

Thrombolyse des AVC : faut-il allonger le délai ?

Les AVC représentent la 3^e cause de mortalité et la 1^{re} cause de handicap acquis dans les pays industrialisés (après l'infarctus du myocarde et le cancer). 150 000 nouveaux cas surviennent chaque année en France, dont environ un quart touche des patients ayant un antécédent d'AVC. 80 % d'entre eux sont des accidents ischémiques cérébraux (AIC). Leur symptomatologie varie selon le territoire artériel concerné. La mortalité est de 20 % à 1 mois, le risque de récurrence de 30 % à 5 ans. Il s'agit d'abord d'une affection du sujet âgé : 75 % des patients ont plus de 65 ans.

■ LES ARGUMENTS CLINIQUES GÉNÉRAUX EN FAVEUR D'UN AVC

On retiendra les éléments suivants :

- Déficit neurologique d'installation brutale ou très rapidement progressive sur quelques minutes ou quelques heures, souvent maximale dès le départ, avec une amélioration progressive. L'installation plus progressive ou par paliers est beaucoup plus rare (sténose artérielle préocclusive).
- Symptomatologie focale (tout symptôme pouvant être relié à l'atteinte d'une partie précise du cerveau) correspondant à un territoire artériel.
- Contexte de cardiopathie emboligène (valvulopathie, troubles du rythme) ou arguments en faveur d'une maladie athéromateuse diffuse (coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs).

■ RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE : PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE ET IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'AVC ischémique est, dans la majorité des cas, de mécanisme thrombo-embolique, c'est-à-dire avec occlusion d'une artère et souffrance du territoire cérébral en aval. Plus rarement, le mécanisme est hémodynamique (chute de la perfusion cérébrale sans occlusion artérielle), lors d'un effondrement de la pression artérielle régionale (sténose très serrée d'une artère en amont) ou systémique (arrêt cardiaque). Dans ces cas, l'ischémie cérébrale touche les régions jonctionnelles entre deux territoires.

Quel que soit le mécanisme, l'ischémie cérébrale survient lorsque la perfusion cérébrale chute au-dessous d'un seuil. Il existe des systèmes de protection qui interviennent lors d'une telle chute :

- vasculaire : dilatation des artéioles afin de maintenir le débit sanguin cérébral dans une large zone de baisse de la perfusion cérébrale, tant que la pression artérielle reste supérieure à 60 mmHg. Au-dessous de ce chiffre qui marque la limite de l'autorégulation, un mécanisme inverse de vasoconstriction et de l'augmentation de la résistance vasculaire assure la constance du débit sanguin cérébral en présence d'une élévation de la pression artérielle (mécanisme régulateur essentiel à respecter),
- métabolique : lorsque le mécanisme vasculaire ne suffit plus à compenser la baisse de la perfusion cérébrale, le débit sanguin diminue, mais la consommation d'oxygène est maintenue grâce à



G. MELIKSETYAN, H. HOSSEINI
Service de Neurologie, Unité des Soins
Intensifs Neurovasculaires,
Hôpital Henri Mondor, CRETEIL.

l'augmentation du taux d'extraction d'oxygène. Lorsque ce dernier mécanisme est dépassé, le métabolisme et la fonction cellulaire sont perturbés. Les conséquences dépendent de la profondeur et de la durée des perturbations.

Autour d'un noyau central où la nécrose tissulaire s'installe très rapidement, il existe une "zone de pénombre" où les perturbations restent réversibles si le débit sanguin cérébral est rétabli rapidement (6 premières heures environ). Cette zone est la cible des traitements précoces de l'ischémie cérébrale.

Deux grandes voies thérapeutiques sont théoriquement possibles :

- désobstruer le vaisseau sanguin (thrombolyse),
- éviter la cascade de réactions biochimiques liées à l'ischémie cérébrale et aboutissant à la mort cérébrale par afflux calcique intracellulaire (neuroprotection).

■ THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE

Le rt-PA est un activateur tissulaire du plasminogène recombiné d'origine humaine, une sérine protéase présentant une affinité élevée pour la fibrine et le plasminogène lié à la fibrine, condui-

- Le rt-PA est un produit qui a démontré son efficacité dans le traitement de la phase aiguë d'AVC ischémique, avec une amélioration de la survie et une diminution du handicap neurologique, accompagnées d'une hausse du risque d'hémorragie.
- Les données récentes nous permettent d'allonger le délai d'efficacité jusqu'à 4,5 heures sans augmentation du risque hémorragique chez les patients pris en charge dans les centres spécialisés (USINV).

sant à la formation locale, au niveau du thrombus, de plasmine capable de lyser celui-ci. Le produit doit être administré à la dose de 0,9 mg/kg (la dose maximale est de 90 mg), les 10 % sont administrés en bolus (1 à 2 minutes), le reste après le bolus sur 1 heure.

L'efficacité du traitement par rt-PA a été démontrée pour des AVC ischémiques dans les 3 premières heures après le début des symptômes : réduction du déficit neurologique à 24 heures [1], amélioration de la survie à 3 mois et surtout modification du score de Rankin (score d'évaluation du handicap neurologique après un AVC) entre 0 (asymptomatique) et 2 (handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles, mais autonomie) à 3 mois après le traitement chez 58 % des patients.

Le risque d'hémorragie cérébrale a été évalué entre 22 et 36 heures après le traitement par rt-PA, il est multiplié par 3,2 en moyenne (entre 2,4 et 4,3) pour atteindre 6,5 % en moyenne (entre 3 et 15 % suivant les expériences).

Les résultats de deux études récentes – une étude observationnelle comparant deux cohortes SITS-ISTR [2] et une étude randomisée contre placebo ECASS III [3] – témoignent que l'efficacité du traitement par rt-PA entre 3 heures et 4,5 heures après le début des symptômes reste identique à celle lors

du traitement 3 heures après le début sans augmenter le risque hémorragique de façon significative.

Dans l'étude SITS-ISTR qui compare deux cohortes de malades, une traitée par rt-PA 3 heures après le début des symptômes et une deuxième cohorte avec des malades traités entre 3 heures et 4,5 heures après le début du déficit neurologique, quelques différences dans les critères d'inclusion peuvent être rapportées : l'âge est inférieur (3 ans en moyenne), la sévérité des symptômes est moindre (le score de NIHSS) et les patients ont moins de facteurs de risque cardiovasculaire connus (dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, etc.). Les facteurs de risque d'hémorragie doivent être évalués dans chaque cas par le neurologue afin de pouvoir prendre la décision adaptée.

L'étude ECASS III, randomisée en double aveugle, incluant 821 patients, compare deux groupes : le premier avec les patients qui reçoivent un traitement par rt-PA entre 3 heures et 4,5 heures à la dose de 0,9 mg/kg après le début des symptômes (après avoir écarté une hémorragie cérébrale et un AVC massif) et un deuxième avec des patients qui reçoivent le placebo. Il y a eu plus de patients avec une issue favorable (score Rankin entre 0 et 1) dans le groupe traité par rt-PA que dans le groupe avec le placebo (52,4 % vs 45,2 % ; *odds ratio* 1,34 ; IC 95 % : 1,02-1,76 ; $p = 0,04$). Dans l'analyse globale, l'issue a été encore améliorée en comparant le groupe placebo et le groupe rt-PA (*odds ratio* 1,28 ; IC 95 % : 1,00-1,65 ; $p < 0,05$). La fréquence de l'hémorragie cérébrale est plus élevée dans le groupe rt-PA (pour toute hémorragie cérébrale, 27 % ; $p = 0,001$; pour les hémorragies cérébrales symptomatiques, 2,4 % vs 0,2 % ; $p = 0,008$), mais il n'y a pas de différence significative en ce qui

concerne la mortalité des patients (7,7 % dans le groupe rt-PA et 8,4 % dans le groupe placebo, $p = 0,68$).

■ CONCLUSION

Le traitement ultra-précoce reste de loin le plus efficace. L'analyse globale met en évidence que le traitement par rt-PA est environ 2 fois plus efficace administré 1,5 heure après le début des symptômes que lorsqu'il est administré entre 1,5 heure et 3 heures après le début des symptômes (*odds ratio* pour l'issue globale, 2,81 pour l'intervalle entre 0 et 90 minutes, 1,55 pour l'intervalle entre 91 et 180 minutes, et enfin 1,40 pour l'intervalle entre 181 et 270 minutes). Cela veut dire que malgré la preuve d'efficacité du rt-PA entre 3 heures et 4,5 heures, le traitement ne doit pas être retardé chez les patients qui peuvent en bénéficier moins de 3 heures après le début des symptômes. Ecourter le temps entre le début des symptômes et l'administration du traitement reste le moyen primordial pour augmenter les chances d'amélioration clinique : “*time is brain*” (“chaque minute compte”).

Les patients doivent recevoir le traitement par rt-PA le plus rapidement possible afin de pouvoir bénéficier de l'efficacité maximale du traitement et d'une prise en charge spécialisée en toute urgence. ■

Bibliographie

1. HALEY EC *et al.* Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. The TPA Bridging Study Group. *Stroke*, 1993 ; 24 : 1000-4.
2. WAHLGREN N *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR) : an observational study. *Lancet*, 2008 ; 372 : 1303-9.
3. HACKE W *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1317-29.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.