

# La thrombolyse des AVC : contre

*Thierry Bégin, Michel Garner*

**Pendant que notre patient se dirige en radiologie, le médecin d'urgence s'interroge sur la possibilité d'une thrombolyse cérébrale. Durant le peu de temps dont il dispose, il révisé d'abord les points contre la thrombolyse des AVC.**

**T**OUT MÉDECIN AUX PRISES avec un patient victime d'un AVC en phase aiguë, qu'il soit urgentologue, neurologue, médecin de famille ou intensiviste, désire ardemment pouvoir guérir, ou du moins aider le patient à regagner son autonomie. La thrombolyse cérébrale a-t-elle fait ses preuves ?

Malgré plusieurs années de recherche sur la thrombolyse des AVC ischémiques, plusieurs questions cruciales demeurent sans réponses :

- ⊗ Est-ce que les bienfaits de la thrombolyse excèdent les risques ?
- ⊗ Quel est le meilleur médicament et à quelle dose ?
- ⊗ Quels patients sont les plus susceptibles de bénéficier de la thrombolyse ?
- ⊗ Quels patients doivent être ciblés ?
- ⊗ Quels sont les patients les plus exposés à un risque de complications hémorragiques ?
- ⊗ Qui peut prescrire la thrombolyse et dans quel contexte de pratique médicale ?
- ⊗ Comment utiliser les nouvelles techniques d'imagerie médicale (IRM avec évaluation des déficits de diffusion et d'irrigation, angiotomodensitométrie) ?
- ⊗ Quelle est la place de la thrombolyse intra-artérielle ?

## **Pourquoi existe-t-il encore aujourd'hui autant d'incertitude ?**

Les éléments contre l'utilisation de la thrombo-

*Le Dr Thierry Bégin, médecin d'urgence, exerce à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Il est aussi chargé d'enseignement clinique à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Le Dr Michel Garner, urgentologue, est chef du Département de médecine d'urgence de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal.*

### **Encadré 1**

#### **Protocole sur la thrombolyse des AVC ischémiques**

⊗ Lignes directrices de l'American Heart Association :

⊕ <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/34/4/1056>  
(particulièrement page 1067 du texte en format PDF).

⊕ <http://stroke.ahajournals.org/cgi/data/34/4/1056/DC2/1>

⊗ Stroke service at Massachusetts General Hospital :

[http://neuro-oas.mgh.harvard.edu/stopstroke/neurologist\\_protocols.htm](http://neuro-oas.mgh.harvard.edu/stopstroke/neurologist_protocols.htm)

lyse sont résumés dans le *tableau II*.

D'une part, une seule étude a révélé des bienfaits<sup>1</sup> et, d'autre part, il existe un risque important d'hémorragie cérébrale qui entraîne un taux de mortalité de 50 % :

⊗ Les essais à répartition aléatoire n'ont fourni dans l'ensemble que des résultats assez marginaux et des éléments contradictoires<sup>2,3</sup>.

⊗ Une seule étude a révélé des résultats positifs, soit la National Institute of Neurological Disorders in Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS)<sup>1</sup>, mais elle portait sur un très petit nombre de patients (312 patients thrombolysés contre 312 ayant reçu un placebo).

⊗ Toutes les autres études ont révélé des résultats négatifs, dont ECASS<sup>4</sup>, ECASS 2<sup>5</sup>, ATLANTIS A<sup>6</sup>, ATLANTIS B<sup>7</sup> (*tableau I*), Cleveland<sup>8</sup>, Connecticut<sup>9</sup> et les études sur la streptokinase.

⊗ En moyenne, seulement 5 % des patients présentant un AVC arrivent à temps à l'hôpital et satisfont aux critères pour recevoir la thrombolyse. Si l'on accepte les meilleurs résultats, soit que 13 % des patients thrombolysés en tirent un bienfait, on peut conclure que seulement 0,65 % (13 % de 5 %) de la population entière victime d'un AVC bénéficie de la thrombolyse.

**Tableau 1****Études prospectives à répartition aléatoire à double insu**

	<b>NINDS<sup>1</sup> 1995</b>	<b>ECASS<sup>4</sup> 1995</b>	<b>ECASS 2<sup>5</sup> 1998</b>	<b>ATLANTIS<sup>6</sup> 1999</b>	
Nombre de patients répartis en deux groupes	624	620	800	142 (A)	542 (B)
Fenêtre thérapeutique (heures)	< 3	< 6	< 6	< 6	< 5
Posologie du t-PA (mg/kg)	0,9 (maximum 90 mg)	1,1 (maximum 100 mg)	0,9 (maximum 90 mg)	0,9 (maximum 90 mg)	
Bienfaits absolus	13 %	6,4 % NS	3,7 % NS*	Aucun Cessée prématurément	
Mortalité après 90 jours (%)	17,3 patients traités contre 20,5 (NS*)	22,4 patients traités contre 15,8	10,5 patients traités contre 10,7 (NS*)	11 patients traités contre 6,9 (NS*)	
HIC symptomatiques (%)	6,4 contre 0,6	19,8 contre 6,5	8,8 contre 3,4	7,0 contre 1,1	

NS = Non significatif

HIC : hémorragie intracérébrale

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

\*Devient significatif seulement si le critère d'évaluation (*endpoint*) est modifié**Faiblesses non négligeables de l'étude NINDS (seule étude avec résultats positifs)<sup>10</sup>**

Plus de la moitié des patients ont été traités moins de 90 minutes après la survenue des symptômes, et la majeure partie des bienfaits signalés dans l'étude sont issus de ce groupe. Or, la fenêtre de 0 à 90 minutes est presque impossible à atteindre dans la pratique courante (arrivée tardive des patients, temps nécessaire pour l'évaluation clinique et radiologique et pour la prise de décision par l'expert désigné). Pour la fenêtre de 90 à 180 minutes, la répartition aléatoire stratifiée comportait des inégalités : le groupe ayant reçu le t-PA présentait des AVC moins graves que le groupe témoin, avec une différence statistiquement significative (des analyses ultérieures concluent cependant que ceci n'aurait pas influé sur les résultats de l'étude)<sup>11</sup>.

**Nouvelle analyse des anciennes données**

Deux nouvelles analyses ont été publiées récemment : une étude *post-hoc* de sous-groupes de l'étude NINDS<sup>12</sup> et une méta-analyse par les chercheurs des essais ATLANTIS, ECASS et NINDS rt-PA Study Group<sup>13</sup>, pour appuyer l'efficacité du traitement thrombolytique.

☉ La puissance de leurs analyses de sous-groupes est

faible (petit nombre de patients, beaucoup de manipulations statistiques, inclusion des objectifs secondaires, études très hétérogènes)<sup>14</sup>. Les analyses de sous-groupes ne permettent pas de tirer des conclusions et ne peuvent être utilisées que pour générer des hypothèses pour d'autres études.

☉ La validité interne de ces études peut être mise en doute (nombreuses violations des protocoles de recherche, soit 17,6 % dans ECASS et 9,0 % dans ECASS 2, plusieurs changements de la fenêtre thérapeutique en cours d'étude dans ATLANTIS)<sup>14</sup>.

☉ La valeur de ces nouvelles analyses des anciennes données ne remplacera jamais celle des nouvelles études.

☉ On y exclut les études portant sur la streptokinase, avec des répercussions négatives sur l'analyse globale.

**La thrombolyse peut entraîner des complications sérieuses comme l'hémorragie intracérébrale (HIC). Quel est donc le nombre de patients traités nécessaire pour entraîner des effets indésirables ?**

☉ Selon l'étude NINDS, le nombre de patients traités nécessaire pour obtenir un effet bénéfique (*NNT*) est de 8, mais celui pour entraîner des effets indésirables (*number needed to harm* ou *NNH*) est de 16 (6,4 %

d'hémorragies intracérébrales). Ainsi, pour chaque groupe de 16 patients traités par un agent thrombolytique, deux peuvent en tirer un bienfait et un peut en subir des conséquences néfastes, voire fatales<sup>15</sup>. Il est impossible de prédire quels patients vont subir une hémorragie.

⊗ Heuschmann et coll.<sup>16</sup> ont étudié les facteurs prédictifs de mortalité. Les centres médicaux moins expérimentés dans le traitement des AVC (l'expérience étant évaluée au prorata du nombre de patients traités) présentaient un taux de mortalité plus élevé associé à l'administration de t-PA.

⊗ Parmi d'autres facteurs liés à l'incidence plus élevée d'HIC, notons les violations des protocoles, les patients atteints de déficits cliniques graves (score NIHSS > 22), les patients ayant une atteinte ischémique étendue à la tomographie, les femmes âgées et de petit poids, l'hypertension et le diabète.

Deux études troublantes ont été écartées du revers de la main :

⊗ La Cleveland Study<sup>8</sup>, qui était issue d'un registre informatisé de tous les cas de patients thrombolysés dans la région de Cleveland (29 hôpitaux), signale un taux d'hémorragie intracranienne de 22 %, soit un NNH de 5.

⊗ La Connecticut Study<sup>9</sup>, quant à elle, présente au moins un écart important au protocole de recherche chez 67 % des patients et un taux de mortalité de 25 %.

⊗ Les études de phase 4 (pharmacovigilance), dont celle du registre canadien CASES<sup>17</sup>, semblent montrer un taux d'hémorragies intracérébrales moindre, mais il faut noter qu'il s'agit d'études sans groupe témoin. Plusieurs de ces études indiquent en fait des résultats obtenus dans des centres ayant une expertise particulière dans le domaine et certaines, dont CASES, reposent sur des registres volontaires, sans vérification de l'exactitude des données et

ni certitude que tous les cas ont été recensés. Peut-on concevoir qu'une partie des patients ayant subi une hémorragie cérébrale n'avait pas été déclarée ? Il n'y a cependant pas de preuves.

## Tableau II

### Éléments contre la thrombolyse

#### Les études

- ⊗ Une seule étude positive menée auprès d'un très faible nombre de patients (312 traités), dont plus de la moitié ont été traités dans les 90 minutes suivant le début des symptômes.
- ⊗ Toutes les autres études sont négatives.
- ⊗ Nombreuses manipulations statistiques, plusieurs nouvelles analyses d'anciennes données plutôt qu'une nouvelle étude pour confirmer ou infirmer les résultats de l'essai NINDS.
- ⊗ Pas de bienfaits chez 87 % des patients traités (mais risques) et seulement 0,65 % des patients bénéficient du traitement.

#### La maladie

- ⊗ L'AVC est une maladie hétérogène, comportant des mécanismes physiopathologiques différents selon les cas. De plus, 20 % des patients victimes d'un AVC ne présentent pas d'occlusion à l'angiographie. Certains AVC causés par des processus non athéromatoseux, tels que des embolies de calcium (crosse de l'aorte), des occlusions par lipohyalinose (lacunes) et autres, ne seraient pas susceptibles de connaître une amélioration par la thrombolyse. Les grandes études sur la thrombolyse n'ont pas tenté de départager les mécanismes physiopathologiques. Il en résulte que les recommandations s'appliquent à tous les cas sans égard au mécanisme sous-jacent, malgré l'absence probable d'effets dans certains groupes mais néanmoins le même risque d'hémorragie.
- ⊗ Les patients les plus malades ne sont pas traitables en raison du risque accru (selon le protocole).
- ⊗ Non-administration d'héparine et risque de réocclusion. Les études en cardiologie ont bien montré un taux élevé de réocclusion après l'administration de t-PA s'il n'est pas combiné à l'administration d'héparine. Il y a tout lieu de croire à un phénomène semblable au niveau vasculaire cérébral.
- ⊗ Taux d'erreurs diagnostiques à l'urgence de 5 % à 19 %.

#### Les ressources

- ⊗ Disponibilité des ressources nécessaires (tomodensitométrie cérébrale, radiologiste expert, neurologue, urgentologue expert et expérimenté).

#### Le traitement

- ⊗ Hémorragie intracérébrale : incidence de 3 % à 10 % et plus, et mortalité de 50 % à 60 % dans ce sous-groupe. Il est difficile de prédire qui sera affecté.
- ⊗ Intensité de l'effort déployé pour le nombre de patients : seulement 0,65 % des patients victimes d'AVC vont en bénéficier.
- ⊗ Fenêtre très étroite : risque de décisions précipitées, d'erreurs diagnostiques et de complications accrues

#### Les complications

- ⊗ Taux élevé de morbidité et de mortalité (50 %-60 % en cas d'hémorragie)
- ⊗ Poursuites possibles pour complications

## Encadré 2

### Recommandations de l'ACMU et de l'ACEP sur la thrombolyse<sup>23,24</sup>

#### Association canadienne des médecins d'urgence (ACMU)

Seuls les radiologistes et les neurologues spécialisés et expérimentés en neuroradiologie devraient interpréter les résultats d'une tomodensitométrie cérébrale dans le but de déterminer si l'administration d'un agent thrombolytique est indiquée chez un patient victime d'un AVC.

La thrombolyse ne devrait être effectuée que dans un centre qui dispose des ressources adéquates en neurologie et en neuro-imagerie et qui est en mesure d'administrer le traitement dans les trois heures suivant le début des symptômes d'AVC. Les urgentologues de ces centres devraient repérer les patients qui pourraient bénéficier d'une thrombolyse, entreprendre les interventions à faible risque et faciliter le recours rapide à la tomodensitométrie. Ce n'est pas à eux que devrait revenir principalement la décision d'administrer un agent thrombolytique à un patient victime d'un AVC. Un neurologue devrait participer activement à la décision avant le début du traitement.

L'administration d'agents thrombolytiques aux patients victimes d'un AVC ne devrait être faite que dans le cadre d'un protocole de recherche approuvé ou d'un guide de pratique clinique officiel conformes aux critères d'inclusion et d'exclusion du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Toutes les données concernant le respect des protocoles et guides ainsi que l'évolution de l'état de santé des patients devraient être colligées dans un registre central canadien aux fins de vérification de l'innocuité et de l'efficacité de cette intervention.

#### American College of Emergency Medicine (ACEP)

Les services d'urgence et les hôpitaux doivent travailler en collaboration avec les services médicaux d'urgence et la collectivité afin de faire connaître les capacités de chaque hôpital en matière de soins aux patients victimes d'un AVC aigu.

Des études additionnelles sont nécessaires pour définir plus clairement, parmi les patients victimes d'un AVC ischémique aigu, ceux qui sont le plus susceptibles de bénéficier d'un traitement fibrinolytique.

L'administration de t-PA par voie intraveineuse pourrait constituer un traitement efficace de l'AVC ischémique aigu si elle est faite conformément aux lignes directrices du NINDS.

Les preuves sont insuffisantes pour l'instant pour recommander l'utilisation de t-PA par voie intraveineuse dans la pratique clinique chez les patients victimes d'un AVC aigu, en l'absence de systèmes de surveillance permettant de s'assurer que les critères d'inclusion ou d'exclusion du NINDS sont respectés. Par conséquent, la décision d'administrer le t-PA par voie intraveineuse à l'urgence en cas d'AVC aigu devrait en être une d'établissement et nécessite l'engagement de l'administration du centre hospitalier ainsi que des services d'urgence, de neurologie, de neurochirurgie, de radiologie et de laboratoire afin de s'assurer que les systèmes nécessaires à une utilisation sûre des agents fibrinolytiques sont en place.

#### Quelle est l'applicabilité de l'étude NINDS<sup>18</sup> ?

☉ Dans cette étude, les interventions étaient prati-

quées par une équipe spécialement formée pour le diagnostic et le traitement des AVC dans le cadre de leur protocole de recherche.

⊗ Vu les conditions de travail dans nos urgences, en présence d'autres patients instables, avec des ressources limitées tant en personnel qu'en matériel, la conformité totale au protocole peut dépasser les capacités de l'équipe médicale d'urgence. Il peut possiblement en résulter plus de violations du protocole et donc plus de risques de complications<sup>9</sup>. L'absence d'équipes spécialisées dans la plupart des milieux peut aussi nuire au rapport risques-effets bénéfiques.

### **L'innocuité et l'efficacité de l'altéplase et de la streptokinase sont-elles si différentes<sup>19,20</sup> ?**

Malgré le fait que toutes les études sur la thrombolyse en cardiologie ont montré un taux d'hémorragies cérébrales supérieur avec le t-PA qu'avec la streptokinase, cette dernière n'a pas été retenue en thrombolyse cérébrale car son utilisation s'est révélée dangereuse. Cependant, il est à noter qu'elle avait été utilisée aux doses prévues pour les troubles cardiaques, avec une fenêtre allant à quatre heures ou à six heures, et sans régulation de la pression artérielle. Une nouvelle étude sur la streptokinase serait-elle appropriée ?

Enfin, sur le terrain de l'incertitude, il n'existe pas de consensus entre les médecins. Aux États-Unis, par exemple, 40 % des médecins d'urgence ne sont pas prêts à administrer le t-PA en 2005, même dans des conditions idéales. Les raisons invoquées sont le risque d'hémorragie intracérébrale (65 %), un bienfait jugé insuffisant (3 %) ou une combinaison des deux (12 %)<sup>21</sup>. Habituellement, lorsque de telles divergences d'opinions existent en médecine, c'est qu'il n'y a pas de véritables réponses à nos questions. L'approche la plus susceptible de convertir les sceptiques et de maximiser le taux d'utilisation de ce traitement serait de réaliser d'autres études afin de montrer la reproductibilité des résultats et de confirmer ceux de l'étude NINDS<sup>2,14,18,22</sup>.

Du point de vue de l'éthique médicale, le patient peut-il réellement affirmer son droit à l'autonomie lorsqu'on lui demande de choisir s'il désire ou non recevoir un médicament dont les risques sont prouvés, mais dont l'effet bénéfique n'est pas si clair ? Et quelles informations devons-nous lui transmettre pour obtenir son consentement éclairé dans des circonstances où sa compréhension peut être réduite en raison de l'AVC ?

**L**A THROMBOLYSE CÉRÉBRALE est possiblement bénéfique dans le traitement de l'AVC. Malheureusement, les seules preuves statistiques solides proviennent d'une seule étude menée chez très peu de patients et où la majorité de ces derniers ont été traités en moins de 90 minutes. De plus, plusieurs autres études prospectives n'ont pas montré d'effets bénéfiques tandis que le taux d'HIC provoquées par la thrombolyse varie de 4 % à 20 %. N'est-il pas temps de refaire une étude bien conçue et à grande échelle pour répondre enfin à la question ? 🤔

Date de réception : 21 mars 2006

Date d'acceptation : 11 avril 2006

### **Bibliographie**

1. The National Institute of Neurological Disorders in Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581-7.
2. Silbergleit R, Scott PA. Thrombolysis for acute stroke: The incontrovertible, the controvertible, and the uncertain. *Acad of Emerg Med* 2005 ; 12 : 348-51.
3. Bégin T. La thérapie thrombolytique dans l'accident cérébrovasculaire ischémique (ACV) : scepticisme justifié ? *Médecine d'urgence* 2002 ; 17 : 24-34.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et coll. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995 ; 274 : 1017-25.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et coll. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998 ; 352 : 1245-51.
6. Clark WM, Albers GW, Madden KP et coll. The rt-PA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic Therapy in Acute Ischaemic Stroke Study Investigators. *Stroke* 2000 ; 31 : 811-6.
7. Clark WM, Wissman S, Albers GW et coll. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999 ; 282 : 2019-26.
8. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE et coll. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischaemic stroke. The Cleveland area experience. *JAMA* 2000 ; 283 : 1151-8.
9. Bravata DM, Kim N, Concato J et coll. Thrombolysis for Acute Stroke in Routine Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 1994-2001.
10. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the « brain attack » campaign. *BMJ* 2002 ; 324 : 723-9.
11. Marler JR, Tilley BC, Lu M et coll. Early stroke treatment associated with better outcome: The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000 ; 55 : 1649-55.
12. Kwiakowski T, Libman R, Tilley BC et coll. pour les chercheurs du

- NINDS. The Impact of Imbalances in Baseline Stroke Severity on Outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Ann of Emerg Med* 2005 ; 45 : 377-84.
13. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et coll. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004 ; 363 : 768-74.
  14. Hoffman JR, Cooper RJ. Stroke thrombolysis: we need new data, not more reviews. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 204-5.
  15. Rogers IR, Jelinek JA, Jacobs I. Tissue plasminogen activator (t-PA) in acute ischaemic stroke: time for collegiate communication and consensus. *Med J Aust* 2005 ; 182 (1) : 44-5.
  16. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J et coll. pour le German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004 ; 292 : 1831-8.
  17. Hill M, Buchan A. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005 ; 172 : 1307-12.
  18. Magid D, Naviaux N, Roberts LW. Stroking the data: Re-analysis of the NINDS Trial. *Ann of Emerg Med* 2005 ; 45 : 385-7.
  19. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992 ; 339 : 753-70.
  20. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990 ; 336 : 71-5.
  21. Brown DL, Barsan WG, Lisabeth LD. Survey of emergency physicians about recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Ann of Emerg Med* 2005 ; 46 (1) : 56-60.
  22. Lindley IL, Wardlaw JM, Sandercock PAG. Alteplase and ischaemic stroke: have new reviews of old data helped? *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 249-53.
  23. Canadian Association of Emergency Physicians Committee on Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *CJEM*. 2001 ; 3 (1) : 8-12.
  24. Use of Intravenous t-PA for the Management of Acute Stroke in the Emergency Department. ACEP Policy #400313 Statements. Février 2002.

## La thrombolyse des AVC : pour

*André Durocher*

**O**N NOUS LAISSE CROIRE qu'il existe une grande controverse quant à l'utilisation du t-PA dans le traitement de l'AVC ischémique. Or, mis à part une réticence de certains urgentologues, il n'en est rien. En effet, ce traitement est approuvé aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Europe (la reconnaissance au Canada et en Europe a été retardée de quelques années par rapport aux États-Unis). Il est recommandé par l'American Heart Association<sup>1</sup>, l'American Academy of Neurology ainsi que le Canadian Stroke Consortium<sup>2</sup> et fait l'objet d'une recommandation de catégorie 1A (la plus élevée) de l'American College of Chest Physicians dans son dernier supplément du CHEST<sup>3</sup> sur les traitements antithrombotiques.

*Le Dr André Durocher est neurologue à l'Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et professeur adjoint de clinique à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.*

### **La thrombolyse augmente le nombre de patients ayant une récupération complète**

L'effet du t-PA sur l'AVC ischémique n'est ni marginal, ni modeste. En effet, il permet une récupération complète chez une proportion plus élevée de patients (de 11 % à 13 % de plus en chiffres absolus), ce qui équivaut à un nombre de patients à traiter (NNT) de 8,4 sur la population admissible. Cette intervention se compare donc avantageusement à d'autres traitements des AVC : NNT de 7 pour l'utilisation de la warfarine dans la fibrillation auriculaire, de 14 pour l'endartérectomie dans la sténose carotidienne symptomatique supérieure à 70 %, sans parler de 158 pour l'utilisation du clopidogrel par rapport à l'AAS<sup>4</sup> ! De plus, il importe de se rendre compte du fait que ce chiffre de 8,4 fait référence au nombre de patients qui auront une récupération *complète* ou presque. Si l'on considère l'échelle fonctionnelle dans son entier, il faut traiter de 3 à 4 patients pour ob-

tenir une amélioration *quelconque*<sup>5</sup>. Cette façon de considérer l'échelle fonctionnelle dans son entier n'est pas hors normes. Elle a été suggérée pour les études sur les AVC afin d'augmenter l'information utilisable à partir de ces échelles<sup>6</sup>. On en trouve un exemple récent dans une étude de neuroprotection dans les cas d'AVC parue dans le *New England Journal of Medicine*<sup>7</sup>. Bien sûr, personne ne nie qu'il existe un risque d'hémorragies, mais le NNT de 8,4 est établi *en tenant compte* de ce risque. Ce risque doit évidemment être indiqué au patient ou à sa famille avant le traitement. La famille est presque toujours présente, puisque c'est elle qui nous informe de l'heure précise du début des symptômes, critère nécessaire pour donner le traitement. À ce sujet, d'ailleurs, des enquêtes menées en Italie et en Écosse auprès de patients, de leurs familles ou de gens re-traités révèlent qu'une majorité (de 59 % à 89 %) est prête à prendre un risque, même mortel, pour recevoir un traitement qui peut diminuer un éventuel handicap<sup>8,9</sup>. Ce résultat rejoint celui d'une enquête précédente qui montrait que plusieurs patients considéraient qu'un handicap moteur important est pire que la mort<sup>10</sup>. Le médecin doit donc réaliser lorsqu'il traite un patient atteint d'un AVC qu'il s'agit d'une maladie dont l'issue a des conséquences très importantes pour ce dernier.

### Les études s'inscrivent dans un continuum

On nous mentionne qu'une seule étude a révélé un bienfait. Or, l'étude NINDS dont il est question était composée en fait de deux études en série, ce qui avait bien été précisé dans l'article original<sup>11</sup>. Ces deux études ont ainsi été considérées comme étant distinctes par la FDA américaine lors de l'approbation et aussi par Santé Canada. Notons aussi que la partie deux de l'étude montrait un *P* inférieur à 0,008, ce qui signifie bien sûr en termes statistiques qu'il n'y a que 8 chances sur 1000 que les résultats soient dus à la chance. Par ailleurs, même s'il est vrai que les résultats des autres études sur le t-PA se sont révélés négatifs dans les issues primaires, ces études tentaient d'étendre la fenêtre à cinq ou six heures. C'est dans ce contexte que les résultats n'ont pas été probants. Lorsqu'on analyse les résultats de la fenêtre de zéro à trois heures de ces études par méta-analyse (et il ne s'agit pas là, que je sache, d'une « manipu-

lation » des données, mais bien d'une observation), on s'aperçoit qu'ils vont tous *dans la même direction*. En effet, il n'y a pas d'hétérogénéité statistique entre les études pour cette fenêtre. Même en enlevant les données des études NINDS, les résultats restent les mêmes (seuls les intervalles de confiance augmentent). Pour chaque 1000 patients traités, 100 sont sauvés de la mort ou de la dépendance<sup>12</sup>. Les études NINDS n'apparaissent donc pas comme des anomalies statistiques aléatoires. Elles s'inscrivent plutôt dans un continuum.

Bien sûr, étant donné l'importance du traitement et de la maladie, les résultats des études NINDS ont été scrutés à la loupe. Certains ont observé qu'il y avait, par effet du hasard, un déséquilibre dans la gravité des AVC lors de la répartition aléatoire, de sorte que certains patients qui étaient atteints plus grièvement se sont retrouvés dans le groupe témoin, en particulier dans la fourchette de traitement de 90 à 180 minutes. Un groupe d'experts dirigé par le professeur de statistique W.M. O'Fallon, à la clinique Mayo et dont faisait partie entre autres le D<sup>r</sup> L.R. Goldfrank, directeur des services d'urgence à l'hôpital Bellevue de New York et récipiendaire du prix de la Society for Academic Emergency Medicine, en 1999, a révisé les données et a conclu que malgré l'existence bien réelle du déséquilibre, ce dernier *ne changeait pas les résultats*. De façon notable, ce groupe a aussi conclu qu'il n'y avait aucune preuve statistique voulant que le traitement ne soit efficace que dans la fourchette de 0 à 90 minutes<sup>13,14</sup>.

### Un traitement qui doit être accessible dans les hôpitaux de quartier

On entend parfois que ce traitement ne peut être donné que dans les centres tertiaires. Il faut toutefois préciser un fait souvent oublié. Dans les études NINDS initiales, 30 des 40 hôpitaux participants étaient des hôpitaux de quartier<sup>15</sup>. Dans l'étude canadienne CASES, décrite plus bas, ce chiffre était de 33 sur 60<sup>16,17</sup>. Je ne nie pas qu'il faille connaître les critères cliniques et radiologiques de la maladie pour administrer ce traitement. Toutefois, certains médecins, peut-être par méconnaissance de la neurologie ou encore en raison d'une habitude antérieure de nihilisme face à cette maladie, en exagèrent quelque peu la complexité.

### Encadré 3

#### Critères de thrombolyse intraveineuse

##### Critères d'inclusion

- ⊗ Début des symptômes clairement défini et depuis moins de trois heures (ceci exclut les patients se réveillant avec un déficit. Le début des symptômes est le dernier moment où ils ont été vus dans un état normal)
- ⊗ Diagnostic clinique d'AVC ischémique
- ⊗ Tomodensitométrie cérébrale ne révélant pas d'hémorragie
- ⊗ Patient d'au moins 18 ans

##### Critères d'exclusion

- ⊗ Antécédents d'hémorragie cérébrale sous-arachnoïdienne, d'anévrisme, de malformation artérioveineuse ou de tumeur cérébrale
- ⊗ AVC ischémique ou traumatisme crânien dans les trois derniers mois
- ⊗ Infarctus du myocarde dans les trois dernières semaines ou soupçon de péricardite post-infarctus
- ⊗ Saignement gastro-intestinal ou génito-urinaire dans les trois dernières semaines
- ⊗ Intervention chirurgicale importante dans les deux dernières semaines
- ⊗ Utilisation d'anticoagulants dans les dernières 48 heures et coagulogramme prolongé ou RIN supérieur à 1,4
- ⊗ Nombre de plaquettes inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup>
- ⊗ Glycémie inférieure à 3 mmol/l ou supérieure à 22 mmol/l
- ⊗ Pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou diastolique > 110 mm Hg
- ⊗ Convulsions au début de l'AVC actuel
- ⊗ Femme enceinte ou qui allaite
- ⊗ Ponction artérielle récente à un point non compressible
- ⊗ Déficit neurologique s'améliorant rapidement
- ⊗ Déficit neurologique minime

Reproduit de : Côté R, Beaudry M, Mackey A, Lanthier S. *Accident vasculaire cérébral. Cahier Printemps 2006*. Montréal : Alliance québécoise pour la santé du cœur, FMCQ. 2006 ; 2-3. Reproduction autorisée.

D'ailleurs, l'expérience sur le terrain n'est pas aussi mauvaise que le soutient mon collègue qui omet de mentionner les treize autres études publiées sur le sujet. Graham, dans sa méta-analyse de 2003, les étudie toutes et conclut à un taux d'hémorragies symptomatiques de 6,4 % et à un taux d'évolution favorable de 39 %, chiffres similaires aux résultats du NINDS<sup>18</sup>. Notre étude canadienne CASES révèle un taux d'hémorragies de 4,9 % et une bonne évolution globale de 36,8 %. Dans cette étude, un effort particulier a été fait pour s'assurer de la validité à la fois interne et externe des données. En effet, des vérifications ont été réalisées dans certains hôpitaux, les

données des hôpitaux ontariens ayant fait l'objet d'une vérification croisée avec celles du registre canadien des AVC. Enfin, on a estimé, en communiquant de façon systématique avec tous les hôpitaux canadiens disposant d'un tomodensitomètre que 85 % des cas de t-PA avaient été couverts. Vu ces contrôles, l'étude CASES représente probablement véritablement la réalité canadienne. C'est ce qu'a également cru Santé Canada qui, à la suite de CASES, a donné son approbation *inconditionnelle* à l'administration de t-PA. Une dose de scepticisme dans ces études de post-approbation est peut-être de bon aloi, certes, mais il ne faut pas verser non plus dans la mauvaise foi et supposer que tous les mauvais cas ont été cachés de façon systématique.

#### Le pourcentage de patients traités doit augmenter

Il est déraisonnable de ne pas donner une priorité importante aux patients souffrant d'AVC dans nos urgences, puisqu'il s'agit là de la première cause de morbidité et de la troisième cause de mortalité et que ces chiffres augmenteront avec le vieillissement de la population<sup>19</sup>. Par ailleurs, le nombre de patients pouvant bénéficier de l'administration de t-PA n'est pas exact et semble inutilement pessimiste. Dans certaines régions d'Amérique du Nord, le taux de patients throm-

bolysés est effectivement de 1 % à 2 %. Toutefois, dans le registre canadien des AVC réalisé en 2001-2002 et auquel quatre hôpitaux québécois participaient, le taux de thrombolyse était de 8,9 %<sup>20</sup>. Dans certains hôpitaux ontariens, le taux se situe maintenant à près de 20 % (site Web du Réseau canadien contre les accidents vasculaires cérébraux<sup>21</sup>). Avec un plan de mise en place structuré, il est possible d'augmenter considérablement le nombre de patients thrombolysés<sup>22</sup>. Ceci a de l'importance pour notre réseau de santé et ne nuirait certainement pas aux patients souffrant d'autres affections, car une analyse coûts-effets bénéfiques semble indiquer que

passer de 2 % à 20 % de patients thrombolysés permettrait de réaliser des économies substantielles<sup>23</sup>.

Ainsi, le temps des discussions et des arguments semble révolu. On doit maintenant se concentrer à informer à la fois les patients et le personnel médical ainsi qu'à établir un système de détection des AVC et de transport efficace des patients par ambulance afin d'augmenter la disponibilité de ce traitement, tout en continuant à s'assurer de son innocuité. 🍷

**Date de réception :** 21 mars 2006

**Date d'acceptation :** 11 avril 2006

## Bibliographie

- Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR et ASA Scientific Statement. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056.
- Côté R, Roussin A, Olivia V, deVeber A, Buchan P, Teal P. The thrombolysis interest group of Canada Clinical Guide – Thrombolysis for acute ischemic stroke. Juin 2005.
- The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *CHEST* 2004; 126 (3): 172S-696S.
- Bussière M, Wiebe S. The numbers needed to treat for neurological disorders. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 440-9.
- Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes. *Arch Neurol* 2004; 61: 1066-70.
- Duncan P, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials. *Stroke* 2000; 31: 1429-38.
- Lees KL, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener H-C, Grotta J et coll. pour le SAINT I Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 588-600.
- Cicone A, Sterzi R, Crespi V, Defanti CA, Pasetti C pour le Bioethics and Neurology Study Group of the Italian Neurological Society. Thrombolysis for acute ischemic stroke: the patient's point of view. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 335-40.
- Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 415-8.
- Solomon NA, Glick HA, Russo CJ, Lee J, Schulman KA. Patient preferences for stroke outcomes. *Stroke* 1994; 25: 1721-5.
- NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Berge E. Thrombolytic therapy with rt-PA for acute ischemic stroke; where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437-42.
- Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson TJH. Findings from the reanalysis of the NINDS t-PA for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke* 2004; 35: 2418-24.
- O'Fallon WM, chair. Report of the t-PA review committee. Site Internet: [www.ninds.nih.gov/funding/review\\_committees/t-pa\\_review\\_committee/t-pa\\_committee\\_report.pdf](http://www.ninds.nih.gov/funding/review_committees/t-pa_review_committee/t-pa_committee_report.pdf). (Page consultée le 25 février 2006).
- Haley Jr EC, Lewandowski C, Tilley BC pour le NINDS rt-PA Stroke Study Group. Myths regarding the NINDS rt-PA stroke trial: setting the record straight. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 676-82.
- Hill MD, Buchan AM pour les chercheurs de l'étude CASES. Methodology for the Canadian Activase for stroke effectiveness study (CASES). *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 232-8.
- Hill MD, Buchan AM et les chercheurs de l'étude CASES. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for stroke effectiveness study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-12.
- Graham GD. t-PA for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-50.
- Truelsen T, Bonita R, Jamrozik K. Surveillance of stroke: a global perspective. *Int J Epidemiol* 2001; 30: S11-16.
- Nadeau JO, Shi S, Fang J, Kapral MK, Richards JA, Silver FL, Hill MD au nom des chercheurs du Registry of the Canadian Stroke Network. TPA use for stroke in the registry of the Canadian Stroke Network. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 433-9.
- Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires. Site Internet: [www.canadianstrokenetwork.ca/news/article.php?id=853](http://www.canadianstrokenetwork.ca/news/article.php?id=853) (Page consultée le 26 février 2006).
- Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, Staub L, King M, Chan W. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2198-202.
- Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the U.S. *Stroke* 2005; 36: 2500-3.



PROGRAMME  
D'AIDE  
AUX MÉDECINS  
DU QUÉBEC

Un programme d'aide aux médecins du Québec depuis 1990.

Médecins - Résidents(es) - Étudiants(es) - Famille immédiate

« L'entraide entre médecins! »

Programme d'aide aux médecins du Québec (PAMQ)

Tél. : (514) 397-0888 • 1 800 387-4166

Courriel : [info@pamq.org](mailto:info@pamq.org)

[www.pamq.org](http://www.pamq.org)

En toute confidentialité