

Thrombolyse au rt-PA de 0 à 7 heures dans l'étude randomisée FRALYSE. Comparaison entre la procédure NINDS et une procédure à longue durée d'infusion.

P. Trouillas, S. Cakmak, L. Derex, M.H. Mahagne, F. Philippeau, N. Nighoghossian, J. Cl. Peyrieux, M. Malbec, Ch. Magne, X.H. Sun, M. Hermier, J Cl Froment et les the investigateurs FRALYSE

FRALYSE IRM P.Trouillas, N. Nighoghossian, M. Hermier

procédures proposées pour le rt-PA IV

	NINDS, 1995	LYON rt-PA (LTP) 1996, 1998
durée d'infusion, min	60	90
Dose (mg/kg)	0.9	0.8
Fenêtre, h	3	7
Taux, mRS 0,1, % jour 90	39	45

Objectif, FRALYSE

- Evaluer le rendement et la sécurité de l' alteplase I.V. entre 0 and 7 heures
- Accroître l'eligibilité globale
- Comparer l'efficacacité et la sécurité de la procédure NINDS and du LYON rt-PA Protocol (**LTP**) dans un essai prospectif

Protocole de l'étude, FRALYSE

- Randomisée, fondée sur le scanner, aveugle pour l'évaluation à J 90 , 5 centres, France
- Randomisation entre:
 - i.v. alteplase 0,9 mg/kg, 60 min
 - or i.v. alteplase 0,8 mg/kg , 90 min
- ❖ Tous les patients ont été pesés soigneusement

Critères d'inclusion

- Age 18–81 ans
 - Infarctus cérébral aigu, dans le territoire carotidien ou vertébrobasilaire, après exclusion de l'hémorragie intra-cérébrale (HIC)
 - Début des symptômes de l'infarctus 0–7 h avant le début du traitement
- Présentations sévères et/ou comateuses acceptées
 - Hypodensité fine > 1/3 terr. sylvien acceptée

Critères d'exclusion HIC, hypodensité intense
AVC mineur, crises comit.

Protocole, FRALYSE IRM: randomisée, double aveugle

- 1 sur 5 patients soumis à une IRM prospective avec séquences diffusion-perfusion (DWI,PW) et angio-IRM
 - ❖ entrée
 - ❖ à 12 heures (en moyenne) après initiation de la thrombolyse

- DWI lesion, PWI lesion volumes, mL
PWI/DWI mismatch volume, mL
TTP dans le territoire hypoperfusé, s
TTP dans l'aire mismatch area, s
TTP dans la lesion de diffusion, s

Répartition des patients, 2001-2008

Inclus & randomisés
n=373



Population
ITT

„NINDS“ 0,9/60
n=191

LTP 0.8/90
n=182

Cohorte
IRM

0.9/60 MRI
n=29

0.9/60 MRI
n=36

Exclus pour analyse PP
n=7
Raisons:
3 cancers en évolution
4 biais pharmacologiques

Exclus pour analyse PP
n=5
Raisons:
3 Pas de tt administré
2 biais pharmacologiques

Cohorte
Per Protocol

Ayant reçu
0,9/60 PP
n=184

Ayant reçu
0,8/90 PP
n=177

Demographie / Données d'entrée (ITT)

Variable	Groupes de traitement		p
	"NINDS" n=191	LTP n=182	
Age moyen (an.)	61,8	62,9	0,38
Sexe mascul. (%)	62,3	51,1	0,02
<u>NIHSS entrée</u> médián (moyen)	<u>14 (13,9)</u>	<u>13 (13,6)</u>	0,49
<u>Temps au traitement,</u> <u>moy., min</u>	<u>239,1</u>	<u>240,8</u>	0,81
Pression art. systol moy. mm Hg	147,0	147,6	0,80
Diabete (%)	18,2	16,8	0,72
Aspirine avant (%)	15,5	23,5	0,05
Hypertension (%)	40,9	56,1	0,03
Flutter/fibrillation (%)	12,7	13,6	0,67
Infarct. céréb. antéced. (%)	8,6	4,5	0,11
Utilisation Héparine, %	17,2	20,7	0,41

Distribution des temps au traitement

temps moyen dans l'ensemble de la cohorte: 3h 59

	Groupes de traitement,%		Total,%	p
	“NINDS”	LTP		
	0,9/60 n=191	0,8/90 n=182		
0 to < 3 heures	20,9*	16,2*	18,6*	ns
> 3 h to 4.5	49,7*	57*	53,3*	ns
> 4.5 h to 6 h	22,5*	20,1*	21,3*	ns
> 6 to 7h	6,8*	6,7*	6,7*	ns

81,3 %

Mortalité au jour 90

Mortalité globale	FRALYSE*	<u>8.4</u> %
	NINDS part 2,1995	19 %
	SITS-MOST, 2008	11,3 %
	ECASS 3, 2008	6,7 %

	groupes de traitement,%		p
	“NINDS”	LTP	
	n=191	n=182	
mort, %	8,4	8,2	0,53

HICs et hématomes

Taux HICs global*: 3.8%

	groupes de traitement, %		p
	“NINDS”	LTP	
	0,9/60 n=190	0,8/90 n=178	
HICs selon ECASS 3	4,2	3,4	0,68
HICs selon SITS-MOST	4,7	3,9	0,70
HICs selon NINDS	6,8	9,5	0,34
Toute HIC anatom.	25,3	25,3	0,99
PH2 anatom. (jour 1 et/ou 7)	5,8	6,7	0,70

*selon définition ECASS3

Critère primaire (ITT), cohorte globale : mRS 0,1 récupération excellente au jour 90

NINDS

SITS-MOST

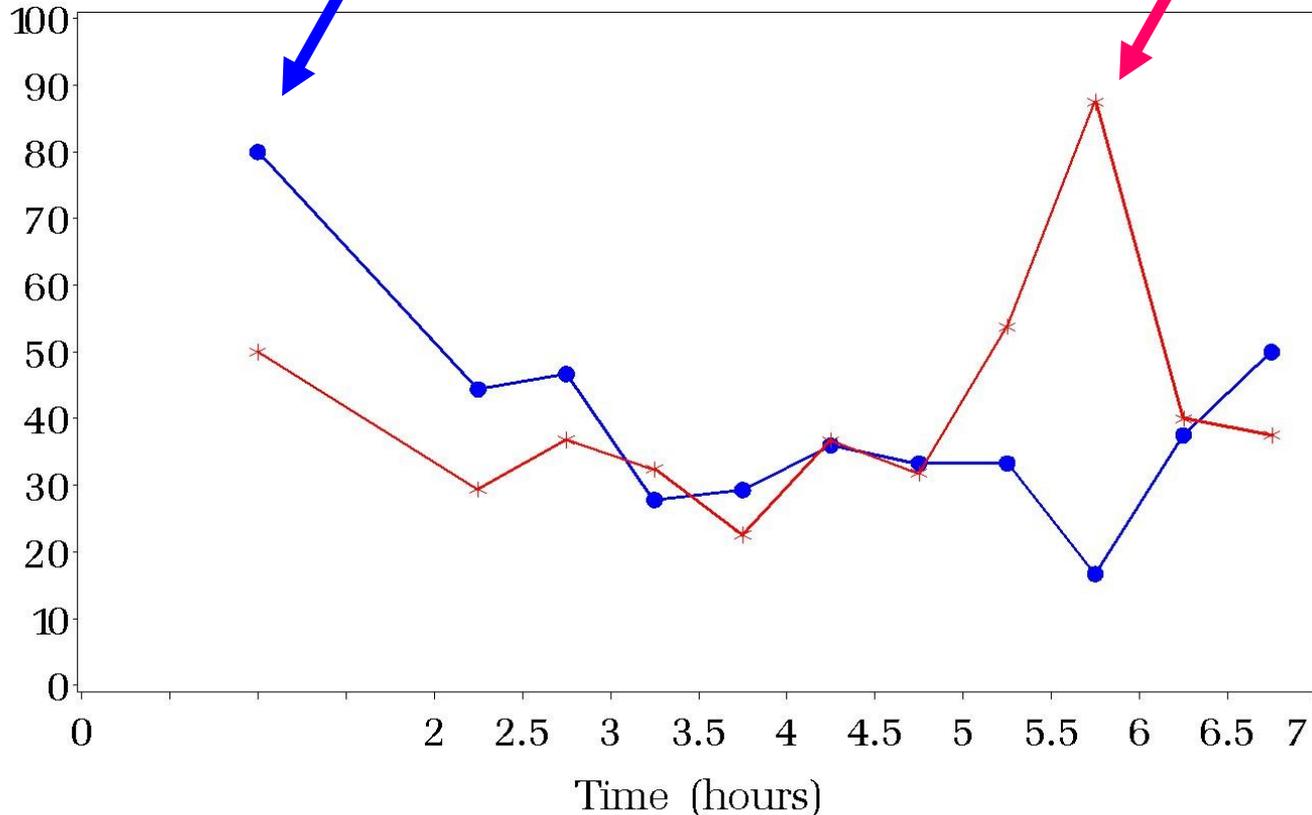
0-7 heures	35,7%	36,2% (pp)	39%
0-3 heure, n=69	42%		
3- 4.5 heure, n=197	30,5%		
4.5 –7 heure, n=104	39,4%		



rebond tardif
d'efficacité

Taux de récupération (mRS 0,1 jour 90, %) selon le temps au traitement

mRS 0,1 (%)



●●●

LTP

—*

"NINDS"

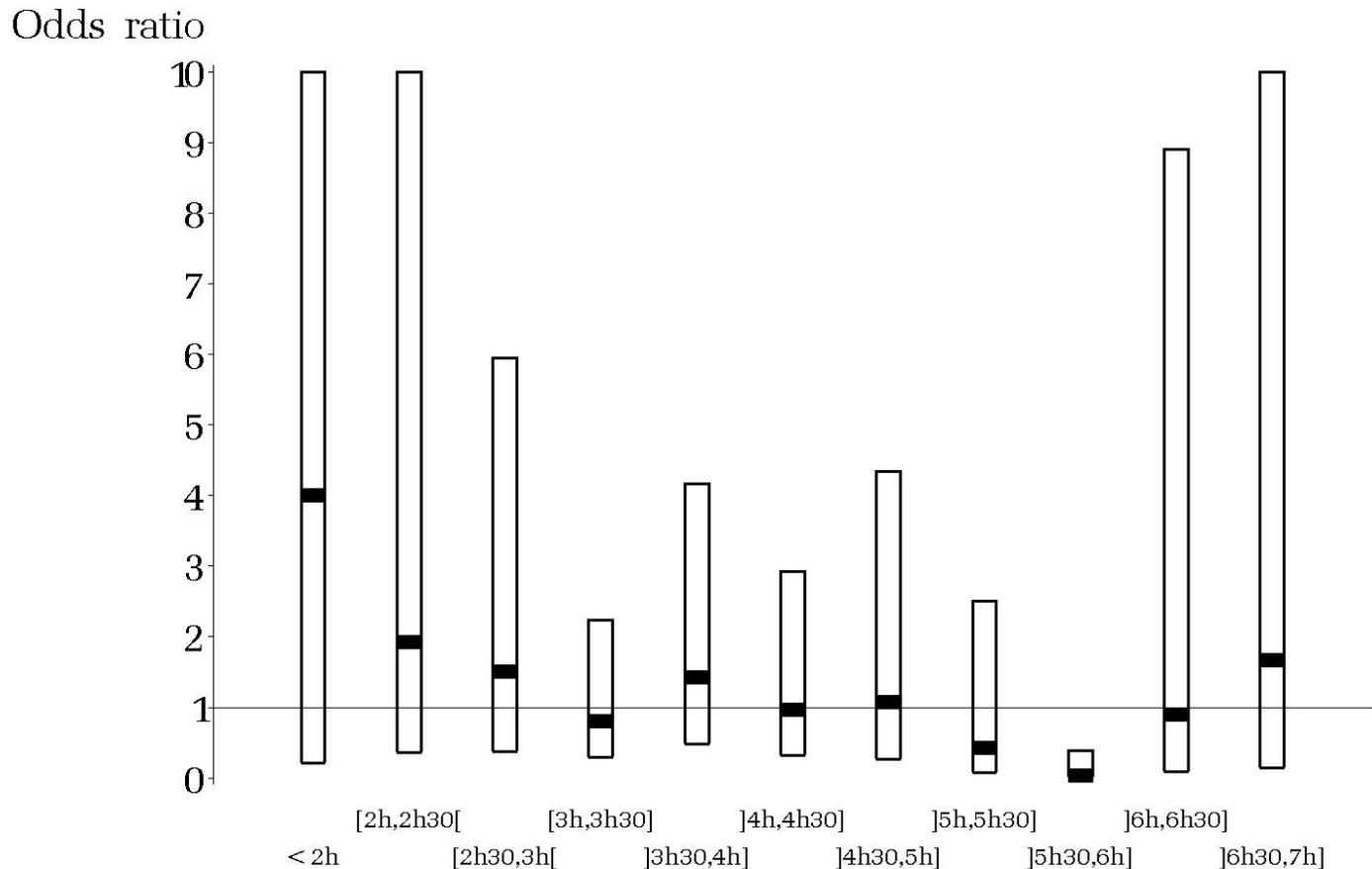
temps au traitement

Critère primaire (ITT), mRS 0,1 % au jour 90

90 Comparaison des 2 groupes

Analyse	"NINDS"	LTP	OR (95% CI)	P
Non ajustée	0,9/60	0,8/90		
0-7h	36,1%	35,2 %	0,95 (0,62 –1,46)	0,84
mRS 0,1 0-3h	35,0%	51,7%	1,99 (0,74-5,29)	0,16
mRS 0,1 < 50 yr	47,3%	53,8%	1,30 (0,47-3,58)	0,6

Odds Ratio pour un pronostic favorable à J 90 chez les patients LTP comparés aux patients "NINDS" selon le temps au traitement



Critère secondaire (ITT), comparaison des 2 groupes

Jour 90: NINDS global endpoint statistic
(mRS 0,1; BI \geq 95; NIHSS 0,1; Score décimal 0-5)

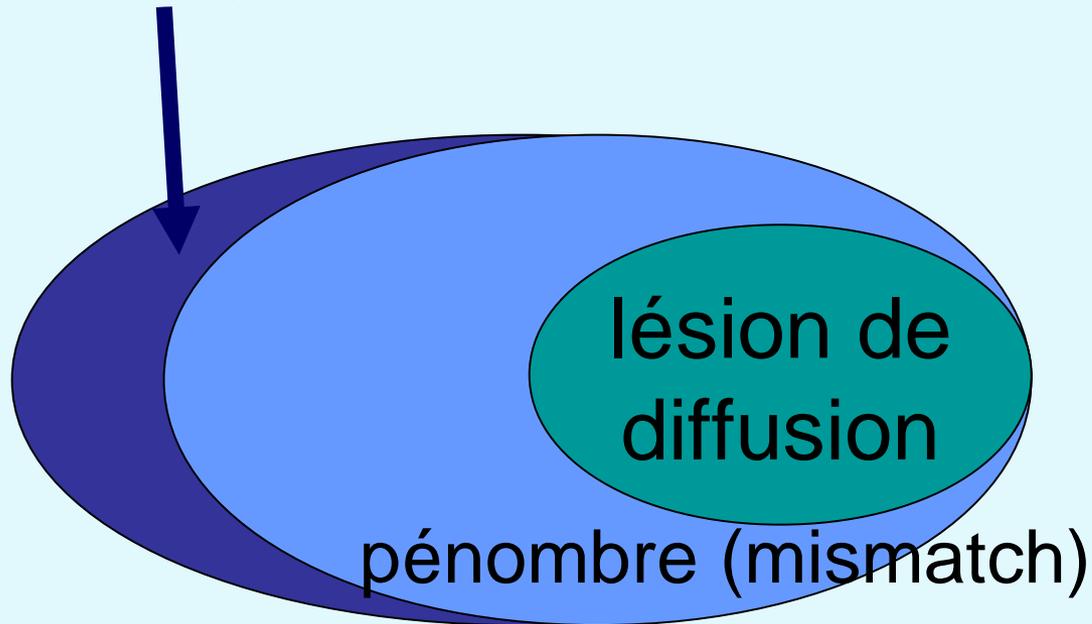
	“NINDS”	Placebo	OR (95% CI)	<i>P</i>
Pronostic global	n/a	n/a	0,91 (0,58–1,42)	0,69
mRS score 0,1	36,1%	35,2	0,95 (0,62–1,46)	0,84
BI score \geq 95	47,1%	44,6%	0,90 (0,58–1,39)	0,64
NIHSS 0,1	30%	<u>31,3%</u>	1,06 (0,68–1,65)	0,78
S. décimal 0-5	50,0%	<u>56,2%</u>	1,28 (0,79–2,07)	0,31

Variation du volume de pénombre IRM moyen PWI/DWI, post-préthrombolyse et résultat clinique (n=65)

	« NINDS »	LTP	p
Variation pénombre vol., mL	-32,47 (30.35)	- 67,61 (59.62)	0,04*
mRS 0,1 jour 90	38,9%	44,8%	0,69 OR 1.27 (0,47 –3,44)

Cohorte IRM caracteristiques	age	58,1	vs	62,3
	NIHSS, baseline	12,5	vs	14
	temps au tt moy.	4h 21min	vs	3h 59

sauvetage précoce supplémentaire
de la zone de pénombre IRM
en rapport avec la procédure LTP
(infusion longue du rt-PA)



mais pas d'effet clinique tardif significatif

Discussion, thrombolyse avec une durée longue d'infusion et une plus faible dose

- Cliniquement équivalente en rendement et en sécurité
- Significativement supérieure pour la réduction du volume de pénombre en double aveugle dans une cohorte de plus jeune âge

Les mesures objectives IRM ne sont-elles pas supérieures aux mesures cliniques tardives, ne sont-elles pas plus sensibles pour mettre en évidence des effets biologiques?

- Dans les sous-groupes $< 3H$ and < 50 ans, la démonstration de la supériorité potentielle nécessiterait de grands nombres

Discussion, thrombolyse dans les 7 heures

- L' excellent taux de récupération pour une thrombolyse de masse dans les 7 heures est démontré:
 - 35,7 % dans la cohorte globale,
 - 36,.2 %** per protocol
- La mortalité et le taux d'hématomes symptomatiques sont bas dans notre expérience
- La question d'un "rebond d'efficacité tardive entre 4.5 and 7 heures est importante et nécessite des études supplémentaires

*sur la base du groupe placebo NINDS partie 2

Discussion, thrombolyse dans les 7 heures

l'aspect humanitaire

- L'ouverture de la fenêtre de 3 à 7 heures multiplie par 5 l'éligibilité à la thrombolyse
- 301 malades supplémentaires (sur 373) ont pu être traités, qui auraient été refoulés
- Le bénéfice to humanitaire de l'ouverture 3-7 heures est considerable:

<u>au moins</u>	38,1	vies sauvées
	47,5	cerveaux sauvés (mRS 0,1)

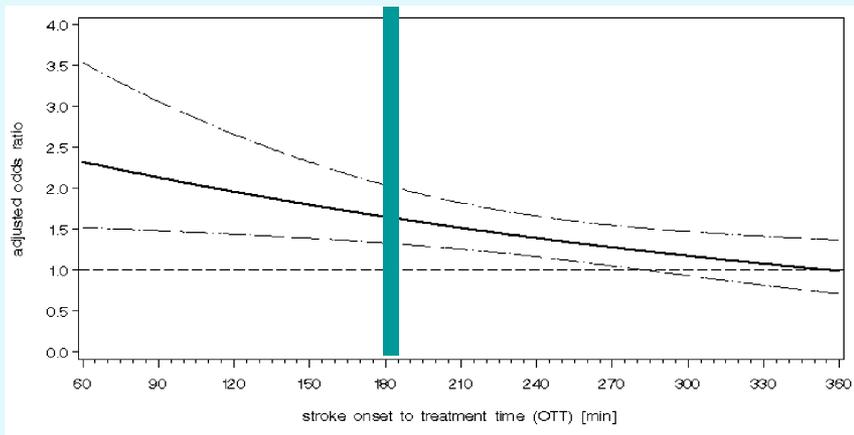
*sur la base du groupe placebo NINDS partie 2

Les 2 systèmes de décision pour le temps

1. Le système classique de « l'horloge temporelle » (fondé sur le scanner)
2. Le système de « l'horloge tissulaire » fondé sur l'IRM

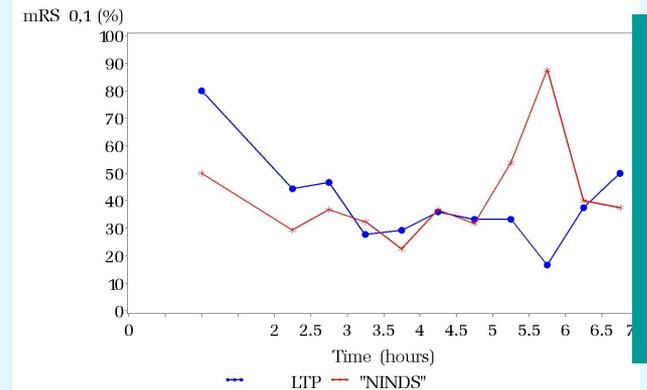
le systeme de l'horloge temporelle rigide

données du modèle



3H

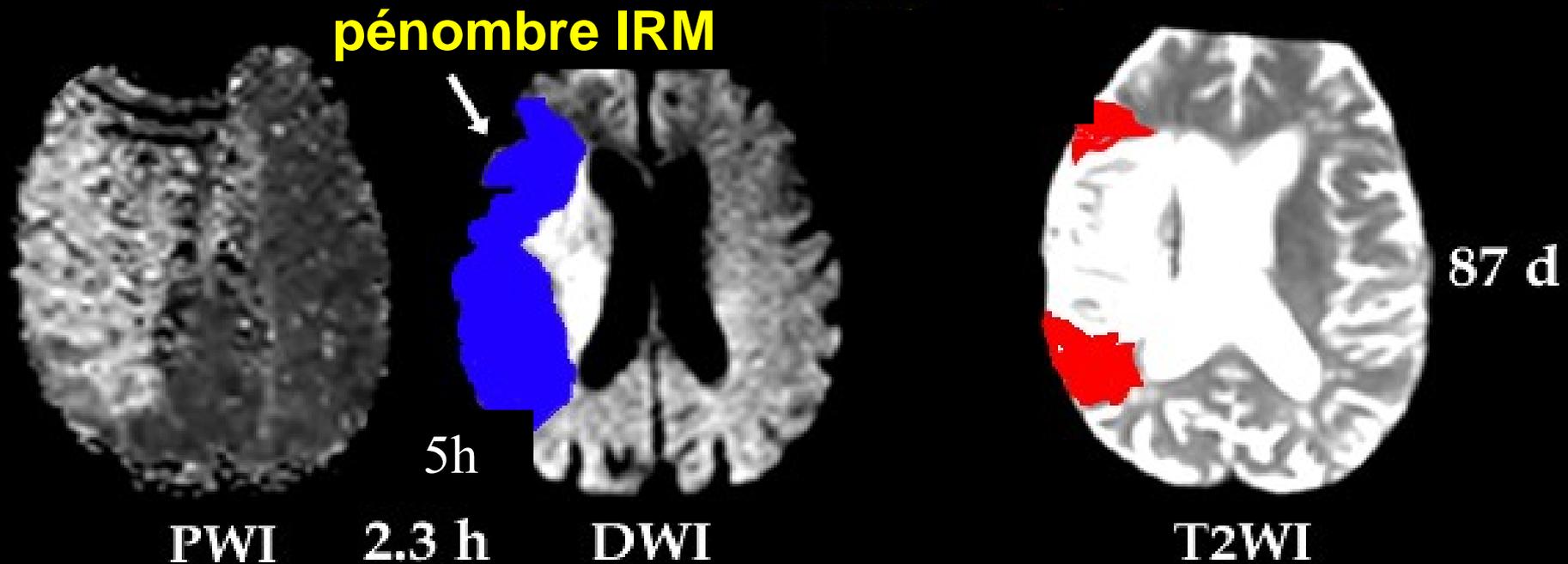
données réelles



7H

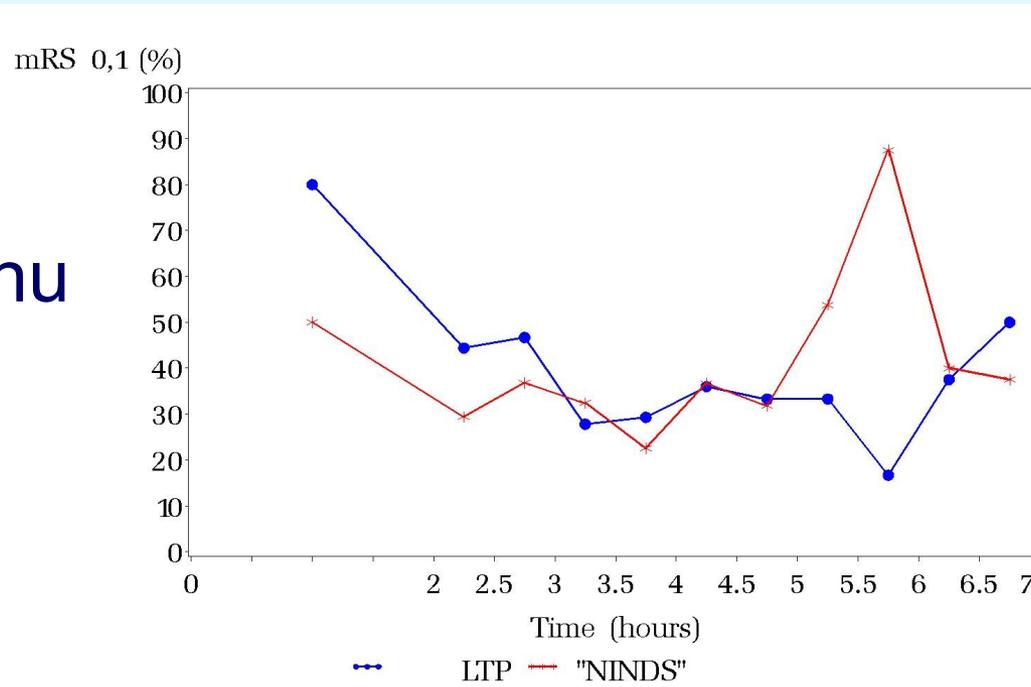
Le système de l'horloge tissulaire en IRM

« la pénombre IRM est la zone à sauver »



Le système de l'horloge tissulaire en IRM

1. malades
à horaire de
début inconnu



2. malades
après 7
heures