èmes} heures: réduction du nombre de patients dépendants à 3 mois.
- Tolérance du rt-PA: pas d'augmentation significative des décès.

- rt-PA 0.9 mg/kg IV (≤ 90 mg)
- AIC carotidien ou vertébro-basilaire < 3 heures
- 624 patients

Echelle de Rankin (mRS):

- 0-2: patient indépendant
- 3-5: patient dépendant
- 6: patient décédé

L'étude ECASS III (3-4,5H):

- 821 patients
- rt-PA IV (0,9 mg/kg) entre 3h et 4h30 (n=418) ou placebo (n=403)
- Rankin 0-1 à 90 jours

$\Delta + 7.2\%$

$\Delta = 7.2\%$ (52.4% vs 45.2%)
RR=1.16 (1.01 - 1.34)

Pooled Analysis NINDS tPA, ATLANTIS, ECASS-I, ECASS-II

Stroke : Time lost is brain lost

Indications:

Déficit neurologique brutal et focal révélant un infarctus cérébral,

Heure de début des signes <4H30,

Possibilité d'injecter le rt-PA dans les 4H30,

Imagerie validée (IRM ou TDM).

❑ Traitement le plus efficace

≈ 40-50% d'autonomie à 3 mois

❑ Fenêtre thérapeutique

✓ Mais traiter le plus tôt possible

AMM < 4H30

❑ Le traitement reste insatisfaisant:

✓ Applicable à une minorité de patients

≈ 10% des AVCI

✓ Hémorragie symptomatique

≈ 2-5%

✓ Taux de recanalisation faible

30% pour les gros troncs

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

www.mrclean-trial.org

**A Multicenter Randomized CLinical trial
of Endovascular treatment for Acute
ischemic stroke in the Netherlands**

- AVC ischémiques (n=500)
- AngioTDM TSAO, IRM/ARM
- Occlusion proximale (CI et/ou ACM M1-M2)
- rt-PA IV

n=267

n=233

J90: Score de Rankin modifié (mRS)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL

Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke — Still Unproven

Marc I. Chimowitz, M.B., Ch.B.

Overall

Endovascular therapy

Intravenous t-PA alone

p>.05

42.7%

40.2%

Rankin Distribution

	rt-PA seul	rt-PA + thrombectomie
n	69/222	147/434
CI	35%	84% + 49%
M1	68%	86% + 18%
M2	77%	88% + 11%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke

Chelsea S. Kidwell, M.D., Reza Jahan, M.D., Jeffrey Gornbein, Dr.P.H.,

Avec pénombre

Sans pénombre

Table 1. Baseline Characteristics of the 500 Patients.*

Characteristic	Intervention (N=233)	Control (N=267)
Age — yr		
Median	65.8	65.7
Interquartile range	54.5–76.0	55.5–76.4
Male sex — no. (%)	135 (57.9)	157 (58.8)
NIHSS score†		
Median (interquartile range)	17 (14–21)	18 (14–22)
Range	3–30	4–38
Location of stroke in left hemisphere — no. (%)	116 (49.8)	153 (57.3)
History of ischemic stroke — no. (%)	29 (12.4)	25 (9.4)
Atrial fibrillation — no. (%)	66 (28.3)	69 (25.8)
Diabetes mellitus — no. (%)	34 (14.6)	34 (12.7)
Prestroke modified Rankin scale score — no. (%)‡		
0	190 (81.5)	214 (80.1)
1	21 (9.0)	29 (10.9)
2	12 (5.2)	13 (4.9)
>2	10 (4.3)	11 (4.1)
Systolic blood pressure — mm Hg§	146±26.0	145±24.4
Treatment with IV alteplase — no. (%)	203 (87.1)	242 (90.6)
Time from stroke onset to start of IV alteplase — min		
Median	85	87
Interquartile range	67–110	65–116
ASPECTS — median (interquartile range)¶	9 (7–10)	9 (8–10)
Intracranial arterial occlusion — no./total no. (%)		
Intracranial ICA	1/233 (0.4)	3/266 (1.1)
ICA with involvement of the M1 middle cerebral artery segment	59/233 (25.3)	75/266 (28.2)
M1 middle cerebral artery segment	154/233 (66.1)	165/266 (62.0)
M2 middle cerebral artery segment	18/233 (7.7)	21/266 (7.9)
A1 or A2 anterior cerebral artery segment	1/233 (0.4)	2/266 (0.8)
Extracranial ICA occlusion — no./total no. (%) **	75/233 (32.2)	70/266 (26.3)
Time from stroke onset to randomization — min††		
Median	204	196
Interquartile range	152–251	149–266
Time from stroke onset to groin puncture — min		
Median	260	NA
Interquartile range	210–313

La TM est recommandée en complément de la thrombolyse systémique chez les patients présentant une occlusion proximale des artères de la circulation antérieure (**Grade A**).

Occlusion de l'ACM M1-M2

Occlusion carotido-sylvienne

- L'occlusion artérielle doit être confirmée par une imagerie vasculaire (ARM 3D TOF ou gado; angioTDM TSAO) avant d'envisager la TM (**Grade A**).

La TM pourra être contre-indiquée en cas de lésions ischémiques massives en DWI (**Grade B**):

- ASPECT DWI < 6
- > 2/3 ACM

Règle des trois 6 (Recommandations):

- NIHSS ≥ 6
- ASPECT ≥ 6
- Délai de reperfusion < 6 heures

Evaluation de la pénombre ischémique

Off label:

- NIHSS < 6 ?
- ASPECT < 6 ? *In Extremis study (PHRC)*
- Délai de reperfusion > 6 heures
- Site d'occlusion:
 - M2?
 - Tronc basilaire?
 - Occlusion en tandem?
 - CI isolée

Research Article

Clinical Benefits of Bridging Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Real Life Study from the French Riviera

Perot Charline^{1#}, Romero Gwendoline^{2#}, Gazzola Sébastien³, Laksiri Nadia¹, Rey Caroline¹, Doche Emilie¹, Mahagne Marie-Hélène², Pelletier Jean¹, Faivre Anthony³, Robinet-Borgomano Emmanuelle¹ and Suissa Laurent^{2*}

¹Stroke Unit, University Hospital of Marseille, France

²Stroke Unit, University Hospital of Nice, France

³Stroke Unit, Teaching Military Hospital of Toulon, Saint Anne Hospital, France

Temps d'accès aux Unités NeuroVasculaires (UNV) actuelles et prévues et aux Urgences avec plateau d'imagerie

UNV avec NRI

➔ Aucun prédicteur pré-hospitalier de l'occlusion proximale validé

▪ENDPOINTS:

Option A Vs Option B ?

Vs

C

▪SECONDARY ENDPOINTS:

- Safety / efficacy: according to distance, time from onset
- Safety /efficacy in ischemic / hemorrhagic strokes

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke

Mark Parsons, M.D., Neil Spratt, M.D., Andrew Bivard, B.Sc., Bruce Campbell, M.D., Kong Chung, M.D., Ferdinand Miteff, M.D., Bill O'Brien, M.D., Christopher Bladin, M.D., Patrick McElduff, Ph.D., Chris Allen, M.D., Grant Bateman, M.D., Geoffrey Donnan, M.D., Stephen Davis, M.D., and Christopher Levi, M.D.

Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial

Nicola Logallo, Vojtech Novotny, Jörg Assmus, Christopher E Kvistad, Lars Alteheld, Ole Morten Rønning, Bente Thommessen, Karl-Friedrich Amthor, Hege Ihle-Hansen, Martin Kurz, Håkon Tobro, Kamaljit Kaur, Magdalena Stankiewicz, Maria Carlsson, Åse Morsund, Titto Idicula, Anne Hege Aamodt, Christian Lund, Halvor Næss, Ulrike Waje-Andreassen, Lars Thomassen

Interpretation Tenecteplase was not superior to alteplase and showed a similar safety profile. Most patients enrolled in this study had mild stroke. Further trials are needed to establish the safety and efficacy in patients with severe stroke and whether tenecteplase is non-inferior to alteplase.

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2018

ORIGINAL ARTICLE

MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

FLAIR

 (fluid attenuation inversion recovery)

Temps

3h

6h

12h

Patients:

- 18 et 80 ans autonomes
- AVCi du réveil ou heure de début inconnue
- Vus bien pour la dernière fois > 4,5 heures
- **IRM: DWI +, FLAIR –**

Randomisation:

- Placebo (n=249)
- Alteplase (n=254)

Table 2. Primary and Secondary Efficacy Outcomes (Intention-to-Treat Population).*

Outcome	Alteplase Group (N = 254)	Placebo Group (N = 249)	Effect Variable	Adjusted Value (95% CI)†	P Value
Primary efficacy end point					
Favorable outcome at 90 days — no./total no. (%)‡	131/246 (53.3)	102/244 (41.8)	Odds ratio	1.61 (1.09 to 2.36)	0.02

Table 3. Safety Outcomes.

Outcome	Alteplase Group (N = 251)	Placebo Group (N = 244)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)*	P Value
	no. (%)			
Primary†				
Death or dependency at 90 days	33 (13.5)	44 (18.3)	0.68 (0.39–1.18)	0.17
Death at 90 days	10 (4.1)	3 (1.2)	3.38 (0.92–12.52)	0.07
Secondary				
Symptomatic intracranial hemorrhage				
As defined in SITS-MOST‡	5 (2.0)	1 (0.4)	4.95 (0.57–42.87)	0.15
As defined in ECASS II§	7 (2.8)	3 (1.2)	2.40 (0.60–9.53)	0.21
As defined in ECASS III¶	6 (2.4)	1 (0.4)	6.04 (0.72–50.87)	0.10
As defined in NINDS	20 (8.0)	12 (4.9)	1.78 (0.84–3.71)	0.13

Patients:

- 18 et 80 ans autonomes
- AVCi du réveil ou heure de début inconnue
- Vus bien pour la dernière fois > 4,5 heures
- **IRM: DWI +, FLAIR –**

Randomisation:

- Placebo (n=249)
- Alteplase (n=254)

Améliorer l'efficacité du traitement:

- Voie intra-artérielle, approches combinées,
- Autres fibrinolytiques.

Augmenter le nombre de patients traités:

- Réduire le nombre de contre-indications absolues (âge, épilepsie, HTA, hyperglycémie, grossesse, IC régressif, IC mineur, anticoagulants, AAP,....)
- Elargir la fenêtre thérapeutique.

"Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth"

FAST progressors

SLOW progressors

2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct

R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuya, D.R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.T. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W.G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, and T.G. Jovin, for the DAWN Trial Investigators*

2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging

G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R.A. McTaggart, M.T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S.E. Kasner, S.A. Ansari, S.D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J.J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, R. Bammer, P.W. Lavori, J.P. Broderick, and M.G. Lansberg, for the DEFUSE 3 Investigators*

AVCI associé à une occlusion de la CI intracrânienne et/ou du segment M1 de l'ACM

DAWN Vs. DEFUSE3 Key Inclusion and population Differences		
	DAWN	DEFUSE-3
enrollment NIHSS	>10	>=6
Age	>18	18-90
Infarct Size	Stratified, max 51ml	<70 ml
Imaging Inclusion	Mismatch between severity clinical deficit and infarct volume	Ischemia to penumbra ratio
Time inclusion (hrs post last seen normal)	6-24	6-16

Mismatch entre Sévérité neurologique et Volume de l'AVC:

80 ans ou plus; NIHSS > ou égal à 10; DWI < 21 ml
 < 80 ans; NIHSS > ou égale à 10; DWI < 31 ml
 < 80 ans; NIHSS > 20 ou égal à 20; DWI entre 31 et 51 ml

Mismatch radiologique:

A Intention-to-Treat Population

HAS

Compte tenu des résultats des études contrôlées randomisées (ECR) récentes DAWN (13) et DEFUSE-3 (14), deux extensions d'indication peuvent être proposées :

- ainsi une TM peut être préconisée chez les patients sélectionnés victimes d'AVCi dans les 6 à 16 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui présentent les critères d'éligibilité des études DAWN ou DEFUSE-3 ;
- la TM peut être également préconisée chez les patients sélectionnés atteints d'AVC dans les 6 à 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique, qui présentent une OGTA de la circulation antérieure et qui répondent aux critères d'admissibilité de l'étude DAWN.

Mothership

versus

Drip and Ship

Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center

Ashutosh P. Jadhav, MD, PhD; Shashvat M. Desai, MD; Cynthia L. Kenmuir, MD, PhD;
Marcelo Rocha, MD, PhD; Matthew T. Starr, MD; Bradley J. Molyneaux, MD, PhD;
Bradley A. Gross, MD; Brian T. Jankowitz, MD; Tudor G. Jovin, MD

In summary, our analysis demonstrates that application of the DAWN and DEFUSE-3 enrollment criteria to an AIS population would impact 1.7% to 2.7% of total patients presenting to a comprehensive stroke center. These data have important implications for an anticipated rise in the number of thrombectomy-eligible patients and increased resource needs.

- La TM complète le traitement par rt-PA IV dans les occlusions proximales de la circulation antérieure (*Imagerie vasculaire*)
- Pour les AVCi sans occlusion proximale, le rt-PA IV reste le gold-standard ($\approx 50\%$)
- L'AVCi du réveil doit-être considéré à un traitement curatif sur la base d'une sélection par IRM
- En cas d'occlusion proximale, la TM peut-être envisagée jusqu'à 24 heures en fonction de critères clinique et d'imagerie (IRM)
- L'organisation mothership vs drip and ship doit être discutée avec l'UNV de référence pour plus d'efficacité

TIME IS BRAIN

TIME LOST IS
BRAIN LOST