



Avant que l'OCCETS ne décide d'évaluer une technologie de la santé, une évaluation préliminaire des écrits est effectuée. Les évaluations préliminaires reposent sur une recherche documentaire d'envergure limitée. Il ne s'agit pas d'examen systématiques poussés de la documentation. Elles sont présentées comme guide éclair d'information actuelle et importante sur les évaluations en la matière. Les lecteurs sont avertis que les évaluations préliminaires n'ont pas fait l'objet d'un examen critique par des pairs de l'extérieur.

Introduction

Un accident vasculaire cérébral (AVC), appelé communément « apoplexie », est un déficit neurologique fonctionnel soudain provoqué par l'ischémie ou une hémorragie cérébrale. L'AVC ischémique, de loin le plus fréquent, compte pour près de 80 % des AVC aigus¹. L'AVC ischémique a pour cause l'athérosclérose, l'embolie cardiaque ou la maladie artériolaire². Ces affections provoquent l'occlusion vasculaire cérébrale localisée, qui empêche l'oxygène et le glucose de parvenir au cerveau entraînant ainsi la mort neuronale dans la zone en question en quelques minutes. L'hypothèse qui a cours veut que la repermeabilisation hâtive des vaisseaux cérébraux obstrués améliore le pronostic clinique à la suite d'un AVC ischémique aigu³.

L'AVC aigu est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Au Canada, l'AVC est la quatrième principale cause de mortalité. Chaque année, environ 16 000 Canadiens meurent des suites de l'AVC⁴. La fréquence des nouveaux AVC va de 40 000 à 50 000 par an au Canada. On compte près de 300 000 Canadiens aux prises avec les séquelles d'un AVC⁴. Plus de 71 % des Canadiens ayant subi un AVC ne peuvent accomplir seuls les activités courantes⁴. Toutes maladies confondues, les répercussions économiques de l'AVC sont parmi les plus écrasantes qui soient^{4,5}. Dans les dernières années, l'AVC aigu est devenu une urgence médicale.

Les médicaments utiles dans le traitement de l'AVC ischémique aigu sont rares, et la mise au point de nouveaux agents est lente malgré les percées dans le traitement de la maladie cardiaque ischémique. La thrombolyse intraveineuse par l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) est la seule modalité approuvée pour autant qu'elle soit appliquée dans les trois heures de l'apparition des symptômes. Encore là, le recours au rt-PA est controversé. La prévention de la récurrence (c.-à-d., la prévention secondaire) par un antiplaquettaire comme l'aspirine⁶ et, dans une moindre mesure, le clopidogrel⁷, occupe une place importante dans la prise en charge de l'AVC. Citons également l'endartérectomie carotidienne⁸, la warfarine (dans la fibrillation auriculaire)⁹ et l'hypotenseur perindopril¹⁰. La neuroprotection par les antagonistes du glutamate est encore à l'étude¹¹. Les avantages (éviter la mort et l'incapacité) de l'intervention hâtive tiennent pour la plus grande partie à son effet au moment de la prise en charge dans le service de neurologie vasculaire spécialisé^{12,13}. Qui plus est, la prévention primaire de l'AVC serait plus bénéfique dans l'ensemble que son traitement¹⁴.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

Le rt-PA (altéplase de Genentech, Inc.) est le premier et le seul thrombolytique dont l'usage est autorisé dans l'AVC ischémique aigu aux États-Unis (1996), au Canada (1999) et dans l'Union européenne (2000) (Actilyse de Boehringer Ingelheim)¹⁵. L'administration du rt-PA, à la dose recommandée de 0,9 mg/kg (maximum de 90 mg) en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, après que 10 % de la dose a été administrée en bolus, doit être exécutée par un médecin spécialisé en neurologie dans les trois heures de l'apparition des symptômes, une fois que la possibilité d'une hémorragie cérébrale a été écartée à la tomodensitométrie.

Questions de recherche

- Que disent les données probantes concernant l'efficacité pratique et le rapport coût-efficacité du traitement de l'AVC ischémique aigu par le rt-PA (altéplase)?
- Quels sont les risques potentiels de l'emploi du rt-PA dans l'AVC ischémique aigu?

Processus d'évaluation

La documentation a été répertoriée par des recherches documentaires dans PubMed, The Cochrane Library et les bases de données (HTA, DARE et EED) du Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de l'University of York couvrant la période allant de 1991 à octobre 2003. Le site Web des principaux organismes d'ETS a également été consulté. Google^{MC} a été mis à contribution pour relever des résumés de conférence. Les recherches documentaires ont été mises à jour en juillet 2004.

Sommaire des résultats

Études méthodiques et méta-analyses

Une étude méthodique¹⁶ sur des thrombolytiques utilisés dans l'AVC ischémique aigu, où environ 50 % des patients sont traités par rt-PA, conclut que les avantages de la thérapie thrombolytique l'emportent sur les risques. Les auteurs constatent que « les données sont encourageantes et justifieraient la thrombolyse par [rt-PA] dans des centres expérimentés, autorisés à y avoir recours, chez des patients sélectionnés en vertu de critères stricts. Par contre, les données n'appuient pas l'usage répandu de la thrombolyse en pratique clinique courante en ce moment, et indiquent que d'autres essais cliniques devront déterminer les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement ainsi que le meilleur milieu où l'appliquer ».

Hacke et ses collègues¹⁷ ont analysé les données regroupées concernant les patients recrutés dans cinq essais cliniques. Afin de confirmer l'importance du traitement hâtif, les auteurs ont évalué, par l'analyse de régression logistique multivariable, le lien entre le délai d'instauration du traitement à compter de l'apparition des symptômes et

l'occurrence de 1=évolution favorable [définie comme un score de 0 ou de 1 à l'échelle Rankin modifiée (mRS)], 2=décès et 3=hémorragie parenchymateuse d'importance clinique, trois mois suivant le traitement. La méta-analyse couvre 2 775 personnes dont l'âge médian est de 68 ans, le score médian de référence à l'échelle National Institutes of Health Stroke (NIHSS) de 11 et le délai d'instauration médian est de 243 minutes (quatre heures).

Le tableau 1 présente l'évolution de l'état de santé des personnes réparties de façon aléatoire dans les groupes du rt-PA et du placebo, alors que le traitement commence dans les 360 minutes (six heures) suivant l'apparition des symptômes.

Les auteurs concluent que plus le délai d'instauration du rt-PA dans l'AVC ischémique est court, plus les bienfaits sont étendus, particulièrement si le traitement est amorcé dans les 90 minutes. Les résultats laissent entrevoir également que le médicament serait bénéfique au-delà des trois heures suivant l'AVC, mais que ce serait au prix d'un risque plus grand chez certains patients¹⁷.

Tableau 1 : Effet du rt-PA dans l'AVC ischémique aigu¹⁷

| Délai d'instauration (minutes) | N* | Incapacité nulle ou minime (mRS 0 ou 1) | Autonomie (mRS 0 à 2) | Incapacité modérée (mRS = 3) | Incapacité grave (mRS 4 ou 5) | Décès | Hémorragie cérébrale importante [§] |
|--------------------------------|-----|---|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------|--|
| | | Nombre de patients (%) | | | | | |
| 0 à 90 | | | | | | | |
| Placebo | 150 | 29 (19,3) | 42 (28) | 12 (8) | 26 (17,3) | 21 (14) | 0 (0) |
| rt-PA | 161 | 41 (25,5) | 49 (30,4) | 14 (8,9) | 18 (11,2) | 19 (11,8) | 5 (3,2) |
| 91 à 180 | | | | | | | |
| Placebo | 315 | 30 (9,5) | 40 (12,7) | 17 (5,4) | 29 (9,2) | 16 (5,1) | 3 (1) |
| rt-PA | 302 | 43 (14,2) | 50 (16,6) | 14 (4,6) | 19 (6,3) | 17 (5,6) | 17 (5,6) |
| 181 à 270 | | | | | | | |
| Placebo | 411 | 32 (7,8) | 43 (10,5) | 16 (3,9) | 30 (7,3) | 12 (2,9) | 7 (1,7) |
| rt-PA | 390 | 37 (9,5) | 49 (12,6) | 12 (3,1) | 26 (6,7) | 13 (3,3) | 23 (5,9) |
| 271 à 360 | | | | | | | |
| Placebo | 508 | 36 (7,1) | 49 (9,6) | 14 (2,8) | 27 (5,3) | 10 (2) | 5 (1) |
| rt-PA | 538 | 37 (6,9) | 49 (9,1) | 12 (2,2) | 24 (4,5) | 15 (2,8) | 37 (6,9) |

mRS=échelle Rankin modifiée (tableau 2). N=nombre de patients. *Des personnes participant aux études NINDS partie 1, ECASS I, ECASS II et Atlantis B, au nombre de un, huit, neuf et six respectivement, ont été exclues des analyses parce qu'elles ont été soumises à la randomisation après 360 minutes de l'AVC ou parce que le délai d'instauration était inconnu. [§]L'hémorragie cérébrale importante (hématome parenchymateux de type II) est définie comme un caillot sanguin dense excédant de 30 % le volume de l'infarctus et dont l'effet de masse est notable. Reproduit avec l'autorisation de Hacke et ses collaborateurs¹⁷.

Tableau 2 : Échelle Rankin modifiée*

| Score | Description |
|-------|---|
| 0 | Aucun symptôme. |
| 1 | Présence de symptômes sans incapacité notable : apte à exécuter toutes les tâches et activités habituelles. |
| 2 | Légère incapacité : incapable d'exécuter les activités courantes, mais apte à prendre soin de ses propres affaires sans aide. |
| 3 | Incapacité modérée : nécessite de l'aide quoique la marche soit encore autonome. |
| 4 | Incapacité modérément grave : incapable de marcher ou de voir à l'hygiène personnelle sans aide. |
| 5 | Incapacité grave : confiné au lit et incontinent; soins infirmiers nécessaires en permanence. |

*Adapté de Foell et ses collègues¹⁸.

Essais cliniques contrôlés et randomisés

Des cinq études recensées¹⁹⁻²³, l'étude National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)¹⁹ met en évidence des résultats positifs (voir le tableau 3). Les autres études soit constatent l'absence d'effets bénéfiques d'après le comportement du principal paramètre d'intérêt, soit mettent en relief un risque énorme²². D'où la controverse soulevée par l'utilisation du rt-PA dans l'AVC ischémique aigu (voir les tableaux 4 et 5)²⁴⁻²⁶.

L'étude NINDS¹⁹ s'est déroulée en deux temps afin d'évaluer l'amélioration hâtive (diminution du score NIHSS de ≥ 4 points dans les 24 heures suivant le début du traitement) et déterminer la proportion de patients qui se rétablissent sans subir d'incapacité ou avec une incapacité minimale, trois mois suivant le traitement, à l'aide de diverses échelles fonctionnelles. Le protocole de recherche est le même dans les parties 1 et 2. Dans ces deux parties, l'étude compte 624 victimes d'AVC dans les trois heures de l'apparition des symptômes qui sont réparties dans les groupes du rt-PA (à la dose de 0,9 mg/kg) et du placebo apparié (tableau 3). Vingt-quatre heures plus tard, l'amélioration neurologique est plus grande dans le groupe du rt-PA que dans le groupe du placebo (score NIHSS médian de 8 contre 12; $p < 0,01$)¹⁹. Trois mois suivant le traitement, une analyse agrégative des données des deux parties révèle que le nombre de patients bénéficiant d'une évolution favorable (c.-à-d., incapacité nulle ou minimale : score mRS de 0 ou de 1) est beaucoup plus grand dans le groupe du rt-PA que dans le groupe du placebo (42,6 % contre 26,6 %, tableau 3). La probabilité d'une évolution favorable dans le groupe du rt-PA est de 2,05 [intervalle de confiance (IC) de 95 % : 1,46 à 2,87]. La mortalité toutes causes confondues ne varie pas (rt-PA 17 % contre placebo 21 %; RR : 0,80; IC 95 % : 0,58 à 1,11). L'effet bénéfique s'accompagne toutefois d'une augmentation d'un facteur 10 du taux d'hémorragie cérébrale symptomatique (6,4 % avec le rt-PA contre 0,6 % avec le placebo; RR : 10; IC 95 % : 2,36 à 42,42). La plupart des hémorragies provoquées par le rt-PA surviennent dans les 24 heures suivant le début du traitement et sont mortelles dans près de la moitié des cas. Les chercheurs ne décèlent pas d'écart entre les groupes quant aux hémorragies systémiques.

Tableau 3 : Essais cliniques contrôlés et randomisés évaluant l'efficacité et l'innocuité du rt-PA dans l'AVC ischémique aigu

| Caractéristiques | | | | Paramètres d'intérêt | | | | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------------|--|-------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------|
| | | | | Incapacité nulle ou minimale* (mRS 0 ou 1) | | Décès (toutes causes confondues) | | Hémorragie cérébrale symptomatique | |
| Essai, année | Dose Moment de l'administration | Nombre de patients | Score NIHSS médian de référence | Nombre de patients (%) | RR (IC de 95 %) | Nombre de patients (%) | RR (IC de 95 %) | Nombre de patients (%) | RR (IC de 95 %) |
| NINDS ¹⁹ , 1995 | 0,9 mg/kg | | | | | | | | |
| Placebo | 0 à 3 heures | 312 | 15 | 83 (26,6) | 1,60 (1,28; 2,01) | 66 (21) | 0,80 (0,58; 1,11) | 2 (0,6) | 10,00 (2,36; 42,42) |
| rt-PA | | 312 | 14 | 133 (42,6) | | 53 (17) | | 20 (6,4) | |
| Qualité élevée (5) | | | | | | | | | |
| ECASS-I ²² , 1995 | 1,1 mg/kg | | | | | | | | |
| Placebo | 0 à 6 heures | 307 | 13 | 90 (29,3) | 1,22 (0,97; 1,53) | 49 (15,8) | 1,40 (1,01; 1,95) | PI | PC |
| rt-PA | 0 à 6 heures (moyenne de 4,3 heures) | 313 | 12 | 112 (35,7) | | 70 (22,4) | | | |
| Qualité élevée (4) | | | | | | | | | |
| ECASS-II ²³ , 1998 | 0,9 mg/kg | | | | | | | | |
| Placebo | 0 à 6 heures | 391 | 11 | 143 (36,6) | 1,10 (0,93; 1,32) | 42 (10,7) | 0,98 (0,65; 1,46) | 13 (3,4) | 2,65 (1,43; 4,92) |
| rt-PA | 0 à 6 heures (80 % > 3 heures) | 409 | 11 | 165 (40,3) | | 43 (10,5) | | 36 (8,8) | |
| Qualité élevée (5) | | | | | | | | | |
| ATLANTIS A ²¹ , 2000 | 0,9 mg/kg | | | | | | | | |
| Placebo | 0 à 6 heures | 71 | 11 | Données sur mRS | PC | 5 (7) | 3,20 (1,24; 8,26) | 0 (0,0) | 17,00 (1,00; 289,05) |
| rt-PA | 0 à 6 heures (85 % = 3 heures) | 71 | 10 | PI | | 16 (22,5) | | 8 (11,3) | |
| Qualité élevée (4) | | | | | | | | | |
| ATLANTIS B ²⁰ , 1999 | 0,9 mg/kg | | | | | | | | |
| Placebo | 3 à 5 heures | 306 | 10 | 124 (40,5) | 1,02 (0,84; 1,23) | 21 (6,9) | 1,57 (0,93; 2,64) | 4 (1,3) | 5,23 (1,82; 15,07) |
| rt-PA | | 307 | 10 | 127 (41,5) | | 33 (10,9) | | 21 (6,7) | |
| Qualité élevée (5) | | | | | | | | | |

*Évolution favorable en vertu de l'échelle Rankin modifiée (mRS ≤ 1) (tableau 2). RR=risque relatif (l'effet n'est pas significatif lorsque l'intervalle de confiance couvre la valeur un). PI=pas indiqué. Toutes les études comportent une période de suivi de trois mois. PC=pas calculé.

Tableau 4 : Sélection des patients à qui administrer le rt-PA

| Critères d'admissibilité | |
|---------------------------------|--|
| 1. | Survenue d'un AVC ischémique, dans les trois heures de l'apparition des symptômes. |
| 2. | Présence d'un déficit fonctionnel comme en témoigne l'échelle d'AVC NIH. |
| 3. | La tomodensitométrie au moment de référence confirme l'absence d'hémorragie cérébrale. |
| Critères d'exclusion | |
| 1. | AVC antérieur ou traumatisme crânien grave dans les trois derniers mois. |
| 2. | Chirurgie majeure dans les 14 derniers jours. |
| 3. | Antécédents d'hémorragie cérébrale. |
| 4. | Pression sanguine systolique >185 mm Hg ou pression sanguine diastolique >110 mm Hg. |
| 5. | Symptômes légers ou qui s'estompent rapidement. |
| 6. | Symptômes évocateurs de l'hémorragie rachidienne. |
| 7. | Saignement gastrointestinal ou urinaire dans les 21 derniers jours. |
| 8. | Ponction artérielle dans une zone non compressible dans les sept derniers jours. |
| 9. | Crise épileptiforme à l'apparition de l'AVC. |
| 10. | Administration d'héparine dans les 48 dernières heures et temps de céphaline allongé. |
| 11. | Temps de céphaline >15 secondes. |
| 12. | Numération plaquettaire <100 000 uL. |
| 13. | Glycémie sérique <50 mg/dL (2,7 mmol/L) ou >400 mg/dL (22,2 mmol/L). |
| 14. | Nécessité d'un traitement énergétique pour abaisser la pression sanguine. |

Adapté de l'étude NINDS¹⁹.

Tableau 5 : Recommandations quant à la thrombolyse dans l'AVC ischémique aigu

| |
|---|
| <p>L'Association canadienne des médecins d'urgence a publié une déclaration de position quant à la thrombolyse dans l'AVC aigu voulant que cette pratique soit restreinte au contexte de protocoles de recherche en bonne et due forme ou de programmes de surveillance étroite jusqu'à ce qu'on ait clairement établi que les avantages de cette thérapie l'emportent sur les risques. L'Association préconise de collecter toutes les données concernant l'évolution de l'état de santé des patients et de les mettre à la disposition des milieux médicaux. De même, elle prône la tenue d'études sur l'innocuité et l'efficacité pratique de la thrombolyse dans des hôpitaux communautaires. Les principales recommandations suivent.</p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Seuls les radiologistes ou neurologues ayant une expertise reconnue en neuroradiologie devraient interpréter les résultats des tomodensitométries crâniennes utilisés pour déterminer la pertinence d'administrer des thrombolytiques aux victimes d'AVC. 2. Il y a lieu de limiter la thrombolyse aux centres dotés de ressources neurologiques et d'imagerie neurologique appropriées en mesure d'administrer le traitement dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes. Les médecins d'urgence œuvrant dans ces centres devraient identifier les patients admissibles, mettre en marche les interventions à faible risque et obtenir rapidement une tomodensitométrie. Ce ne sont pas eux, par contre, qui prennent la décision d'administrer le thrombolytique. Les neurologues devraient intervenir directement avant l'administration de la thrombolyse. 3. L'administration de thrombolytiques aux victimes d'AVC devrait être limitée au contexte d'un protocole de recherche approuvé ou d'un programme clinique en bonne et due forme. Ces protocoles doivent se conformer aux critères d'admissibilité du NINDS. Toutes les données concernant le respect du protocole et le devenir des patients doivent être colligées dans un registre central canadien afin de surveiller la sécurité et l'efficacité de l'intervention. |

Adapté du document du Comité de l'ACMU sur la thrombolyse dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu²⁴.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

Une analyse rétrospective de l'essai NINDS indique que l'effet bénéfique du rt-PA serait de plus grande ampleur si le médicament était administré dans les 90 premières minutes suivant l'apparition des symptômes plutôt que dans la période subséquente allant de 90 à 180 minutes²⁷. En pratique clinique, toutefois, peu de patients peuvent être traités dans ce délai de 90 minutes²⁸. Malgré que les résultats de l'étude NINDS démontrant l'efficacité du rt-PA administré dans des conditions optimales soient robustes, tous ne s'entendent pas sur l'application générale de ces résultats dans la pratique²⁹. D'autres se préoccupent du fait que dans le groupe traité dans la période de 91 à 180 minutes, les personnes ayant souffert d'un AVC léger au moment de référence sont plus nombreuses parmi celles traitées par le rt-PA que parmi celles sous placebo^{27,30}. Ces différences pourraient expliquer que l'on ait constaté un effet bénéfique au traitement par le rt-PA³¹.

L'essai ECASS I compte 620 patients à qui l'on pouvait administrer le traitement pendant une plus grande période (zéro à six heures) suivant l'apparition des symptômes et à une dose plus élevée, soit 1,1 mg/kg²². Le score mRS 90 jours suivant le traitement représente le principal paramètre d'intérêt. En vertu de l'analyse suivant le principe de vouloir traiter, il n'y a pas de différence notable sur le plan de l'évolution favorable (gravité du déficit consécutif à l'AVC mesurée par mRS) entre les groupes²². Le taux de mortalité est plus élevé dans le groupe du rt-PA (22,4 % contre 15,8 % pour le placebo; RR : 1,4; IC 95 % : 1,01 à 1,95) (tableau 3). La fréquence de l'hémorragie cérébrale est également plus élevée dans le groupe du rt-PA que dans le groupe du placebo (20 % contre 6,5 %)²².

Les éléments dont il faut tenir compte dans l'interprétation de ces résultats sont la dose supérieure de rt-PA et le nombre remarquable d'infractions au protocole (17 % des patients). Dans la population cible (à l'exclusion des patients ayant enfreint le protocole), le nombre de victimes dont l'évolution est favorable est plus élevé parmi celles traitées par le rt-PA que parmi celles sous placebo, sans qu'il y ait d'écart de taux de mortalité 90 jours suivant le traitement²². Le délai d'instauration du traitement plus long (la plupart des patients ont été recrutés plus de trois heures suivant l'apparition des symptômes, et le délai d'instauration du traitement est de 4,3 heures en moyenne) pourrait être un facteur déterminant. Une analyse de sous-groupe rétrospective de l'étude ECASS I portant sur des victimes traitées ≤3 heures suivant l'apparition des symptômes révèle des résultats semblables à ceux de l'étude NINDS^{32,33}.

L'étude ECASS-II compte 800 victimes d'AVC réparties dans les groupes du rt-PA à la dose de 0,9 mg/kg et du placebo dont l'administration commence dans la période de zéro à six heures suivant l'apparition des symptômes²³. Les victimes sont également



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

rassemblées en deux groupes selon le moment de l'arrivée : de zéro à trois heures et de trois à six heures suivant l'apparition des symptômes. Le principal critère de jugement est la proportion de patients dont l'évolution est favorable (score à l'échelle Rankin ≤ 1) trois mois suivant le traitement. À cet égard, il n'y a pas d'écart entre les deux groupes : 40,3 % dans le groupe du rt-PA et 36,6 % dans le groupe du placebo (RR : 1,10; IC 95 % : 0,93 à 1,32) (tableau 3). À l'instar de l'étude ECASS I, l'analyse de sous-groupe décèle une tendance vers l'évolution favorable chez les quelques patients traités dans les trois heures de l'apparition des symptômes²³. Sous l'angle du taux de mortalité trois mois suivant le traitement, il n'y a pas de différence entre les groupes (RR : 0,98; IC 95 % : 0,65 à 1,46). En revanche, l'hémorragie cérébrale est plus fréquente dans le groupe du rt-PA (8,8 %) que dans le groupe du placebo (3,4 %) (RR : 2,65; IC 95 % : 1,43 à 4,92). Dans cette étude, 80 % des patients ont été admis plus de trois heures suivant l'AVC.

L'étude ATLANTIS a été conçue à l'origine pour évaluer le traitement par le rt-PA administré à la dose de 0,9 mg/kg dans les six heures suivant l'apparition des symptômes. Parce que l'admission de victimes d'AVC cinq ou six heures suivant l'apparition des symptômes a soulevé des préoccupations au sein du comité sur la sécurité, il a été convenu d'instaurer le traitement par le rt-PA dans les cinq heures suivant l'apparition des symptômes. À la suite de la publication des résultats de l'étude NINDS, le protocole a encore été modifié pour déterminer une période d'administration de trois à cinq heures suivant l'apparition des symptômes. Les résultats de l'étude ont été publiés en deux parties, A et B²⁰. La partie A évalue la sécurité et l'efficacité du rt-PA administré dans la période allant de zéro à six heures suivant l'apparition des symptômes chez 142 victimes²¹. Du point de vue de tous les paramètres fonctionnels, il n'y a pas de différence entre les groupes (comme en témoignent les diverses échelles fonctionnelles; les données concernant l'échelle mRS ne sont pas indiquées) 30 jours et 90 jours suivant le traitement. Par contre, le traitement par le rt-PA accroît sensiblement le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique (11,3 % contre 0 %; RR : 17; IC 95 % : 1 à 289) ainsi que le taux de mortalité trois mois suivant le traitement (22,5 % contre 7 %; RR : 3,20; IC 95 % : 1,24 à 8,26) (tableau 3). Les résultats sont probablement attribuables aux victimes traitées plus de trois heures suivant l'apparition des symptômes, car seuls 15 % des patients ont été admis dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes.

La partie B²⁰ compte 613 victimes d'AVC traitées par le rt-PA ou le placebo apparié. Le traitement est instauré dans la période allant de trois à cinq heures suivant l'apparition des symptômes, et les patients sont suivis pendant trois mois. Le rétablissement neurologique trois mois suivant le traitement constitue le principal paramètre d'intérêt. Le rétablissement fonctionnel un mois et trois mois suivant le traitement représente le

paramètre d'intérêt secondaire. Qu'il s'agisse du paramètre d'intérêt principal ou du paramètre secondaire, il n'y a pas d'écart entre les deux groupes trois mois suivant le traitement. Le taux d'hémorragie symptomatique est de 6,7 % dans le groupe du rt-PA et de 1,3 % dans le groupe du placebo (RR : 5,23; IC 95 % : 1,82 à 15,07) (tableau 3). Le taux de mortalité est respectivement de 6,9 % et de 10,9 % s'agissant du rt-PA et du placebo (RR : 1,57; IC 95 % : 0,93 à 2,64) (tableau 3). En vertu de ces résultats, le rt-PA ne serait pas bénéfique lorsqu'il est administré plus de trois heures suivant l'apparition des symptômes de l'AVC aigu.

Études d'observation : le rt-PA en pratique

Dans une méta-analyse³⁴ des données sur l'innocuité provenant de certaines études d'observation, présentées au tableau 6, englobant 2 639 personnes traitées par le thrombolytique, le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique est de 5,2 % (IC 95 % : 4,3 à 6,0). Le taux de mortalité moyen est de 13,4 %. La proportion des infractions au protocole est de 19,8 % et il y a une corrélation entre ce taux et le taux de mortalité. L'auteur conclut que la pharmacovigilance postcommercialisation confirme l'innocuité de la thrombolyse par le rt-PA en administration intraveineuse dans l'AVC ischémique aigu, particulièrement lorsque les lignes directrices établies concernant le traitement sont respectées.

Tableau 6 : Études d'observation* sur le rt-PA dans l'AVC ischémique aigu

| Auteur (année) (selon l'ordre chronologique) | Milieu (pays) | Caractéristiques | | | | | Paramètres | | |
|--|---|------------------|-----------------|---|----------------|---|---|------------------------|-----|
| | | N | NIHSS | Délai médian d'instauration du traitement (minutes) | Suivi (mois) | Violation du protocole (% des patients) | Incapacité nulle ou minime (% des patients) | Décès (% des patients) | HCS |
| Chiu et collab. (1998) ³⁵ | Hôpitaux universitaires et communautaires (É.-U.) | 30 | PI (moyenne=14) | 157 | 5 | 10 | 30 | 23 | 7 |
| Grond et collab. (1998) ^{36,37} | Hôpital universitaire (Allemagne) | 150 | 11 | PI | 12 | 1,3 | 41 | 15 | 4 |
| Tanne et collab. (1999) ³⁸ | Hôpitaux urbains (É.-U.) | 189 | PI | PI | Jusqu'au congé | 30 | 34 | 10 | 6 |
| Albers et collab. (2000) ³⁹ (STARS) | Hôpitaux universitaires et communautaires (É.-U.) | 389 | 13 | 164 | 1 | 32,6 | 35 | 13 | 3,3 |
| Buchan et collab. (2000) ⁴⁰ | Hôpital universitaire (Canada) | 68 | 15 | PI | 3 | 16 | 38 | 16 | 9 |

| | | | | | | | | | |
|--|---|-----|----|-----|----------------|----|----|------|------|
| Chapman et collab. (2000) ⁴¹ | Hôpital universitaire (Canada) | 46 | 14 | 165 | 13 | 17 | 43 | 22 | 2 |
| Katzan et collab. (2000) ²⁹ (étude Cleveland) | Hôpitaux (É.-U.) | 70 | 12 | PI | Jusqu'au congé | 50 | PI | 15,7 | 15,7 |
| Wang et collab. (2000) ⁴² | Hôpitaux urbains et ruraux (É.-U.) | 57 | 15 | PI | Jusqu'au congé | 9 | 47 | 9 | 5 |
| Hill et collab. (2001) ⁴³ (CASES) | Hôpitaux (Canada) | 784 | 14 | PI | 3 | 10 | 29 | PI | 4,5 |
| Lopez-Yunez et collab. (2001) ⁴⁴ | Hôpitaux (É.-U.) | 50 | 11 | 141 | Jusqu'au congé | 16 | PI | 10 | 10 |
| Silver et collab. (2001) ⁴⁵ | Hôpital universitaire (Canada) | 30 | 14 | PI | 3 | 7 | 37 | 13 | 0 |
| Bravata et collab. (2002) ⁴⁶ | Hôpitaux (É.-U.) | 60 | PI | PI | Jusqu'au congé | 67 | PI | 25 | 13 |
| Heuschmann et collab. (2003) ⁴⁷ | Hôpitaux universitaires et communautaires (Allemagne) | 384 | PI | PI | Jusqu'au congé | PI | PI | 11,7 | PI |
| Lindsberg et collab. (2003) ⁴⁸ | Hôpital universitaire (Finlande) | 75 | PI | PI | 3 | PI | 37 | 5 | 8 |
| Szoeke et collab. (2003) ⁴⁹ | Hôpital de soins tertiaires (Australie) | 30 | 14 | 168 | Jusqu'au congé | 23 | 37 | 10 | 7 |
| Schwammenthal et collab. (2004) ⁵⁰ | Hôpital universitaire (Israël) | 16 | 13 | 151 | 24 heures | 0 | 44 | 0 | 0 |
| Wiegand et collab. (2004) ⁵¹ | Hôpital universitaire (Suisse) | 15 | 14 | 135 | Jusqu'au congé | PI | PI | 6,7 | 0 |

*Certaines études ont formé un groupe témoin (auquel comparer le groupe du rt-PA) dont les patients ont été recrutés dans la même population à l'étude, tandis que d'autres études ont comparé leurs résultats aux résultats de l'essai NINDS. Adapté de Gladstone & Black⁵² et mis à jour. Seuls les résultats du groupe traité par le rt-PA sont présentés. HCS=hémorragie cérébrale symptomatique (% des patients); N=taille de l'échantillon ou nombre de patients.

La sécurité du rt-PA hors du contexte des essais cliniques soulève la controverse^{30,53}. Même si on veut bien prêter foi aux résultats sur l'efficacité de l'étude NINDS, reste toujours le risque que comporte l'utilisation du rt-PA et l'éventualité d'une utilisation inappropriée par des néophytes, de sorte que les avantages du rt-PA en pratique sont loin d'être établis³¹ (voir les tableaux 4 et 5 concernant les critères d'admissibilité et les recommandations).

Certaines études de phase IV font état d'une hausse du taux de mortalité et du risque d'hémorragie cérébrale symptomatique dans le groupe du rt-PA, comparativement au groupe témoin ou aux réponses observées dans l'essai NINDS^{29,46}. Ces constatations seraient imputables en partie aux infractions au protocole⁴⁶ ou au manque d'expérience avec le rt-PA comme le laisse entrevoir une étude qui révèle que la thrombolyse par le rt-PA dans des hôpitaux où l'expérience à cet égard est limitée s'accompagne du risque accru de mortalité à l'hôpital⁴⁷. Dans l'étude de Cleveland²⁹, le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique de 15,7 % est plus du double de celui de l'étude NINDS, et l'hémorragie a été fatale dans la moitié des cas. D'autres études axées sur l'administration intraveineuse du rt-PA dans des hôpitaux universitaires et communautaires aboutissent à des résultats semblables à ceux de l'étude NINDS quant à la réponse et à l'innocuité, particulièrement lorsque les critères d'admissibilité sont respectés à la lettre^{38,42}.

Analyses coût-efficacité

Aux États-Unis, l'application d'un modèle Markov aux résultats cliniques de l'étude NINDS débouche sur des économies de quatre à cinq millions de dollars américains (dollars de 1996) par tranche de 1 000 personnes traitées par l'altéplase⁵⁴. Selon les prévisions, ces économies découleraient du raccourcissement du séjour hospitalier, de la diminution des coûts hospitaliers, des coûts de la réadaptation et des coûts en centre d'accueil et d'hébergement, de l'augmentation du nombre de patients aptes à retourner à la maison tout de suite après le séjour hospitalier. Ces économies se produisent malgré une hausse initiale des coûts des soins de courte durée de 1,7 million de dollars américains. Qui plus est, le modèle prévoit que 564 années de vie pondérées par la qualité (QALY) seront gagnées dans une période de 30 ans⁵⁴.

Au Royaume-Uni, une étude méthodique de l'efficacité pratique, de la rentabilité et des obstacles à la mise en œuvre de la thrombolyse dans l'AVC ischémique aigu constate une probabilité de 77 % d'un gain de survie pondérée par la qualité la première année à un coût de 13 581 £ par QALY gagnée⁵⁵. Dans l'optique de toute une vie, le rt-PA s'accompagne d'un ratio coût-efficacité incrémental de 96 565 £ par QALY⁵⁵.

Au Canada, Sinclair et ses collègues⁵ ont comparé des points de vue clinique et économique la thrombolyse par le rt-PA intraveineux et l'absence de rt-PA dans l'AVC ischémique aigu d'après les constatations de l'essai NINDS. Un modèle Markov conçu selon un horizon temporel de l'espérance de vie est appliqué pour comparer l'absence de rt-PA et la thrombolyse par le rt-PA dans une cohorte hypothétique de 1 000 victimes d'AVC ischémique aigu dans un établissement de santé canadien. Les auteurs ont évalué les coûts du traitement de l'AVC aigu et de la période subséquente ainsi que le gain de QALY. Ils estiment que les coûts à vie reliés à l'AVC sont de 103 100 \$CAN par patient (dollars de 1999) dans le groupe du rt-PA et de 106 900 \$CAN par patient dans le groupe sans intervention par le rt-PA, ce qui représente une différence de coûts à vie de 3 800 \$CAN par patient en faveur du rt-PA par rapport à l'absence d'intervention⁵. La thérapie par le rt-PA s'accompagne d'un avantage net de 3 460 QALY supplémentaires par 1 000 patients (3,46 QALY par patient). Aucun traitement, résultat ou variable économique n'influence le comportement du modèle. Les auteurs concluent que le traitement de l'AVC ischémique aigu par le rt-PA intraveineux est une stratégie judicieuse sur le plan économique⁵.

Ces études économiques révèlent que la thrombolyse par le rt-PA intraveineux est rentable dans le traitement de l'AVC ischémique aigu pour autant que la sélection des patients soit appropriée. À souligner que deux des trois études fondent leur analyse exclusivement sur les résultats de l'étude NINDS et que, par conséquent, elles peuvent surestimer les économies nettes découlant de l'emploi du rt-PA. De plus, l'instauration de la thérapie par l'altéplase dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes n'est pas nécessairement évidente pour les équipes d'intervention clinique. Enfin, seule une minorité de victimes d'AVC est admissible à la thrombolyse.

Conclusion

Somme toute, le rt-PA administré dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes dans un centre de soins neurologiques tertiaires (dans un contexte apparenté au cadre de l'essai NINDS) peut améliorer l'évolution de l'état de santé des survivants sur le plan de l'incapacité. Par contre, les études ne démontrent aucun gain sous l'angle de la mortalité. La thérapie par le rt-PA serait en fait avantageuse du point de vue de la réadaptation. Hors des centres spécialisés, le risque d'hémorragie cérébrale l'emporterait sur les avantages de la thrombolyse par le rt-PA, particulièrement lorsque les lignes directrices du traitement ne sont pas respectées. Les résultats de l'étude Canadian Activase for Stroke Effectiveness pourraient préciser davantage la place de la thrombolyse par le rt-PA (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Essais cliniques sur le rt-PA dans l'AVC ischémique, en cours ou achevés dernièrement

| Registre d'essais cliniques | État d'avancement | Titre du projet | But |
|--|--|---|--|
| Stroke Trials Directory http://www.strokecenter.org | Achévé | CASES : Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study; essai ouvert, multicentrique, postcommercialisation. | Évaluation prospective de l'usage du rt-PA intraveineux au Canada. |
| Stroke Trials Directory http://www.strokecenter.org | En cours : le calendrier prévu va d'avril 2003 à octobre 2005 | ECASS-III : essai contrôlé par placebo de l'altéplase (rt-PA) dans l'AVC hémisphérique ischémique aigu lorsque la thrombolyse commence dans les trois ou quatre heures de l'apparition des symptômes; multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo se déroulant dans 110 hôpitaux de 15 pays européens. | Évaluer l'efficacité et l'innocuité du rt-PA administré dans les trois à quatre heures de l'apparition des symptômes en milieu européens. |
| Stroke Trials Directory http://www.strokecenter.org | En cours : en novembre 2003, 159 patients randomisés dans 13 centres; phase d'expansion de trois ans (ayant pour objectif de recruter 300 patients dans 50 centres) commencée en janvier 2003; si tout se déroule comme prévu, sera suivie de la phase principale (6 000 patients, 300 centres) en 2005. | IST-3 : Third International Stroke Trial; essai clinique international, multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé avec l'objectif de recruter 6 000 personnes. | Déterminer si l'administration de rt-PA dans les six heures suivant l'apparition des symptômes accroît le nombre de survivants autonomes six mois suivant le traitement. |
| Stroke Trials Directory http://www.strokecenter.org | En cours : 200 patients recrutés en juin 2002, l'objectif étant d'en admettre plus de 1 000. | SITS-ISTR : Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register : registre international des victimes d'AVC traitées par le rt-PA; les données seront analysées dans l'essai SITS-MOST. | Mettre sur pied une base de données de renseignements cliniques sur les victimes d'AVC traitées par le rt-PA dans les trois heures de l'apparition des symptômes. |
| Stroke Trials Directory http://www.strokecenter.org | En cours : 200 patients recrutés en juin 2002, l'objectif étant d'en admettre plus de 1 000. | SITS-MOST : Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study; étude d'observation non contrôlée, comparant l'évolution de l'état de santé de patients non à l'étude et des patients participant à l'essai clinique contrôlé. | Comparer l'innocuité et l'efficacité de l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA) administré dans le cadre d'essais cliniques contrôlés au TPA prescrit en pratique clinique courante. |
| Stroke Trials Directory http://www.strokecenter.org | En cours : trois patients recrutés le 17 octobre 2003. | SYNTHESIS : la thrombolyse dans l'AVC ischémique aigu; essai randomisé, contrôlé, multicentrique, ouvert accompagné d'un suivi à l'aveugle. | Déterminer l'efficacité relative du rt-PA en administration intra-artérielle et en administration intraveineuse. |

On ne sait pas vraiment si le rt-PA à une dose inférieure à la dose approuvée de 0,9 mg/kg administrée dans les trois heures de l'apparition des symptômes serait tout aussi efficace et plus sûr. Les données probantes ne sont pas concluantes quant à l'efficacité et à l'innocuité du rt-PA intraveineux administré plus de trois heures suivant l'apparition des symptômes. Des essais en cours préciseront sans doute cet aspect (tableau 7). La surveillance de la perfusion par imagerie par résonance magnétique est proposée pour déterminer s'il reste du tissu récupérable et la pertinence d'administrer le rt-PA plus de trois heures après l'apparition des symptômes⁵⁶. Ce nouveau plan de traitement entraînerait vraisemblablement une augmentation de la durée de la procédure ainsi que des coûts.

Plusieurs questions quant à l'influence des caractéristiques des patients et de l'AVC sur le risque d'hémorragie cérébrale et de mortalité demeurent sans réponse¹⁶. Il s'ensuit que l'estimation de l'évolution de l'état de santé est encore imprécise, car l'hétérogénéité inter-essais persiste (disparité sous l'angle de l'âge des patients ou de la gravité de l'AVC, par exemple)¹⁶.

Bref, une étude méthodique¹⁶ et une méta-analyse récente des principaux essais cliniques sur le rt-PA¹⁷, toutes deux rigoureuses sous l'angle scientifique, constituent les meilleures sources de données probantes sur la thrombolyse dans l'AVC ischémique aigu à l'heure actuelle. Il s'avère nécessaire d'effectuer d'autres essais cliniques contrôlés sur le rt-PA pour mieux définir la population des victimes d'AVC admissibles et le délai optimal d'instauration du traitement. Quand ces aspects seront connus, il sera plus facile de s'entendre sur l'usage clinique du rt-PA dans l'AVC ischémique⁵⁷.

Références

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339(8789):342-4.
2. O'Rourke F, Dean N, Akhtar N, Shuaib A. Current and future concepts in stroke prevention. *CMAJ* 2004;170(7):1123-33.
3. Guadagno JV, Donnan GA, Markus R, Gillard JH, Baron JC. Imaging the ischaemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 2004;17(1):61-7.
4. *Statistics & background information: stroke statistics*. Ottawa: Heart and Stroke Foundation; 2004. Available: <http://ww1.heartandstroke.ca/Page.asp?PageID=1613&ContentID=9466&ContentTypeID=1> (accessed 2004 Apr 28).
5. Sinclair SE, Frighetto L, Loewen PS, Sunderji R, Teal P, Fagan SC, et al. Cost-utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke: a Canadian healthcare perspective. *PharmacoEconomics* 2001;19(9):927-36.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

6. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569-81.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-53.
9. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342(8882):1255-62.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
11. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002;33(8):2123-36.
12. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9233):894-9.
13. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993;342(8868):395-8.
14. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106(3):388-91.
15. *Alteplase for acute ischaemic stroke* [New and emerging technology briefing]. Birmingham (UK): National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham; 2003. Available: <http://www.publichealth.bham.ac.uk/horizon/2003reports/alteplase.pdf>.
16. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000213.
17. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-74.
18. Foell RB, Silver B, Merino JG, Wong EH, Demaerschalk BM, Poncha F, et al. Effects of thrombolysis for acute stroke in patients with pre-existing disability. *CMAJ* 2003;169(3):193-7.
19. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
20. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(21):2019-26.
21. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000;31(4):811-6.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

22. 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.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352(9136):1245-51.
24. Canadian Association of Emergency Physicians Committee on Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: CAEP position statement. *Can J Emerg Med* 2001;3(1):8-12. Available: <http://www.caep.ca/004.cjem-jcmu/004-00.cjem/vol-3.2001/v31-008.htm> (accessed 2004 Apr 28).
25. Hill MD, Gubitz GJ, Phillips SJ, Buchan AM. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. The CAEP position statement: another perspective. *Can J Emerg Med* 2001;3(3):180-2.
26. Hoffman JR. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: Is the CAEP position statement too negative? *Can J Emerg Med* 2001;3(3):183-5.
27. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55(11):1649-55.
28. Hoffman JR. Tissue plasminogen activator (tPA) for acute ischaemic stroke: why so much has been made of so little. *Med J Aust* 2003;179(7):333-4.
29. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283(9):1151-8.
30. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *BMJ* 2002;324(7339):723-9.
31. Hoffman JR. Predicted impact of intravenous thrombolysis. Another trial is needed. *BMJ* 2000;320(7240):1007.
32. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, et al. The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(4):198-203.
33. Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sacchetti ML, et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 1998;29(10):2073-5.
34. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34(12):2847-50.
35. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29(1):18-22.
36. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29(8):1544-9.
37. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke* 2000;31(7):1552-4.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

38. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology* 1999;53(2):424-7.
39. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA* 2000;283(9):1145-50.
40. Buchan AM, Barber PA, Newcommon N, Karbalai HG, Demchuk AM, Hoyte KM, et al. Effectiveness of rt-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000;54(3):679-84.
41. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DC, Beckman J, Schulzer M, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Canadian hospital's experience. *Stroke* 2000;31(12):2920-4.
42. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF Stroke Network experience. *Stroke* 2000;31(1):77-81.
43. Hill MD, Woolfenden A, Teal P, Buchan AM. Intravenous alteplase for stroke: the Canadian experience. In: *North American Stroke Meeting syllabus*. Toronto; 2000.
44. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32(1):12-6.
45. Silver B, Demaerschalk B, Merino JG, Wong E, Tamayo A, Devasenapathy A, et al. Improved outcomes in stroke thrombolysis with pre-specified imaging criteria. *Can J Neurol Sci* 2001;28(2):113-9.
46. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 2002;162(17):1994-2001.
47. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003;34(5):1106-13.
48. Lindsberg PJ, Soinne L, Roine RO, Salonen O, Tattisumak T, Kallela M, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke* 2003;34(6):1443-9.
49. Szoek CE, Parsons MW, Butcher KS, Baird TA, Mitchell PJ, Fox SE, et al. Acute stroke thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in an Australian tertiary hospital. *Med J Aust* 2003;178(7):324-8.
50. Schwammenthal Y, Drescher MJ, Merzeliak O, Tsabari R, Bruk B, Feibel M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke: initial Israeli experience. *Isr Med Assoc J* 2004;6(2):70-4.
51. Wiegand N, Luthy R, Vogel B, Straumann E, Beynon C, Bertel O, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in a hospital without a specialised neuro-intensive care unit. *Swiss Med Wkly* 2004;134(1-2):14-7.
52. Gladstone DJ, Black SE. Update on intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: from clinical trials to clinical practice. *CMAJ* 2001;165(3):311-7.
53. Lenzer J. US stroke legislation is revised after BMJ airs controversy. *BMJ* 2004;328(7440):604.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *L'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu*

54. Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998;50(4):883-90.
55. Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess* 2002;6(26):1-112.
56. Finnigan SP, Rose SE, Walsh M, Griffin M, Janke AL, McMahon KL, et al. Correlation of quantitative EEG in acute ischemic stroke with 30-day NIHSS score: comparison with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2004;35(4):899-903.
57. Levi CR. US stroke funding - a victim of disunity and mixed messages [electronic letter]. *BMJ* 2004;328. Available: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7440/604-f> (accessed 2004 May 4).