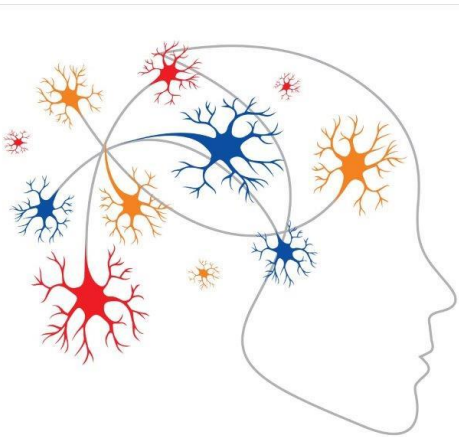
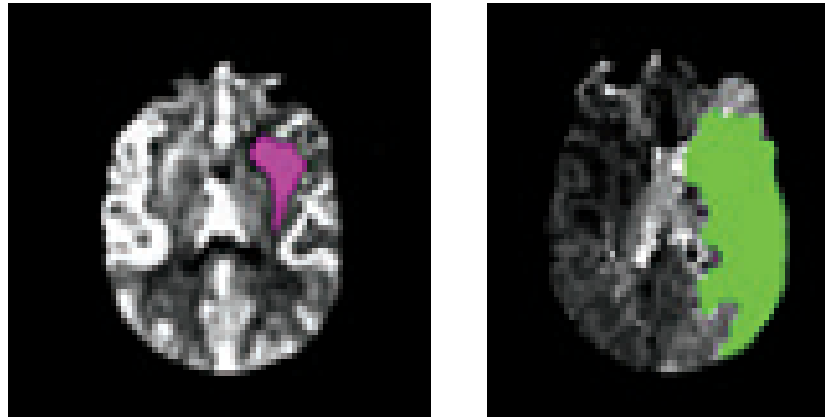


# Update - AVC



**Pr Olivier DETANTE**

*Neurologie, CHU Grenoble Alpes  
Grenoble Institut Neurosciences - GIN  
RENAU – Juin 2022*

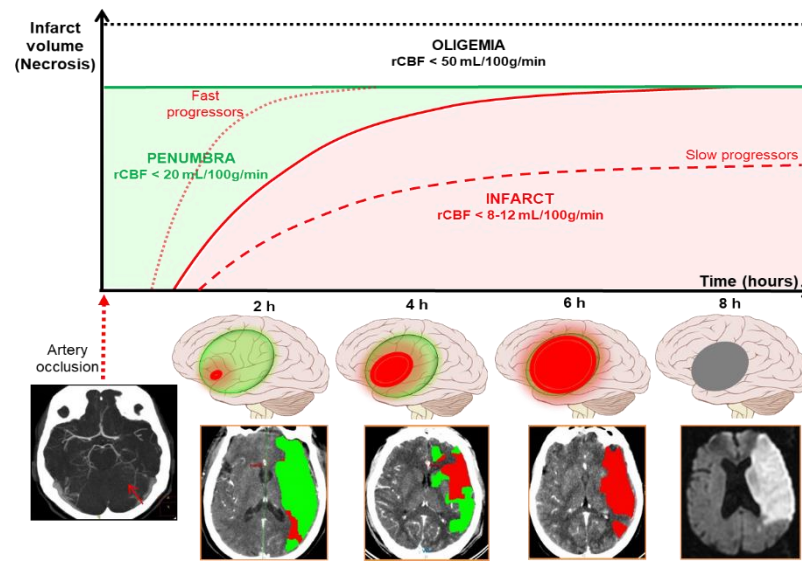
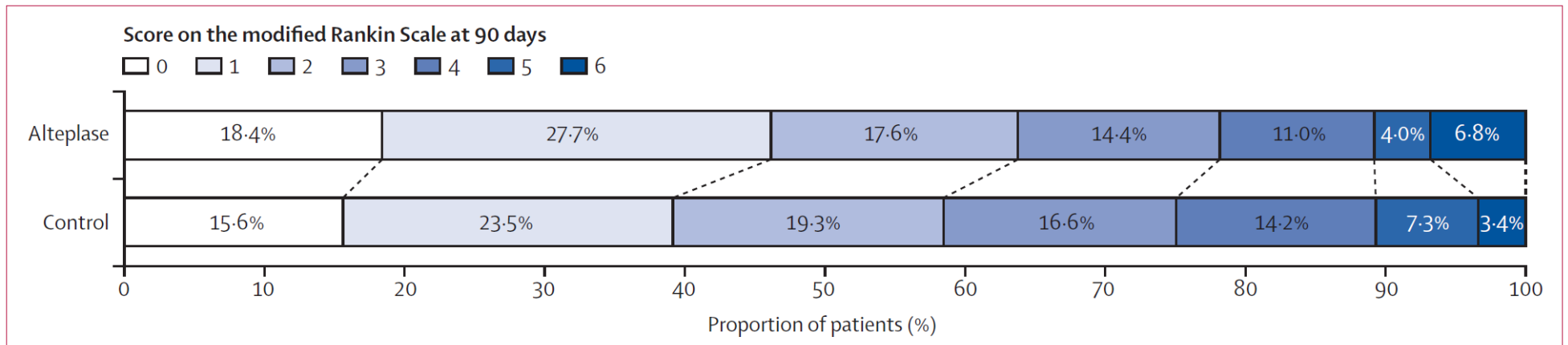
# Disclosures

Company / Name	Honoraria / Expenses	Consulting / Advisory Board	Funded Research	Royalties / Patent	Stock Options	Ownership / Equity position	Employee
Boehringer-Ingelheim	X	X	X				
Bayer	X	X					
Daichi-Sankyo		X					
Bristol Myers Squibb	X						
AMGEN	X						
Sanofi	X						
OTR3		X	X				
Novo Nordisk	X						

# Thrombolyse IV / Délais inconnus

EOS Méta-analyse : ECASS 4, EXTEND, THAWS, WAKE-UP

- **843 patients : 68 ans, NIHSS = 7**
- **Mismatch** perfusion (TDM ou IRM) ou IRM FLAIR négative



Thomalla, *Lancet* 2020

Detante, *EMC* 2014

# ESO Guidelines 2021

## Thrombolyse IV

- Alteplase < 4.5 h +++
- Alteplase **4.5 h – 9 h ou délai inconnu** uniquement si **imagerie de perfusion : « mismatch »**

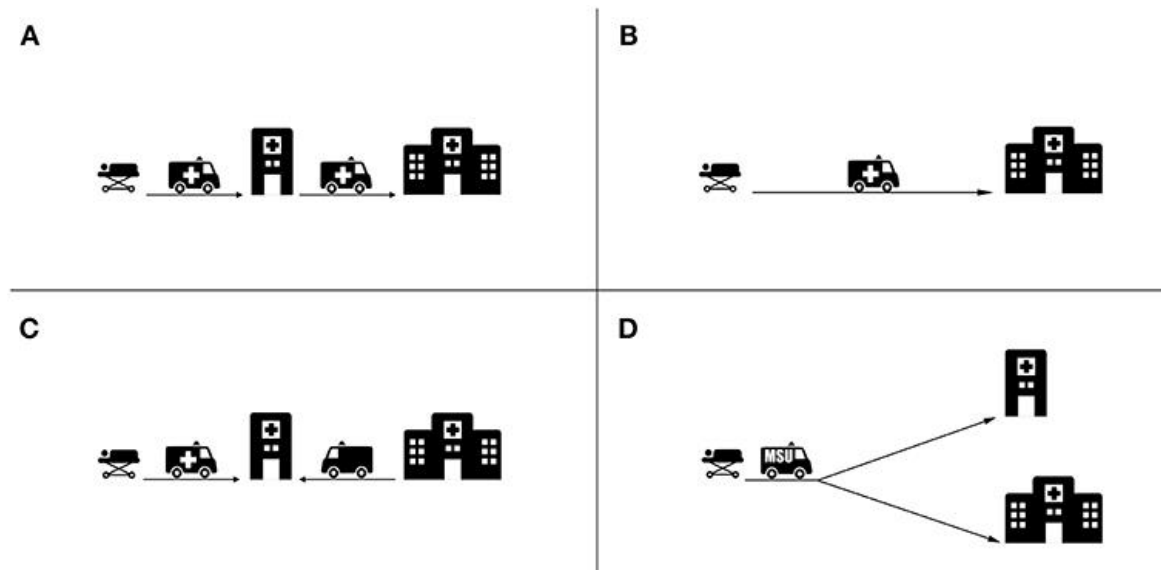
Infarct core volume < 70 mL and hypoperfusion / Infarct core volume >1.2 and Mismatch volume >10 ml

rCBF < 30% (CT perfusion) or ADC < 620  $\mu\text{m}^2/\text{s}$  (Diffusion MRI)

Tmax > 6 s (perfusion CT or MRI)

- **Tenecteplase** 0.25 mg/kg **avant thrombectomie** (Menon ESO 2022: ACT)
- PA > 185 ou PAD > 110 persistante : pas de thrombolyse
- INR < 1.7 : thrombolyse
- Plaquettes > 100 G/L ?
- Anticoagulants directs ? Andexanet / Idarucizumab

# Où transporter le patient ?

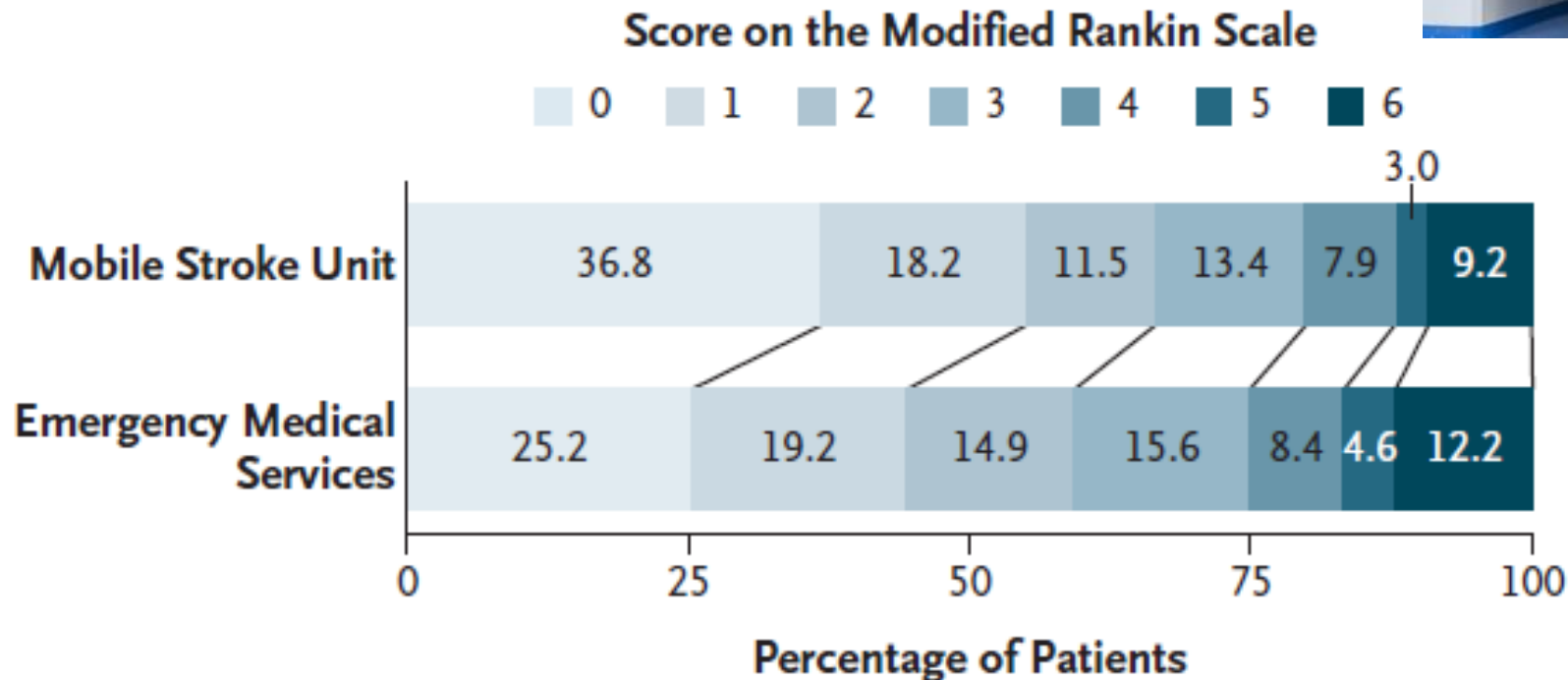


# Efficacité des Mobile Stroke Units !

Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units

## BEST MSU

- 1515 patients : 65 vs 67 ans, NIHSS = 9, < 4.5 h
- 72 min (mobile) vs 108 min (service d'urgences)
- 73% thrombolyses vs 58%
- Bénéfice fonctionnel +++



Grotta, *NEJM* 2021

Ebinger, *JAMA* 2021

# Détecter une occlusion de gros tronc ?

Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study

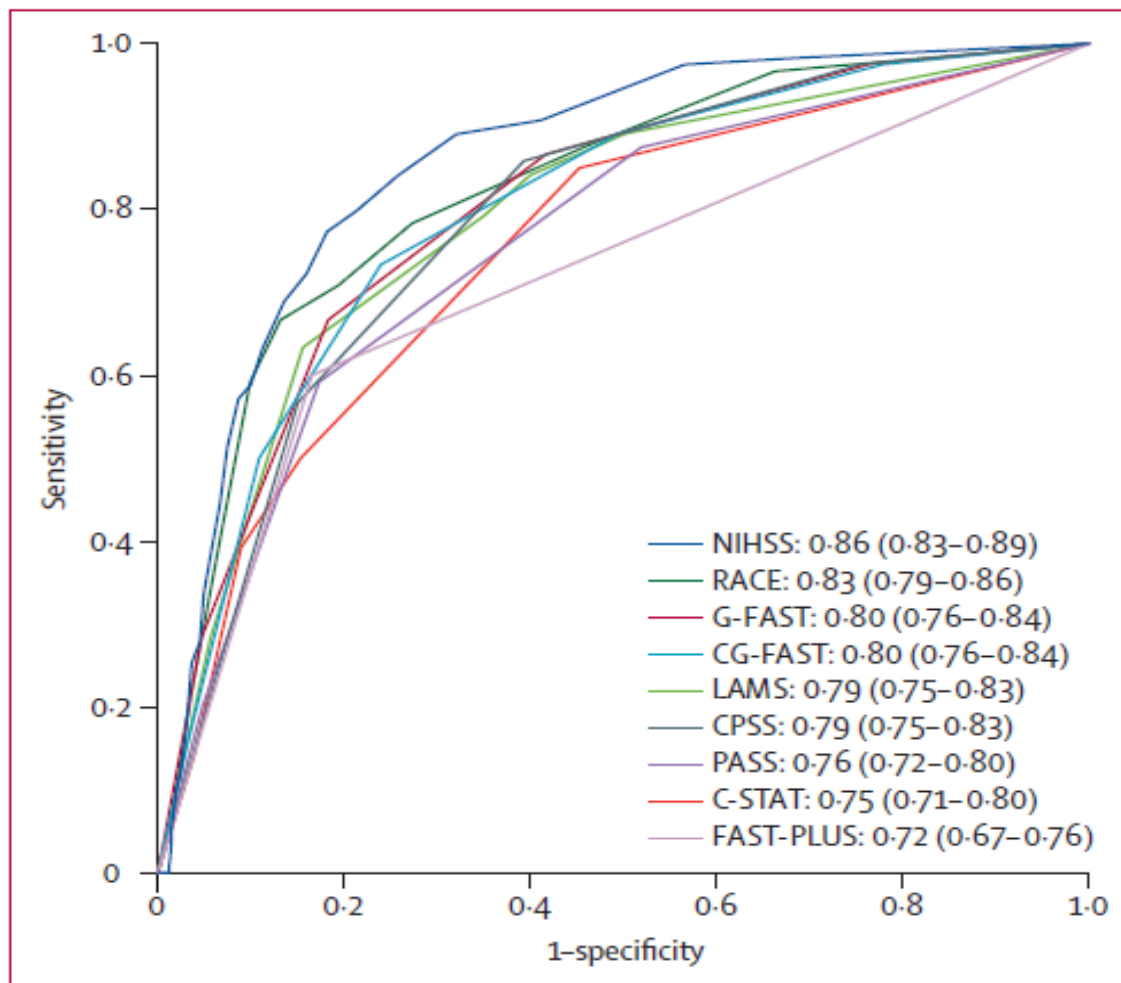


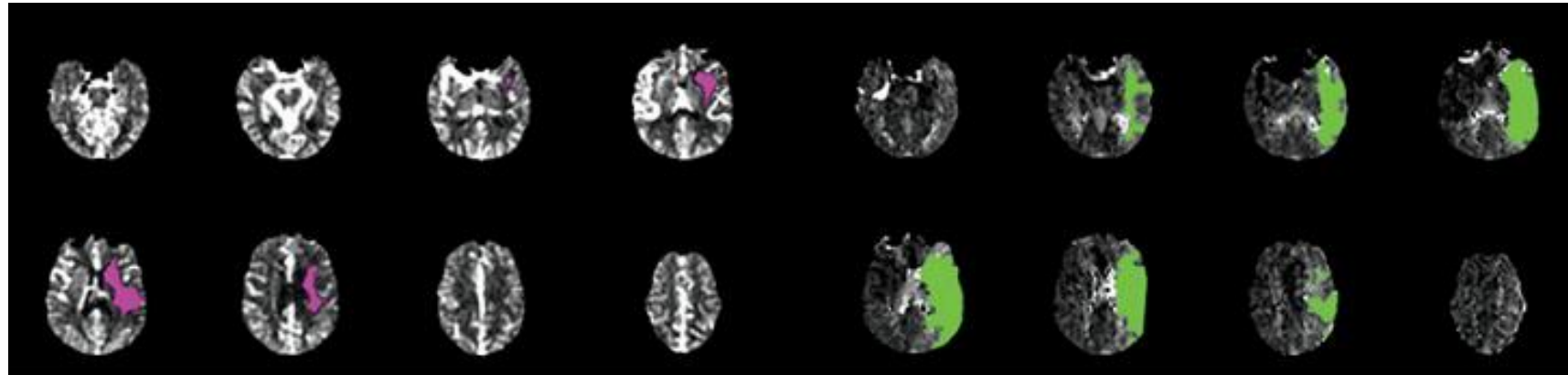
Figure 2: ROC curves for prehospital stroke scales and the NIHSS as assessed by the clinician

**Score STARS :** dépistage téléphonique d'occlusion de gros troncs



# Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging

G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez,



Volume of Ischemic Core, 23 ml

Volume of Perfusion Lesion, 128 ml

Mismatch volume, 105 ml  
Mismatch ratio, 5.6

**Réveil, NIHSS = 23**

## DEFUSE 3

- Déficit de 6 à 16h (« vu normal »)?
- 182 patients / étude arrêtée (70 ans, NIHSS=16, 8-10% rtPA, H10)
- IRM perfusion ou TDM perfusion
- **Thrombectomie bénéfique**

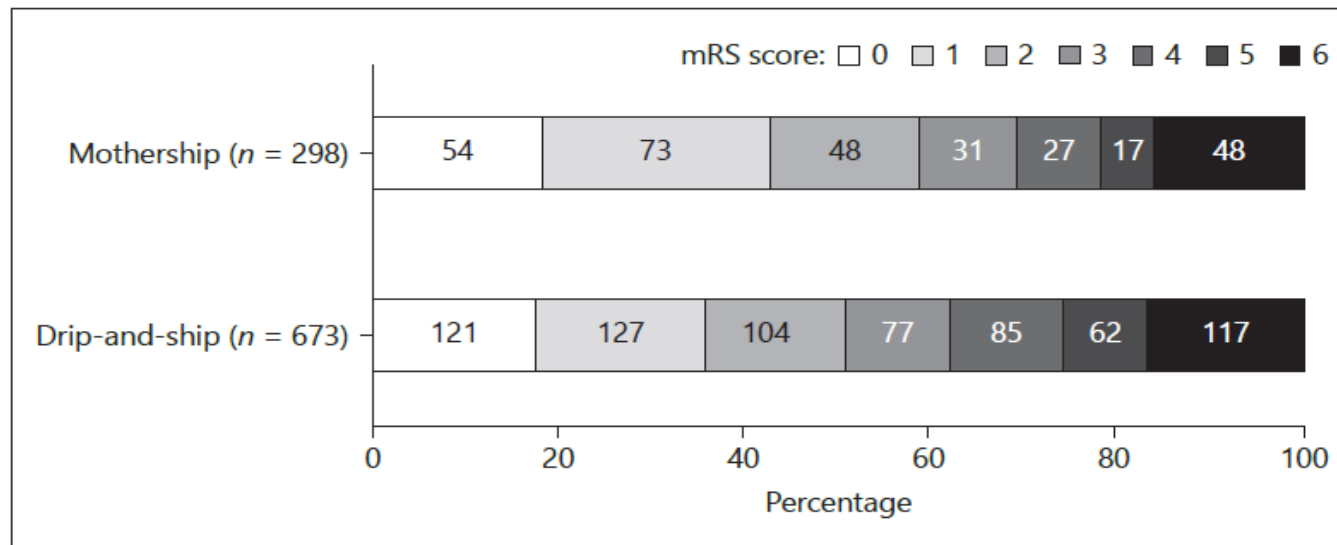


# Orientation pour thrombolyse et thrombectomie

## Direct Admission versus Secondary Transfer for Acute Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy: Insights from the Endovascular Treatment in Ischemic Stroke Registry

### ETIS Registry

- **Adressage primaire en proximité (« Drip and Ship ») ou en centre de thrombectomie (« Mothership »)**
- **N=971 patients** (67 ans, NIHSS=16, occlusions de gros tronc, suivi 3 mois)
- **Bénéfice fonctionnel de prise en charge primaire en centre de thrombectomie**
- Bénéfice plus important si distance entre les centres **> 12.5 miles** (ou délai imagerie – ponction > 140 min)
- A confirmer sur études randomisées (PRESTO)

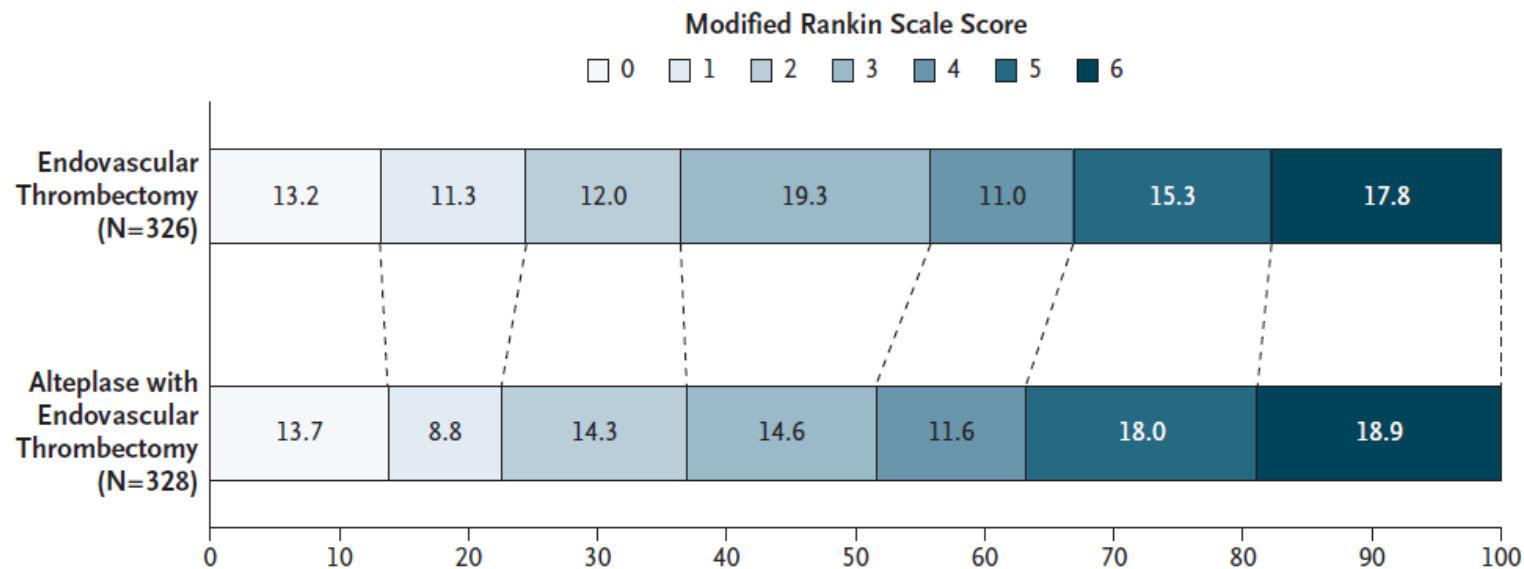


# Thrombectomie avec ou sans thrombolyse IV

Endovascular Thrombectomy with or without  
Intravenous Alteplase in Acute Stroke

## DIRECT-MT

- **Thrombectomie avec ou sans Alteplase IV**
- **N=656 patients** (69 ans, NIHSS=17, occlusions de gros tronc, suivi 3 mois)
- **Non-infériorité sur pronostic (OR = 1.07)**
- **Taux de recanalisation moins bon si thrombectomie seule** (79.4% vs 84.5%)

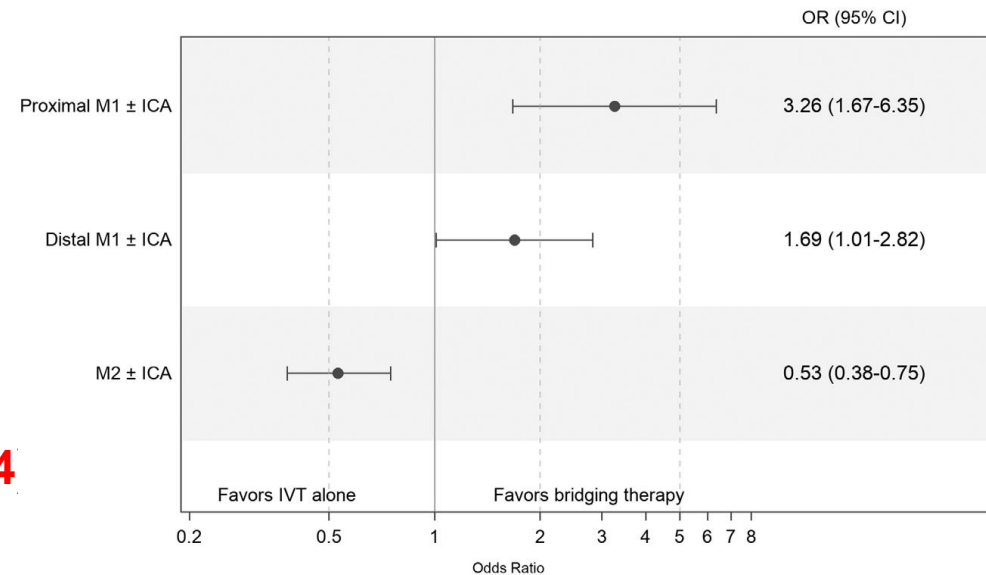


# Thrombolyse +/- thrombectomie pour infarctus mineur

Bridging Therapy or IV Thrombolysis in  
Minor Stroke with Large Vessel Occlusion

## Cohorte Minor Stroke

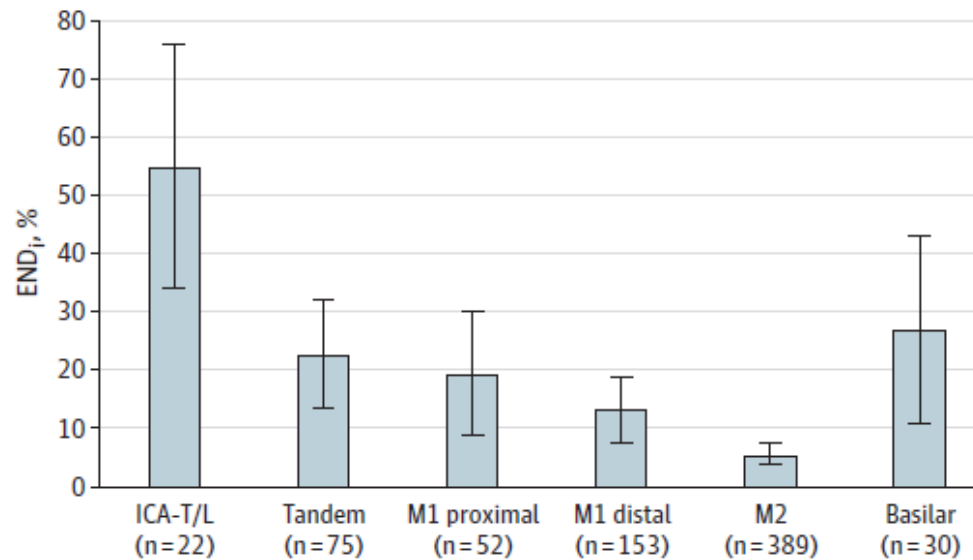
- **Thrombolyse IV +/- thrombectomie pour infarctus mineur**
- **N=598 patients** (71/64 ans, NIHSS  $\leq 5$ , occlusions de gros tronc, suivi 3 mois)
- **Bridging (thrombolyse + thrombectomie) :**
  - **Augmentation du risque hémorragique (OR=3) surtout sur occlusion M2 (OR=4.4)**
  - **Bénéfique si occlusion M1 (OR=3.3 proximal et 1.7 distal ; Rankin 0-1)**
- A confirmer sur études randomisées (In Extremis - MOSTE)



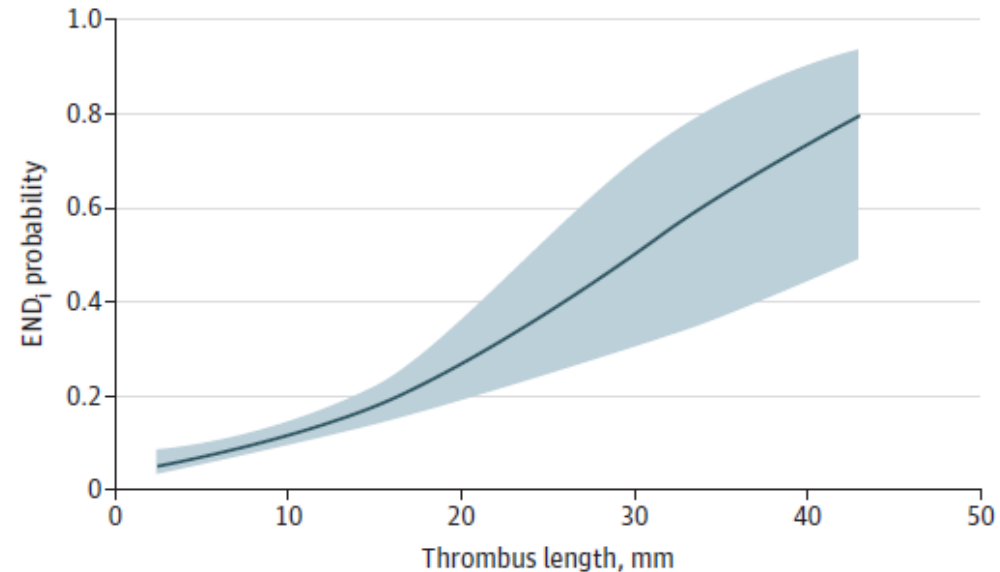
# Prédiction de détérioration précoce / Infarctus mineur

Figure 2. Early Neurological Deterioration of Presumed Ischemic Origin ( $END_i$ ) as a Function of Occlusion Site and Thrombus Length in the Derivation Cohort

**A**  $END_i$  rates by occlusion site



**B** Probability of  $END_i$  by thrombus length

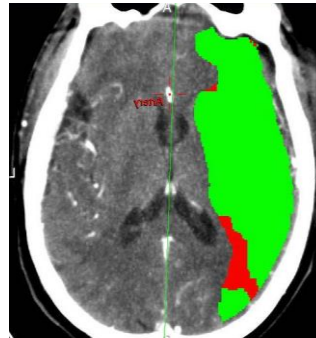
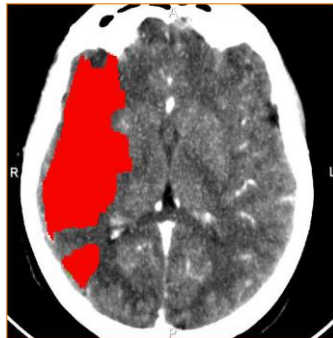


- Occlusion proximale
- Taille du caillot

Seners, *JAMA Neurol* 2021

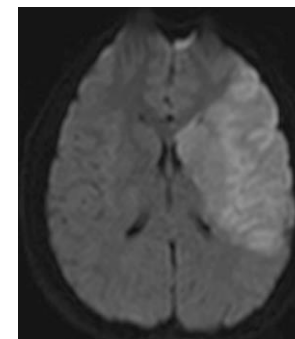
# European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke

- Bridging (thrombolyse + thrombectomie) < 6h
- **6 à 24h si « mismatch »** radio-clinique ou perfusion : **besoin d'imagerie « avancée »** (IRM ou TDM de perfusion / Collatéralité)



**INFARCTUS (Nécrose)**  
ou  
**HYPOPERFUSION**  
(Pénombre ischémie)

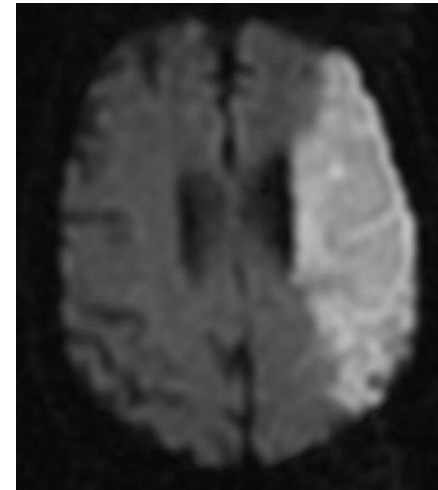
- Infarctus large > 70 mL ?
- Anesthésie : générale, locale, sédation consciente ?
- Stenting per-procédure si sténose carotide serrée ?
- Intérêt des scores préhospitaliers ?
- Adressage primaire selon organisation locale ?



# Thrombectomie pour infarctus étendu

## *Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region*

- **Infarctus « larges » heure connue ou normal < 24h : ASPECT 3 à 5**
- Volume infarctus = 94 mL vs 110 mL
- **N= 203 patients** (77 / 76 ans, NIHSS = 22), occlusions de gros tronc, suivi 3 mois)
- Alteplase 0.6 mg/kg (Japon) pour 27% des cas
- + Thrombectomie
- **Bénéfice à 3 mois : Rankin 0-3 = 31% vs 12.7%**
- Hémorragies intracrâniennes = 58% vs 31.4%
- Craniectomies décompressives (7 jours) = 10% vs 13.7%



**+ FLAIR  
normal**

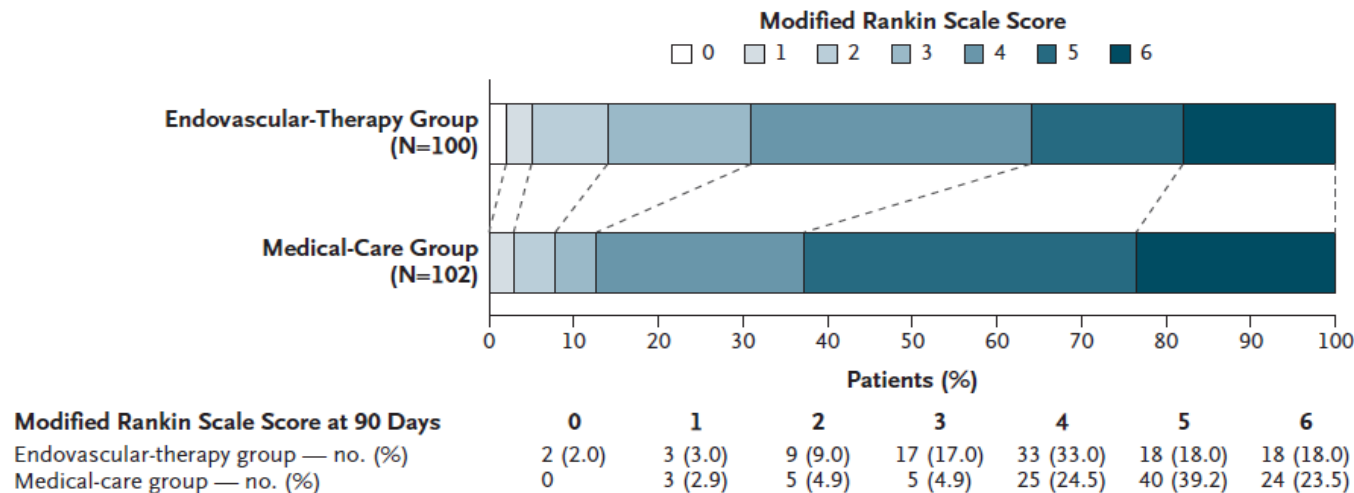
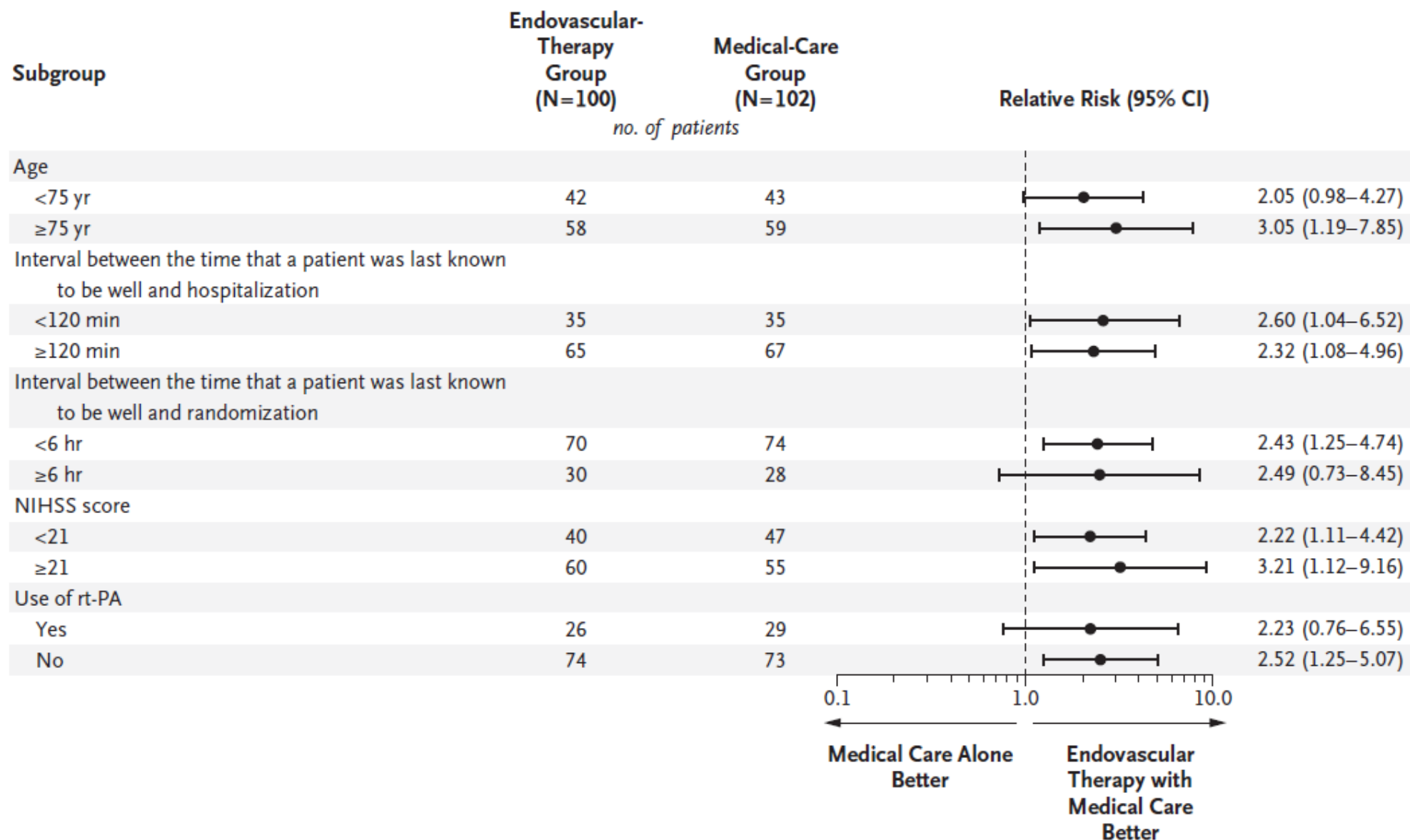


Figure 2. Distribution of Modified Rankin Scale Scores at 90 Days.

Yoshimura, *NEJM* 2022




**Figure 3.** Subgroup Analyses of a Modified Rankin Scale Score of 0 to 3 at 90 Days (Primary Outcome).



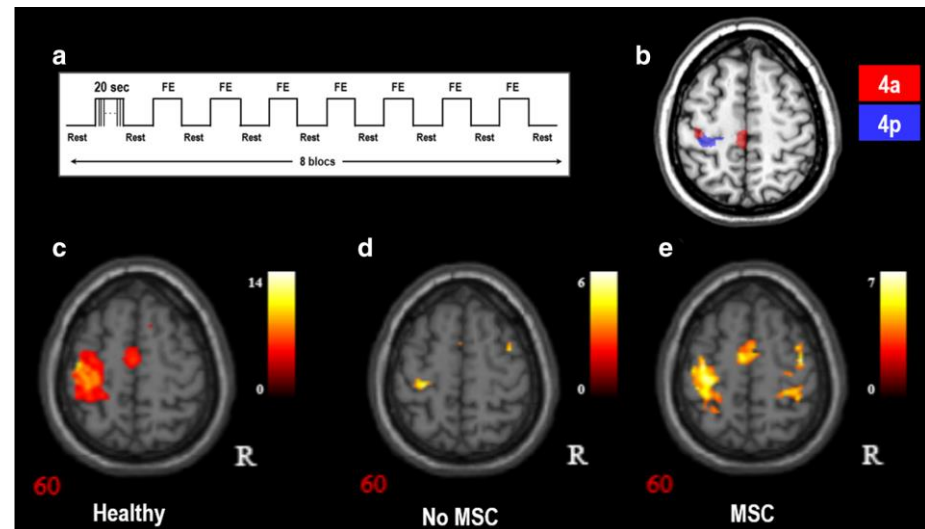
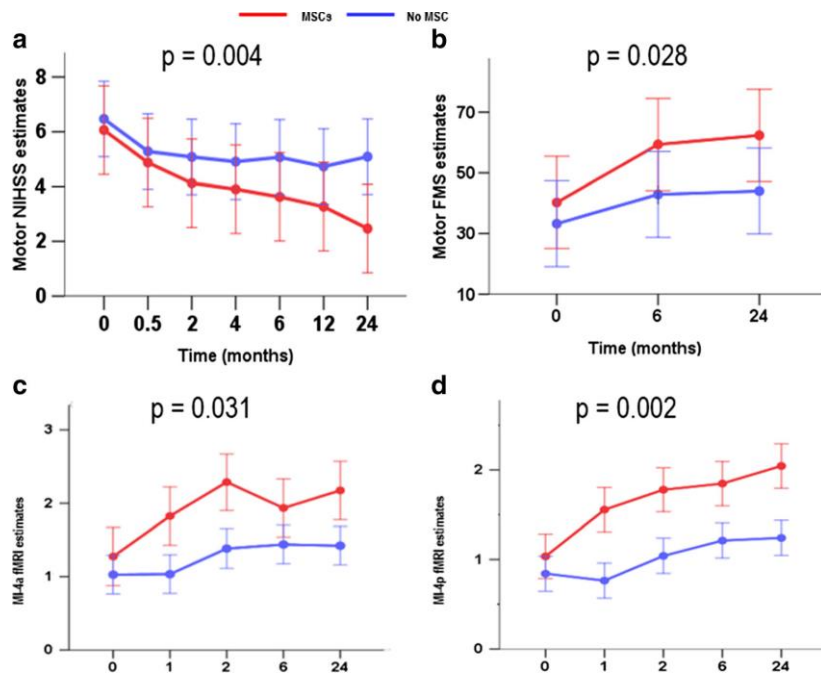
# Thérapie cellulaire après infarctus cérébral

## Autologous Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Recovery in Subacute Ischemic Stroke: a Randomized Clinical Trial

Assia Jaillard , Marc Hommel, Anaick Moisan, Thomas A. Zeffiro, Isabelle M. Favre-Wiki, Marianne Barbieux-Guillot, Wilfried Vadot, Sebastien Marcel, Laurent Lamalle, Sylvie Grand, Olivier Detante & (for the ISIS-HERMES Study Group)

### ISIS-HERMES (CHU Grenoble / EFS)

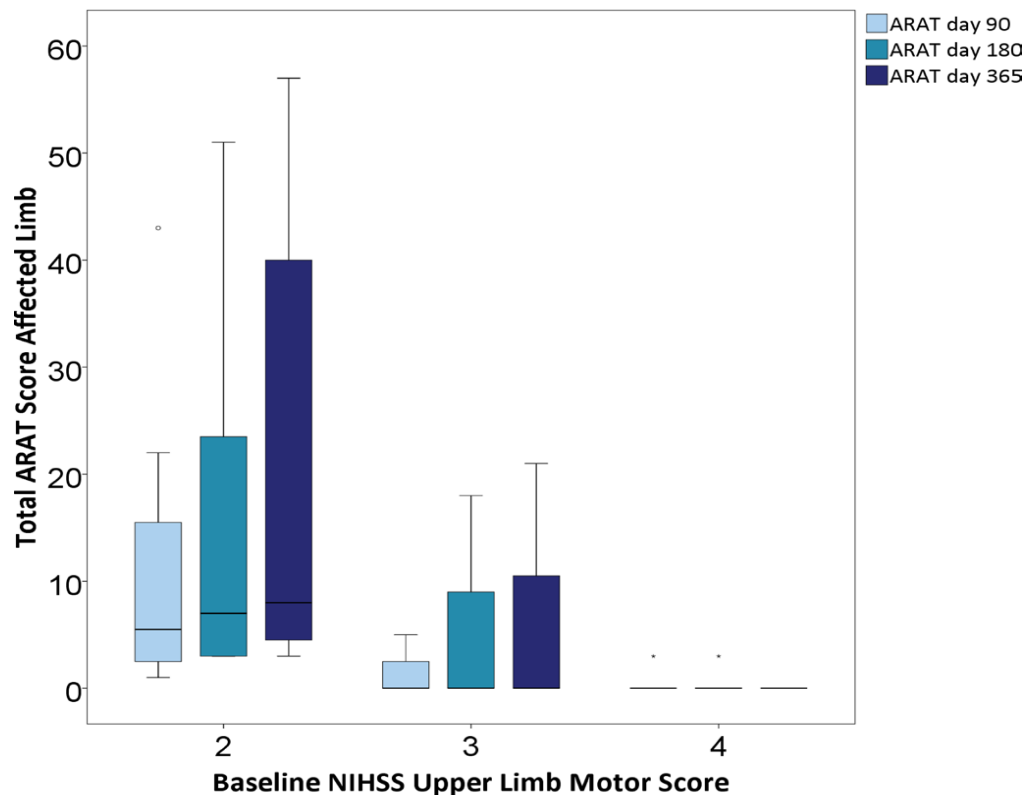
- **Thérapie cellulaire autologue IV, 1 mois après infarctus cérébral**
- Cellules souches mésenchymateuses (CSM, issues de moelle osseuse)
- **N=31 patients** (53 ans, NIHSS=17, suivi 2 ans)
- Bonne tolérance
- **Bénéfice sur récupération motrice (NIHSS et Fugl Meyer)**
- **Augmentation d'activation cortex moteur en IRMf**



# Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study

Dheeraj Kalladka, John Sinden, Kenneth Pollock, Caroline Haig, John McLean, Wilma Smith, Alex McConnachie, Celestine Santosh, Philip M Bath, Laurence Dunn, Keith W Muir

- **PISCES 1 : 13 patients (1 to 4 years post-stroke)**
- **Cell line CTX 0E03 from fetal neuroepithelium**
- **PISCES 2 : 23 patients (7 mois post-AVC)**



Kalladka, *Lancet* 2016

Muir, *JNNP* 2020

# Ticagrelor + Aspirine après AIT / infarctus mineur

Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA

S. Claiborne Johnston, M.D., Ph.D., Pierre Amarenco, M.D., Hans Denison, M.D., Ph.D., Scott R. Evans, Ph.D., Anders Himmelmann, M.D., Ph.D., Stefan James, M.D., Ph.D., Mikael Knutsson, Ph.D., Per Ladenvall, M.D., Ph.D., Carlos A. Molina, M.D., Ph.D., and Yongjun Wang, M.D. for the THALES Investigators\*

## THALES

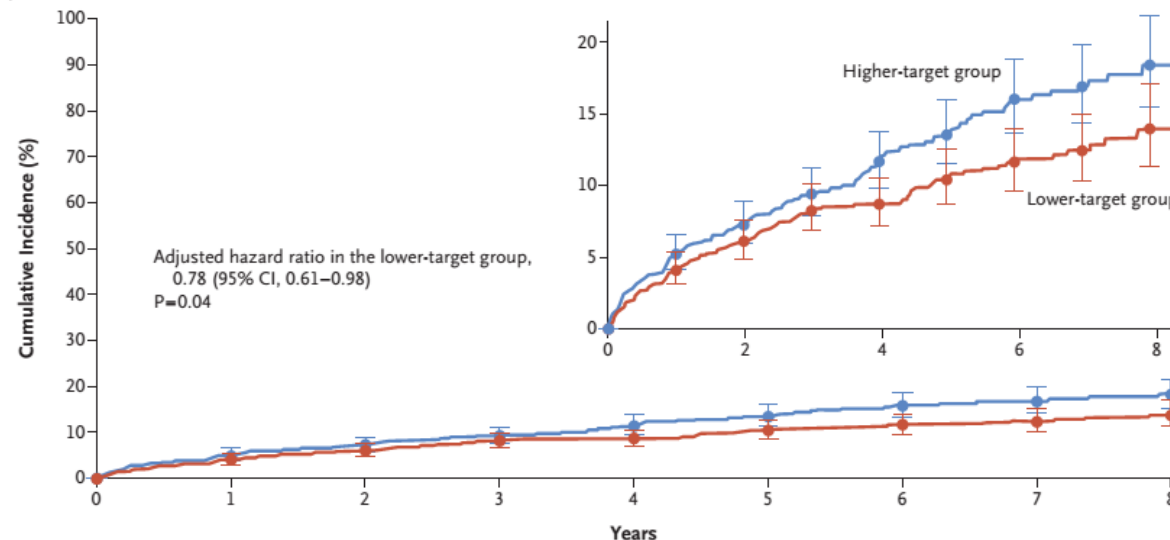
- **Ticagrelor (180mg puis 90mg x 2/j) + Aspirine (300-325mg puis 75-100 mg/j) vs Aspirine seule**
- **11 016** patients AIT / infarctus cérébral mineur < 24h (NIHSS  $\leq$  5, non cardioembolique, pas de thrombolyse/thrombectomie, suivi = 1 mois)
- **Réduction du risque AVC/décès sous bithérapie** : 5.5% vs 6.6%; HR = 0.83
- **Réduction du risque d'AVC ischémique** : 5% vs 6.3%; HR = 0.79
- **Sur-risque hémorragique** (0.5% vs 0.1%)
- Pas de différence sur le handicap

# Contrôle du LDL-cholestérol après AIT ou infarctus

A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets  
after Ischemic Stroke

## Treat Stroke to Target (TST)

- **LDL < 0.7 g/L vs LDL = 0.9 à 1.1 g/L**, statines et/ou Ezetimibe
- **2860** patients AIT < 15j / infarctus cérébral < 3 mois (66 ans, 23% diabète, suivi 3.5 ans)
- **Preuve d'athérome (TSA ou coronaire)**
- **Réduction des événements** vasculaires si LDL < 0.7 g/L (8.5% vs 10.9%; HR=0.79)
- Pas de sur-risque hémorragique (1.3% vs 0.9%)



- Contrôle à 6 semaines
- Objectif 0.55 g/L ? AntiPCSK9 ?

Amarenco, *NEJM* 2020

# Projet Institut Hospitalo-Universitaire CHUGA – UGA – Inserm – CEA

## IBT – Innovative Brain Therapies

### ➤ Nervous system diseases (degenerative, developemental, vascular, traumatic)

#### • Neuromodulation

New targets of TMS/tDCS : **pain** (Algomax, Reastim)

New targets of DBS : **depression** (Foresee III), **parkinson** (SCP-Park), **tinnitus** (TinnOp3-DBS), **TOC** (EQuoloc)

New modalities of DBS : **dystonia** (Percept-Dyst), **parkinson** (Neuropsy-Percept)

New methods of neuromodulation : cortical cooling in **epilepsy** (EpiCool), focused ultrasound

#### • Neuroprotection

Near infrared illumination : **alzheimer**, **huntington**, **parkinson** (EvNir)

Hydrogenotherapy : **parkinson**

New compound : **huntington** (Cure-HD)

Blood transfusion : **brain trauma** (Train)

#### • Neurogeneration

Cell therapy and smart biomaterials : **stroke** (Matriss, PIEEC, Resstore), **trauma**

#### • Neuroablation minimally invasive

Synchrotron MRT : **brain tumors** (Mirande), **epilepsy** (STEP), **Focused ultrasound**

**High intensity ultrasound (HIFU)**, **Laser interstitial thermal therapy (LITT)**

#### • Neurorehabilitation

**Brain-computer interface** : **langage** (BrainCom, BrainSpeak, Neurotech), **spine trauma** (Neurotech), **stroke** (BCI4Stroke)

**Neurofeedback** : **depression** (Neurofeed-BD), **eating disorder** (CAA-AN) , **epilepsy** (EpiMedit), **stroke** (Virgil)

