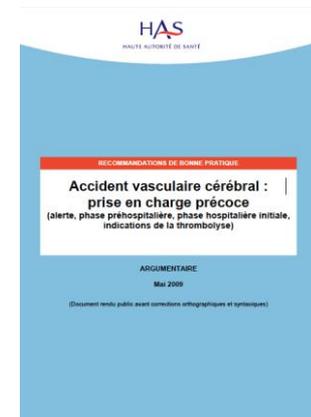


Avc à la phase aigue prise en charge

Hubert Desal CHU Nantes

Serge Bracard CHU Nancy

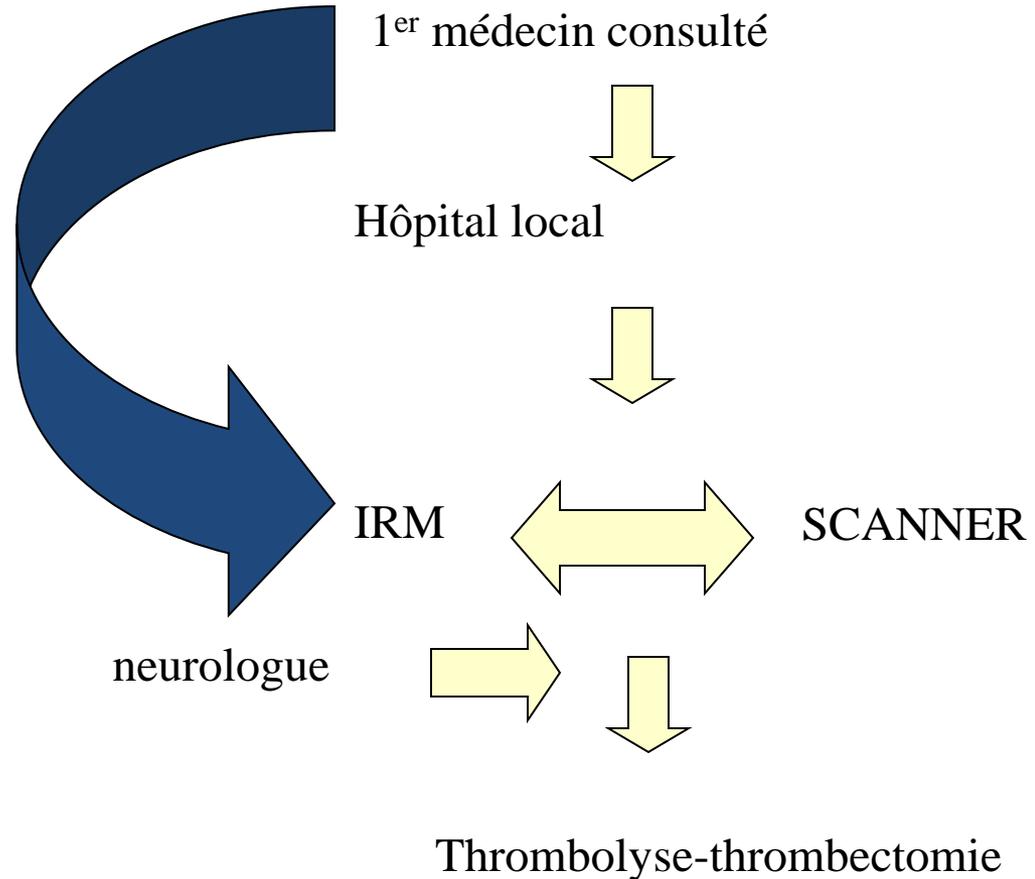
- Bien codifiée: recommandations HAS, SFNV, Société de réanimation...



- Circulaire DGOS 6 mars 2012 sur la diminution du délai de prise en charge (SAMU, UNV, télémédecine...)

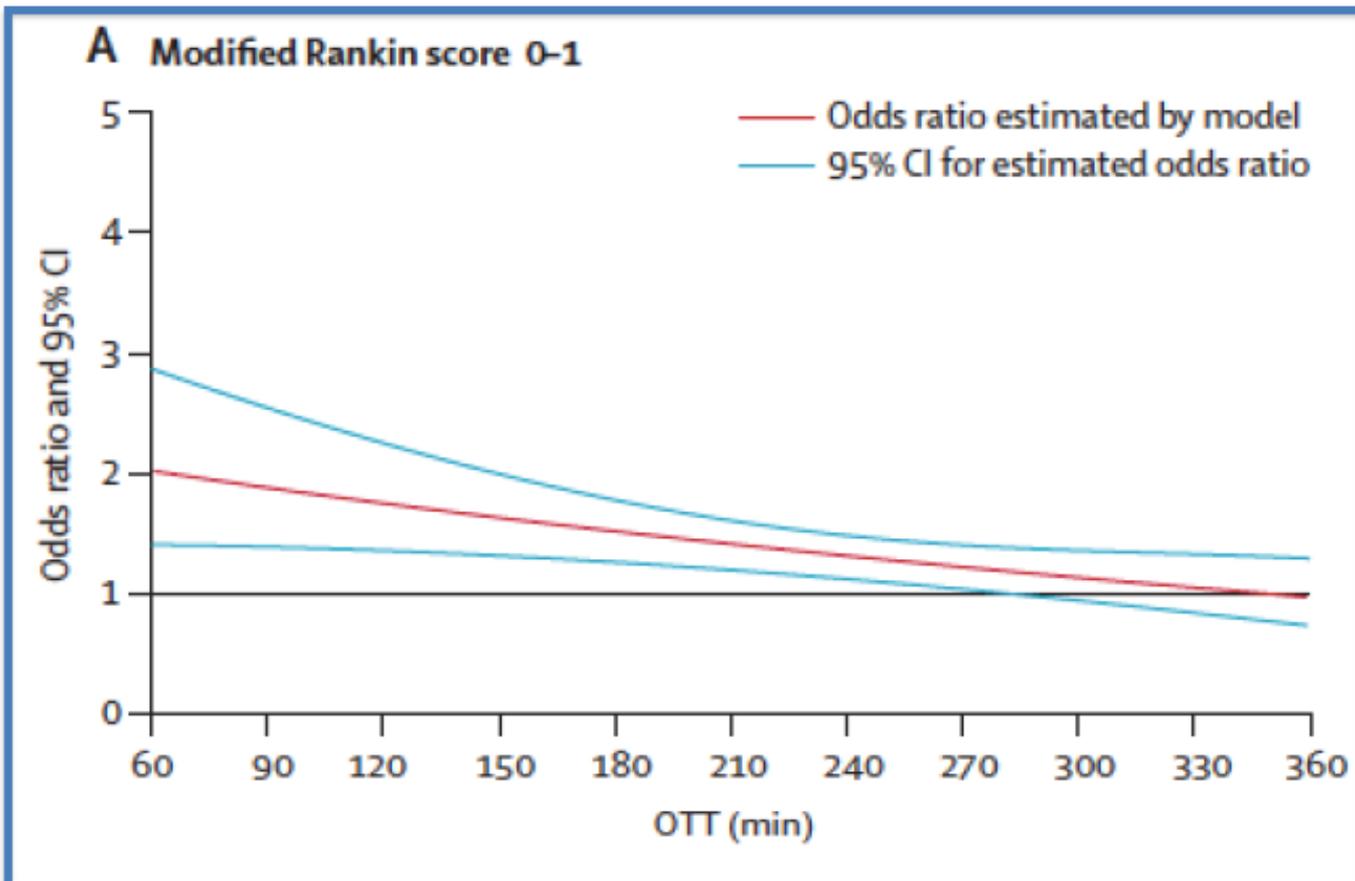
Objectif

- **Aussi vite que possible!**
 - **Pour rester dans les délais**
 - **Efficacité: l'évolution clinique est fonction du délai**



Time – IV rtPA

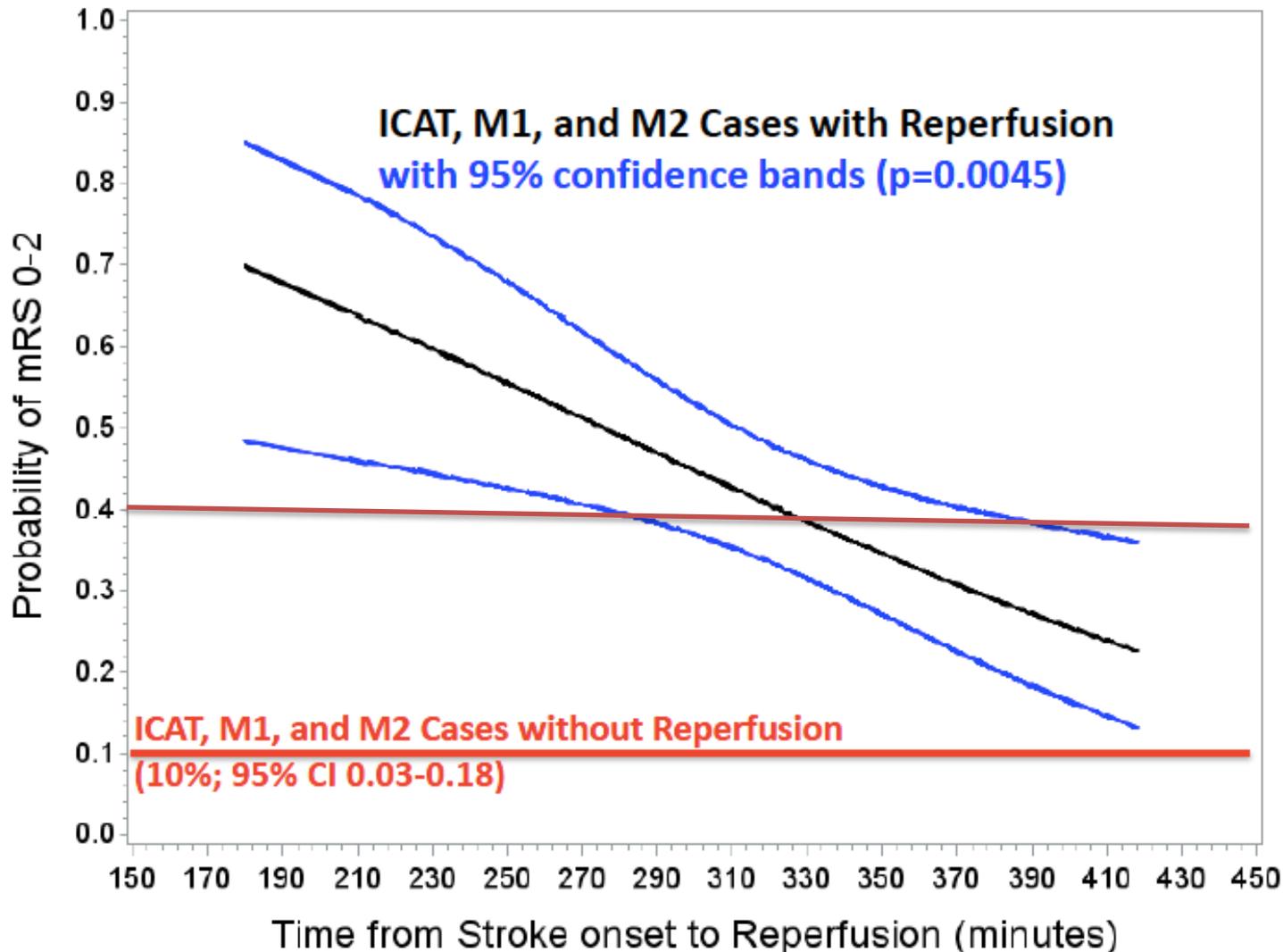
Pooled Major IV rtPA Trials To Date



- NINDS Part 1
- NINDS Part 2
- ATLANTIS A
- ATLANTIS B
- ECASS II
- ECASS III
- EPITHET

Additional Considerations

Point of No Clinical Return?



Reperfusion vs No Reperfusion

Mean age
66.2 vs 65.6

Median NIHSS
18 vs 17

ASPECTS >4
85.5% vs 84.2%

mRS 2
40.1% vs 10.3%

Further
analysis
pending

Quelques principes

- Multidisciplinarité
 - Neurologue vasculaire et son équipe
 - Neuroradiologue et son équipe: MER
 - Réalisation de l'examen: efficacité, rapidité, excellence
 - Participation à la prise en charge globale du patient: efficacité, rapidité, activation et motivation des moyens logistiques...

Quelques principes

- **Égalité des chances:** Organisation permettant l'analyse et le traitement 24h/24 pour tous
 - Télé consultation AVC
 - Téléradiologie des AVC
 - Multidisciplinarité: organisation régionale des neurologues vasculaires ET des neuroradiologues

Thrombectomie

- On y croit ... mais cela ne suffit pas

« On fait la preuve scientifique avec des faits comme on fait une maison avec des pierres mais une accumulation de faits n'est pas plus une preuve scientifique qu'un tas de pierres n'est une maison »

ORIGINAL ARTICLE

Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke

Alfonso Ciccone, M.D., Luca Valvassori, M.D., Michele Nichelatti, Ph.D., Annalisa Sgoifo, Psy.D., Michela Ponzio, Ph.D., Roberto Sterzi, M.D., and Edoardo Boccardi, M.D., for the SYNTHESIS Expansion Investigators*

RESULTS

A total of 181 patients were assigned to receive endovascular therapy, and 181 intravenous t-PA. The median time from stroke onset to the start of treatment was 3.75 hours for endovascular therapy and 2.75 hours for intravenous t-PA ($P < 0.001$). At 3 months, 55 patients in the endovascular-therapy group (30.4%) and 63 in the intravenous t-PA group (34.8%) were alive without disability (odds ratio adjusted for age, sex, stroke severity, and atrial fibrillation status at baseline, 0.71; 95% confidence interval, 0.44 to 1.14; $P = 0.16$). Fatal or nonfatal symptomatic intracranial hemorrhage within 7 days occurred in 6% of the patients in each group, and there were no significant differences between groups in the rates of other serious adverse events or the case fatality rate.

CONCLUSIONS

The results of this trial in patients with acute ischemic stroke indicate that endovascular therapy is not superior to standard treatment with intravenous t-PA. (Funded by the Italian Medicines Agency, ClinicalTrials.gov number, NCT00640367.)

IMS III Trial Primary Result

ALL	IV/Endovascular (n=434)	IV rtPA Only (n=222)
mRS 0-2 (%)	177 (40.8%)	86 (38.7%)

CMH p-value 0.70
(adjusted for NIHSS strata)

Breslow Day p-value 0.27
(no evidence of heterogeneity of treatment effects between
NIHSS strata 8-19 vs 20+)

Supported by: NIH/NINDS

PI: Joseph P. Broderick, MD
Co PI: Thomas Tomsick, MD
University of Cincinnati Clinical
Coordinating and Angiographic
Imaging Center
Grant Number: U01 - NS052220

PI: Yuko Palesch, PhD
Statistics & Data Coordinating Center
Medical University of South Carolina
Grant Number: U01 - NS054630

PI: Andrew Demchuk, MD
CT Image Analysis Center
University of Calgary

ClinicalTrials.gov Identifier
NCT 00359424

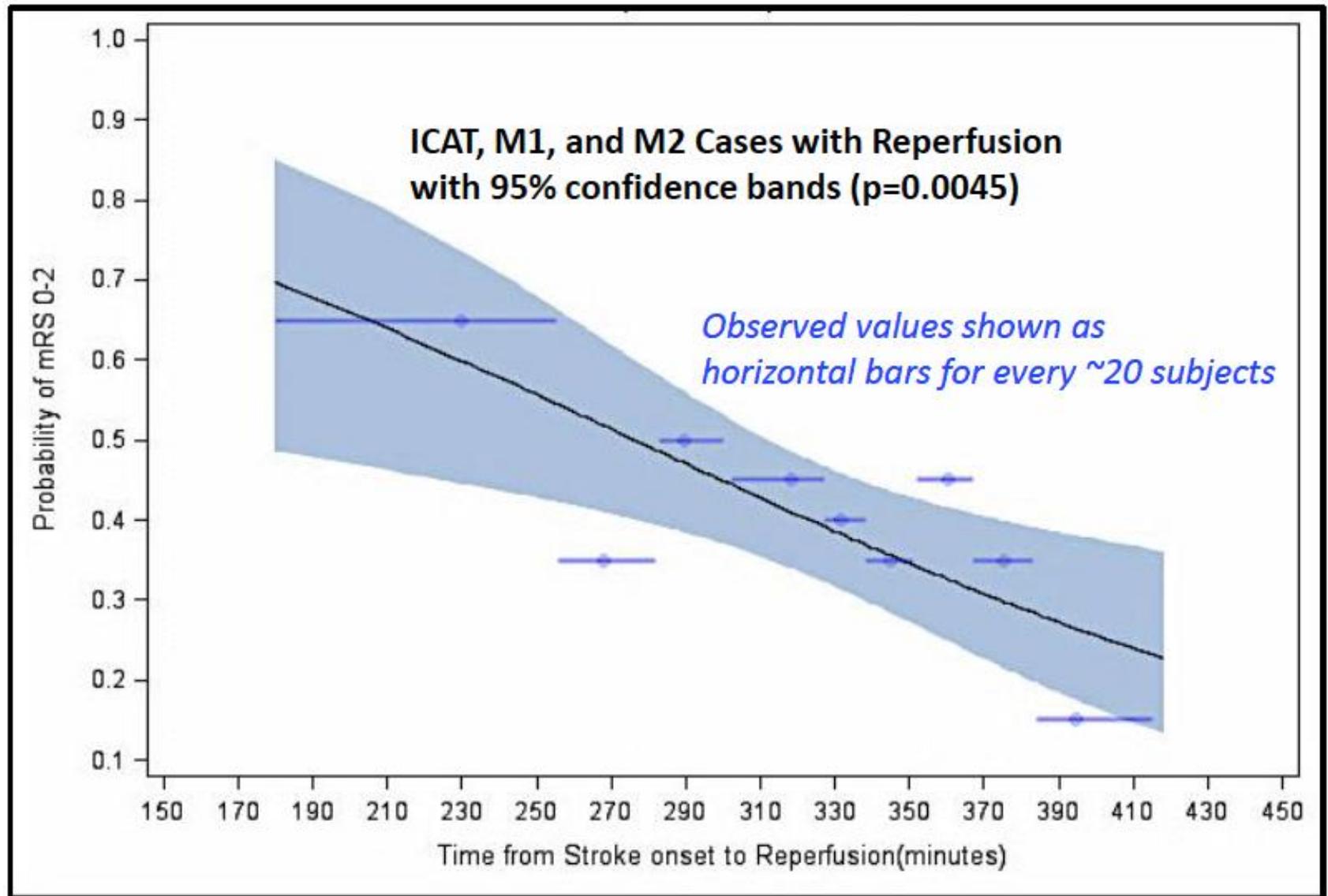


3 éléments intéressants

- Equipoise pour sous groupe des occlusion M1
 - bons résultats de la thrombolyse IV !
 - Résultats attendus de l'IA/IV
- Importance de la perte de temps

Time to Reperfusion and Good Clinical Outcome

Graphic – Observed Vs Predicted.



Time to Reperfusion and Good Clinical Outcome

Unadjusted Analysis

	Risk Ratio	95% CI	p-value
Time to Reperfusion (every 30 minutes)	0.86	0.78-0.95	p=0.0045

Every 30 minute delay in reperfusion is associated with a 14% relative reduction in probability of good clinical outcome (mRS 0-2).

- 10% chaque 30' après ajustement



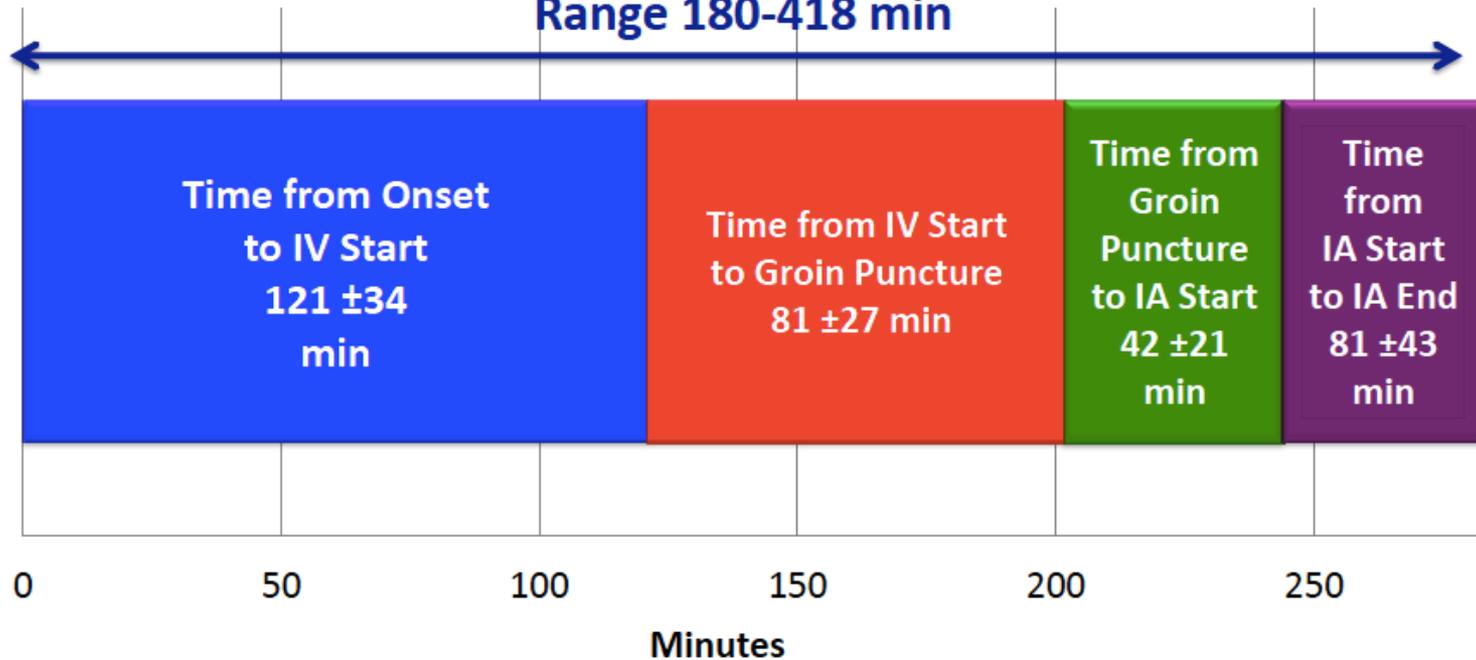
Descriptive Characteristics

Subcohort - Time Parameters

Time from Symptom Onset to IA End/Reperfusion

Mean (SD) = 325 (\pm 52) min

Range 180-418 min



Rôle de l'équipe médecin, MER, infirmière... il est si facile de perdre 15 à 30 minutes

- Rythme des inclusions: 5 ans pour 600 patients!
 - Matériel obsolète
 - Prises en charge différentes
 - Expertise des investigateurs...
- Et pendant ce temps...

EDITORIAL



Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke — Still Unproven

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

procedures. A decision by Medicare to place a moratorium on reimbursement for endovascular treatment of acute ischemic stroke outside of randomized trials would facilitate recruitment in these urgently needed trials. Once the new trials are completed, endovascular treatment will have been given ample opportunity to prove itself.

thrombectomie

- On y croit, mais....
 - Respect des principes
 - Multidisciplinarité
 - Égalité des chances: Organisation permettant l'analyse et le traitement 24h/24 pour tous
 - Penser l'organisation au niveau local et au niveau national : rôle des sociétés savantes SFNR, SFNV...



THRACE

THRombectomie des Artères CErébrales

Apport des systèmes de thrombectomie intra-
artérielle à la phase aiguë d'un accident ischémique
cérébral chez les patients traités par thrombolyse
intraveineuse

Programme STIC 2009



Recherche Non interventionnelle

Une recherche non interventionnelle correspond aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance (article L1121-1 CSP et R1121-2).

Ces recherches doivent permettre une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques, **mais en aucun cas modifier la prise en charge du patient.**

→ *Non opposition*

→ *EI & EIG seront indépendants de la recherche = circuit PV habituel.*

NTF

CO-INVESTIGATION SFNV – SFNR

Dr ARQUIZAN / Pr DESAL

- **FINANCEMENT OK** (Covidien, Balt, Microvention, Codman, Penumbra, Stricker....*mindframe*)
 - Rémunération du temps ARC.
 - Contrat CHU Nantes/ Votre CHU
- **E-CRF simple**
 - rien de bloquant.
 - Envoi des images par internet.
 - **Exploitations des données > Favoriser les jeunes NRI**

Comité Scientifique

SFNR

- Serge Bracard (Nancy),
- Michel Piotin (Paris),
- Anne-Christine Januel (Toulouse),
- Patrice Ménégon (Bordeaux),
- Appoline Kazemi (Dijon),
- Vincent Costalat (Montpellier),
- Hélène Raoult (Rennes)

SFNV

- Benoit Guillon (Nantes),
- Charlotte Cordonnier (Lille),
- Olivier Detante (Grenoble),
- Mikael Mazighi (Paris),
- François Rouanet (Bordeaux),
- Denis Sablot (Perpignan),
- Christian Stapf (Paris)

Design et planning

Design

- Multicentrique nationale (30 centres)
- Non contrôlée
- Non randomisée
- Prospective
- Sur données
- eCRF

Planning

- Période recrutement : 12 mois
- Inclusion de 200 patients
- Durée de suivi par patient : 3 mois
- Durée totale : 15 mois

Objectifs et critères de jugement

Objectif principal:

Recenser, dans une base de données, les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral par occlusion proximale intra-cérébrales, afin d'évaluer leur **état clinique à 3 mois**.

Critère de jugement principal:

Score clinique de handicap classiquement utilisé dans les études en phase aiguë des AVC, le **modified Rankin score**. Il sera réalisé à 3 mois, par le neurologue vasculaire référent du centre investigateur.

Objectifs et critères de jugement

Objectifs secondaires:

- Evaluation des Risques de la procédure
- Recherche des Facteurs de bon pronostic clinique à 3 mois (mRs \leq 2)
- Estimation du Taux de désobstruction basé sur le score TICl
- Estimation du NIHSS à 24h (gain de 4 points et plus)
- Recherche de l'Influence du TICl final sur le NIHSS à 24h
- Recherche de l'Influence du score de collatéralité sur le NIHSS à 24h
- Recherche de l'Influence du score ASPECTS sur le NIHSS à 24h et à 3 mois
- Recherche de l'Influence de la technique de thrombectomie sur le résultat angiographique (TICl final)
- Recherche de l'influence du mode d'anesthésie (AG, AL) sur le NIHSS à 24h et à 3 mois
- Influence du « mismatch » sur les résultats cliniques (TTM/CBV ou Diffusion/Perfusion)
- Recherche de l'influence de l'environnement médicamenteux sur les complications hémorragiques (CRF7)

Objectifs et critères de jugement

Critères secondaires:

- **Risques de la procédure** : complications hémorragiques sur l'imagerie post opératoire (CRF8) et à J+1 (CRF11). Survenue d'évènements indésirables (CRF9).
- **Facteurs potentiels de bon pronostics** : âge, co-morbidités et facteurs de risques vasculaires (CRF3), timing, score NIHSS à l'admission, score ASPECT à l'admission, type de traitement entrepris, mécanismes supposé de l'AVC (CRF4)
- **Taux de désobstruction** basé sur le Score **TICI** final (CRF6)
- **NIHSS à 24h** évalué par le neurologue, gain par rapport à l'admission, delta NIH entre admission et 24h (CRF4 et 10) permettra de juger de la rapidité de l'amélioration de l'état clinique du patient.
- **Collatéralité angiographique pré et post thrombectomie** (CRF6) sera évaluée pour juger de son influence sur l'état clinique (NIHSS) à 24h.
- **Score ASPECTS** (CRF5 et 11)
- **Complications hémorragiques à 24h** (CRF11) symptomatique (PH2, RIH, IVH) ou non (PH1) et leur influence sur l'évolution clinique (NIHSS à 24h et à 3 mois)

Population Etudiée

Cohorte d' environ **200 patients consécutifs**, hospitalisés dans une UNV pour un infarctus cérébral inclus traités par thrombectomie (avec ou sans fibrinolyse IV) prospectivement sur une durée de 1 an, dans les 30 centres participants (soit 7 patients par centre), et suivis à 3 mois pour l' évaluation neurologique clinique (critère principal de jugement).

Critères d'inclusion :

- Signature de la notice d' information par le patient ou son représentant légal
- âge > à 18 ans
- Clinique et imagerie concordant avec un AVC ischémique dont le début des symptômes remonte à moins de 8h
- Thrombose (TICI 0 ou 1) du T carotidien, de M1, de la bifurcation M1-M2, du tronc basilaire, occlusion en TANDEM ACI/M1.

Population Etudiée

Critères d'exclusion

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Amélioration rapide du NIHSS (gain de plus de 4 points) entre deux évaluations pré-thérapeutiques.
- Score ASPECT < 7 sur le scanner ou < 5 sur l'imagerie de diffusion
- Hémorragie intra crânienne sur l'imagerie
- Impossibilité des évaluations cliniques à 3 mois
- Lésions extensives du tronc cérébral (présence d'une section complète du tronc cérébral en hypersignal b1000)
- Refus de participer à l'étude

- TOUS LES PATIENTS sauf
 - Section complète du tronc en B1000
 - ASPECT < 7 au Scanner
 - ASPECT < 5 IRM

Calendrier de l' Etude

Actions	J0 (admission en urgence au sein d'une UNV)	J1	Sortie d'hospitalisation	3 mois
Information du patient	X			
Antécédents	X			
Examen clinique	X	NIHSS	X	X
Modified Rankin score			X	X
Examens paracliniques	X			
IRM / TDM	X	X		

CRF électronique

- ✓ CRF Capture System
- ✓ Login et mot de passe personnels
- ✓ Une base de données Imagerie (en cours)
- ✓ Codage des données sur tous les documents en lien avec l' étude
- ✓ Règles de codage dans le CRF:
 - Numéro du SITE ___ / (code de valeur en fonction du site sélectionné ci-dessus)
 - Numéro d' inclusion du patient ____ (incrémentation automatique pour le centre si création d'un nouveau patient)
 - Initiales du patient : __ (1ère lettre du Nom et 1ère lettre du prénom à saisir lors de la création du dossier)

CRF électronique

CRF Capture: 13 modules

- CRF1: IDENTIFICATION-PATIENT/CRITERES INCLUSION **neurologue/neuroradiologue**
- CRF2: CRITERES EXCLUSION **neurologue/neuroradiologue**
- CRF3: DONNEES MEDICALE D'ENTREE **neuroradiologue**
- CRF4: Données de l' AVC en cours (Horaires et score Imagerie) **neurologue**
- CRF5: Données détaillée de l'imagerie de l' AVC A l'admission **neuroradiologue**
- CRF6: Détail de la Procédure de thrombectomie mécanique **neuroradiologue**
- CRF7: Régime d' anticoagulation per et post-procédural **neurologue/neuroradiologue**
- CRF8: Données détaillée de l'imagerie de l' AVC POST-OPERATOIRE **neuroradiologue**
- CRF9: Description des Evénements indésirables (EI) **neurologue/neuroradiologue**
- CRF10: Suivi à J1 (24h) **neurologue**
- CRF11: Données détaillée de l'imagerie de l' AVC J+1 **neuroradiologue**
- CRF12: Visite de sortie ou J+7 **neurologue**
- CRF13: Visite à 3 mois **neurologue**

Démarches réglementaires

- Avis d' éthique obtenu le 04/09/2012
- Avis favorable CCTIRS le 20/09/2012
- Autorisation CNIL le 28/12/2012
- Conventions centres associés en cours de finalisation

Rappels réglementaires – Bonnes pratiques

- **Information obligatoire et recueil de l' accord écrit** du patient (signature note d' information) **ou des proches** si le patient est inconscient (recherche du consentement du patient à son réveil)
- Autoriser l' ARC ou l' auditeur à accéder aux documents sources (monitoring).
- Archiver les consentements et les documents de l' étude pendant 15 ans.
- *Respecter les critères d' inclusion/non inclusion des patients.*
- *Remplir le CRF au fur et à mesure des visites.*
- *Documenter toute visite non effectuée.*
- *EI & EIG seront indépendants de la recherche = circuit PV habituel.*

Monitoring

- Assuré par la Direction de la Recherche du CHU de Nantes
- **1 visite par site** (1 journée):
 - ❖ Après le 5eme patient inclus
- Contrôle qualité des données rapportées sur les cahiers d'observation.
L'ARC devra avoir accès aux :
 - ❖ Cahiers de recueil de données des patients inclus (eCRFs)
 - ❖ Dossiers médicaux et infirmiers des patients.

Une inspection ou un audit sont possibles

- Réponses des centres
- Nantes, Montpellier, Bordeaux, Créteil, Suresnes, Angers, Rennes, Tours, Marseille, Lille, Toulouse, Clermont-Ferrand, Lyon

Contacts

Rôle	Nom	Centre	Téléphone	E-mail
Coordinateur	Pr. H. DESAL	CHU de Nantes	02 40 16 56 20	hdesal@chu-nantes.fr
Méthodologiste	C. VOLTEAU	Direction Recherche CHU – Nantes	02 53 48 28 45	Christelle.volteau@chu-nantes.fr
Chef de projet	S. LE BOUTER	Direction Recherche CHU – Nantes	02 53 48 28 62	sabrina.lebouter@chu-nantes.fr
Moniteur	Pas encore désigné	Direction Recherche CHU – Nantes	02 53 48 28 35	

IMS III Trial Primary Result

ALL	IV/Endovascular (n=434)	IV rtPA Only (n=222)
mRS 0-2 (%)	177 (40.8%)	86 (38.7%)

CMH p-value 0.70
(adjusted for NIHSS strata)

Breslow Day p-value 0.27
(no evidence of heterogeneity of treatment effects between
NIHSS strata 8-19 vs 20+)

Descriptive Characteristics

Subcohort - Demographics, Safety and Outcome

- 240 intracranial ICAT, M1 and M2 occlusions
 - Mean age of 66 years
 - Median NIHSS of 18
 - ASPECTS 0-4 in 35 (14.8%)
- 182 (76%) achieved TICl 2/3 reperfusion
 - 33 (18%) ICAT, 98 (54%) M1, and 51(28%) M2
 - 12 (6.6%) sICHs and 35 (19%) deaths
 - 73 (40%) mRS 0-2



Time to Reperfusion and Good Clinical Outcome

Unadjusted Analysis

	Risk Ratio	95% CI	p-value
Time to Reperfusion (every 30 minutes)	0.86	0.78-0.95	p=0.0045

Every 30 minute delay in reperfusion is associated with a 14% relative reduction in probability of good clinical outcome (mRS 0-2).



Further Analyses

No Evidence of Effect Modification by NIHSS Strata or ASPECTS

- Similar time effects between **ASPECTS** groups ($p=0.91$)
 - ASPECTS 0-4: RR 0.8908 (95% CI 0.4310, 1.8410)
 - ASPECTS 5-7: RR 0.8978 (95% CI 0.7327, 1.1002)
 - ASPECTS 8-10: RR 0.8735 (95% CI 0.7696, 0.9915)
- Similar time effects between **NIHSS** strata ($p=0.69$)
 - NIHSS 8-19: RR 0.8810 (95% CI 0.7891, 0.9836)
 - NIHSS 20+: RR 0.8266 (95% CI 0.6758, 1.0110)
- Change reperfusion to **TICI 2b/3** (from 2a/2b/3), $p=0.0132$
 - RR 0.89 (95% CI 0.7952, 0.9997)
- Change occlusions to **ICAT/M1** (from ICAT, M1, M2)
 $p=0.0019$
 - RR 0.82 (95% CI 0.7228, 0.9353)

