

# Associer précocement la thrombolyse intraveineuse à la thrombectomie mécanique en cas d'AVC antérieur

## Référence

Kaesmacher J, Cavalcante F, Kappelhof M, et al ; IRIS Collaborators. Time to treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy and functional outcomes in acute ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA 2024;331:764-77. DOI: 10.1001/jama.2024.0589

## Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB  
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

Chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu dans le territoire antérieur et subissant une thrombectomie, le bénéfice potentiel associé à la thrombolyse intraveineuse varie-t-il en fonction du moment du traitement ?

## Contexte

L'intérêt d'une prise en charge très rapide des personnes présentant un accident vasculaire cérébral (AVC) a été établie sur base d'études randomisées, notamment en cas de thrombolyse intraveineuse (TIV) par l'altéplase (activateur tissulaire du plasminogène recombinant) dans les 3 à 4,5 heures après la survenue de l'AVC ischémique, avec un bénéfice plus important si le délai est inférieur à 3 heures (1,2). Minerva a analysé une autre étude (3,4) montrant l'intérêt potentiel d'une TIV par le même médicament réalisée rapidement (dans les 6 heures) dans une population pour la moitié fort âgée (> 80 ans). Un traitement intra-artériel (thrombectomie) permet de recanaliser des grosses artères en occlusion, plus fréquemment et plus rapidement que l'altéplase en IV mais trois études n'ont pas montré de supériorité du traitement endovasculaire par rapport au traitement standard par TIV avec l'altéplase (5,6). La collaboration IRIS (Improving Reperfusion Strategies in Ischemic Stroke), basée à Amsterdam, a réuni, sur base d'une revue systématique de littérature, les données individuelles des études randomisées comparant le bénéfice de l'association d'une thrombolyse par altéplase à la thrombectomie mécanique par rapport à cette seule dernière. Les auteurs des 6 études identifiées ont tous accepté la collaboration. Une première méta-analyse (7) n'a pas pu démontrer la non-infériorité de la thrombectomie seule en utilisant une marge de non-infériorité de 5% pour la différence absolue des taux d'indépendance fonctionnelle à 90 jours ; la supériorité de la TIV plus thrombectomie n'a pas non plus été démontrée. Une nouvelle méta-analyse vient d'être publiée pour déterminer l'impact du délai de l'administration de la TIV par rapport au début des symptômes (8).

## Résumé

### Méthodologie

Méta-analyse des données individuelles inclus dans les études cliniques randomisées sur la question.

### Sources consultées

- PubMed et MEDLINE (rapporté dans le supplément et le premier article).

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion
  - essais cliniques randomisés comparant la TIV plus thrombectomie à la thrombectomie seule chez des participants se présentant directement dans un centre d'AVC capable de pratiquer une thrombectomie
  - utilisant des dispositifs de thrombectomie de deuxième génération si publiés avant le 9 mars 2023
  - consentement informé obtenu lors les essais originaux
  - sans restriction de langue
  - occlusion d'un grand vaisseau de la circulation antérieure du cerveau

- critère d'exclusion
  - patients présentant des occlusions de l'artère basilaire
- au total, 6 RCTs ont été incluses ; le temps médian entre l'apparition des symptômes et la randomisation était de 2 heures 18 minutes (IQR, 1 heure et 37 minutes à 3 heures 7 minutes) ; parmi les participants qui ont été affectés à et ont reçu une TIV avant la thrombectomie, le temps médian était de 7 minutes (IQR, 4-12 minutes) entre la randomisation et l'administration de la TIV et le temps moyen était de 9,5 minutes (ET, 9,4 minutes).

### *Population étudiée*

- 2313 patients présentant une occlusion d'un gros vaisseau de la circulation antérieure, traités entre janvier 2017 et juillet 2021 (190 sites dans 15 pays, répartis sur 4 continents), avec un âge médian de 71 ans (IQR, 62-78 ans) et 44,3% de femmes et 55,7% d'hommes.

### **Mesure des résultats**

- mesures des résultats primaires : invalidité à 90 jours après un AVC selon le score de l'échelle de Rankin ordinale modifiée (variable à 7 niveaux avec des scores allant de 0 [aucun symptôme] à 6 [décès])
- mesures des résultats secondaires :
  - résultats fonctionnels dichotomisés (score de l'échelle de Rankin modifiée de 0, 1 ou 2 [appelé indépendance fonctionnelle] contre un score de 3, 4, 5 ou 6)
  - recanalisation précoce, définie comme l'absence d'occlusion traitable lors de la première angiographie ou reperfusion réussie
  - reperfusion réussie finale à la fin de la procédure endovasculaire
  - sécurité : hémorragie intracrânienne (tout sous-type) et hémorragie intracrânienne symptomatique.

### **Résultats**

- mesures des résultats primaires
  - degré d'invalidité à 90 jours : augmente de manière significative avec des délais plus longs entre l'apparition des symptômes et le moment prévu de l'administration de la TIV (OR commun ajusté de 0,81 avec IC à 95% de 0,75 à 0,87 par heure de retard)
  - nombre de participants à traiter pour avoir un score inférieur d'au moins 1 point (moins d'invalidité) sur l'échelle de Rankin modifiée à 90 jours : 9 (avec IC à 95% de 5 à 30) à 1 heure, 11 (avec IC à 95% de 7 à 42) à 1 heure et 30 minutes et 16 (avec IC à 95% de 9 à 99) à 2 heures
  - délais entre l'apparition des symptômes et l'administration prévue de la TIV : pas d'association statistiquement significative si > 2 heures 20 minutes
- mesures des résultats secondaires
  - indépendance fonctionnelle : significativement plus élevée si TIV plus thrombectomie à 1 heure (OR ajusté de 1,54 avec IC à 95% de 1,10 à 2,17) et à 2 heures (OR ajusté de 1,26 avec IC à 95% de 1,02 à 1,56)
  - recanalisation précoce : plus fréquente si TIV (4,0% contre 1,7% pour la thrombectomie seule), avec une association plus forte si traités plus tard à partir de l'apparition des symptômes (OR ajusté de 0,95 avec IC à 95% de 0,36 à 2,54 à 1 heure ; OR ajusté de 3,48 avec IC à 95% de 1,44 à 8,42 à 3 heures)
  - reperfusion : diminue avec un délai plus long entre l'apparition des symptômes et l'administration prévue de la TIV (OR ajusté de 2,06 avec IC à 95% de 1,29 à 3,29 à 1 heure, 1,77 avec IC à 95% de 1,26 à 2,47 à 2 heures et 1,52 avec IC à 95% de 1,10 à 2,08 à 3 heures)
  - sécurité (hémorragie intracrânienne) : NS.

### **Conclusion des auteurs**

Les auteurs concluent que chez les patients se présentant dans des centres d'AVC capables de réaliser une thrombectomie, le bénéfice associé à la TIV plus thrombectomie par rapport à la thrombectomie seule était dépendant du temps et statistiquement significatif uniquement si le délai entre l'apparition des symptômes et le moment prévu de l'administration de la TIV était court.

### **Financement de l'étude**

Firme de dispositifs médicaux Stryker, fonds institutionnels des centres médicaux universitaires d'Amsterdam et de l'hôpital universitaire de Berne, sources de financement de chaque essai individuel.

### **Conflit d'intérêts des auteurs**

Très nombreux liens rapportés avec l'industrie du médicament et des dispositifs médicaux.

## **Discussion**

### **Évaluation de la méthodologie**

Les auteurs rapportent une méta-analyse sur les données individuelles des patients inclus dans 6 études randomisées. Ils ont suivi pour leur analyse les recommandations PRISMA-IPD (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of Individual Participant Data) de 2015 (9). Une première méta-analyse sur ces données avec les détails méthodologiques a été publiée en 2023 (7). Les auteurs ont pris comme t0 de leur traitement le moment prévu de l'administration de la TIV et non le moment de la randomisation. Ceci est une source potentielle de biais vu l'absence de placebo dans les bras contrôles. Les auteurs d'ailleurs mentionnent dans leur discussion que les résultats des analyses d'interaction utilisant l'intervalle de temps entre la randomisation et le démarrage de la thrombectomie doivent être interprétés avec prudence parce que l'inclusion des covariables observée après randomisation peut conduire à des estimations biaisées.

Notons que les résultats de la présente analyse portant sur le délai entre le début des symptômes et l'administration de la TIV (et non le moment de la randomisation) ont été confirmés par différentes analyses de sensibilité, portant notamment sur les études individuelles et en prenant comme période celle du moment de la randomisation.

### **Évaluation des résultats**

Les résultats obtenus en faveur du traitement combiné si la TIV est rapide après le début des symptômes ne peuvent s'appliquer que dans des centres spécialisés capables de réaliser très rapidement et à tout moment la thrombectomie mécanique avec l'obtention très rapide des examens radiologiques nécessaires (CT scan ou mieux IRM du cerveau) et ce uniquement si l'AVC est dû à l'occlusion d'un grand vaisseau de la circulation antérieure du cerveau. Et il ne faut pas oublier que le patient doit arriver très rapidement dans le centre après le début de son accident. Les auteurs ont utilisé dans les différentes études l'altéplase comme fibrinolytique. Les résultats de la présente méta-analyse ne peuvent donc être extrapolés si un autre médicament est utilisé comme la ténecteplase. Dans le même ordre, la technique de thrombectomie mécanique doit être de deuxième génération. Notons que le fabricant de ces dispositifs est un des financeurs de l'étude et que même si les auteurs disent avoir mené de façon indépendante la méta-analyse, il s'agit d'un très sérieux conflit d'intérêt qui doit être gardé à l'esprit.

Enfin, ces résultats représentent un défi majeur pour l'organisation des soins en termes d'équité de prise en charge de tous les patients sur un territoire.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Dans les recommandations européennes et américaines des sociétés scientifiques (10,11), la thrombectomie mécanique (MT) en plus de la meilleure gestion médicale (BMM) est devenue la norme de soins pour les patients atteints d'un AVC ischémique aigu. De plus, l'European Stroke Organisation (ESO) et l'European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) ont déjà inclus dans leurs recommandations l'indication de la thrombolyse intraveineuse avant thrombectomie mécanique chez les patients atteints d'un AVC ischémique aigu en cas de thrombose dans la circulation antérieure, en cas de traitement endéans les 4,5 heures du début des symptômes (12).

## **Conclusion de Minerva**

Cette étude de synthèse avec méta-analyses sur données individuelles montre que chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu dans le territoire antérieur se présentant dans des centres neurovasculaires capables de réaliser une thrombectomie, le bénéfice associé à la thrombolyse intraveineuse (TIV) plus thrombectomie vs thrombectomie seule est dépendant du délai et statistiquement

significatif uniquement si le temps entre le début des symptômes à l'administration prévue de la TIV est court. Ces résultats permettent de mieux préciser les analyses publiées il y a plus de dix ans dans Minerva qui ne voyait pas encore la place de la thrombectomie mécanique et recommandait la TIV dans un délai court. Cette attitude peut être revue en regard des nouvelles études randomisées et des progrès techniques.

## Références

1. Chevalier P. Prise en charge rapide de l'AVC. Minerva Analyse 28/06/2011.
2. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010;9:866-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
3. La Rédaction Minerva. Thrombolyse jusqu'à 6 heures après le début d'un AVC aigu. Minerva Analyse 15/04/2014.
4. The IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third international Stroke Trial): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:768-76. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3
5. Peeters A. Thrombolyse intraveineuse versus traitement endovasculaire pour l'AVC ischémique aigu. *MinervaF* 2013;12(7):82-3.
6. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1214300
7. Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials. *Lancet* 2023;402:965-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01142-X
8. Kaesmacher J, Cavalcante F, Kappelhof M, et al. Time to treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy and functional outcomes in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2024;331:764-777. DOI: 10.1001/jama.2024.0589
9. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015;313:1657-65. DOI: 10.1001/jama.2015.3656
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211
11. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg* 2023;15:e8. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014569
12. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, et al. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2022;14:209. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-018589