



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N°: 174/20

THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX PAR TENECTEPLASE

(à propos de 152 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/11/2020

PAR

Mlle. MAZOUZ IKRAME

Née le 27 Janvier 1994 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Accident vasculaire cérébral ischémique - Thrombolyse intraveineuse - TENECTEPLASE

JURY

- M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI**..... PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Neurologie
- M. MAAROUFI MUSTAPHA**.....
Professeur de Radiologie
- M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF** } JUGES
Professeur agrégé de Radiologie
- Mme. EL MIDAOUI AOUATEF**..... }
Professeur agrégé de Neurologie
- Mme. CHTAOU NAIMA**..... MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant de Neurologie

LISTE DES ABREVIATIONS

ACA	: Artère cérébrale antérieure
ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ACM	: Artère cérébrale moyenne
AIT	: Accident ischémique transitoire
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ASPECTS	: Alberta Stroke Program Early CT Score
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
DR	: Détresse respiratoire
ECG	: Électrocardiogramme
EP	: Embolie pulmonaire
FDA	: Food and Drug Administration
FDR	: Facteur de risque
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HIC	: Hémorragie intracérébrale
HP	: Hématome parenchymateux
HTA	: Hypertension artérielle
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IC	: Infarctus cérébral
IH	: Infarctus hémorragique
INR	: International Normalized Ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique

IV	: Intraveineux
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OAP	: Œdème aigu pulmonaire
rLMC	: Regional Leptomeningeal Score on CT
PIC	: Pression intracrânienne
PDF	: Produits de dégradation de la fibrine
rt-PA	: ALTEPLASE
SITS-ISTR	: Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register
SRLF	: Société de réanimation de langue française
TCA	: Temps de céphaline
TDM	: Tomodensitométrie
TIV	: Thrombolyse intraveineuse
TNK-PA	: TENECTEPLASE
TP	: Taux de prothrombine
t-PA	: Activateur tissulaire du plasminogène
TSA	: Troncs supra-aortiques
UNV	: Unité neuro-vasculaire

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients selon le sexe.	25
Figure 2: Répartition des patients selon les tranches d'âge.	26
Figure 3: Les différents types de cardiopathie.	27
Figure 4: Les facteurs de risque de l'AVC.	28
Figure 5: La répartition des patients en fonction du score NIHSS à l'admission.	31
Figure 6: Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI avec un score ASPECT à 8.	32
Figure 7: Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI avec un score ASPECT à 7.	33
Figure 8: Le niveau de l'occlusion dans les différents segments de l'artère sylvienne	34
Figure 9: Répartition selon le statut de collatéralité.	36
Figure 10: Un angioscanner cérébral objectivant une occlusion au niveau du segment M1 de l'artère sylvienne droite.	37
Figure 11: Un angioscanner cérébral objectivant une occlusion au niveau du segment M2 de l'artère sylvienne gauche.	38
Figure 12: Répartition selon le délai de consultation aux urgences.	41
Figure 13 : Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI sylvien superficiel gauche avec transformation hémorragique type HP-1.	46
Figure 14: Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI sylvien profond droit avec transformation hémorragique type HP-2.	46
Figure 15: Le score RANKIN à 3 mois.	49
Figure 16: Le score RANKIN à 3 mois selon les différents délais de consultation.	50
Figure 17 : Structure moléculaire du TENECTEPLASE.	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les anomalies retrouvées à l'ECG	30
Tableau 2: Profils clinique et l'évolution des patients avec angioscanner fait et non fait.....	35
Tableau 3: Profils évolutifs des patients avec bonne, moyenne et mauvaise collatéralité.....	37
Tableau 4: Evolution des patients en post thrombolyse en fonction de la dose de TENECTEPLASE reçu	39
Tableau 5: Les différents délais recueillis.....	42
Tableau 6 : Score NIHSS moyen à l'admission et au cours de l'hospitalisation.....	44
Tableau 7: Taux de transformation hémorragique selon les différents types.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 8: Score NIHSS moyen à l'admission des patients survivants et des patients décédés.....	48
Tableau 9: Principales complications retrouvées chez nos patients.....	48
Tableau 10: Les délais de prise en charge dans notre série comparés au donnés de la littérature.....	64
Tableau 11: Taux d'amélioration clinique dans notre service par rapport aux données de la littérature.....	65
Tableau 12: Taux de transformation hémorragique après un traitement par TENECTEPLASE comparé à l'ALTEPLASE.	67
Tableau 13: Pourcentage des patients dépendants/indépendants et taux de décès à 3 mois.....	68

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	8
MATÉRIELS ET MÉTHODES :	12
I. TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE :.....	13
II. OBJECTIFS :.....	13
III. ACCUEIL, EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES PATIENTS :	14
IV. SURVEILLANCE, EVOLUTION POST THROMBOLYSE DES PATIENTS.....	20
1. Complications immédiates :.....	20
2. Évaluation clinique :.....	20
3. Complication post-thrombolyse :.....	20
4. Le devenir du patient.....	22
V. SELECTION DES PATIENTS :	22
VI. RECUEIL DES DONNEES :.....	22
VII. ANALYSE STATISTIQUE :.....	23
VIII. CONSIDERATIONS ETHIQUES :	23
RESULTATS :	24
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	25
– Sexe :.....	25
– Age :	26
– Les facteurs de risque de l'AVCI :.....	27
– Autres antécédents :.....	28
II. ETUDE CLINIQUE A L'ADMISSION	29
– Provenance :.....	29
– Examen clinique :	29
– Le score NIHSS à l'admission.....	31

III.	ETUDE PARA CLINIQUE A L'ADMISSION	32
1.	Imagerie cérébrale en urgence	32
-	Le scanner cérébral.....	32
-	L'angioscanner cérébral et TSA :	34
IV.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	38
-	Durée du séjour au service de neurologie.....	38
-	Traitement non spécifique :	38
-	Traitement spécifique : Thrombolyse intraveineuse	39
-	Complications immédiates	40
-	Autres complications :	40
V.	DELAIS DE PRISE EN CHARGE	41
-	Délai de consultation aux urgences (Onset to Door):	41
-	Délai entre l'admission et la thrombolyse (Door to treatment) :.....	42
-	Délai de prise en charge (Onset to treatment) :.....	42
VI.	EVOLUTION HOSPITALIERE.....	43
-	Évolution neurologique	43
-	Le scanner cérébral de contrôle.....	44
-	Transformation hémorragique :.....	45
-	Complications :.....	47
VII.	LE DEVENIR DU PATIENT :.....	49
	ANALYSE ET DISCUSSION	53
I.	LA THROMBOLYSE DANS LES AVCI :.....	54
II.	THROMBOLYSE DES AVCI PAR TENECTEPLASE : NOTRE EXPERIENCE VS DONNEES DE LA LITTERATURE.....	60
1.	Le score NIHSS à l'admission.....	60

2. La dose de TENECTEPLASE administrée.....	61
3. Les délais de prise en charge :	63
4. Evolution post thrombolyse :.....	65
5. Le devenir des patients à 3 mois :	67
RECOMMANDATIONS	69
CONCLUSION	71
RESUME	73
Abstract	74
ملخص	75
BIBLIOGRAPHIE.....	83

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un problème majeur de santé publique. C'est une pathologie fréquente dont les conséquences sont très lourdes à la fois sur le plan vital, fonctionnel et neurologique, ainsi qu'en termes de coût économique et financier en raison de son retentissement social.

L'AVC est une des causes principales de morbi-mortalité dans le monde (1). C'est la troisième cause de décès après les affections cardiaques et les cancers. Les AVC constituent la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer, et une cause majeure de dépression tant chez les patients que dans leurs entourage (2).

En France, les estimations effectuées suggèrent que chaque année, environ 120 000 personnes sont victimes d'un AVC, avec une incidence annuelle de 1,6 à 2,4/1000 tous âges confondus soit un AVC toutes les 4 minutes (3). Environ 30 000 d'entre elles meurent dans les jours ou mois qui suivent, 60 000 gardent un handicap de sévérité variable et 30 000 récupèrent sans séquelles. Parmi les survivants, 50 % ont une dépression dans l'année qui suit, 25 % sont déments dans les 5 ans qui suivent et 40% seulement des actifs reprennent leur travail (4).

Au Maroc, une enquête a été réalisée sur les AVC en 2009, porté sur 13279 ménages marocains de la région de Rabat Salé Zemmour Zaer et du Grand Casablanca, soit 60 031 individus dont 127 cas avaient eu un accident vasculaire cérébral. Cette étude a permis de calculer une prévalence globale de 284/100,000 habitants (5). Selon les résultats de cette enquête, le taux d'incidence globale est de 106/100 000 habitants, soit environ 98 AVC par jours dans notre pays (un AVC toutes les 15 min).

La prise en charge de cette pathologie, constitue à l'heure actuelle un véritable enjeu de santé publique et dont le coût de la prise en charge correspond à plus de 4% des dépenses de santé dans les pays développés (6).

Cette prise en charge a connu de nombreuses évolutions ces dernières années avec d'une part la création des unités neuro-vasculaires (UNV) dédiées au patients victimes d'AVC, celle-ci réduisant la mortalité et les dépendances d'environ 30% (7; 8). Et d'autre part l'émergence de thérapeutiques actives pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) telles que la thrombolyse par voie intraveineuse (TIV), ou la thrombectomie, technique endovasculaire consistant à retirer le caillot obstruant l'artère cérébrale par voie mécanique (9; 10).

Au Maroc la première unité neuro-vasculaires a été créée au service de neurologie de CHU Hassan II, Fès en 2007 et la première thrombolyse intraveineuse a été réalisée en 2010 au sein du même service (11).

A la phase aiguë, la thérapeutique de référence des AVCI est la thrombolyse intraveineuse (12). L'avènement de cette dernière a radicalement révolutionné la prise en charge et le pronostic des AVCI diagnostiqués précocement entraînant une régression des symptômes en modifiant l'histoire naturelle de l'infarctus cérébral (IC) (13; 14).

La thrombolyse est une technique visant à restaurer le plus rapidement possible la circulation artérielle dans le territoire touché par revascularisation de l'artère intracrânienne occluse en lysant le caillot. L'objectif est d'améliorer la perfusion de la zone de pénombre et ainsi limiter la constitution de l'ischémie cérébrale et les potentielles séquelles neurologiques. L'effet du traitement étant temps-dépendant, il doit être administré le plus précocement possible. Son efficacité est démontrée

depuis 1976 utilisant différents agents thrombolytiques (15). Actuellement, l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène l'ALTEPLASE (rt-PA) est la molécule de référence, c'est le seul fibrinolytique qui a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les AVCI (16).

Cependant, en raison des limites pharmacocinétiques (demi-vie courte impliquant une administration en perfusion continue) et pharmacodynamiques (manque de fibrino-spécificité) de l'ALTEPLASE, de nouvelles molécules thrombolytiques telles que le TENECTEPLASE (TNK-PA), font l'objet d'études dans le traitement des infarctus cérébraux à la phase aiguë.

L'utilisation du TNK-PA dans la thrombolyse des AVCI par rapport à l'ALTEPLASE intraveineux est en cours d'évaluation. Des études récentes suggèrent une efficacité similaire voire supérieure du TENECTEPLASE en termes de reperfusion et de bénéfice clinique (17; 18).

De plus, sa plus grande fibrino-spécificité, sa demi-vie plus longue autorisant son administration en un seul bolus intraveineux, sa maniabilité, et des coûts potentiellement plus faibles pourraient amener à considérer le TNK-PA comme une alternative au rt-PA dans le traitement des infarctus cérébraux à la phase aiguë (19; 20; 21).

Dans cette étude, nous rapportons notre expérience dans la thrombolyse des AVCI à propos de 152 cas, tous traités par le TNK-PA au sein du service de neurologie de CHU Hassan II Fès.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, rapportant les données cliniques, thérapeutiques et pronostiques de l'ensemble des patients victimes d'AVC ischémique, qui ont fait l'objet d'un traitement par thrombolyse intraveineuse par TENECTEPLASE au service de neurologie de CHU Hassan II, Fès étalée sur une période de 31 mois allant du 1er Février 2017 au 31 Août 2019.

II. OBJECTIFS :

Objectif général :

- Évaluer l'efficacité du TNK-PA dans la thrombolyse des AVCI

Objectifs spécifiques :

- Analyser les paramètres cliniques et para cliniques des patients.
- Évaluer les délais de prise en charge.
- Analyser les conditions de réalisation de la thrombolyse et la surveillance post thrombolyse des patients.
- Identifier le devenir des patients : le degré de handicap et le taux de mortalité
- Comparer les résultats de notre étude à ceux de la littérature.

III. ACCUEIL, EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES PATIENTS :

Le concept « time is brain » sous-entend que l'AVC doit être considéré comme une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant engager le pronostic vital et fonctionnel du malade (22). L'alerte « thrombolyse » mise en place au service des urgences de CHU Hassan II, Fès en avril 2010 suppose la mobilisation de toute la chaîne hospitalière pour accélérer au maximum la prise en charge des patients (23).

Le patient qui présente un tableau d'AVC est pris en charge dès son admission en respectant les étapes suivantes :

- Étape 1 : un interrogatoire du patient et de ses accompagnants s'attache à recueillir la date et l'heure précise de début des symptômes, l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux et les facteurs de risque cardiovasculaire.
- Étape 2 : Un examen clinique rapide mais détaillé avec mesure de la glycémie capillaire, recueil des constantes (Pression artérielle, et la température...), un examen cardiovasculaire avec réalisation d'un ECG, et recherche d'éventuels signes associés (crise convulsive, troubles de conscience..).

Puis le calcul du score NIHSS (National Institute Health Score Scale), ce score a été décrit par Brott.T, en 1989 (24), il est actuellement le meilleur outil clinique d'évaluation et l'échelle de référence à utiliser durant la phase aiguë des AVC car prédictif du pronostic et du devenir fonctionnel à moyen terme. Il est coté de 0 à 42 points et permet de classer les AVCI en fonction de leur degré de gravité (**Annexe 1**) :

- Aucun symptôme neurologique
- Déficit neurologique discret (NIHSS 0__5)
- Déficit neurologique modéré (NIHSS 6__11)
- Déficit neurologique sévère (NIHSS 12__18)
- Déficit neurologique très sévère (NIHSS \geq 19__)

Parallèlement, faire prélever le bilan sanguin (NFS, plaquettes, TP, TCA, INR, ionogramme sanguin, urée, créatinine plasmatique, glycémie).

Une fois le diagnostic d'accident vasculaire cérébral évoqué devant le tableau clinique :

- Étape 3 : Une imagerie cérébrale en urgence afin d'éliminer un AVC hémorragique. Dans notre contexte c'est le scanner cérébral sans injection de produit de contraste qui est généralement réalisé. La lecture du scanner par le radiologue et le neurologue de garde permet la confirmation du diagnostic de l'accident vasculaire cérébral ischémique et de calculer le score ASPECTS : l'Alberta Stroke Program Early CT Score (**Annexe 2**), c'est un score de 10 points permettant d'évaluer les signes précoces des AVCI dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM). Dans chaque zone l'absence d'hypodensité est cotée 1, et la présence d'une hypodensité est cotée 0. Un scanner normal obtient un score de 10. La valeur de ce score est inversement corrélée au pronostic clinique et au risque de développer une hémorragie cérébrale symptomatique chez les patients thrombolysés.

Les différents scores ASPECTS possibles sont illustrés comme suit :

- Score ASPECTS : 8–10 : Small core, risque hémorragique faible
- Score ASPECTS : 6–7 : Moderate core, risque hémorragique modéré
- Score ASPECTS : 0–5 : Large core, risque hémorragique important

L'exploration radiologique peut être complétée par une angiographie cérébrale et des troncs supra-aortiques après injection de produit de contraste iodé, afin de visualiser l'arbre vasculaire de la crosse aortique aux branches distales des artères intracrâniennes. Ceci permet de visualiser l'artère occluse responsable de l'infarctus ainsi que d'évaluer le statut de collatéralité à l'aide du Regional Leptomeningeal Score on CT ou score rLMC (20 points) (**Annexe 3**), c'est un score basé sur l'étendue de l'opacification par contraste dans les artères distales d'une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (0 : artère non visible; 1 : moins visible; 2 : égale ou plus marquée par rapport à une région correspondante d'hémisphère opposé). Dans les régions corticales les 6 régions de M1 à M6 au score ASPECT. Le territoire de l'artère cérébrale antérieur (ACA) para sagittal et les noyaux gris centraux. Les scores incluent les artères lenticulo-striées situées dans les noyaux gris centraux, résultant d'un remplissage rétrograde distal à une occlusion. Les artères de la scissure de Sylvius se voient attribuer un score plus élevé, à savoir 0, 2 ou 4 (0 : pas vu; 2 : moins visible par rapport au côté sain; 4 : identique ou important par rapport à la scissure de Sylvius opposée) ces vaisseaux étant les plus éloignés des leptoméninges. Les anastomoses ACA à MCA et PCA à MCA constituent un indicateur puissant de la bonne circulation rétrograde via ces réseaux collatéraux. Des scores totaux plus élevés indiquent un meilleur statut des collatérales.

Selon le score rLMC on peut définir 3 statuts :

- Collatéralité bonne : score de 17 à 20
- Collatéralité moyenne : score de 11 à 16
- Collatéralité mauvaise : score de 0 à 10

L'éligibilité des patients à la thrombolyse intraveineuse est jugée par calcul du score NIHSS, le calcul du score ASPECTS, les résultats de l'angioscanner et l'élimination des contre-indications et la vérification des critères d'inclusion ainsi que les critères d'exclusion selon le NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) adoptés dans l'étude ECASS III (25). Cependant, l'âge supérieur à 80 ans n'as pas été un critère d'exclusion dans notre série. Le délai de 4h30min n'a pas été respecté chez tous nos patients.

1. Critères d'inclusion :

- ❖ Déficit neurologique cérébral focal dû à un accident ischémique.
- ❖ Scanner (ou IRM) lu par radiologue et/ou neurologue.
- ❖ Consentement accordé par le patient ou sa famille
- ❖ TDM cérébrale avec score ASPECT >7 (**Annexe2**)

2. Critères d'exclusion :

- ❖ Le scanner ou IRM cérébrale montre une hémorragie ou un effet de masse.
- ❖ Traitement anticoagulant en cours (INR supérieur à 1,7).
- ❖ Un traitement par héparine (ou HBPM à dose efficace à été administré au cours des 48 h précédant l'accident ischémique cérébral et le temps de céphaline activée (TCA) est allongé.

- ❖ Taux de plaquettes inférieur à 100000 /mm³ (thrombopénie).
- ❖ Autre accident vasculaire cérébral ou traumatisme crânien sévère dans les 3 mois précédents.
- ❖ Pression artérielle systolique supérieure à 185 mm Hg ou diastolique supérieure à 110 mm Hg au début de la thérapie malgré des traitements médicamenteux.
- ❖ Antécédent d'hémorragie intracrânienne, de malformation artérioveineuse ou d'anévrisme intracérébral.
- ❖ Le patient présente un syndrome méningé (même si le scanner est normal).
- ❖ Glycémie inférieure à 0,5 ou supérieure à 4 g/l.
- ❖ Intervention chirurgicale majeure datant de 14 jours.
- ❖ Infarctus de myocarde récent (moins de 3 semaines).
- ❖ Ponction lombaire ou compression d'un vaisseau non compressible datant d'au moins d'une semaine.
- ❖ Le scanner ou IRM cérébral montre des signes étendus d'ischémie.
- ❖ Endocardite infectieuse
- ❖ Antécédent de péricardite datant de moins de 3 mois
- ❖ Refus du patient et de sa famille
- ❖ Femme enceinte ou post partum inférieur à 14 jours
- ❖ Handicap neurologique préexistant
- ❖ Le patient présente une dissection intracrânienne
- ❖ Rétinopathie hémorragique.
- ❖ Massage cardiaque externe traumatique récent
- ❖ Pancréatite aigue
- ❖ Ulcères gastro- intestinaux documentés inférieurs à 3 mois

- ❖ Malformation artérielle ou veineuse
- ❖ Néoplasie majorant le risque hémorragique
- ❖ Hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale, varices œsophagiennes et hépatiques évolutives

Au final, la décision de la thrombolyse intraveineuse revenait au neurologue de garde présent au chevet du patient et à l'enseignant d'astreinte, confrontant les données anamnestiques, cliniques et para cliniques de chaque patient.

IV. SURVEILLANCE, EVOLUTION POST THROMBOLYSE DES PATIENTS

Tous nos patients ont été traités par le TNK-PA, à la dose de 0.25 mg/kg ou à la dose de 0.4 mg/kg chez certains patients, en bolus intraveineux unique.

1. Complications immédiates :

La surveillance des patients au cours de la thrombolyse permet de détecter la présence de complications immédiates notamment tout signe d'hémorragie, d'allergie, d'hypertension intracrânienne ou toute aggravation de l'état neurologique.

2. Évaluation clinique :

Au cours de l'hospitalisation des patients, le critère d'évaluation clinique principal était le score NIHSS. Nous prenons en considération dans notre étude, le score NIHSS à H24 après thrombolyse, le score NIHSS à J7 d'hospitalisation et le score NIHSS à la sortie.

3. Complication post-thrombolyse :

La principale complication secondaire de la TIV lors de l'accident vasculaire cérébral ischémique est l'hémorragie intracérébrale, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée du patient après la thrombolyse avec réalisation systématique d'un scanner à la 24^{ème} heure à la recherche de signes d'hémorragie ou plus précocement en cas de détérioration de l'état neurologique. Dans notre étude, la gravité de l'hémorragie intracérébrale a été évaluée selon la classification radiologique des transformations hémorragiques(26) :

Infarctus hémorragique : 2 types

- Infarctus hémorragique type 1(IH-1): petites pétéchies situées sur les marges de l'infarctus.
- Infarctus hémorragique type 2(IH-2): pétéchies confluentes à l'intérieur de la zone infarctée sans effet de masse.

Hématome parenchymateux : 2 types

- Hématome parenchymateux type 1(HP-1): hématome \leq de 30% de la zone infarctée avec effet de masse modéré.
- Hématome parenchymateux type 2(HP-2): hématome $>$ de 30% de la zone infarctée avec effet de masse important ou lésion hémorragique à l'extérieur de la zone infarctée.

Cliniquement, une transformation hémorragique symptomatique est définie comme toute hémorragie intracérébrale décelable au scanner cérébral de contrôle associé à une détérioration neurologique du score NIHSS selon ECASS II.

Les autres complications notamment les complications infectieuses, la survenue de crises d'épilepsie, la thrombose veineuse profonde ainsi que le nombre et les causes de décès ont été précisés.

4. Le devenir du patient

Le critère d'évaluation au troisième mois est le score de RANKIN (**Annexe 3**). Cette échelle d'invalidité comprend 6 niveaux de score allant du niveau 0 pour les patients n'ayant aucun symptôme au niveau 5 pour les patients avec un handicap majeur et une totale dépendance. Le niveau 6 désigne les patients décédés.

V. SELECTION DES PATIENTS :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients victimes d'accident vasculaire cérébral ischémique ayant bénéficiés d'une thrombolyse intraveineuse par TENECTEPLASE durant la période comprise entre Février 2017 et Aout 2019.

VI. RECUEIL DES DONNEES :

Pour le recueil des informations nécessaires à notre analyse nous nous sommes référés, dans un premier temps, aux registres vasculaires du service de neurologie des années 2017, 2018 et 2019, et aux dossiers médicaux des patients sélectionnés retirés des archives du service.

Afin de compléter notre étude, nous avons eu également recours au registre international de thrombolyse (International Stroke Thrombolysis Register : www.SITSinternational.org) où tous les patients thrombolysés au CHU Hassan II de Fès sont inclus.

L'évolution à 3 mois a été réalisée en consultation des anciens malades ou par un appel téléphonique pour un certain nombre de patients perdus de vue.

Les données ont été colligées sur des fiches d'exploitation préalablement établies (**Annexe 4**).

VII. ANALYSE STATISTIQUE :

La fiche d'exploitation comportait des réponses préétablies, qui ont été codées en variables numériques puis saisies dans une base de données Excel 2010.

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel SPSS 23 en collaboration avec le service d'épidémiologie clinique et santé communautaire, CHU Hassan II, Fès

Dans l'analyse descriptive des données, les caractéristiques des patients avaient été exprimées comme des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes \pm écart-type pour les variables quantitatives.

Dans l'analyse bi-variée, les tests statistiques utilisés sont :

- Le test t de Student : Pour la comparaison des moyennes.
- Le test Khi 2 : Pour la comparaison des pourcentages.

P value avait été considérée comme statistiquement significative à $P < 0,05$.

VIII. CONSIDERATIONS ETHIQUES :

La confidentialité des données a été respectée au cours des différentes étapes de cette étude.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Au décours de cette étude, nous avons colligé 152 patients tous thrombolysés par TENECTEPLASE entre le 1er Février 2017 et 31 Août 2019.

Au cours de cette période le nombre total des AVCI admis aux urgences du CHU Hassan II était de 1966 patients, le taux de thrombolyse par TENECTEPLASE était de 7.7%

- Sexe :

Le pourcentage des patients de sexe féminin était de 49.3% tandis que celui des hommes s'élevait à 50.7%. Le sexe ratio étant de 1.02 avec une très légère prédominance masculine.

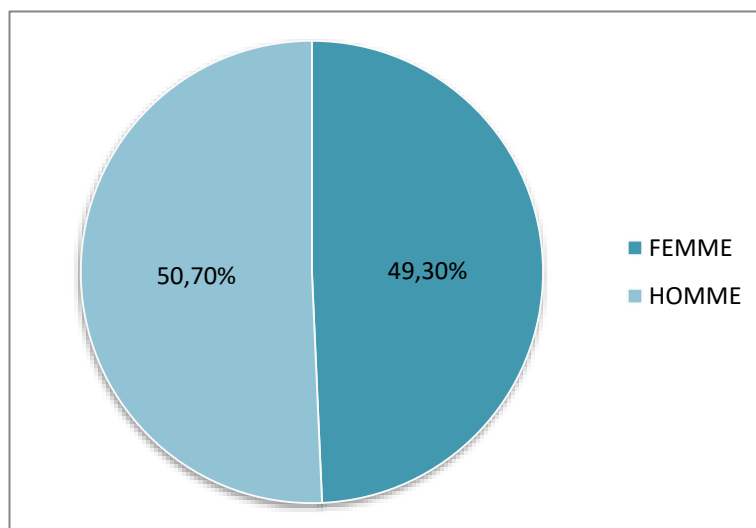


Figure 1: Répartition des patients selon le sexe.

- Age :

L'âge moyen de nos patients est de 67,3 ans (± 11). Il varie de 66,3 ans pour les hommes à 68,3 ans pour les femmes. L'âge minimal est de 41 ans tandis que l'âge maximal est de 90 ans. Selon l'âge, on peut définir 4 groupes de patients :

Le premier groupe contient 6 patients dont l'âge est inférieur à 45 ans avec un pourcentage de 3.9%. Le deuxième groupe allant de 45 ans à 65 ans représente 32.8% (50 patients). Près de la moitié des patients avaient un âge compris entre 65 ans et 80 ans soit 52.6% (80 patients). 16 patients avaient un âge supérieur à 80 ans soit 10.5%

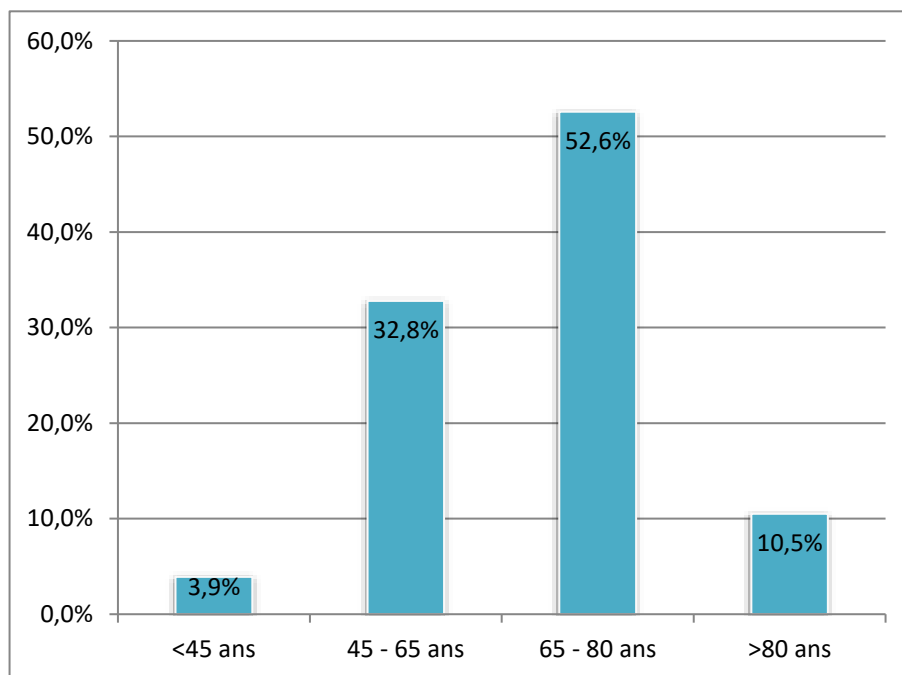


Figure 2: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

- Les facteurs de risque de l'AVCI :
- Facteurs de risque cardiovasculaire :

L'hypertension artérielle (HTA) représentait le facteur de risque le plus fréquent (50.7%) suivie par le diabète (30.3%), le tabagisme (13.2%) et la dyslipidémie (5.9%).

- Antécédents de cardiopathie :

43 patients étaient suivis pour une cardiopathie emboligène (28.3%).

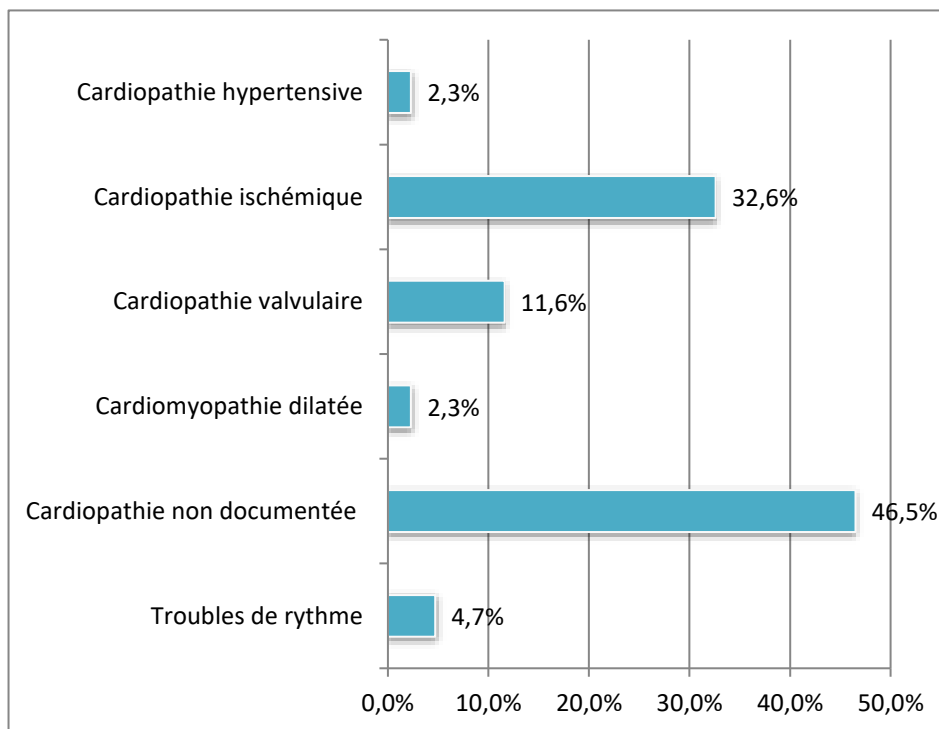


Figure 3: Les différents types de cardiopathie.

- Antécédents d'AVC :

Des antécédents d'AVC avaient été retrouvés chez 14 patients soit 9.2%. Parmi lesquels 02 patients ont été victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique transitoire alors que 12 patients avaient eu un AVCI constitué. Aucun antécédent d'AVC hémorragique n'a été trouvé.

Parmi ces 14 patients, 03 patients avaient des antécédents d'AVCI à deux reprises.

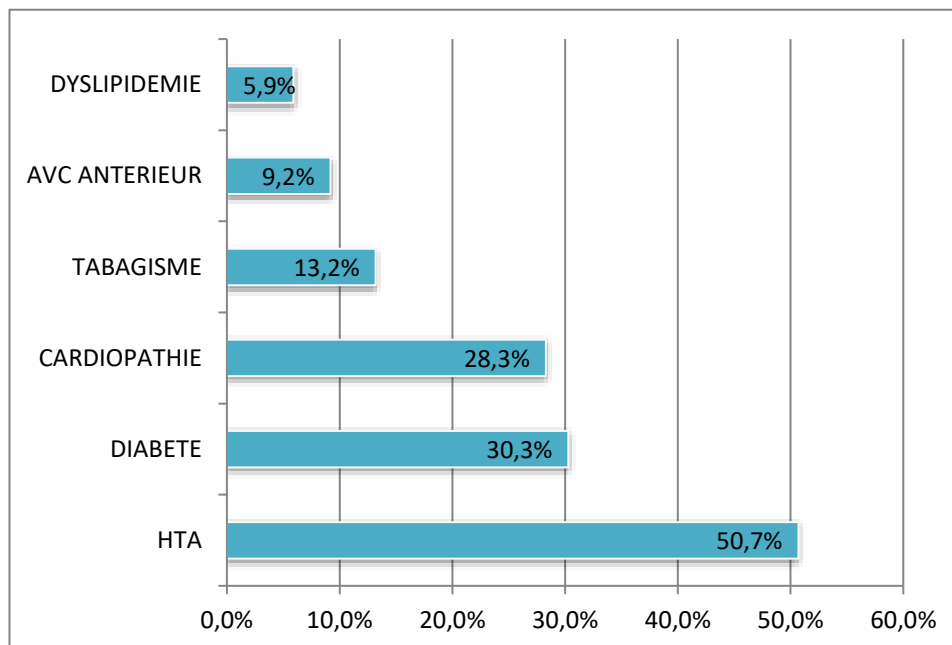


Figure 4: Les facteurs de risque de l'AVC.

- Autres antécédents :

- L'asthme était retrouvé chez trois patients.
- Trois patients étaient suivis pour un goitre dont un seul patient présentait une hyperthyroïdie.
- Trois patients également étaient suivis pour un rhumatisme articulaire.
- Un seul cas d'endocardite infectieuse, de BPCO, de psychose, de tumeur de l'ovaire et d'hépatite B ont été retrouvés.

II. ETUDE CLINIQUE A L'ADMISSION

- Provenance :

La majorité de nos patients (98%) sont arrivés par le biais des urgences. Trois patients ont présenté un AVCI étant hospitalisé dans un service de Gynécologie-Obstétrique ; Cardiologie ; Chirurgie vasculaire de CHU Hassan II de Fès.

- Examen clinique :

L'examen clinique à l'admission retrouvait :

• Pression artérielle

La moyenne de la pression artérielle systolique était de 150 ± 13 mm Hg et celle de la pression artérielle diastolique était de 89 ± 18 mm Hg.

• Glycémie

- La glycémie moyenne chez les patients à l'admission était de $1,50 \pm 0,5$ g/l.
- Aucun cas d'hypoglycémie n'a été trouvé. Par ailleurs, 9.2% de l'ensemble des patients avaient une hyperglycémie supérieure à 1,8g/l.

• Troubles de conscience

Les troubles de conscience ont été retrouvés chez 11 patients soit 7.2% de l'ensemble des patients.

• Crises convulsives

Un seul patient a été reçu aux urgences dans un tableau de crise convulsive tonico-clonique généralisée.

- Électrocardiogramme
 - L'ECG était normal dans 75% de cas (114 patients)
 - 38 patients soit 25% de nos malades avaient un ECG anormale à l'admission. La majorité (21%) avait un trouble de rythme type fibrillation auriculaire (ACFA).

Tableau 1: Les anomalies retrouvées à l'ECG

Type d'anomalie	Nombre de patients	Pourcentage
ACFA	32	21%
Bloc de branche gauche	3	2%
Bloc de branche droit	2	1.3%

- Le reste de l'examen clinique

Au moment de l'examen clinique 02 patients avaient une fièvre et 02 autres patients ont présentés des vomissements, un seul patient a été admis dans un tableau d'OAP et un autre a présenté un épanchement pleural bilatéral.

- Le score NIHSS à l'admission

Allant d'un minimum côté à 2 à un maximum côté à 23, la moyenne du score NIHSS à l'admission était à 13 (± 4.8).

Presque la moitié de nos patients avaient un déficit neurologique sévère à l'admission (score NIHSS compris entre 12 et 18).

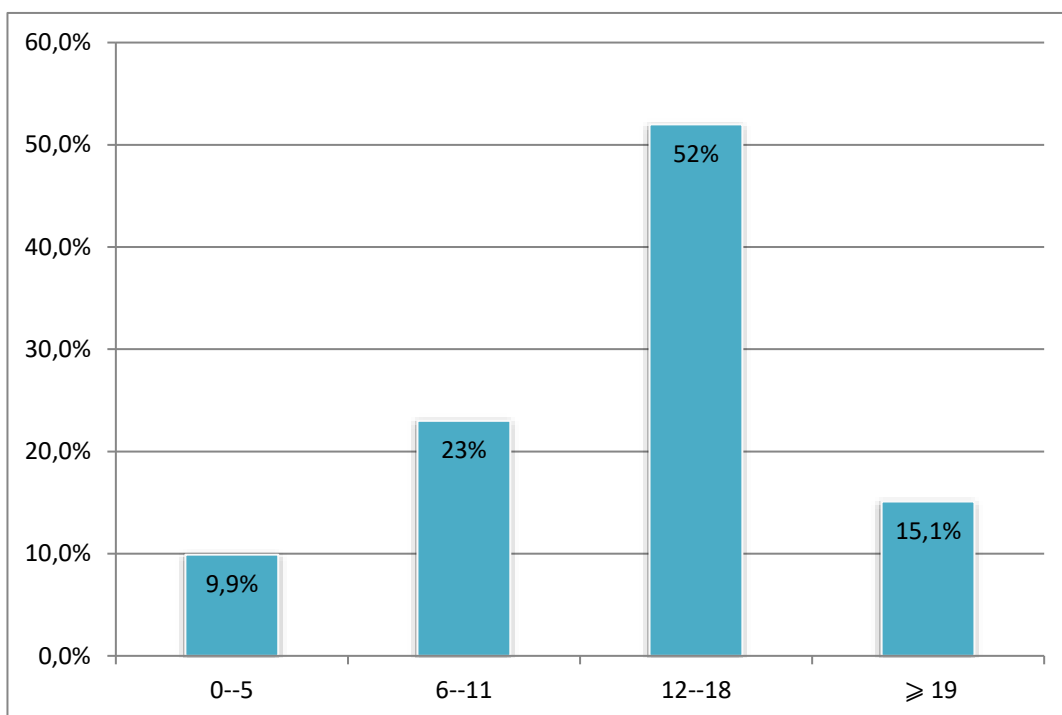


Figure 5: La répartition des patients en fonction du score NIHSS à l'admission

III. ETUDE PARACLINIQUE A L'ADMISSION

1. Imagerie cérébrale en urgence

- Le scanner cérébral

Tous nos patients avaient bénéficié initialement d'un scanner cérébral sans injection de produit de contraste avec le calcul du score ASPECTS, la moyenne de ce score était à 8.6 (± 1) avec un score calculé à 10 chez 50 patients, soit 33.8%, à 09 chez 28 patients (18.4%), à 08 chez 51 patients (33.5%) et un score à 07 chez 23 patients soit un pourcentage de 15%.



Figure 6: Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI avec un score ASPECTS à 8



Figure 7: Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI avec un score ASPECTS à 7.

La leucoencéphalopathie a été décelée à l'interprétation du scanner de 42 patients soit 30.6% de l'ensemble des patients. Parmi ces 42 patients, 09 ont présenté une transformation hémorragique dont 02 sont décédés au cours de leur hospitalisation.

Des lésions d'AVC ischémique ancien d'allure séquellaire ont été trouvées chez 08 patients (soit 5.2% de l'effectif), parmi lesquels cinq avaient rapporté une notion d'accident vasculaire cérébrale antérieure.

- L'angioscanner cérébral et des troncs supra-aortiques :

L'exploration radiologique en urgence a été complétée par un angioscanner cérébral chez 111 patients soit 73%. Les résultats étaient répartis comme suit :

Dans 20.7% des cas, l'angioscanner n'a pas objectivé d'occlusion visible. Pour le reste des patients :

L'occlusion se situait au niveau des différents segments de l'artère sylvienne dans 62.1% des cas.

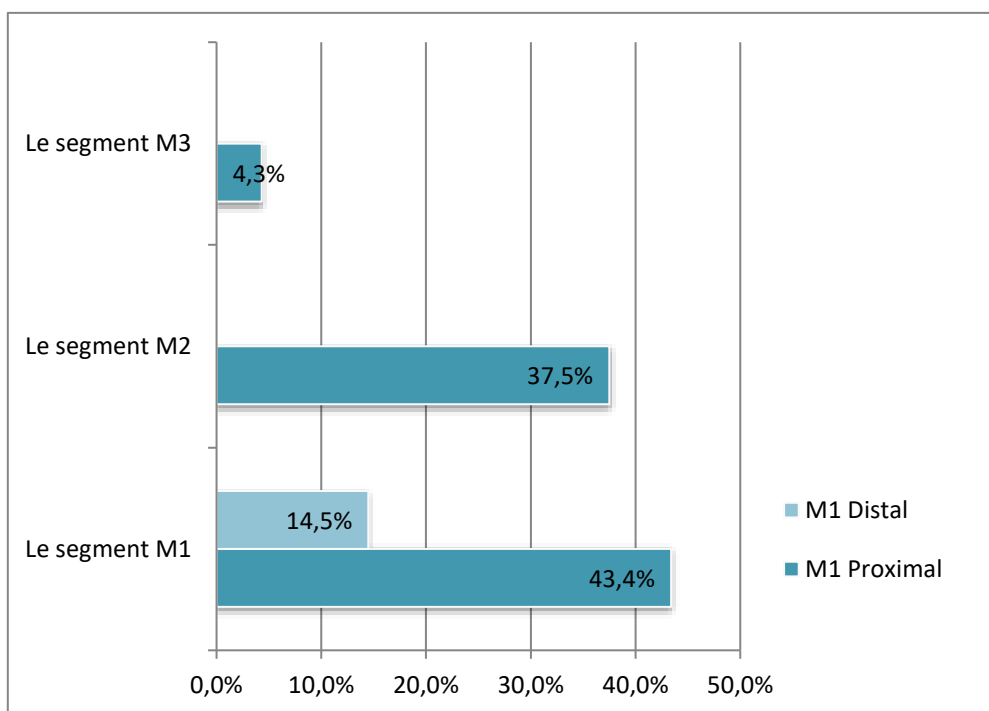


Figure 8: Le niveau de l'occlusion dans les différents segments de l'artère sylvienne

L'occlusion se situait au niveau de l'artère carotide interne dans 14.4% des cas, avec une occlusion en tandem associant l'artère carotide interne et un segment de l'artère sylvienne dans 2.7% des cas.

L'occlusion se situait au niveau du tronc basilaire dans 1.8% des cas et au niveau de l'artère vertébrale dans 0.9%.

La comparaison entre le groupe de patients ayant bénéficiés d'un angioscanner et le groupe de patients n'ayant pas bénéficiés de celui-ci (la moyenne du score NIHSS à l'admission, délai de prise en charge, taux de transformation hémorragique symptomatique et le devenir à 3 mois) n'avait pas montré de différence statistiquement significative.

Tableau 2: Profils clinique et l'évolution des patients avec angioscanner fait et non fait.

	Angioscanner fait (n= 111 ; 73%)	Angioscanner non fait (n= 41 ; 27%)	p value
Age moyen (ans)	67.8	65.9	0.513
Score NIHSS moyen à l'admission	12.6	14.1	0.102
Door to treatment (min) :	76	82	0.453
Transformation hémorragique symptomatique (%)	4.5	4.8	0.718
RANKIN moyen à 3 mois	2.9	3.1	0.677
Décès à 3 mois (%)	13.5	14.6	0.081

Le statut de collatéralité était bon chez 50.5%, moyen chez 38.1% et mauvais chez 11.3% des patients ayant bénéficié d'un angioscanner.

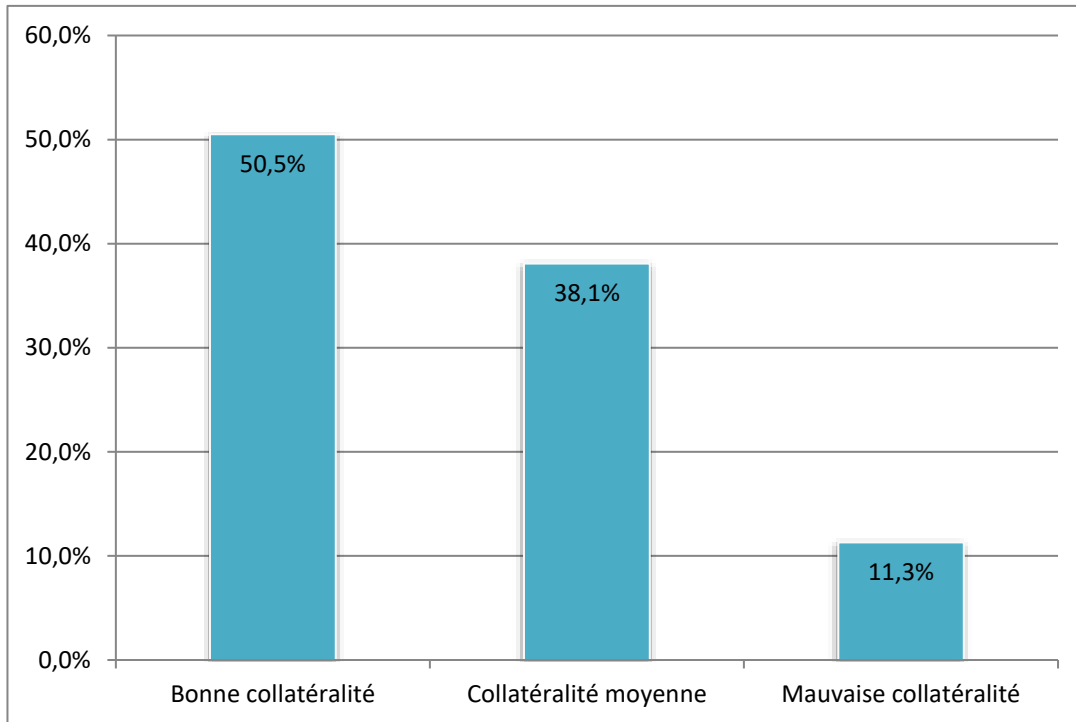


Figure 9: Répartition selon le statut de collatéralité.

Les patients présentant des collatérales de bonne ou de moyenne qualité ont un taux de transformation hémorragique symptomatique plus faible avec une différence significative ($p = 0.012$).

Les patients porteurs d'une bonne collatéralité avaient un RANKIN moyen de 2.5 contre 4 chez les patients porteurs d'une mauvaise collatéralité avec une différence significative (P value 0.009).

Tableau 3: Profils évolutifs des patients avec bonne, moyenne et mauvaise collatéralité

	STATUT DE COLLATERALITE			p-value
	Bon (n=49; 50.5%)	Moyen (n=37; 38.1%)	Mauvais (n=11; 11.3%)	
Score NIHSS à l'admission (moyenne)	11.9	11.8	14.6	0.248
Taux de transformation hémorragique symptomatique (%)	28.6	28.6	42.8	0.012
Score RANKIN à 3 mois (moyenne)	2.5	2.6	4	0.009

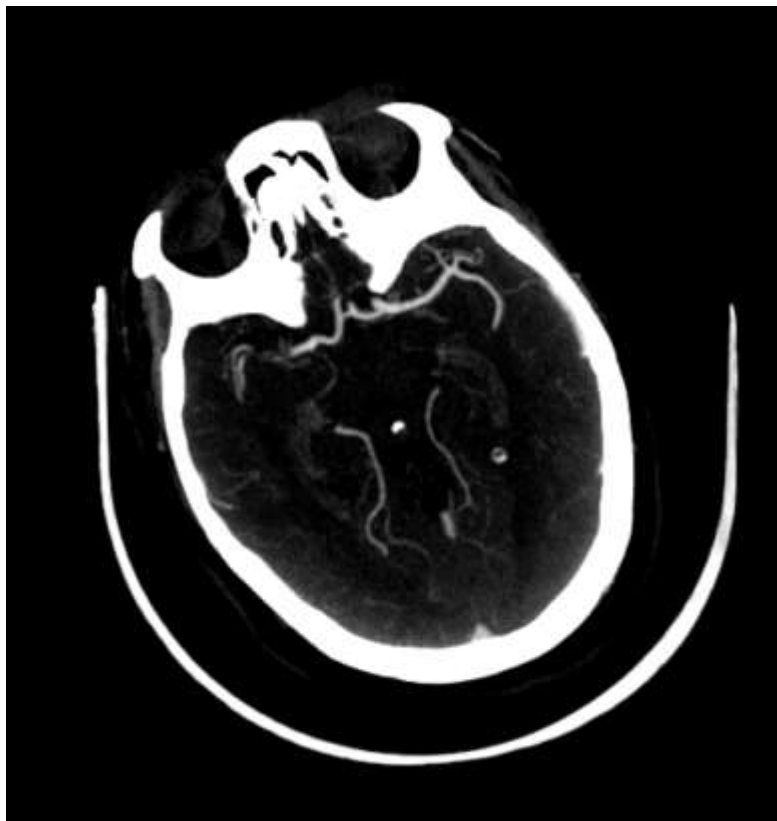


Figure 10: Un angioscanner cérébral objectivant une occlusion au niveau du segment M1 de l'artère sylvienne droite.



Figure 11: Un angioscanner cérébral objectivant une occlusion au niveau du segment M2 de l'artère sylvienne gauche

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Durée du séjour au service de Neurologie

La durée moyenne d'hospitalisation est de 8,5 jours (± 6), avec un minimum d'un jour et un maximum de 26 jours.

- Traitement non spécifique :

Avant le recours à la thrombolyse, un traitement antihypertenseur : un inhibiteur calcique (LOXEN*) a été prescrit chez 35 patients soit 23%, chez qui la pression artérielle pré-thrombolyse dépassait 185 / 110 mm Hg.

A la phase aiguë, 14 patients soit 9.2% de l'ensemble des patients avaient une hyperglycémie supérieure à 1,8 g/l ont bénéficiés d'une insulinothérapie adaptée au dosage de la glycémie capillaire.

- Traitement spécifique : Thrombolyse intraveineuse

Tous les patients ont été traités par le TNK-PA en bolus, à la dose de 0.25 mg/kg chez 84.2% (128 patients), et à la dose de 0.4 mg/kg chez 15.7% (24 patients).

Le taux de transformation hémorragique dans le groupe de patients ayant reçu TNK-PA à la dose de 0.4 mg/kg était de 16.6% et de 17.1% dans le groupe 0.25 mg/kg sans différence significative (p=1.00).

Il n'y avait pas de différence significative entre la moyenne du score RANKIN à 3 mois des deux groupes (P= 0.149), cette moyenne était à 2.8 chez les patients thrombolysés par la dose 0.25 mg/kg et à 3.6 chez les patients thrombolysés par la dose de 0.4 mg/kg.

Tableau 4: Evolution des patients en post thrombolyse en fonction de la dose de TENECTEPLASE reçu

	TENECTEPLASE 0.25 mg/kg (n= 128 ; 84.2%)	TENECTEPLASE 0.4 mg/kg (n= 24 ; 15.7%)	p value
Taux de transformation hémorragique (%)	17.1	16.6	1.00
RANKIN moyen à 3 mois	2.8	3.6	0.149

- Complications immédiates

- Complications allergique

Aucune complication allergique n'a été retrouvée.

- Complications hémorragiques :

08 patients ont présenté des gingivorragies

02 patients ont présenté des hématomes sous cutanés

01 seul patient a présenté deux épisodes d'épistaxis.

01 seul patient a présenté un épisode d'hémoptysie.

- Autres complications :

En post thrombolyse immédiat 04 patients ont présenté des vomissements dont un patient a présenté des céphalées associés, 02 autres patients ont présenté des troubles de conscience.

V. DELAIS DE PRISE EN CHARGE

- Délai de consultation aux urgences (Onset to Door):

Avec une moyenne de 137 min (2H17min), le délai minimal entre l'apparition des symptômes et la consultation aux urgences était de 20 min alors que le délai maximal était de 400 min (6H40min).

Uniquement 06 patients soit 3.9% ont consulté aux urgences dans un délai qui dépasse 4H30min et qui ont été thrombolysés hors délai.

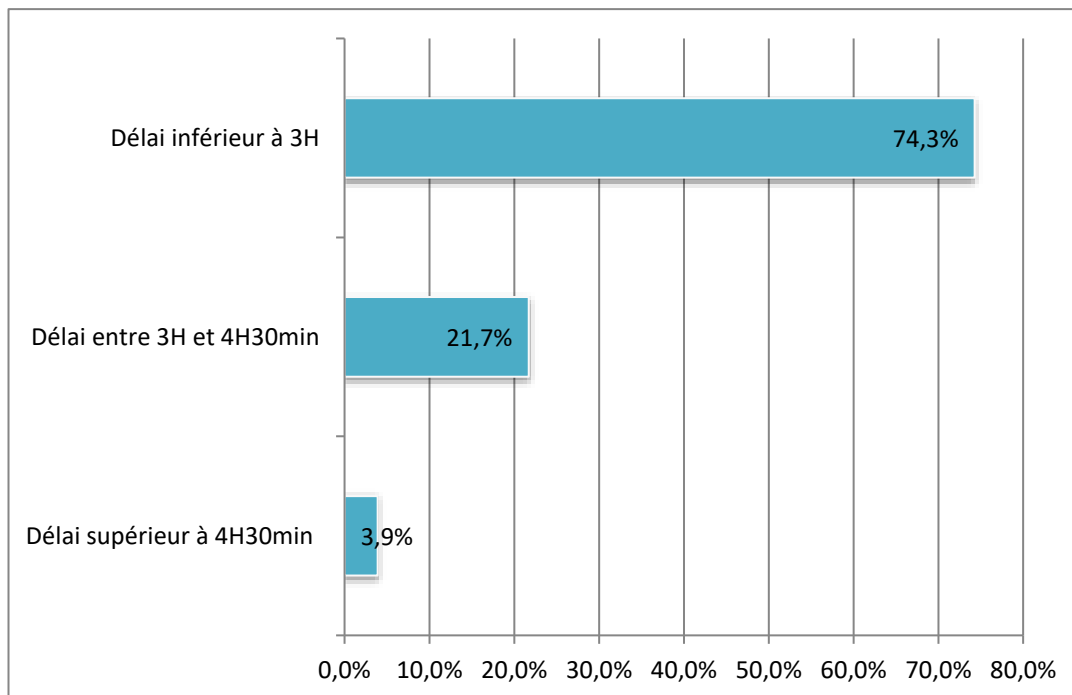


Figure 12: Répartition selon le délai de consultation aux urgences.

- Délai de réalisation du scanner cérébral (Door to imaging) :

La moyenne du délai entre l'arrivée aux urgences et la réalisation du scanner cérébral était de 27min, avec des extrêmes de 5min et de 110 min.

- Délai entre l'admission et la thrombolyse (Door to treatment) :

Le délai moyen entre la consultation aux urgences et l'administration du TENECTEPLASE était de 78 min (1H18min) avec un délai minimal de 25 min et un délai maximal de 210 min (3H30min).

- Délai de prise en charge (Onset to treatment) :

Nos patients ont été traités en moyenne dans un délai de 213 min (3H33min) après le début de la symptomatologie avec des extrêmes de 80 min (1H20min) et 510 min (8H30min).

Tableau 5: Les différents délais recueillis.

DELAIS	MINIMUM	MAXIMUM	MOYENNE	ECART TYPE	MEDIANNE
ONSET TO DOOR	20 min	400 min	137 min	54 min	120 min
DOOR TO IMAGING	5 min	110 min	27 min	10 min	19 min
DOOR TO TREATMENT	25 min	210 min	78 min	40 min	70 min
ONSET TO TREATMENT	80 min	510 min	213 min	76 min	207 min

VI. EVOLUTION HOSPITALIERE

- Évolution neurologique

Au cours de leur hospitalisation au service de neurologie, la moyenne du score NIHSS calculé à H24 chez nos patients était à 9.2, la valeur médiane de régression de ce score était de -3,8 par rapport au score NIHSS à l'admission.

Une amélioration clinique précoce significative définie selon les critères NINDS comme une amélioration de 4 points du score NIHSS par rapport aux valeurs de base ou une résolution complète du déficit neurologique a été observée chez 79 patients soit 52%.

Une amélioration majeure (Score NIHSS à 0 ou à 1 ou une amélioration supérieure à 8 points) a été observé chez 43 patients soit 28.5% de l'ensemble des patients thrombolysés dont 07 patients avaient un score NIHSS à H24 à 0, et 08 patients avaient un score à 1. 28 patients ont eu une diminution supérieure à 8 points par rapport au score NIHSS initial.

Par contre 03 patients soit 2% ont eu une détérioration clinique significative définie comme une aggravation du NIHSS de 4 points à H24 post thrombolyse.

La moyenne du score NIHSS à J7 d'hospitalisation était à 9 tandis que la moyenne de ce score à la sortie des patients était à 6.

Tableau 6 : Score NIHSS moyen à l'admission et au cours de l'hospitalisation.

SCORE NIHSS	MOYENNE
SCORE NIHSS A L'ADMISSION H0	13
SCORE NIHSS A H24	9
SCORE NIHSS A J7	9
SCORE NIHSS A LA SORTIE	6

- Le scanner cérébral de contrôle

Nos patients avaient tous bénéficié d'un scanner cérébral de contrôle non injecté, dans 85.6% des cas le scanner a été réalisé 24 heures après thrombolyse, il a été réalisé précocement chez 7.6% des patients et plus tardivement chez 6.8%.

L'interprétation du scanner de contrôle avait objectivé la présence d'une lésion constituée dans 67% des cas.

La grande majorité des AVCI concernait le territoire carotidien, qui était touché dans 96.5% des cas, tandis que le territoire vertébro-basilaire n'a été atteint que chez 03 malades.

Parmi les atteintes du territoire carotidien, 94.2% (82 patients) des AVCI correspondaient à un AVC sylvien, le côté droit et gauche ont été touchés d'une façon égale (41 patients pour chaque côté soit 50%).

- Transformation hémorragique :

Au cours des premières 24 heures après thrombolyse, 26 patients soit 17.1% avaient présenté une transformation hémorragique, 18 patients (11.8%) avaient un hématome parenchymateux tandis que 08 patients soit 5.2% avaient un infarctus hémorragique.

Une transformation hémorragique symptomatique a été décelée chez 4.6% des patients (07 patients).

06 patients de l'ensemble des patients ayant présenté une transformation hémorragique ont décédés au cours de leurs séjours au service.

Tableau 7: Taux de transformation hémorragique selon les différents types.

	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE
TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE (TOUS TYPE)	26	17.1%
TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE SYMPTOMATIQUE	7	4.6%
INFARCTUS HEMORRAGIQUE TYPE 1 (IH-1)	2	1.3%
INFARCTUS HEMORRAGIQUE TYPE 2 (IH-2)	6	3.9%
HEMATOME PARENCHYMEUX TYPE 1 (HP-1)	9	5.9%
HEMATOME PARENCHYMEUX TYPE 2 (HP-2)	9	5.9%



Figure 13 : Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI sylvien superficiel gauche avec transformation hémorragique type HP-1

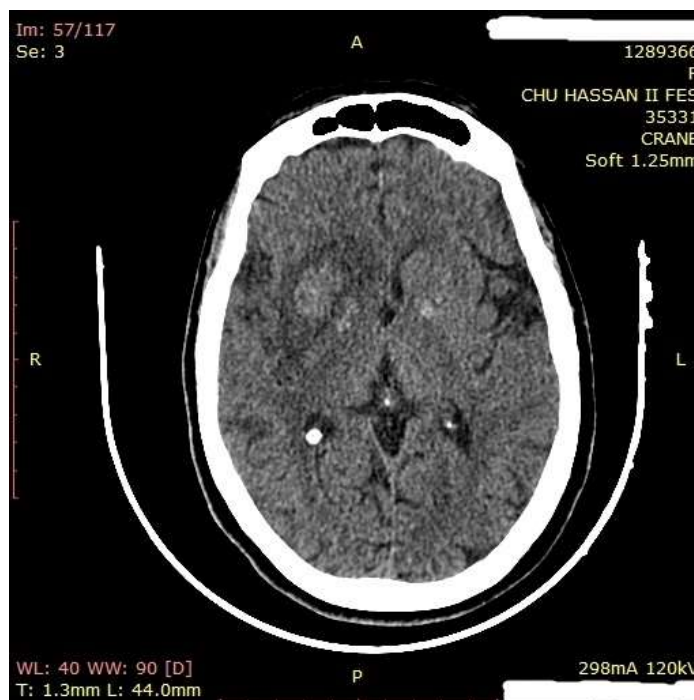


Figure 14: Coupe scannographique axiale d'un patient qui présente un AVCI sylvien profond droit avec transformation hémorragique type HP-2

- Complications :

• Complications infectieuses :

Les complications observées au cours du séjour au service de neurologie étaient d'ordre infectieux dans 15% des cas (23 patients) réparties comme suit :

11 patients avaient présenté une infection pulmonaire.

06 patients avaient présenté une infection urinaire.

01 patient avait présenté une double infection pulmonaire et urinaire.

04 patients avaient présenté une infection dont le site a été indéterminé.

• Crises d'épilepsie :

02 patients avaient présenté des crises d'épilepsie dont 01 patient était décédé par la suite.

• Thrombose veineuse profonde

Une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs a été observée chez 03 patients.

• Décès

Le taux de décès au cours de l'hospitalisation était de 11.2% concernant 17 patients dont la cause été :

Une transformation hémorragique dans 35.2% des cas (06 patients)

Une détresse respiratoire dans 23.5% des cas (04 patients)

Une ischémie cérébrale étendue dans 17.5% des cas (03 patients)

Un OAP dans 11.7% des cas (02 patients)

Une embolie pulmonaire dans 5.8% des cas (01 patient)

Cause inconnue dans 5.8% des cas (01 patient)

Par ailleurs, ces patients avaient un score NIHSS à l'admission élevé avec une moyenne estimée à 15.7 par rapport au total des patients avec une différence significative (p value à 0.007)

Tableau 8: Score NIHSS moyen à l'admission des patients survivants et des patients décédés.

	Patients décédés	Patients survivants	p value
Score NIHSS à l'admission (moyenne)	15.7	12.7	0.007

Tableau 9: Principales complications retrouvées chez nos patients.

COMPLICATIONS	EFFECTIFS	POURCENTAGE %
TRANSFORMATION HEMORRAGIQUE	26	17.1
INFECTIONS	23	15.2
PNEUMOPATHIE D'INHALATION	5	3.2
THROMBOPHLEBITE	3	2
ANEMIE	3	2
TROUBLES DE CONSCIENCE	3	2
CRISES D'EPILEPSIE	2	1.3
EMBOLIE PILMONAIRE	2	1.3
SYNDROME CONFUSIONNELL	1	0.6
DECES	17	11.2

VII. LE DEVENIR DU PATIENT :

La moyenne du score de RANKIN modifié à 3 mois était de 3 tout en tenant compte que 39 patients étaient injoignables soit 25.6% de l'ensemble des patients.

Ce score variait entre 0 et 6, avec 42% des malades avaient un RANKIN entre 0 et 2 (Autonomie conservé) et 18.4% des malades avaient un score entre 4 et 5 (Dépendance).

Le taux de décès à 3 mois était de 28.3%.

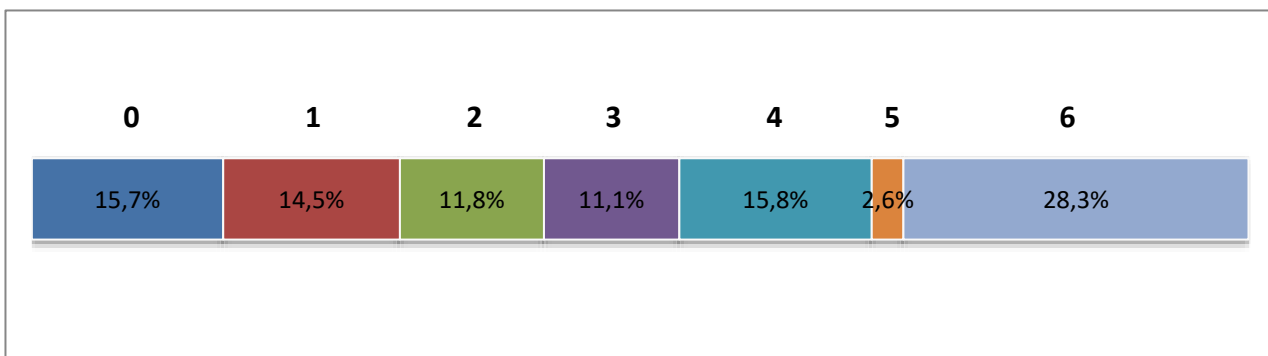


Figure 15: Le score RANKIN à 3 mois.

Dans notre série, le délai de consultation aux urgences était un facteur pronostique de handicap à 3 mois, les patients ayant consulté aux urgences dans un délai inférieur à 3H avaient un RANKIN moyen de 2.1 contre 4 chez les patients ayant consultés hors délai avec une différence statistiquement significative (p value à 0.042).

Les patients ayant consulté aux urgences entre 3H et 4H30min avaient un RANKIN moyen à 2.9

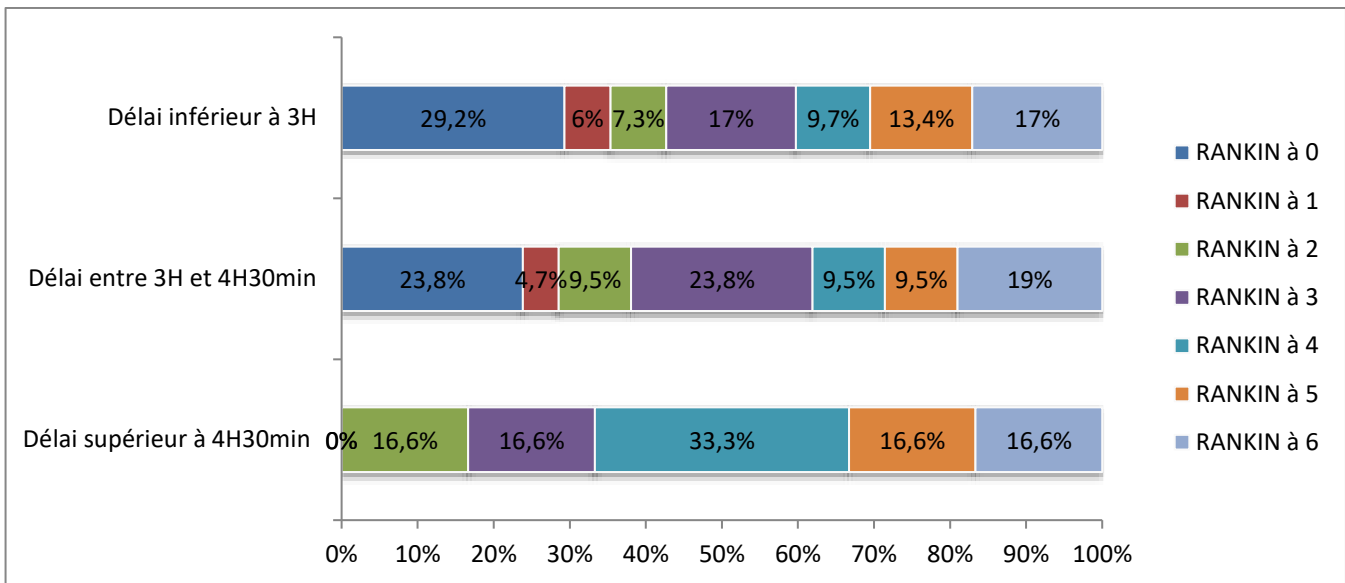


Figure 16: Le score RANKIN à 3mois selon les différents délais de consultation.

NOS RESULTATS EN BREF

	Variables	Valeurs, (Pourcentage)	Nombre
Sexe	Homme	77 (50.7%)	
	Femme	75 (49.3%)	
	Sex-ratio	1.02	
Age	Moyenne	67,3 ± 11	
	Extrêmes	41-90	
	<45	6 (3.9%)	
	45-65	50 (32.8%)	
	65-80	80 (52.6%)	
	> 80	16 (10.5%)	
Facteurs de risque	HTA	77 (50.7%)	
	Diabète	46 (30.3%)	
	Tabagisme	20 (13.2%)	
	Dyslipidémie	9 (5.9%)	
	Cardiopathie	43 (28.3%)	
	ATCD d'AVC	14 (9.2%)	
NIHSS à l'admission	Moyenne	13	
	Extrêmes	2-23	
	0-5	15 (9.9%)	
	6-11	35 (23%)	
	12-18	79 (52%)	
	≥ 19	23 (15.1%)	
ASPECTS	Moyenne	8.6 ± 1	
	10	50 (33.8%)	
	9	28 (18.4%)	
	8	51 (33.5%)	
	7	23 (15%)	
Leucoencéphalopathie		42 (30.6%)	
Angioscanner		111 (73%)	

	Thrombus visible	88 (79.2%)
	Bonne collatéralité	49 (50.5%)
	Collatéralité moyenne	37 (38.1%)
	Mauvaise collatéralité	11 (11.3%)
TIV	0.25 mg/kg	128 (84.2%)
	0.4 mg/kg	24 (15.7%)
Onset to Door (min)	Moyenne	137
	Médiane	120
	Extrêmes	20–400
	<3H	113 (74.3%)
	3H–4H30min	30 (21.7%)
	> 4H30min	6 (3.9%)
Door to imaging (min)	Moyenne	27
	Médiane	19
	Extrêmes	5–110
Door to treatment (min)	Moyenne	78
	Médiane	70
	Extrêmes	25–210
Onset to treatment	Moyenne	213
	Médiane	207
	Extrêmes	80–510
NIHSS à H24	Moyenne	9.2
Amélioration neurologique majeure		43 (28.5%)
Transformation hémorragique symptomatique		7 (4.6%)
Décès		17 (11.2%)
RANKIN à 3 mois	Moyenne	3
	0–2	64 (42%)
	4–5	28 (18.4%)
	6	43 (28.3%)

ANALYSE ET DISCUSSION

I. LA THROMBOLYSE DANS LES AVCI :

La thrombolyse est la dissolution pharmacologique d'un caillot de sang par infusion intraveineuse d'activateurs du plasminogène qui activent le système fibrinolytique. L'intérêt de la thrombolyse est de restaurer le débit sanguin cérébral en lysant le thrombus et d'empêcher la constitution de lésions cérébrales irréversibles. L'objectif de la thrombolyse intraveineuse est donc l'induction de la recanalisation artérielle à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, afin d'assurer une reperfusion du tissu en pénombre ischémique et d'éviter son évolution vers la nécrose (27). En revanche, le principal risque de la fibrinolyse est la transformation hémorragique de la région infarctée.

➤ Agents thrombolytiques dans l'infarctus cérébral

A. ALTEPLASE :

L'ALTEPLASE (rt-PA) est le seul thrombolytique actuellement indiqué par voie IV lors d'un AVCI dans les 4H 30min suivant l'apparition des symptômes. Le bénéfice clinique de la TIV par ALTEPLASE a été démontré il y a plus de 19 ans {Hacke et al.1995 (28) ; Hacke et al.1998 (29); NINDS, 1995(30)}. Au cours de l'essai contrôlé, randomisé, multicentrique et en double aveugle du NINDS qui comparait la TIV et un placebo dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes, le diagnostic d'IC était posé après réalisation d'un scanner sans injection, le rt-PA s'administre par voie intraveineuse à la dose de 0.9 mg/kg (10 % de la dose totale en bolus et le reste en perfusion intraveineuse sur 1 heure). Cette étude a montré que la TIV permettait, au sein de cette fenêtre horaire, une augmentation absolue de 11% à 12% du nombre de

patients indépendants à 3 mois, et une augmentation relative de 30% des patients guéris ou avec des séquelles neurologiques minimales chez les patients traités par fibrinolyse. Le risque de transformation hémorragique cérébrale symptomatique était de 6% dans les 36 heures suivant la TIV, contre 0.6% dans le bras placebo. La mortalité à 3 mois n'était pas différente entre les deux groupes. En juin 1996, la Food and Drug Administration (FDA) approuva l'utilisation de rt-PA intraveineuse pour la thrombolyse des patients présentant un AVCI administré moins de trois heures après le début des symptômes (31). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue en 2002, et en 2008, l'essai contrôlé randomisé ECASS III a démontré le bénéfice clinique de la TIV au sein de la fenêtre horaire 3H—4H 30min (32).

Cependant, ce traitement n'est applicable qu'à une minorité de patients (<5%) en phase aiguë de l'infarctus cérébral compte tenu de la courte durée de la fenêtre thérapeutique et des strictes contre-indications principalement en rapport avec le risque de transformation hémorragique(33).

B. TENECTEPLASE :

Le TENECTEPLASE est une forme modifiée de l'activateur tissulaire du plasminogène humain produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle présente une demi-vie prolongée (estimé à 17 minutes), une fibrino-spécificité forte, une résistance à l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et une moindre neuro-toxicité (34; 35).

C'est un fibrinolytique en cours d'évaluation dans le traitement de l'AVCI à la phase aiguë. Son intérêt essentiel en pratique réside dans sa voie d'administration en bolus intraveineux unique au lieu d'une perfusion ce qui comporte beaucoup

d'avantages : le calcul simple de la posologie, la diminution de la quantité du matériel nécessaire à l'administration du produit (seringues auto-pousseuses) et la réduction du temps de latence entre la prise de décision d'une thrombolyse et sa réalisation effective (délai de traitement). Il paraît plus adapté pour la thrombolyse dans les centres qui ne sont pas dotés d'unités neurovasculaires ainsi que pour les pays où la médecine pré-hospitalière est à ses débuts.

Structure moléculaire :

Le TENECTEPLASE est une protéine recombinante fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il dérive du t-PA endogène par des modifications intervenues au niveau de trois sites de sa structure protéique par la technologie de l'ADN recombinant (Figure10) :

- Deux substitutions portant sur des sites de glycosylation sont à l'origine d'une clairance quatre fois plus lente que celle du (t-PA) natif.
- Une asparagine remplace la threonine103 et la glutamine117.
- Une séquence de quatre acides aminés (296-299) impliquée dans l'interaction du (t-PA) avec son inhibiteur cible, le (PAI-1) a été repérée. Ces acides aminés ont été remplacés par des acides aminés de charge inverse, créant ainsi un t-PA 200 fois plus résistant au (PAI -I). De cette dernière modification résulte un (t-PA) plus actif au niveau du caillot car non inhibé par les fortes quantités de (PAI-1) plaquettaire présentes localement (36).

L'affinité de cette molécule pour la fibrine est également 14 fois supérieure à celle du (t-PA) natif, ce qui permet d'espérer une reperfusion plus rapide et une plus faible déplétion en fibrinogène circulant.



Figure 17 : Structure moléculaire du TENECTEPLASE

Essais cliniques :

L'essai norvégien sur la thrombolyse des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par le TENECTEPLASE (NOR-TEST) (2014) est le premier essai randomisé contrôlé phase III qui a étudié la sécurité et l'efficacité du TENECTEPLASE à une dose de 0.4 mg/kg (bolus unique) par rapport à ALTEPLASE 0.9 mg/kg (10 % bolus + 90% perfusion/60 minutes) pour des patients présentant un AVCI aigu (954 patients) (37). Cette étude a montré qu'une hémorragie intracrânienne symptomatique après thrombolyse était survenue chez 3% des patients TENECTEPLASE contre 2% dans le groupe ALTEPLASE. Il n'y avait pas de différence significative dans l'amélioration neurologique majeure à H24. Cependant, l'évolution à 3 mois des patients a été

marquée par un pourcentage d'autonomie plus élevée de 9% dans le groupe TENECTEPLASE. Le taux de décès à 3 mois était égal dans les deux groupes (5%). Ces résultats indiquent qu'une dose de TENECTEPLASE de 0.4 mg/kg pourrait être à peu près équivalente à 0.9 mg/kg d'ALTEPLASE.

L'étude ATTEST (2015) (Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke) qui est un essai clinique phase 2 randomisé en double aveugle, comparant la thrombolyse par l'ALTEPLASE à 0.9 mg/Kg et la TENECTEPLASE à une dose de 0.25 mg/Kg n'a pas objectivé de différence significative entre les deux thrombolytiques tant sur le plan clinique (taux de transformation hémorragique symptomatique) que sur le plan radiologique (zone de pénombre sur le scanner de perfusion)(38).

Plusieurs études par la suite viennent confirmer ces résultats dans différents centres dont l'étude randomisée en double aveugle de Haley et al. comparant la thrombolyse par ALTEPLASE à la dose standard de 0.9 mg/Kg au TENECTEPLASE à des doses de 0.1, 0.25 et 0.4 mg/Kg. Il a été objectivé qu'une fibrinolyse par la TENECTEPLASE à des doses de 0.1 mg/kg à 0.4 mg/kg peut être similaire ou plus efficace que l'ALTEPLASE. Cette étude de phase IIB/III a été terminée prématurément en raison du faible nombre de patients recrutés (39).

Récemment, Campbell et al. a mené une étude (EXTEND-IA) auprès de 202 patients atteints d'AVC ischémiques recrutés dans 12 centres en Australie et dans 1 centre en Nouvelle-Zélande, ces patients ont été tous candidats à une thrombectomie mécanique. 101 patients ont reçu TENECTEPLASE à la dose de 0.25 mg/kg et 101 patients ont reçu ALTEPLASE à la dose de 0.9 mg/kg dans un délai de 4H 30min après le début de la symptomatologie (40).

Les résultats de cette étude confirment l'efficacité de TENECTEPLASE avec une incidence plus élevée de reperfusion à l'angioscanner et un meilleur résultat fonctionnel à 3 mois que l'ALTEPLASE. En termes de sécurité, il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence de survenue des hémorragies cérébrales post thrombolyse.

Au Maroc, le TENECTEPLASE a été évaluée pour la première fois en 2015 dans une étude menée au service des urgences médico-chirurgicales de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat à propos de 13 patients thrombolysés par TENECTEPLASE 0.4 mg/kg (41). Puis dans notre service en 2019 par une étude rétrospective comparant le TENECTEPLASE 0.25 mg/kg et ALTEPLASE 0.9 mg/kg pour deux groupes de patients, 30 patients chacun (42). Ces études ont trouvé que TENECTEPLASE est significativement similaire à ALTEPLASE en termes d'efficacité, de sécurité et d'une facilité d'utilisation et accessibilité supérieure pour la population marocaine.

II. THROMBOLYSE DES AVCI PAR TENECTEPLASE : NOTRE EXPERIENCE VS DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Le score NIHSS à l'admission

La sévérité du déficit neurologique initial est évaluée par le calcul du score NIHSS qui demeure l'échelle d'évaluation clinique de référence quant à la prise en charge aiguë des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (43).

Le NIHSS à une valeur pronostique (facteur prédictif de décès ou de dépendance) et peut aider à identifier les patients éligibles pour un traitement fibrinolytique en urgence. Il permet également de suivre l'évolution du déficit (aggravation ou améliorations) (44).

Selon les recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française (SRLF), un infarctus cérébral avec un score NIHSS supérieure à 17 à l'admission est habituellement un critère de mauvais pronostic (45).

Par ailleurs, dans des études ayant également évalué l'efficacité de la thrombolyse par le TENECTEPLASE, la moyenne du score NIHSS à l'admission était à 5.6 dans l'étude (NOR-TEST) de Logallo et al., elle était à 12 dans l'étude (ATTEST) de Huang et al., à 17 dans l'étude (EXTEND-IA) de Campbell et al. et à 14.3 dans la série marocaine de Belkouch et al. Dans notre étude, la moyenne pour le même score était de 13.

2. La dose de TENECTEPLASE administrée

Tous les patients ont été traités par TENECTEPLASE en bolus intraveineux, la dose à administré est discutée en cas par cas selon la gravité du déficit neurologique initiale et l'importance de signes précoces d'ischémie observés au scanner cérébral de chaque patient ainsi que le niveau d'occlusion à l'angioscanner. La majorité de nos patients (84.2%) ont été traité par TENECTEPLASE à la dose de 0.25 mg/kg. Pourtant, il n'y avait pas de différence statiquement significative entre les deux groupes de patients (TNK-PA 0.25 mg/kg et TNK-PA 0.4mg/kg) en ce qui concerne le taux de transformation hémorragique et la moyenne du score RANKIN à 3 mois.

Plusieurs études ont évalué la sécurité et l'efficacité du TENECTEPLASE à doses croissantes comprises entre 0.1 mg/kg et 0.5 mg/kg. Les résultats de ses études suggèrent que la dose 0.25 mg/kg est associée à une meilleure efficacité clinique et radiologique sans majoration de risque de transformation hémorragique ou de mortalité (46; 47).

Une étude pilote préliminaire de dose concernant le TNK-PA a été réalisée, dans laquelle 88 patients ont été traités dans la fenêtre de trois heures après le début de l'AVCI par une injection intraveineuse d'un bolus de quatre doses différentes (0.1, 0.2, 0.4 et 0.5 mg/kg de TNK-PA). Aucune hémorragie intracrânienne symptomatique n'a été observée avec les trois plus faibles doses, mais deux des 13 patients traités avec 0.5 mg/kg de TNK-PA ont présentés une transformation hémorragique. Les résultats de l'étude suggèrent que l'utilisation du TNK-PA dans le traitement de l'AVCI à la phase aiguë avec des doses entre 0.1 mg/kg et 0.4 mg/kg pourrait être similaire au rt-PA en terme d'efficacité et de sécurité (48).

Parsons et ses collègues ont renforcé les données de l'étude précédente par un essai randomisé en 3 groupes de 25 patients chacun soit au total 75 patients (rt-PA à 0.9 mg/Kg, TNK-PA à 0.1 mg/Kg et 0.25 mg/Kg). Ce travail a démontré la supériorité de la thrombolyse par la TNK-PA face à la rt-PA, une supériorité tant en ce qui concerne les données précoces recueillis à H24 que celles de 3 mois. Par ailleurs, le groupe TNK-PA dosé 0,25 mg/Kg présentait une amélioration clinique à H24 et un taux de patients indépendants à 3 mois plus importants par rapport au groupe TNK-PA dosé 0.1 mg/Kg avec une différence statistiquement significative ($p=0,01$), cette divergence entre les deux groupe traduit donc un effet dose/dépendant de TNK-PA sans pour autant majoration des hémorragies intracrâniennes secondaires(49).

Les études évaluant la dose 0.25 mg/kg par rapport à la dose 0.4 mg/kg n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative en termes d'efficacité clinique (Reperfusion, amélioration neurologique et résultats cliniques à 3 mois), en revanche la dose 0.4 mg/kg est associé à un risque d'hémorragie intracrânienne élevé (50). La partie 2 de l'étude EXTEND-IA de Campbell et al. porté sur 300 patients victimes d'AVCI dont 150 patients ont reçu TENECTEPLASE à la dose de 0.25 mg/kg et 150 patients ont reçu le même traitement à la dose de 0.4mg/kg administrée en bolus avant une Thrombectomie endovasculaire. Les deux groupes de patients avaient des taux identiques (19.3%) de reperfusion à l'angiographie, aucune différence statistiquement significative dans le taux de transformation hémorragique symptomatique ou le taux de mortalité ni dans l'évolution à 3mois, bien que le nombre de transformation hémorragique symptomatique était plus élevé dans le groupe 0.4 mg/kg (4.7% par rapport à 1.3% dans le groupe 0.25mg/kg).

L'essai clinique multicentrique, randomisé en double aveugle de Haley et al. comparant la thrombolyse par l'ALTEPLASE à la dose standard de 0.9 mg/Kg au TENECTEPLASE à des doses de 0.1, 0.25 et 0.4 mg/kg a objectivé qu'une fibrinolyse par TNK-PA à la dose la plus supérieure de 0.4 mg/kg était associée à un taux élevé d'hémorragie intracrânienne symptomatique (15.8%) comparé à 6.5% dans le groupe TNK-PA 0.25 mg/kg et à 3.2% dans le groupe rt-PA (51).

3. Les délais de prise en charge :

- Délai de consultation aux urgences (Onset to Door) :

Dans notre étude le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation aux urgences est de 137 min, délai réduis par rapport à la moyenne trouvée dans une étude réalisée à Rabat à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V en 2015 :210min (41) .

La valeur médiane de ce délai est de 120 min, la même valeur a été trouvée dans une ancienne série de notre service publié en 2016 concernant la thrombolyse des AVCI par l'ALTEPLASE à propos de 52 patients (Chtaou et al.). La série de Campbell et al. a trouvée une valeur médiane de 60 min.

- Délai de réalisation du scanner cérébral (Door to imaging) :

Le délai de réalisation de la TDM cérébrale dans notre étude est de 27 min après l'arrivé aux urgences, ce délai était à 28 min dans une étude publiée en 2017 concernant l'alerte thrombolyse dans notre service (52). Nos délais sont comparables aux délais des centres de thrombolyse participant au SITS-ISTR (25 min) grâce à la procédure AVC prioritaire permettant l'accès rapide au service de radiologie et à l'implication du radiologue dans cette procédure.

- Délais de prise en charge :

L'analyse des délais de prise en charge trouve que nos patients ont été traités dans un délai moyen de 78 min après leur admission aux urgences (Door to treatment), la moyenne de ce délai était de 90 min entre janvier 2015 et décembre 2016 pour les patients thrombolysés par ALTEPLASE dans notre service.(52)

Ces délais sont allongés par rapport aux délais trouvés dans la série de Belkouch et al. (40 min) et dans la série de Huang et al. (42 min). (Tableau 11)

Le délai moyen de traitement de nos patients après le début de la symptomatologie (onset to treatment) était de 213 min, il varie entre 111 min pour la série de Logallo et al. et 210 min pour de Belkouch et al. (Tableau 11)

La série de Chtaou et al. évaluant la thrombolyse par l'ALTEPLASE dans notre formation avait trouvé une valeur médiane de 212 min comparable à la valeur trouvée dans notre série : 207min.

Tableau 10: Les délais de prise en charge dans notre série comparés au donnés de la littérature.

	NOTRE SERIE	BELKOUCH et al.	LOGALLO et al.	HUANG et al.	CAMBPELL et al.
Door te treatment (moyenne en min)	78	40	---	42	---
Onset to treatment (moyenne en min)	213	210	111	184	125

4. Evolution post thrombolyse :

- Score NIHSS à H24 :

La moyenne du score NIHSS calculé à H24 chez nos patients était à 9.2 avec une valeur moyenne de régression de -3,8 comparé à -2 dans l'étude Chtaou et al.

Une amélioration clinique précoce significative a été observée chez 52% de nos patients, par rapport à 48% observée en 2016 dans l'étude de Chtaou et al. et à 77% observé dans l'étude de Belkouch et al. (Tableau 12).

Une amélioration majeure a été observée chez 28.5% de l'ensemble des patients thrombolysés dans notre formation, valeur assez basse comparés aux résultats des autres séries ce qui pourrait s'expliquer par nos délais de prise en charge prolongés (Tableau 11).

Tableau 11: Taux d'amélioration clinique dans notre service par rapport aux données de la littérature.

	NOTRE SERIE	BELKOUCH et al.	HUANG et al.	PARSONS et al.
Une amélioration neurologique clinique précoce à H24	52%	77%	—	—
Une amélioration neurologique majeure à H24	28.5%	—	40%	64%

- Transformation hémorragique :

La principale complication secondaire à la TIV est l'hémorragie intracérébrale, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée du patient après la thrombolyse avec réalisation systématique d'un scanner à la 24^{ème} heure à la recherche de signes d'hémorragie ou plus précocement en cas de détérioration de l'état neurologique.

Dans notre série 17.1% des patients avaient présenté une transformation hémorragique, dont 11.8% avaient un hématome parenchymateux, le taux de transformation hémorragique dans notre formation en 2016 était à 13.4% (Chtaou et al.)

Une transformation hémorragique symptomatique a été décelée chez 4.6% des patients (07 patients). Ce taux a connu une amélioration dans notre formation avec le changement de l'agent thrombolytique, il était à 7.7% pour l'ALTEPLASE (Chtaou et al.)

Une étude rétrospective comparant TENECTEPLASE 0.25 mg/kg et ALTEPLASE 0.9 mg/kg pour deux groupes de patients, 30 patients chacun, réalisé en 2019 dans notre service n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre le taux de transformation hémorragique dans les deux groupes (42). Les autres séries de la littérature ont objectivé le même constat (Tableau 12).

**Tableau 12: Taux de transformation hémorragique après un traitement par
TENECTEPLASE comparé a l'ALTEPLASE.**

	Notre service		LOGALLO et al.		HUANG et al.		CAMPBELL et al		PARSONS et al.	
	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase
Transformation hémorragique tous type (%)	23.3	16.7	--	--	27	15	--	--	--	--
hématome parenchymateux (%)	--	--	--	--	10	2	6	5	20	6
Transformation hémorragique symptomatique (%)	6.7	6.7	3	2	8	6	1	1	12	4

5. Le devenir des patients à 3 mois :

La moyenne du score RANKIN modifié à 3 mois pour nos patients est de 3, cette moyenne était de 2.5 pour les deux groupes TENECTEPLASE et ALTEPLASE dans la série de Benjebara et al. Dans l'étude EXTEND-IA de Campbell et al. la moyenne de ce score était de 2 dans le groupe TENECTEPLASE et de 3 dans le groupe ALTEPLASE avec une différence statistiquement significative.

La comparaison des résultats de l'évolution clinique à 3 mois des patients thrombolysés dans notre formation révèle que le taux de patients ayant une autonomie conservée à 3 mois (ASPECT a 0-1-2) dans notre série est proche de celui trouvé pour les patients thrombolysés par ALTEPLASE dans la série de Chtaou et al. (42% vs 40%).

En outre, le pourcentage des patients indépendants à 3mois à connu une diminution avec l'utilisation du TENECTEPLASE dans notre formation (18.4% vs26%).

Dans la série de Benjebara et al, il y avait une différence statiquement significative dans le taux d'autonomie à 3mois (66.7% dans le groupe TENECTEPLASE et 56.7% dans le groupe ALTEPLASE), ce même résultat a été trouvé dans la série de Parsons et al. (72% dans le groupe TENECTEPLASE et 44 % dans le groupe ALTEPLASE)

Le taux de décès à 3 mois dans notre série est relativement élevé : 28.3 % comparé à 5% pour la série de Logallo et al., à 8% pour la série de Parsons et al et à 17% pour la série Huang et al.

La comparaison de taux de décès à 3 mois entre TENECTEPLASE et ALTEPLASE dans notre formation n'a pas objectivé de différence statiquement significative. Les autres séries de la littérature ont également trouvé les mêmes résultats. (Tableau13).

Tableau 13: Pourcentage des patients dépendants/indépendants et taux de décès à 3 mois.

	Notre service		LOGALLO et al.		HUANG et al.		PARSONS et al.	
	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase	Alteplase	Tenecteplase
Autonomie conservée (%)	66.7	56.7	78	77	40	36	44	72
Dépendance (%)	6.8	13.4	9	10	25	24	28	21
Décès (%)	13.4	26.8	5	5	12	17	12	8

RECOMMANDATIONS

Le but de ce travail réalisé au service de neurologie de CHU Hassan II est d'évaluer l'efficacité du TENECTEPLASE comme une alternative à l'ALTEPLASE dans la thrombolyse des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

L'utilisation du TENECTEPLASE n'est pas encore approuvée par les agences de réglementation dans le traitement de l'AVCI aigu aux États-Unis ou dans l'union européenne, mais plusieurs essais cliniques ont conclu que TENECTEPLASE est un thrombolytique qui semble similaire à l'ALTEPLASE en terme d'efficacité et de sécurité dans le traitement des AVCI.

Dans notre expérience, les résultats de thrombolyse par TENECTEPLASE sont comparables à l'ALTEPLASE en termes d'amélioration neurologique post thrombolyse, de pronostic à 3 mois et de risque de transformation hémorragique.

Cependant, grâce à sa facilité de maniement et sa demi-vie plus longue permettant de mieux profiter de la courte fenêtre thérapeutique, il paraît que TENECTEPLASE est plus adapté à la thrombolyse dans les pays en voie de développement, comme le Maroc, où la mise en place des unités neuro-vasculaires rencontre des difficultés et tardent à voir le jour, aussi l'absence d'une prise en charge pré-hospitalière standardisée et la courte fenêtre thérapeutique de 4H30min qui est généralement dépassée dans notre pays en raison du manque d'éducation et d'information de la population. L'utilisation de TENECTEPLASE peut rendre la thrombolyse dans les centres hospitaliers régionaux dépourvus d'UNV possible et donc augmenter le nombre de patients susceptibles de bénéficier de la thrombolyse ainsi que l'amélioration de leur pronostic.

TENECTEPLASE peut être administrée en un seul bolus en 2 min environ tandis que la préparation et l'administration de l'ALTEPLSAE nécessite plus de 60 min. Un patient qui reçoit le TNK-PA aura une heure d'avantage pour terminer la thrombolyse que s'il recevait le rt-PA, l'utilisation de TNK-PA peut être avantageuse chez les patients chez qui une thrombectomie mécanique est envisagé

Cette facilité d'administration peut être d'un grand internet dans la situation actuelle de pandémie COVID-19, elle permettra de réduire l'exposition au risque et la transmission du virus par la réduction du matériel utilisé et du temps de contact patient-personnel, elle permettra également un transfert rapide des patients en cas de nécessité. En conséquence, depuis le début de la pandémie, plusieurs centres dans le monde ont opté pour le TENETEPLASE en tant qu'agent thrombolytique de l'AVCI (53).

Néanmoins, l'analyse de nos résultats fait sortir un certain de nombre d'éléments à améliorer :

- Les délais d'admission des patients pour la réalisation de la thrombolyse sont allongés ce qui doit inciter à la sensibilisation de la population.
- La thrombolyse est toujours réalisée après admission du patient au service de neurologie. L'idéal est de la réaliser aux urgences voire en pré-hospitalier.
- Le transfert des patients à partir des structures de soins secondaires vers le centre hospitalier fait perdre aux patients beaucoup de temps. L'idéal est de former les médecins sur place à la réalisation de la thrombolyse et assurer le transfert des patients thrombolysés vers l'UNV la plus proche.

La réalisation de ces objectifs suppose la conjonction des efforts des structures hospitalières, des médias, de la société civile et des pouvoirs politiques.

CONCLUSION

L'AVCI reste un problème majeur de santé publique en raison de sa gravité (seconde cause de décès dans le monde et la sixième cause en termes d'années de handicap) et aussi de son lourd fardeau financier qu'il constitue pour l'état. C'est ainsi que les professionnels de santé consacrent un grand intérêt à la prise en charge précoce de cette pathologie par l'élaboration de protocoles bien codifiés à la fois sur le plan organisationnel (filière AVCI, phase pré hospitalière, UNV,...) que sur le plan thérapeutique proprement dit (thrombolyse).

Depuis Février 2017, le service de neurologie de CHU Hassan II, Fès a adopté le TNK-PA comme agent fibrinolytique dans la thrombolyse des patients présentant un AVCI. Notre travail a pour but d'évaluer l'efficacité du TNK-PA dans ce cadre.

Les résultats statistiques dans notre étude ont permis de conclure que l'utilisation de TENECTEPLASE est similaire en efficacité et en sécurité à ALTEPLASE 0.9 mg/kg lors de la prise en charge d'un AVCI aigu. Cependant, la facilité d'administration (bolus intraveineux) pourrait être considérée comme avantage au TNK-PA permettant la réduction du temps de latence entre la prise de décision d'une thrombolyse et sa réalisation effective (délai de traitement) et la diminution de la quantité du matériel nécessaire à l'administration du produit, le TENECTEPLASE paraît donc plus adapté à la thrombolyse dans les centres qui ne sont pas dotés d'unités neurovasculaires ou de service de neurologie avec une possibilité de thrombolyse en salle d'urgence.

L'équipe du service de neurologie de CHU Hassan II Fès est entrain de réaliser un nouvel essai clinique afin de confirmer nos résultats pour la population marocaine: ESTATIS (Efficacité et innocuité de TNK-PA versus rt-PA dans la thrombolyse des AVCI dans les pays en développement).

RESUME

Objectif : Ce travail a été mené afin d'évaluer l'efficacité du TENECTEPLASE dans la thrombolyse des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, rapportant les données cliniques, thérapeutiques et pronostiques de l'ensemble des patients victimes d'AVCI, qui ont fait l'objet d'un traitement par thrombolyse intraveineuse par le TENECTEPLASE (Metalyse®) au service de neurologie au CHU HASSAN II de Fès entre Février 2017 et Aout 2019 (152 patients).

Résultats: Tous nos patients ont été thrombolysés par bolus de TENECTEPLASE intraveineux, à la dose de 0.25 mg/kg dans 84.2% de cas, et à la dose de 0.4 mg/kg dans 15.7% de cas. Le sexe ratio était de 1.02. La moyenne d'âge de ces patients était de 67,3 ans. Le score NIHSS moyen était de 13 à l'admission et 9 à la 24^{ème} heure après thrombolyse. L'imagerie de référence en urgence est le scanner cérébrale, la moyenne de score ASPECT était de 8.6, un angioscanner a été réalisée chez 73% des patients.

Les patients ont été traités en moyenne 87 min après leur admission aux urgences. Le délai moyen de prise en charge était de 213min

Le taux de transformation hémorragique symptomatique était à 4.6%

L'évolution à 3mois a été marquée par une moyenne du score RANKIN à 3 et un taux de décès à 28.3%.

Conclusion : La TENECTEPLASE est un thrombolytique qui semble similaire à l'ALTEPLASE en terme d'efficacité et de sécurité.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to evaluate the efficacy and Safety of TENECTEPLASE for the treatment of acute ischemic stroke

Materials and methods: This is a descriptive retrospective study, reporting the clinical, therapeutic and prognostic data of all patients who were treated with intravenous thrombolysis using TENECTEPLASE for an acute ischemic stroke in the Department of Neurology–CHU Hassan II–Fez between February 2017 and August 2019 (152 patients).

Results: All our patients were treated with intravenous bolus TENECTEPLASE during the study period, at a dose of 0.25 mg/kg in 84.2% of cases, and at a dose of 0.4 mg/kg in 15.7% of cases. The sex ratio was 1.02. The mean age was 67.3 years. The mean NIHSS was 13 on admission and 9 after 24 hours. All patients had pretreatment non contrast CT scans of the brain, the mean ASPECT score was 8.6, a CT angiography was performed in 73% of patients.

The average "door to treatment" time was 87 min and the mean onset-to treatment time was 213 minutes.

The symptomatic hemorrhagic transformation rate was 4.6%.

The average RANKIN score at 3 months was 3 with a death rate of 28.3%.

Conclusion: TENECTEPLASE is a thrombolytic drug which appears to be similar to ALTEPLASE in terms of efficacy and safety.

ملخص

الهدف: تم تنفيذ هذا العمل لتقييم فعالية التينكتوبلاز في تحلل الجلطات للسكتة الدماغية الإقفارية.

المرضى ووسائل الدراسة: هي دراسة وصفية بأثر رجعي، مبنية على تحليل البيانات السريرية، العلاجية والمرجعية لمجموع المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية، والذين خضعوا للعلاج عن طريق تحلل الجلطة الوريدي باستعمال التينكتوبلاز بقسم أمراض الجهاز العصبي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال المدة الممتدة ما بين فبراير 2017 وأغسطس 2019 (152 مريضاً).

النتائج: جميع المرضى تلقوا علاج تحلل الجلطة (التينكتوبلاز) عن طريق بلعة في الوريد، بجرعة 0.25

ملغ/كغ في 84.2% من الحالات، وجرعة 0.4 ملغ/كغ في 15.7% من الحالات. بالنسبة لمجموع المرضى معدل الجنس هو 1.02. متوسط العمر هو 67.3 سنة. متوسط مقياس NIHSS هو 13 عند الاستقبال و9 بعد مرور 24 ساعة. جميع المرضى استفادوا من مسح للدماغ بواسطة الأشعة المقطعية و73% منهم استفادوا من مسح الأوعية الدموية التكميلي. متوسط مقياس ASPECT هو 8.6

متوسط وقت علاج المرضى بعد استقبالهم في قسم المستعجلات هو 87 دقيقة بينما متوسط الوقت الإجمالي لعلاج المرضى هو 213 دقيقة.

معدل التحول النزيفي الدماغي المصاحب لأعراض كلينيكيه هو 4.6%

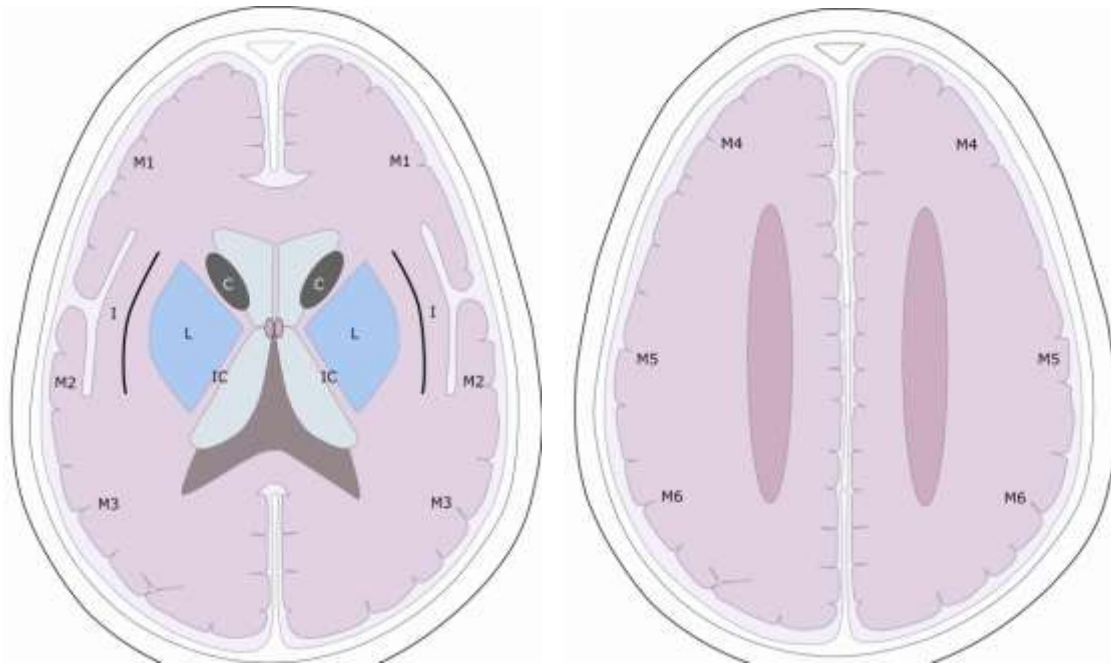
بعد ثلاث أشهر، متوسط سلم RANKIN هو 3 ومعدل الوفيات هو 28.3%

الخلاصة: التينكتوبلاز يبدو كمحلل للجلطات الدماغية آمن الاستعمال وذو فعالية مشابهة للألتبلاز.

ANNEXE 1 : SCORE NIHSS

Item	Intitulé	cotation	score
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice	
1b	orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse	
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué	
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard	
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (1a=3)	
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale	
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus	
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minime à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale	
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible	
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	
		TOTAL	

ANNEXE 2 : Score ASPECTS



Score de 10 points permettant d'évaluer les AVC ischémiques dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne sur un scanner cérébral sans injection.

Divise le territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) en 10 secteurs :

Régions profondes ou sous-corticales (n= 3) et régions superficielles ou corticales (n = 7).

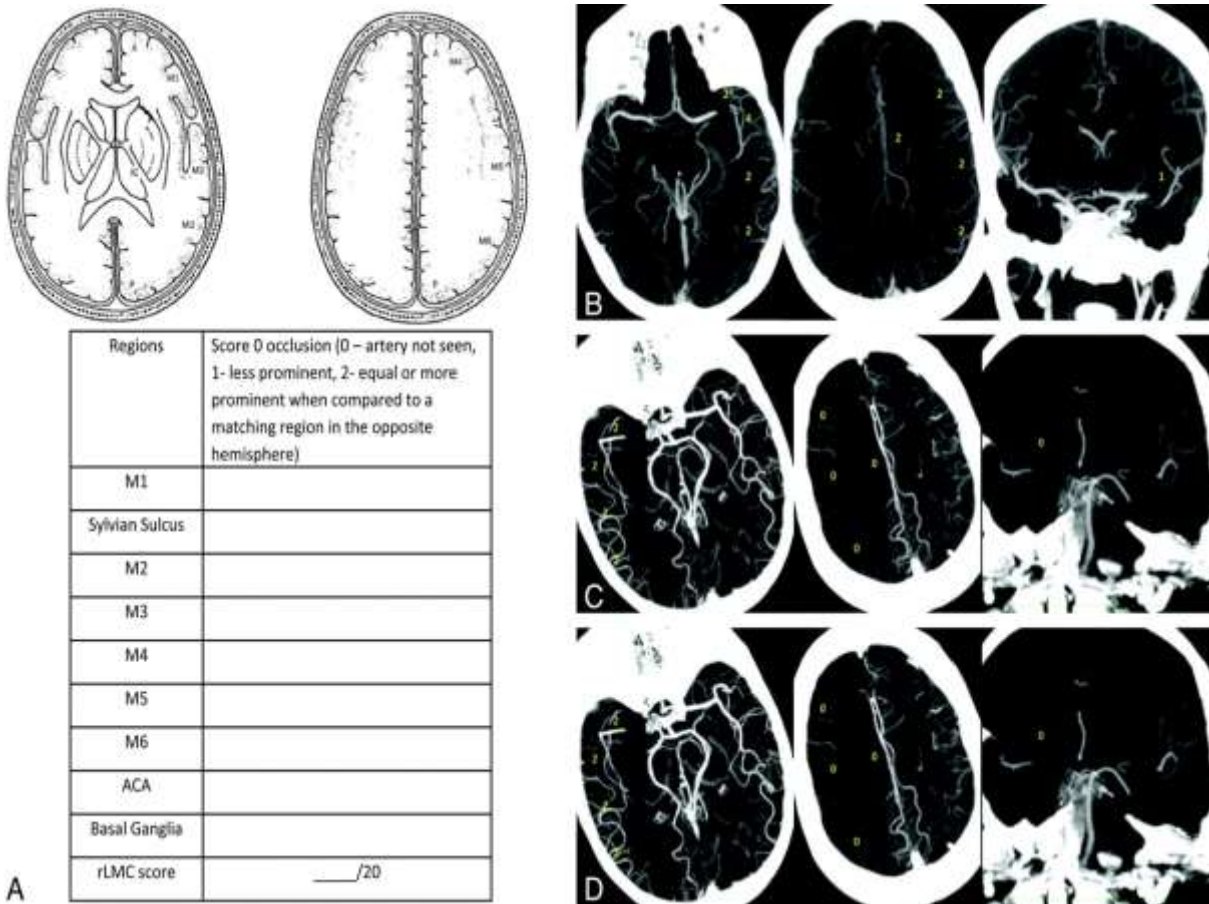
1. C- Noyau caudé
2. I- Ruban insulaire
3. IC- Capsule interne
4. L- Noyau lenticulaire
5. M1- ACM antérieur
6. M2- Territoire de l'ACM devant le ruban insulaire
7. M3- ACM postérieure
8. M4- Territoire ACM antéro-supérieur
9. M5- Territoire ACM latéro-supérieur
10. M6- Territoire ACM postéro-inférieur

Se calcule sur une TDM sans injection en coupe axiale :

- Absence d'hypodensité = 1 point
- Score = 10 : absence totale d'hypodensité
- Score = 0 : hypodensité de tout le territoire de l'ACM
- Un score ≤ 7 = pronostic péjoratif tant en termes de handicap résiduel que de risque de transformation hémorragique.

Les hypodensités doivent être visibles sur au moins deux coupes différentes adjacentes.

ANNEXE 3 : Score rLMC



A : Score de collatéralité sur un scanner monophasique évalué dans le territoire hypo perfusé.

B : Score de collatéralité évalué à 19 – **C** : Score de collatéralité évalué à 12

D : Score de collatéralité évalué à 8

ANNEXE 4 : FICHES D'EXPLOITATION

1/IDENTITE :

Nom et prénom : Sexe : F M

Age : ans

Date d'entrée : Le / / 20.....

Date de sortie : Le / / 20.....

2/ANTECEDENTS :

Diabète : Oui Non Traitement :

HTA : Oui Non Traitement :

Dyslipidémie : Oui Non Traitement :

Cardiopathie : Oui Non Type de cardiopathie :

Traitement :

Accidents vasculaires cerebraux anterieurs : Oui Non Nombre : fois

Type : AVCI AVCH AIT

Habitudes toxiques : Tabac Alcool

Autres :

3/DELAI DE PRISE EN CHARGE:

Provenance: Service des urgences Autres services

Date et heure du début des symptômes: Le / / 20..... à h min

Date et heure de l'arrivée aux urgences : Le / / 20..... à h min

Délai entre le début de la symptomatologie et la consultation aux urgences :

Date et heure de réalisation du scanner cérébral : Le / / 20..... à h min

Délai entre l'arrivée aux urgences et la réalisation du scanner cérébral :

Heure d'administration de TENECTEPLASE : h min

Délai entre l'arrivée aux urgences et l'administration de ténecteplase « Door to needle » :

Délai entre le début de la symptomatologie et l'administration de la ténecteplase « délai de prise en charge » :

4 /PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE :

4-1 DONEES CLINIQUES :

TA systolique : mm Hg

TA diastolique : mm Hg

Glycémie : g/l

Troubles de conscience : Oui Non

Crise convulsive : Oui Non

Examen cardio-vasculaire :

Normal : Oui Non

Si Non précisez :

.....

Autres anomalies a l'examen clinique :

.....

Score NIH a l'admission:

4-2 DONNEES PARA CLINIQUES :

Le scanner cérébral : ASPECT :

Leuco-encéphalopathie : Oui Non

Stade :

Autres anomalies :

L'Angioscanner : Fait Non fait

Niveau d'occlusion :

Statuts de collatéralité : Mauvais Moyen Bon

5 /PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

5-1 Thrombolyse :

TENECTEPLASE (Metalyse®) : Dose administrée : mg (Poids : kg)

Pression artérielle pré thrombolyse : mm Hg

Traitement antihypertenseur : Oui Non

Détail du traitement antihypertenseur :

Glycémie pré thrombolyse : g/l

Traité : Oui Non

Si Oui précisez :

5-2 Les complications immédiates :

Signes d'allergie :

Urticaire : Oui Non

Œdème lingual du coté hémiparalysé : Oui Non

Bronchospasme : Oui Non

Saignement :

Gingivorragie : Oui Non

Hématome sous cutané : Oui Non

Epistaxis : Oui Non

Autres complications :

.....

5-3 Evolution après thrombolyse :

Au cours de l'hospitalisation au service de neurologie :

NIH : H24 : J7 : Sortie :

Scanner cérébral de contrôle : fait à J

Résultat :

Transformation hémorragique : Oui Non

Si oui :

- HI 1 : Pétéchies minimales en périphérie de la zone infarctée.

- HI 2 : Pétéchies confluentes, au sein de la zone infarctée, sans effet de masse.

- PH 1 : Hématome avec effet de masse inférieur à 30% du volume de l'IC.

- PH2 : Hématome avec effet de masse supérieur à 30% du volume de l'IC.

Lésion constituée : Oui Non

Territoire :

5-4 Complications :

Infection : Oui Non

Si Oui précisez :

.....

Crises d'épilepsie : Oui Non

Thrombose veineuse profonde : Oui Non

Décès : Oui Non

Autres :

7/Le devenir du malade :

Score de RANKIN à 3 mois :

BIBLIOGRAPHIE

1. Vos T, Barber RM , Bell B , Bertozzi-Villa A , Biryukov S , Bolliger I , Dicker D. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries,. *The Lancet*. (2015), 386(9995), 743–800.
2. Whyte E M, Mulsant B H. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biological Psychiatry*. 52(3), (2002), Vol. 253–264, doi:10.1016/s0006-3223(02)01424-5.
3. Lemesle M, Milan C , Faivre J , Moreau T , Giroud M , Dumas R. Incidence Trends of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attacks in a Well-Defined French Population From 1985 Through 1994. *Stroke*. 30(2), (1999), Vol. 371–377, doi:10.1161/01.str.30.2.
4. Niclot P, Crassard I , Cohen A , Bousser MG. Prévention des accidents vasculaires cérébraux. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 2003, 17-046-A-60.
5. Engels T, Baglione Q , Audibert M , Viallefont A , Mourji F , El Alaoui F M. Socioeconomic Status and Stroke Prevalence in Morocco: Results from the Rabat-Casablanca Study. *PLOS ONE* www.plosone.org. 2014.
6. DONNAN GA, DAVIS SM. Breaking the 3 h barrier for treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2008, 7:981–2.
7. (ANAES), Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Place des unités neurovasculaires dans la prise en charge des patients atteints d'accident vasculaire cérébral*. s.l. : Available from : <http://www.has-sante.fr/portail>, JUILLET 2002.
8. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke*. 1999 , 30:1524–1527.
9. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O et al. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient

- ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 370(9596), 2007 Oct 20, 1432-42.
10. **Cognard C, Denier C , Pierot L, Spelle L , Zuber M.** Thrombectomie et prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique : une révolution médicale. *Journal des Maladies Vasculaires*. 41(2), March 2016, 86-87.
 11. **Chtaou C, Rachdi L , El Midaoui A , Souirti Z , Wahlgren N , Belahsen MF.**Intravenous thrombolysis with rt-PA in stroke: experience of the moroccan stroke unit. *The Pan African Medical Journal*. 24:207 doi:10., 2016;, 11604/pamj.2016.24.207.8815.
 12. **Leys D, Cordonnier C.** Traitements des accidents vasculaires cérébraux en phase aiguë et prévention secondaire. *Médecine/sciences*. 25(8-9), (2009), 733-738. doi:10.1051/medsci/2009258-9733.
 13. **Brott T, Broderick J , Kothari R , O'Donoghue M , Barsan W , Tomsick T.** Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995, 333:1581-1588.
 14. **Hacke W, Kaste M , Bluhmki E , Brozman M , Dávalos A, Guidetti D et al.** Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 25;359(13), 2008 Sep , 1317-29.
 15. **Fletcher AP, Alkjaersig N , Lewis M et al.** A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* . 1976 , 7 :135-142.
 16. **santé, Haute autorité de.** *Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes.* 2012.
 17. **Logallo N, Novotny V , Assmus J , EKvistad C , Altelhel L , Rønning OM et al.**Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet*. (2017), Vol. 16, doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30253-3.

18. **A. Thelengana, Radhakrishnan DM , Prasad M , Kumar A , Prasad K.** Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg.* 119(3):359–367, 2018, doi: 10.1007/s13760-018-0933-9 .
19. **Coutts S B, Berge E , Campbell B C , Muir K W , Parsons M W.** Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. *International Journal of Stroke.* 2018, doi.org/10.1177/1747493018790024.
20. **Zitek T, Ataya R , Brea I.** Using Tenecteplase for Acute Ischemic Stroke: What Is the Hold Up? *Western Journal of Emergency Medicine.* 2020, Vol. 21, 2.
21. **Campbell BCV, Mitchell PJ , Churilov L, Yassi N , Kleinig TJ, Dowling RJ et al.** Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine.* 2018, Vol. 378, 17.
22. **Emberson J, Lees KR, Lyden P et al.** Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014, 384:1929–35.
23. **Daouda M T, Bouchal S , Chtaou N , Midaoui A , Souirti Z , Belahsen M F.** Thrombolysis Alert in Hassan II University Teaching Hospital of Fez (Morocco): A Prospective Study of 2 Years. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2018 Apr;, 27(4):1100–1106.
24. **Brott T, Adams Jr H P, Olinger CP , Marler J R , Barsan W G , Biller J et al.** Measurement of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke.* 20 : 864–70, 1989 , DOI: 10.1161/01.str.20.7.864.
25. **Hemmen T M, Rapp K S , Emond J A , Raman R , Lyden P D.** Analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue Plasminogen Activator Studies Following European Cooperative Acute Stroke Study III patient Selection Criteria. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 19(4), (2010), 290–293. doi:10.

26. Paciaroni M, Agnelli G , Corea F , Ageno W , Alberti A , Lanari A et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 39, 2008, 2249–2256.
27. GUADAGNO JV, JONES PS, AIGBIRHIO FI, WANG D, FRYER TD, DAY DJ et al. Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain*. 131(Pt 10):2666–78. , 2008, doi: 10.1093/brain/awn175.
28. HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, TONI D, LESAFFRE E, VON KUMMER R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. *JAMA*. 1995 , 274(13):1017–25.
29. HACKE W, KASTE M, FIESCHI C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European– Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998, 352: 1245– 51.
30. GROUP, THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* . 1995, 333(24):1581–8.1.
31. BROTT TG, HALEY JR , LEVY DE, BARSAN W, BRODERICK J , SHEPPARD GL et al. Urgent therapy for stroke: part I: pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992 , 23 : 632–4.
32. HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, BROZMAN M, DAVALOS A, GUIDETTI D et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 359(13), 2008, 1317–29.
33. ERIKSSON M, JONSSON F, APPELROS P, ASBERG KH, NORRVING B, STEGMAYR B et al. Dissemination of thrombolysis for acute ischemic stroke across a nation: experiences from the Swedish Stroke register, 2003–2008. *Stroke*. 2010;, 41:1115–22.
34. VIDAL. METALYSE 10 000 U/10 ml pdre/solv p sol inj. 2014.

35. BELLEMAIN-APPAIX A, BEYGUI F. Thrombolytiques. *EMC – Cardiologie*. 8(4):1-15, 2013, [Article 11-913-A-20].
36. Paoni NF, Keyt BA, Refino CJ , Chow AM, Nguyen HV , Berleauet LT et al. A slow clearing, fibrin-specific, PAI-1 resistant variant of t-PA (T103N, KHRR296-299AAAA). *Thromb Haemost*. 1993, 70:307-12.
37. Logallo N, Novotny V , Assmus J , Kvistad EC , Alteheld L, Rønning OM et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 16(10):781-788, 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3 .
38. Huang X, Cheripelli BK , Lloyd SM , Kalladka D , Moreton FC , Siddiqui A et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 14(4):368-76, 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)70017-7.
39. Haley EC, Lyden PD , Johnston KC , Hemmen TM et al. A Pilot Dose-Escalation Safety Study of Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* . 608, 2005, DOI: 10.1161/01.STR.0000154872.73240.e9.
40. Campbell BCV, Mitchell PJ , Churilov L , Yassi N , Kleinig TJ , Dowling RJ et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018, 378:1573-82.
41. Belkouch A, Jidane S , Chouaib N , Elbouti A , Nebhani T , Sirbou R et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke by tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital. *Pan African Medical Journal*. 21:37, 2015, doi:10.11604/pamj.2015.21.37.6491.
42. Benjebara H, Najmi I , Chtaou N , El Midaoui A , Souirti Z , Belahsen MF. Thrombolysis in ischemic stroke: tenecteplase or alteplase. *Journal of the Neurological Sciences* 405S. (2019), 104110.

43. **Santé, Haute Autorité de.** Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Mai 2009.
44. **ADAMS HP, DAVIS PH, LEIRA EC, CHANG KC, BENDIXEN BH, CLARKE WR et al.** Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999, 53(1):126–31.
45. **Bollaert PE, Vinatier I , Orlikowsk D , Meyer P.** Prise en charge de l'accident vasculaire cérébral chez l'adulte et l'enfant par le réanimateur (nouveau-né exclu), (hémorragie méningée exclue). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation*, 2010; 19: 471–8. 2010, 19: 471–8.
46. **Kheiri B, Osman M , Abdalla A , Haykal T , Ahmed S , Hassan M , Bhatt D L.** Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 46(4):440–450, (2018), doi: 10.1007/s11239-018-1721-3.
47. **Huang X, MacIsaac R , Thompson T , Levin B , Buchsbaum R , Haley EC et al.** Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*. 0(0) 1–10, 2016, DOI: 10.1177/1747493016641112.
48. **HALEY EC, LYDEN PD, JOHNSTON KC, HEMMEN TM.** TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. . *Stroke*. mars 2005, 36(3):607–12.
49. **Parsons M, Spratt N , Bivard A , Campbell B , Chung K , Miteff F et al.** A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *The new england journal of medicine*. 2012, 366:1099–107.
50. **Rabinstein AA, Golombievski E , Biller J.** Tenecteplase for Acute Ischemic Stroke: Current Evidence and Practical Considerations. *Springer Nature Switzerland AG*. 34(10):1009–1014, 2020, doi: 10.1007/s40263-020-00757-x.

51. HALEY EC, THOMPSON J , PH.D, GROTTA JC , Lyden DP , Hemmen TG , Brown DL et al. Phase IIB/III Trial of Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke: Results of a Prematurely Terminated Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2010, 41(4): 707-11.
52. Daouda MT, Bouchal S , Chtaou N , Midaoui A , Souirti Z , Belahsen MF. Thrombolysis Alert in Hassan II University Teaching Hospital of Fez (Morocco): A Prospective Study of 2 Years. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017.
53. Warach S J, Saver J L. Stroke Thrombolysis With Tenecteplase to Reduce Emergency Department Spread of Coronavirus Disease 2019 and Shortages of Alteplase. *JAMA Neurology*,. 2020.

أطروحة رقم 174/20

سنة 2020

علاج السكتة الدماغية الإقفارية عن طريق تحلل الجلطة باستعمال التينكتبلاز
(بصدد 152 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 27/11/2020

من طرف

الآنسة معزوز إكرام
المزدادة في 27 يناير 1994 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب الكلمات المفتاحية

السكتة الدماغية الإقفارية - تحلل الجلطة الوريدي - التينكتبلاز

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد محمد فوزي بلحسن..... أستاذ في علم الأمراض العصبية
أعضاء	السيد مصطفى المعروفي..... أستاذ في علم الأشعة
	السيد مولاي يوسف العلوي الامراني..... أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيدة عواطف الميداوي..... أستاذ مبرز في علم الأمراض العصبية
عضو مساعد	السيدة نعيمة شطو..... أستاذ مساعد في علم الأمراض العصبية