



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire

Novembre 2016

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	5
Résumé	6
Introduction	8
1. Contexte	9
1.1 Source d'information.....	9
1.2 Généralités	9
1.3 Cadre actuel et évolution de la prise en charge des personnes victimes d'infarctus cérébral.....	10
1.4 Prise en charge précoce de l'AVC et transfert en unité neurovasculaire	12
1.4.1 Évaluation du patient	12
1.4.2 Imagerie cérébrale et vasculaire	13
1.4.3 La thrombolyse des infarctus cérébraux.....	13
1.5 Thrombectomie mécanique des artères intracrâniennes par voie endovasculaire	13
1.5.1 Les dispositifs de revascularisation	14
1.5.2 Aspects techniques	14
1.5.3 Place de la thrombectomie mécanique dans la stratégie thérapeutique	15
1.5.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	15
1.5.5 Identification dans les nomenclatures étrangères	16
1.5.6 Données de pratique française.....	16
2. Méthode d'évaluation	17
2.1 Questions d'évaluation et critères d'évaluation.....	17
2.1.1 Champ d'évaluation	17
2.1.2 Critères de jugement	17
2.1.3 Synopsis du champ d'évaluation	18
2.2 Recherche documentaire	19
2.2.1 Bases automatisées de données bibliographiques	19
2.2.2 Sites internet.....	19
2.2.3 Résumé	20
2.2.4 Analyse méthodologique de la littérature	21
2.3 Parties prenantes	21
2.3.1 Organismes professionnels consultés.....	21
2.3.2 Modalités de consultation	21
3. Résultats de l'évaluation	22
3.1 Caractéristiques des études incluses.....	22
3.2 Rapport d'évaluation technologique EUnetHTA, 2015	30
3.3 Étude THRACE de 2016	30
3.4 Efficacité	31
3.4.1 Facteurs prédictif de l'efficacité du traitement	31
3.4.2 Critères primaires	33
3.4.3 Autres critères d'efficacité (critères secondaires).....	36
3.5 Sécurité.....	38
3.6 Conditions de prescription et d'utilisation préconisées	44
3.6.1 Recommandations de la Société française de neuroradiologie de 2015	44
3.6.2 Recommandations 2015 de l'American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA).....	45
3.6.3 Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	48
3.7 Positions des parties prenantes	48
3.7.1 Synthèse de la position du Conseil professionnel de la radiologie française (G4), de la Société française de neuroradiologie (SFNR), de la Société française de radiologie (SFR) et de la Société française de neurovasculaire (SFNV).....	48

3.7.2 Position du Conseil national professionnel d'anesthésie réanimation (CNPAR).....	52
Synthèse et conclusion	55
Annexe 1. Échelles d'évaluation	57
Annexe 2. Recherche documentaire.....	59
Annexe 3. Délai de mise en œuvre du traitement dans les études	62
Annexe 4. Principaux résultats des études publiées en 2015-2016 et la méta-analyse	63
Annexe 5. Caractéristiques des six études (quatre études observationnelles et deux ECR) incluses dans l'analyse de la sécurité	65
Annexe 6. Analyse critique des rapports d'évaluations technologiques, recommandations de bonne pratique et des méta-analyses identifiés	66
Annexe 7. Questionnaire et réponses des parties prenantes.....	70
Annexe 8. Liste des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas, etc.	81
Références	82
Fiche descriptive.....	84

Abréviations et acronymes

ACAartère cérébrale antérieure
ACIartère carotide interne
ACMartère cérébrale moyenne
ADLactivités de la vie quotidienne
AHA/ASA	...American Heart Association/American Stroke Association
AGAnesthésie générale
ANSMAgence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASPECTS	...Alberta stroke program early computed tomography score
AVCaccident vasculaire cérébral
ARMangiographie par résonance magnétique
ARSagence régionale de santé
Cf. <i>confer</i>
CTtomodensitométrie
CTAangiographie par tomodensitométrie
ECGélectrocardiogramme
EQ-5DEuroQol Group – 5 Dimension auto-questionnaire
ESMINTEuropean Society of Minimally Invasive Neurological Therapy
ESNREuropean Society of Neuroradiology
ESOEuropean Stroke Organization - Karolinska Stroke Update
FDAFood and Drug Administration
GRADEGrading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTAHealth technology assessment
IRMimagerie par résonance magnétique
mRCTmetaRegister of Controlled Trials
mRSscore de Rankin modifié
mTICImodified thrombolysis in cerebral infarction
NIHSSNational Institutes of Health Stroke Scale
NRIneuroradiologie interventionnelle
PMSIprogramme de médicalisation des systèmes d'information
SICHhémorragie intracérébrale symptomatique
SIOSschéma inter-régional d'organisation sanitaire
TICIthrombolysis in cerebral infarction
TMthrombectomie mécanique
TIAthrombolyse intra-artérielle
TIVthrombolyse intraveineuse
tPAactivateurs tissulaires du plasminogène
UNVunité de neurovasculaire

Résumé

Évaluation de l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie mécanique (TM) pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) à la phase aiguë.

Méthode

La méthode d'évaluation est basée sur :

- le rapport d'évaluation technologique sur la TM élaboré en 2015 dans le cadre du projet EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*). Ce rapport, pour lequel la HAS a été relecteur, présente une analyse exhaustive des données de la littérature ;
- une recherche bibliographique complémentaire qui vise à identifier les publications publiées depuis la finalisation du rapport EUnetHTA ;
- la consultation des organismes de professionnels de santé concernés, en tant que parties prenantes, notamment sur les conditions de réalisation de la technique et les critères d'éligibilité des patients à la technique.

Résultats

Au total, les données de la littératures analysées suggèrent que la thrombectomie mécanique en association à la fibrinolyse IV, lorsqu'elle est utilisée conjointement avec l'imagerie artérielle non invasive, chez certains patients ayant présenté un AVC ischémique aiguë de la circulation antérieure, et lors de l'utilisation des dispositifs de deuxième génération (retrieveur stent), a un effet bénéfique sur la morbidité et l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance), et la qualité de vie à 90 jours, mais aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues à 90 jours.

Les résultats des neuf études contrôlées et randomisées et des six études complémentaires n'ont pas mis en évidence de signaux négatifs sur la sécurité de la thrombectomie mécanique à l'égard de la mortalité toutes causes à 90 jours, des symptômes d'hémorragie intracérébrale et de la récurrence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par rapport au traitement standard, chez des patients sélectionnés.

Les différentes recommandations de bonne pratique analysées s'appuient principalement sur les études contrôlées randomisées analysées dans ce rapport, et sont convergentes pour préconiser l'introduction de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aiguë. Par ailleurs, elles préconisent pour la pratique clinique l'utilisation des dispositifs étudiés dans les cinq essais les plus récents, principalement les stents retrieveurs.

Dans l'ensemble, les parties prenantes indiquent que la thrombectomie mécanique trouve sa place dans la stratégie de prise en charge de l'AVCi de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion de l'ACI de l'ACM proximale à la phase aiguë. L'imagerie cérébrale et vasculaire est un préalable pour poser l'indication de TM. La décision de réaliser la thrombectomie doit être prise conjointement par un neurologue vasculaire travaillant dans une unité neurovasculaire (UNV) et un neuroradiologue interventionnel expérimenté. Les neurologues soulignent l'imprécision des complications rapportés notamment pour les ruptures. Les anesthésistes précisent que la réalisation de la technique nécessite un plateau complet d'urgence neuroradiologique avec un anesthésiste disponible et un IADE. Le choix de la modalité anesthésique dépend de l'état clinique du patient.

Les parties prenantes indiquent des points qui restent à documenter pour la recherche clinique, notamment les AVCi hors délais, l'intérêt de la TM chez les patients ayant un score NIHSS bas, l'anesthésie générale comparée à l'anesthésie locale.

Conclusion

Considérant l'ensemble des données disponibles et notamment le bénéfice sur la morbidité, l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance) et la qualité de vie à 90 jours, la HAS considère

que la technique de thrombectomie mécanique présente un intérêt dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours : après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. Elle préconise de plus la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par cette technique, pour suivre la diffusion de la technique et disposer de données d'utilisation en pratique courante.

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie aiguë, nécessitant une prise en charge en extrême urgence, et une maladie chronique dont les séquelles invalidantes conduisent de nombreux patients à la fréquentation du système de santé sur une longue période. La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) est un véritable enjeu de santé publique, selon l'Organisation mondiale de la santé, ils constituent la deuxième cause de mortalité dans le monde et la troisième cause de mortalité dans les pays développés (1).

L'objectif de la demande d'évaluation est d'évaluer l'acte de thrombectomie mécanique (TM) pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) à la phase aiguë en vue de l'inscription de cette nouvelle technologie à la liste des actes et prestations (LAP) remboursables par la sécurité sociale. L'enjeu étant de permettre une meilleure prise en charge des AVCi à la phase aiguë. Selon la demande, la catégorie de patients potentiellement éligibles à la TM est celle présentant une occlusion des vaisseaux intracrâniens, avec un score clinique NIHSS moyen ou sévère, une occlusion des artères de gros calibres. Les demandeurs indiquent que la TM constitue une alternative en cas de CI à la fibrinolyse IV ou d'impossibilité d'accéder à la fibrinolyse dans les délais requis, ou un complément de traitement lorsque la fibrinolyse est insuffisante. Le traitement de référence de l'AVCi reposait jusqu'en 2015 prioritairement sur la thrombolyse IV par rt-PA avec une fenêtre d'efficacité de 4 h 30 après le début des signes. En l'absence de revascularisation, la moitié des AVCi de la circulation antérieure avec occlusion artérielle documentée décède et seulement 10 % d'entre eux ont un bon pronostic fonctionnel à trois mois. L'évolution clinique de l'AVC est fortement corrélée au délai de prise en charge. Cette contrainte de délai d'intervention nécessite une organisation spécifique de la filière de prise en charge (pré-hospitalière et intra-hospitalière). Cet enjeu majeur constitue un des axes du plan AVC et a été abordé dans les recommandations sur la prise en charge précoce des AVC de la HAS de 2009. La filière intra-hospitalière neurovasculaire doit être organisée au préalable, coordonnée avec tous les acteurs impliqués (urgentistes, neurologues, radiologues, réanimateurs, biologistes, etc.) et formalisée avec des procédures écrites. Elle doit privilégier la rapidité d'accès à l'expertise neurovasculaire et à l'imagerie cérébrale en organisant au mieux les aspects structurels et fonctionnels. Des unités neurovasculaires (UNV), avec le soutien du système de régulation et de gestion des urgences ont été mises en place. Leur objectif est d'assurer la prise en charge (24 h / 24 et 7 j / 7) des patients qui présentent une pathologie neurovasculaire aiguë.

Selon le rapport du ministère en 2009, environ 1 % des patients éligibles pour ce traitement bénéficient d'une fibrinolyse par voie veineuse, alors qu'ils pourraient être au moins 15 %. Ce traitement est trop rare en France, principalement en raison de dépassement des délais et d'une mauvaise information des patients et d'une mauvaise organisation de la filière (2). Dans les traitements de recours, des décisions de thrombolyse intra-artérielle (IA) peuvent être prises au cas par cas d'après les recommandations de la HAS de 2009 (3).

Ces dernières années, l'émergence de la thrombectomie mécanique a permis potentiellement d'élargir les modalités de prise en charge et d'améliorer l'efficacité du traitement de l'AVCi. Plusieurs dispositifs ont été développés pour recanaliser l'artère intracrânienne occluse, la cible étant le thrombus situé dans une artère cérébrale proximale. La thrombectomie mécanique (TM) consiste à recanaliser, à l'aide d'un dispositif mécanique de retrait de caillot introduit par voie endovasculaire sous contrôle radioscopique, une artère cérébrale occluse à la phase aiguë d'un AVC ischémique. La recanalisation artérielle permet la reperfusion et la revascularisation du parenchyme cérébral en souffrance.

L'objectif de ce rapport est l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de **l'acte** de thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire dans le traitement d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques à la phase aiguë.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues, études épidémiologiques, support de cours, et recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

1.2 Généralités

L'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC) recouvre cinq entités : les infarctus cérébraux, les hémorragies cérébrales, les accidents ischémiques transitoires (AIT) les hémorragies sous-arachnoïdiennes et les thromboses veineuses cérébrales (TVC). Les infarctus cérébraux représentent de 80 à 90 % de l'ensemble des AVC. L'ischémie cérébrale résulte d'une chute du débit sanguin cérébral, le plus souvent en rapport avec l'occlusion d'une artère cérébrale, soit par une plaque d'athérome, soit par un embole.

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 1,6 à 2,4 pour 1 000 personnes, soit 100 000 à 145 000 AVC par an, avec 15 à 20 % de décès au terme du premier mois et 75 % de survivants avec séquelles. L'incidence est fortement liée à l'âge. Elle est de 0,1 à 0,3 pour 1 000 par an chez les sujets de moins de 45 ans, et de 12 à 20 pour 1 000 chez les sujets âgés de 75 à 84 ans. L'âge moyen de survenue des AVC est de 70 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme, mais un AVC peut survenir à tout âge. L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France. Les taux de mortalité de cette pathologie présentés dans les différents rapports de la HAS (3) et du Ministère de la santé de 2009 (2) sont élevés : 15 à 20 % au terme du premier mois et 50 % après cinq années pour les infarctus cérébraux.

Selon le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) publié le 10 janvier 2012, en 2008, il y a eu 105 000 hospitalisations pour AVC et 31 000 pour accident ischémique transitoire en France. Les personnes avec séquelles d'AVC étaient 11,1 % à résider en institution, dont 86,8 % avec des difficultés pour au moins une activité de la vie quotidienne (ADL).

Le rapport ministériel de juin 2009 (2) estime les dépenses annuelles relatives à la prise en charge des patients victimes d'un AVC en France à 8,3 milliards d'euros / an (5,9 milliards pour le secteur de soins et 2,4 milliards d'euros pour le secteur médico-social).

Les causes d'accident cérébral ischémique sont diverses et nombreuses, trois d'entre elles dominent par leur fréquence. Il s'agit de : athérosclérose des grosses artères, lésions des petites artères cérébrales, cardiopathies emboligènes. La cause de l'AVC reste indéterminée dans 35 % des cas. La répartition des causes varie selon les classes d'âge. Les cardiopathies emboligènes et les lésions des petites artères cérébrales sont plus fréquentes chez les sujets âgés, l'athérosclérose des grosses artères est la principale cause entre 45 et 70 ans. Chez les adultes de moins de 45 ans, la dissection des artères cervicales, carotide ou vertébrale, est la cause la plus fréquente (1).

Un accident ischémique cérébral se manifeste par l'apparition soudaine d'un déficit neurologique focal. Cette soudaineté est une condition essentielle au diagnostic ; l'installation du déficit neurologique pendant le sommeil est possible. Les signes cliniques s'organisent en syndromes neurovasculaires correspondant aux différents territoires artériels cérébraux. Les accidents carotidiens associent hémiplégie, hémianesthésie, hémianopsie, aphasia ou syndrome de l'hémisphère mineur à des degrés divers. Les accidents vertébrobasilaires peuvent entraîner un vertige, un nystagmus, une ataxie cérébelleuse, un déficit moteur ou sensitif unilatéral, des troubles de la vigilance, une tétraplégie, une atteinte des nerfs crâniens, une ophtalmoplégie, une hémianopsie.

1.3 Cadre actuel et évolution de la prise en charge des personnes victimes d'infarctus cérébral

Plusieurs textes régissent le cadre de la prise en charge de l'AVC qui est celui de l'activité interventionnelle sous imagerie par voie endovasculaire en neuroradiologie, avec les décrets du 19 mars 2007 qui en déclinent les conditions d'implantation (n°2007-366) et les conditions techniques de fonctionnement (n°2007-367). Par ailleurs, sont aussi régis les missions des unités neurovasculaires et les conditions de fonctionnement de cette prise en charge.

- Décret n° 2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) :
 - Article R6123-104 : Les activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie mentionnées au 13° de l'article R. 6122-25 portent sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne ;
 - Article R6123-105 : L'autorisation prévue par l'article L. 6122-1 ne peut être délivrée à un établissement de santé ou à un groupement de coopération sanitaire que s'il dispose sur un même site, éventuellement par convention avec un autre établissement implanté sur ce site, dans un bâtiment commun ou à défaut dans des bâtiments voisins, des moyens suivants :
 1. une unité d'hospitalisation prenant en charge les patients relevant des activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie ;
 2. une salle d'angiographie numérisée interventionnelle spécifique pour ces activités ;
 3. une unité de neurochirurgie autorisée ;
 4. une unité de réanimation autorisée ;
 5. un plateau technique d'imagerie permettant de pratiquer des examens de neuroradiologie (4).
- Décret n° 2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie :
 - Article D6124-148 : L'hospitalisation des patients relevant des activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie est réalisée soit dans une unité dédiée aux activités interventionnelles en neuroradiologie, soit dans une unité de neurochirurgie, soit dans une unité de neurologie, ou par défaut dans une unité de médecine ou de chirurgie ;
 - Article D6124-149 : Le personnel médical nécessaire aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie comprend :
 6. au moins deux médecins justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie, attestées selon des modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé ;
 7. des anesthésistes-réanimateurs sur la base d'un protocole conclu avec les médecins cités ci-dessus ;
 8. et si besoin, un médecin qualifié spécialiste en médecine physique et réadaptation.
 - Article D6124-150 : La permanence des soins mentionnée à l'article R. 6123-108 et la continuité des soins sont assurées sur chaque site par un médecin remplissant les conditions mentionnées au 1° de l'article D. 6124-149 et un anesthésiste-réanimateur. Ces personnes assurent leurs fonctions sur place ou en astreinte opérationnelle ou, le cas échéant, par convention avec d'autres établissements de santé ou groupements de coopération sanitaire. Dans ces deux derniers cas, le délai d'arrivée doit être compatible avec les impératifs de sécurité ;
 - Article D6124-151 : La pratique des activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie nécessite l'accès à tout moment, éventuellement par convention avec un autre établissement, à :
 9. des examens d'imagerie par résonance magnétique et de tomodensitométrie ;
 10. des appareils de mesure et d'enregistrement continu de la pression intracrânienne ;
 11. un écho-Doppler transcrânien ;

12. des examens de bactériologie, hématologie, biochimie ainsi que ceux relatifs à l'hémostase et aux gaz du sang en extemporané ;
 13. des produits sanguins labiles.
- ▶ Article D6124-152 : La pratique des activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie nécessite de disposer à tout moment d'au moins :
 14. une salle d'angiographie numérisée interventionnelle répondant aux conditions d'anesthésie et d'asepsie identiques à celles d'un bloc opératoire ;
 15. une salle de commande avec des moyens de radioprotection conformes à la réglementation en vigueur ;
 16. un angiographe numérisé permettant une reconstruction tridimensionnelle d'images (5).
 - Arrêté du 19 mars 2007 fixant l'activité minimale des établissements pratiquant les activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie :
 - ▶ Article 1 : L'activité minimale annuelle des activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie mentionnée à l'article R. 6123-110 du code de la santé publique est fixée, par site, à 80 interventions portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne ;
 - Circulaire DHOS du 22 mars 2007 relative à la place des Unités Neurovasculaires dans la prise en charge des patients présentant un AVC :
 - ▶ l'UNV est le pivot essentiel, dans la filière régionale définie dans le cadre du schéma régional d'organisation sanitaire (SROS), de prise en charge globale des patients atteints d'AVC dès leur phase aiguë. Elle permet de rassembler, notamment dans le cadre de soins intensifs, l'ensemble des compétences médicales et paramédicales nécessaires à la mise en œuvre précoce du traitement et du projet de rééducation adaptés à chaque patient ;
 - Arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie :
 - ▶ le personnel médical prévu à l'article D. 6124-149 (1°) doit justifier de la qualification de spécialiste en radiodiagnostic et imagerie médicale ou, à défaut, de la qualification de spécialiste en neurochirurgie ou en neurologie, ainsi que d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie répondant aux conditions suivantes :
 17. être titulaire d'un diplôme universitaire ou interuniversitaire portant sur la neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, comportant une formation théorique de deux ans ;
 18. avoir une formation pratique continue d'au moins trois ans dont un an en neuroradiologie diagnostique et deux ans en neuroradiologie interventionnelle dans un établissement réalisant plus de 80 actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie par an.
 - Circulaire du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'accident vasculaire cérébral (AVC) :
 - ▶ l'organisation des filières est inscrite comme un axe majeur du plan national AVC 2011-2014, qui a vocation à être déclinée et mise en œuvre par chaque ARS en cohérence avec son plan stratégique régional de santé. Les trois objectifs majeurs du plan sont : la structuration des filières assurant un parcours de soins individualisé et optimal à tout patient victime d'un AVC, l'organisation de la prise en charge de l'AVC de l'enfant et la structuration du développement de la télémédecine et des systèmes d'information.

De plus en 2009, la HAS a élaboré des recommandations sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux (3), ainsi, selon ces recommandations les enjeux de la prise en charge précoce des AVC sont :

- d'optimiser la filière pré-hospitalière et intra-hospitalière pour diriger les suspicions d'AVC vers un centre spécialisé de type UNV ;
- de diminuer le délai entre l'apparition des symptômes et les premiers soins spécialisés ;

- de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées aux AVC grâce à une prise en charge multi-professionnelle précoce.

1.4 Prise en charge précoce de l'AVC et transfert en unité neurovasculaire

La prise en charge thérapeutique de l'infarctus cérébral comporte deux principaux axes : les traitements spécifiques de l'ischémie cérébrale et les mesures thérapeutiques générales appliquées pour tous types d'AVC (hospitalisation en UNV, prévention et prise en charges des complications).

En France, les équipes de secours ont la possibilité de conduire les patients victimes d'AVC vers deux types d'unités neurovasculaires (UNV), les UNV de proximité et les UNV de recours adossées à un centre de neuroradiologie interventionnelle (NRI). Les patients adressés vers un établissement disposant d'une UNV doivent, selon les recommandations de la HAS, être pris en charge dès leur arrivée par un médecin de la filière neurovasculaire.

Les UNV ont pour but d'assurer en permanence la prise en charge des patients qui présentent une pathologie neurovasculaire aiguë, leurs missions, définies par la circulaire DHOS du 22 mars 2007 relative à la place des unités neurovasculaires, sont notamment :

- de réaliser un bilan diagnostique précoce et précis ;
- de permettre une surveillance intensive du patient, notamment au cours des premières heures après la survenue de l'AVC ;
- d'instaurer des traitements spécifiques et les traitements de prévention secondaire ;
- de prévenir et de traiter les complications générales.

1.4.1 Évaluation du patient

Plusieurs scores ont été développés afin d'évaluer la prise en charge et l'état d'un patient victime d'un AVC. Les recommandations HAS de 2009 indiquent d'utiliser un nombre limité d'échelles d'évaluation des AVC afin de standardiser leur prise en charge :

- l'échelle FAST (ou son équivalent en français) doit être utilisée comme outil diagnostique pour les paramédicaux et les premiers secours qui devront être formés à cet effet ;
- tout médecin urgentiste doit savoir utiliser l'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) et évaluer la sévérité de l'AVC.

Afin d'appréhender les données cliniques, les objectifs des scores utilisés dans les essais cliniques sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1. Scores d'évaluation de l'AVC (Annexe 1)

TEST	Objectif
Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)	Évaluation de la sévérité de l'AVC Le score varie de 0 (normal) à 42 (gravité maximale)
Score de Rankin modifié (mRS)	Évaluation du niveau d'autonomie et de dépendance du patient en post-AVC (sévérité du handicap) Le score varie de 0 pour une absence de symptômes à 6 pour le décès
Indice de Barthel	évaluation de l'indépendance fonctionnelle Le score maximal est de 100, correspondant à une indépendance complète. Un état grabataire est coté entre 0 et 20, une dépendance permettant d'envisager un retour à domicile est cotée au-dessus de 60

TEST	Objectif
Score ASPECT	Score permettant d'évaluer les AVC ischémiques dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne sur un scanner cérébral sans injection
Score Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)	Évaluation du succès de la revascularisation Le score varie de 0 en cas d'absence de revascularisation à 3 en cas de revascularisation complète. Une recanalisation satisfaisante est comprise entre 2b et 3

1.4.2 Imagerie cérébrale et vasculaire

Les patients suspects d'AVC aigu doivent avoir un accès prioritaire 24 h / 24 et 7 j / 7 à l'imagerie cérébrale et de la vascularisation cérébrale. Des protocoles de prise en charge des patients suspects d'AVC aigu doivent être formalisés et contractualisés entre le service accueillant ces patients et le service de radiologie.

L'IRM est l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et elle visualise l'hémorragie intracrânienne. Il convient de la réaliser de façon privilégiée.

En cas d'impossibilité d'accéder en urgence à l'IRM, il convient de réaliser un scanner cérébral. Quelle que soit la technique d'imagerie, l'examen doit comporter une imagerie du tissu cérébral et une angiographie des artères cérébrales et des troncs supra-aortiques (1, 3)

1.4.3 La thrombolyse des infarctus cérébraux

Un AVC est une urgence vitale. Lorsque le déficit neurologique persiste et que le patient est examiné précocement, un traitement fibrinolytique intraveineux peut être indiqué. Dans ses recommandations de bonne pratique publiées en 2009 pour l'AVC ischémique, la HAS recommande la thrombolyse avec l'Altéplase ou rt-PA (ACTILYSE®) comme traitement de première intention, lorsque le patient est admis rapidement à l'hôpital. La thrombolyse est réalisée principalement par voie intraveineuse (IV) et plus rarement par voie intra-artérielle (IA). L'efficacité du traitement fibrinolytique est inversement corrélée au délai d'administration, qui ne doit pas excéder 4 h 30. L'intérêt du traitement fibrinolytique est de restaurer le débit sanguin en lysant le thrombus et d'empêcher la constitution de lésions cérébrales irréversibles. L'objectif est donc de reperfusionner la zone de pénombre ischémique et de limiter l'extension de l'infarctus.

Cependant, il existe de nombreuses contre-indications au traitement, liées aux risques de transformation hémorragique. Une imagerie cérébrale, ou à défaut un scanner, est nécessaire en urgence, en premier lieu pour exclure une hémorragie cérébrale, mais aussi pour évaluer l'étendue de l'infarctus cérébral, car le traitement est contre-indiqué en cas d'infarctus de grande taille (6).

1.5 Thrombectomie mécanique des artères intracrâniennes par voie endovasculaire

C'est dans ce contexte de prise en charge des AVCi que s'est développée ces dernières années la thrombectomie mécanique qui permet potentiellement d'élargir les modalités de prise en charge et d'améliorer l'efficacité du traitement de l'AVCi. Plusieurs dispositifs ont été développés pour recanaliser l'artère intracrânienne occluse, la cible étant le thrombus situé dans une artère cérébrale proximale, c'est-à-dire l'artère basilaire, l'artère carotide interne intracrânienne ou le segment M1 voire M2 de l'artère cérébrale moyenne. La recanalisation artérielle permet la reperfusion et *in fine* la revascularisation du parenchyme cérébral en souffrance.

La thrombectomie mécanique (TM) est une intervention réalisée par voie endovasculaire par un neuroradiologue interventionnel et nécessite de disposer de toutes les conditions techniques

d'implantation et de fonctionnement requises pour les activités de neuroradiologie interventionnelle (Décret n° 2007-366 et 367 du 19 mars 2007) (4, 5).

1.5.1 Les dispositifs de revascularisation

Les dispositifs de revascularisation mécanique peuvent être divisés en deux groupes selon leurs mécanismes d'action sur le thrombus (7) :

- le retrait de caillots qui nécessite pour leur déploiement un franchissement du siège de l'occlusion artérielle (mécanisme de cathétérisme distal) ;
- les systèmes de fragmentation-aspiration du thrombus dont le positionnement s'effectue en amont du siège de l'occlusion (mécanisme de cathétérisme proximal).

Ils sont conçus pour être utilisés dans les artères cérébrales de gros calibres comme l'artère carotide interne, les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne, l'artère basilaire ou les artères vertébrales.

Tableau 2. Les dispositifs de thrombectomie mécanique et leurs mécanismes d'action

Type de dispositifs	Mécanisme d'action	Similitudes	Différences
Coil retrievers (première génération de dispositif de thrombectomie mécanique)	Le dispositif de capture et de retrait de caillots est constitué d'un guide en nitinol conique à boucle hélicoïdale et filaments en polymère destinés à emprisonner le caillot lors de la mise en place du dispositif. Le neuroradiologue interventionnel déploie le stent à travers le caillot pour engager le thrombus, puis tire à la fois le stent et un caillot dans le cathéter.	Technique d'accès endovasculaire identique pour la procédure	Dispositif fonctionnant comme un tire-bouchon
Dispositifs d'aspiration	Système de thrombo-aspiration relié à une pompe, couplé avec un séparateur qui permet une fragmentation du caillot pour en faciliter l'extraction.		Dispositif d'accès distal ou cathéter intermédiaire, aspire le caillot à l'intérieur
Stent retrievers (deuxième génération de dispositif de thrombectomie mécanique)	Système de stents non implantables dits « stentriever », stent en nitinol auto-extensible solidaire d'un fil poussoir et chargé dans une gaine. Le stent et le thrombus sont ensuite retirés à l'intérieur du guide cathéter.		Dispositif capture le caillot dans ses mailles

Les dispositifs de capture et de retrait de caillots ont évolué au cours du temps. Le système Merci dispositif de première génération, a fait place aux dispositifs de retrait mécanique de thrombus appelé systèmes de stents non implantables dits « stentriever ». Le système Penumbra quant à lui, est un système de thrombo-aspiration (8)

1.5.2 Aspects techniques

La TM peut être pratiquée sous sédation ou anesthésie locale, ou nécessiter le recours à l'anesthésie générale, le choix de la technique d'anesthésie étant décidé pour chaque patient conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel. Après une ponction artérielle fémorale commune, un cathéter porteur de large calibre (6 ou 8 French), est placé dans l'artère carotide interne ou l'artère vertébrale, à l'étage cervical en amont de l'artère cérébrale occluse. Une série artériographique avec injection de produit de contraste iodé dans ce cathéter confirme et

précise le niveau et le degré de l'occlusion intracrânienne. L'image de cette série est ensuite utilisée en arrière-plan comme une carte de navigation intra-artérielle. Un microcathéter de petit calibre (environ 2 French) est alors introduit à l'intérieur du cathéter porteur, appuyé d'un microguide jusqu'au contact ou au-delà du thrombus.

La TM est ensuite réalisée : soit par aspiration par un cathéter à ballon au cou, soit *via* un cathéter intermédiaire à large lumière, dont l'extrémité distale est directement au contact du thrombus, soit par déploiement transitoire d'un stent, dispositif en nitinol maillé et tubulaire, placé au sein du thrombus afin de le capturer dans ses mailles. Dans ce dernier cas, une aspiration est réalisée *via* le cathéter porteur au moment du retrait du stent, afin d'éviter la fragmentation du thrombus dans le réseau artériel d'aval (9).

1.5.3 Place de la thrombectomie mécanique dans la stratégie thérapeutique

Selon la demande d'évaluation, la thrombectomie mécanique représente selon la prise en charge décidée par le centre où arrive le patient, une alternative ou un complément thérapeutique au traitement de référence des AVC d'origine ischémique qu'est la fibrinolyse IV. Les demandeurs indiquent que la TM constitue une alternative en cas de CI à la fibrinolyse IV ou d'impossibilité d'accéder à la fibrinolyse dans les délais requis, ou un complément de traitement lorsque la fibrinolyse est insuffisante. Jusqu'au développement de la thrombectomie mécanique, la thrombolyse IV réalisée avec l'Altéplase était le seul traitement médicamenteux ayant prouvé son efficacité pour le traitement des AVC ischémiques. Le traitement doit être administré dans un délai maximal de 4 h 30 après l'apparition des symptômes d'AVC. Plus l'administration d'Altéplase est précoce, plus la probabilité d'une efficacité clinique est élevée. Au-delà de 4 h 30, l'Altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne doit donc pas être administrée.

L'efficacité de ce traitement est limitée ou non établie en cas :

- d'occlusion des gros troncs ;
- de dépassement du délai de 4 h 30 après le début des symptômes de l'AVC ;
- de facteurs aggravants le risque hémorragique.

La TM permettant une extraction mécanique du thrombus, l'objectif serait de pallier les échecs et les contre-indications de la thrombolyse IV.

Selon le demandeur, les AVC ischémiques potentiellement concernés par la thrombectomie mécanique correspondent à l'ensemble des pathologies décrites par la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (CIM) 10 I63 (I630, I631, I632, I633, I634). Il s'agit des infarctus cérébraux par occlusion thrombotique ou embolique des artères cérébrales respectivement infarctus cérébral, infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales, infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales, infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé, infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales et infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales. Sont exclus les AIT (Accidents Ischémiques Transitoires), les syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires, les occlusions et sténoses sans infarctus cérébral des artères cérébrales ou pré-cérébrales, les « autres maladies cérébrovasculaires », les troubles cérébrovasculaires au cours de maladies classées ailleurs et les séquelles de maladies cérébrovasculaires.

Selon le dossier de demande, à partir des données PMSI 2014, l'activité est estimée entre 3 000 et 7 000 thrombectomies par an en France.

1.5.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

La thrombectomie mécanique des artères intracrâniennes fait appel à des dispositifs médicaux marqués CE. Plusieurs demandes d'inscription de dispositifs de revascularisation sur le Titre V de la Liste des Produits et Prestations Remboursables mentionnée à l'article L165-1 du Code de la

Sécurité Sociale sont en cours d'évaluation par le service d'évaluation des dispositifs (SED) de la HAS.

1.5.5 Identification dans les nomenclatures étrangères

Selon le dossier de demande, la TM serait prise en charge par les systèmes d'assurance maladie à l'étranger, il s'agit notamment de l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni.

Tableau 3. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères

Nomenclature	Code /Libellé
Allemagne	remboursement supplémentaire fixe 8-83b.8 ff
Italie	DRG DRG 1 - Craniotomie âge > 17 avec complications DRG 2 - Craniotomie âge > 17 sans complications
Royaume Uni	remboursement et agréments locaux, existence de codes <i>QZ15C therapeutic endovascular procedures without CCs</i> <i>QZ15B therapeutic endovascular procedures with intermediate CCs</i> <i>QZ15A therapeutic endovascular procedures with major CCs</i>

1.5.6 Données de pratique française

La thrombectomie mécanique est un geste de neuroradiologie interventionnelle, réalisée conformément à la réglementation exclusivement dans les centres de neuroradiologie interventionnelle autorisés. En France, 38 centres de neuroradiologie interventionnelle (NRI) sont autorisés, 37 sont opérationnels. Selon l'état des lieux réalisé par la SFNR, en 2015 la France compte 104 neuroradiologues interventionnels titulaires et 21 en formation.

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée par la HAS dans ce rapport et définie lors de la feuille de route (10) est fondée sur :

- le rapport d'évaluation technologique sur la TM élaboré en 2015 dans le cadre du projet EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment). Ce rapport, pour lequel la HAS a été relecteur, présente une analyse exhaustive des données de la littérature ;
- une recherche bibliographique complémentaire qui vise à identifier les publications publiées depuis la finalisation du rapport EUnetHTA ;
- la consultation des organismes de professionnels de santé concernés, en tant que parties prenantes, notamment sur les conditions de réalisation de la technique et les critères d'éligibilité des patients à la technique. Le choix du recueil de l'avis des professionnels en tant que parties prenantes découle de la nécessité d'obtenir des informations médicotéchniques complémentaires des professionnels de santé exerçant l'acte étudié. Il s'agit dans ce cas précis de recueillir la totalité des points de vue des professionnels impliqués dans la prise en charge de l'AVC.

2.1 Questions d'évaluation et critères d'évaluation

2.1.1 Champ d'évaluation

La thrombectomie mécanique est évaluée dans le cadre de la prise en charge des AVCi à la phase aiguë comme une alternative ou un complément thérapeutique au traitement de référence des AVC d'origine ischémique qu'est la fibrinolyse IV et/ou IA.

Conformément à la feuille de route, la principale question d'évaluation est le rapport bénéfice / risque de la TM par rapport à la prise en charge recommandée ; il s'agit d'évaluer les critères suivants :

- les indications de la TM ;
- les critères de sélection des patients ;
- l'efficacité de la TM par rapport au comparateur ;
- la sécurité de la TM ;
- les conditions de réalisation de la TM.
-

Sont exclues du champ de l'évaluation :

- la définition de la stratégie thérapeutique de l'AVC ;
- la dimension médico-économique de la thrombectomie mécanique.

2.1.2 Critères de jugement

► Efficacité

Critères principaux

- Score de Rankin modifié à 90 jours ;
- Mortalité liée à l'AVC.

Critères secondaires

- Score NIHSS à 24 h ;
- Mortalité toute cause ;
- Index de Barthel à 90 jours ;
- Score de qualité de vie (EQ-5D) à 90 jours ;

- Reperfusion à 24 h et/ou la recanalisation à l'angiographie finale (score de recanalisation TICl).

► Sécurité

- Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique ;
- Perforation / dissection ;
- Hémorragie ;
- Récidive d'AVC dans un le même territoire vasculaire ;
- Récidive d'AVC dans un autre territoire vasculaire ;
- Complication liée au dispositif ou à la procédure.

► Sélection des patients

- Critères de sélection des patients pour la thrombectomie mécanique.

► Conditions de réalisation

- La technique d'anesthésie.

2.1.3 Synopsis du champ d'évaluation

L'indication générique revendiquée par le demandeur est la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire. Le demandeur indique que la thrombectomie mécanique peut être utilisée en combinaison avec la thrombolyse intraveineuse (rt-PA) ou comme une alternative chez des patients contre-indiqués à la thrombolyse IV ou les patients en transfert secondaire après échec du traitement par rt-PA IV.

Le résumé énoncé selon la structuration PICO (Patients, Intervention, Comparateur, *Outcomes* ou critères de jugement, schéma d'étude) détaille les différents critères de sélection de la littérature :

Tableau 4. PICO

Patients	Patient âgé de 18 ans ou plus, présentant un infarctus cérébral aigu dans les territoires artériels (circulation antérieur et/ou circulation postérieur)
Intervention	Thrombectomie mécanique associée au traitement de standard
Comparateurs	Traitement standard : fibrinolyse IV
Critères de jugement	<p>Efficacité</p> <p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Score de Rankin modifié à 90 jours ; • Mortalité liée à l'AVC. <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Score NIHSS à 24 h ; • Mortalité toute cause ; • Index de Barthel à 90 jours ; • Score de qualité de vie (EQ-5D) à 90 jours ; • Reperfusion à 24 h et/ou la recanalisation à l'angiographie finale (score de recanalisation TICl). <p>Sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique ; • Perforation / dissection ; • Hémorragie ; • Récidive d'AVC dans un le même territoire vasculaire ; • Récidive d'AVC dans un autre territoire vasculaire ; • Complication liée au dispositif ou à la procédure. •

	<p>Sélection des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critères de sélection des patients pour la TM. <p>Conditions de réalisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • La technique d'anesthésie.
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Documents publiés depuis janvier 2005 ; • Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse, rapport d'évaluation technologique, pour les données d'efficacité et de sécurité ; • Études contrôlées randomisées ou à défaut des études prospectives comparatives (avec ≥ 30 sujets), non incluses dans les revues systématiques, publiées depuis le rapport d'évaluation technologique publié par l'EUneHTA en décembre 2015 ; • Études observationnelles : études rétrospectives comparatives ou non et des cas rapportés documentés (<i>case report</i>), non incluses dans les revues systématiques pour les données de sécurité ; • Recommandations de bonne pratique et les rapports d'évaluation technologique pour les critères d'éligibilité et les conditions de réalisation.

2.2 Recherche documentaire

2.2.1 Bases automatisées de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

Les bases de données bibliographiques *Medline*, *Embase* et *Cochrane Library* ont été interrogées.

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche bibliographique effectuée pour ce rapport (cf. Annexe 2) a porté sur les sujets et les types d'études tels que rappelés ci-dessus. Cette recherche visait à identifier les revues systématiques et les méta-analyses d'études contrôlées randomisées pour les données d'efficacité ; les études observationnelles pour les données de sécurité ; les revues générales pour les données de généralités sur l'accident vasculaire cérébral ischémique et sa prise en charge ; les recommandations de bonne pratique internationales et les travaux des agences d'évaluation technologique sur les conditions de réalisation de la thrombectomie mécanique.

La recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise. Elle a porté majoritairement sur la période janvier 2005 - juillet 2016 ; cependant, pour les essais cliniques et les études de cohorte, la recherche a porté uniquement sur la période décembre 2015 - juillet 2016, le rapport d'évaluation technologique publié par l'EUneHTA relative à la thrombectomie mécanique ayant été publié en décembre 2015. Cette recherche a permis d'identifier 115 articles.

2.2.2 Sites internet

► Liste des sites consultés

Les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique, des agences de santé, du ministère de la santé et des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont été interrogés. Cette recherche a permis d'identifier 185 articles.

a) Sélection des documents identifiés

Une première sélection, suivant les critères de sélection de la littérature, a permis de retenir environ 60 articles. Après lecture des titres et résumés, 33 d'articles ont été retenus pour une lecture *in extenso* :

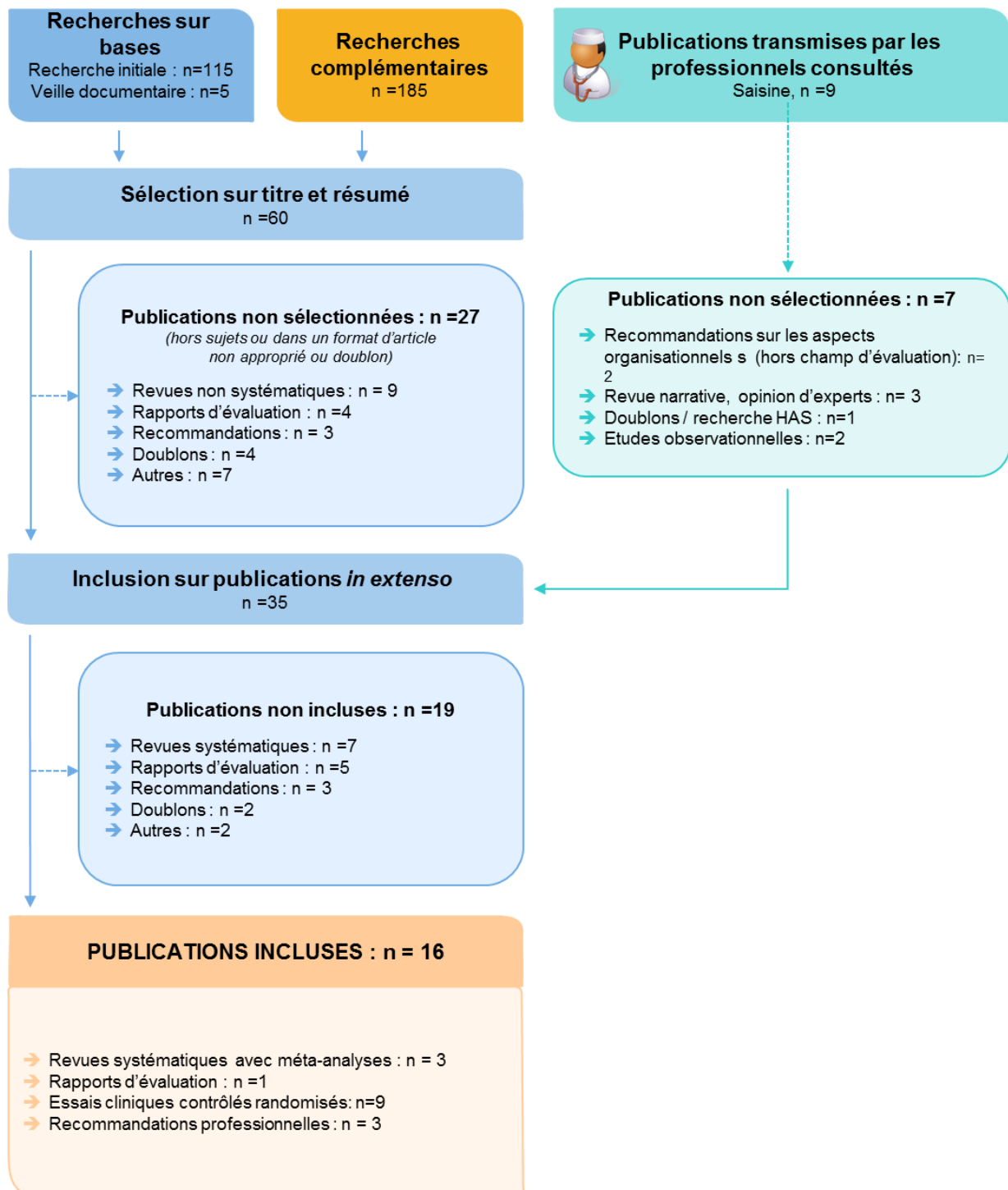
- six rapports d'évaluation technologique ;

- dix revues systématiques avec ou sans méta-analyse ;
- onze essais cliniques contrôlés randomisés ;
- six recommandations de bonnes pratiques.

Une deuxième étape de sélection faite sur articles *in extenso*, a permis de retenir seize documents analysés et cités dans le rapport.

2.2.3 Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.



2.2.4 Analyse méthodologique de la littérature

Au total, seize documents ont été sélectionnés pour répondre aux questions du champ de l'évaluation. Les documents sélectionnés sont les suivants :

- trois revues systématiques avec méta-analyse ;
- une étude récente (étude contrôlée randomisée et étude prospective comparative non incluse dans les méta-analyses et les HTA) ;
- un rapport d'évaluations technologiques (HTA) ;
- trois recommandations de bonne pratique.

La littérature ainsi sélectionnée a fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales : la grille AGREE II pour les recommandations de bonnes pratiques, la grille AMSTAR pour les revues systématiques et les méta-analyses, la grille INAHTA pour les rapports d'évaluation technologique et la grille de la HAS pour évaluer le niveau de preuve scientifique des études (Cf. Annexe 6). Sur la base de cette analyse, les documents de faible qualité méthodologique ont été exclus de l'évaluation.

2.3 Parties prenantes

2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professionnels sollicités sont ceux impliqués dans la prise en charge de l'AVC. Leur point de vue est recueilli *via* leurs Conseils nationaux professionnels (CNP) des différentes spécialités médicales concernées :

- Société française de neuroradiologie ;
- Société française neurovasculaire ;
- Conseil national professionnel de radiologie (Conseil professionnel de la radiologie française) ;
- Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation.

2.3.2 Modalités de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes, au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013, dans le cas présent comme groupes concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation de neuroradiologie interventionnelle. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS.

En pratique, en ce qui concerne les parties prenantes, le président de chacun des organismes a été directement sollicité afin que le groupe qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Cf. Annexe 7), ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a eu lieu en juin 2016. Les retours des parties prenantes ont eu lieu entre juillet et août 2016. Une synthèse globale de l'ensemble des réponses aux questionnaires est présentée dans le chapitre 3.7 de ce rapport.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Caractéristiques des études incluses

Les études cliniques évaluant la thrombectomie mécanique se sont déroulées en deux périodes : année de publication 2013, puis années de publication 2014-2015.

En mars 2013, les résultats des trois études prospectives randomisées comparant le traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA) en association avec l'Altéplase IV (thrombolyse IV) *versus* thrombolyse IV ont été publiés :

- Interventional Management of Stroke (IMS III) (11) ;
- Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) (12) ;
- Synthesis Expansion (13).

L'étude IMS III (11) est un essai randomisé international multicentrique de 656 patients. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA) en association avec l'Altéplase IV (thrombolyse IV), comparativement à l'Altéplase IV seul (initié dans les 3 heures) chez les patients victimes d'AVC.

L'étude Synthesis Expansion (13) est un essai randomisé multicentrique de 362 patients. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA), associé ou non à de l'Altéplase IV initié dans les 6 heures comparativement à l'Altéplase IV initié dans les 4,5 heures chez les patients victimes d'AVC.

L'étude MR RESCUE (12) est un essai randomisé multicentrique de 127 sujets. L'objectif de l'étude était d'évaluer le traitement endovasculaire \pm IV t-PA *versus* le traitement standard (IV t-PA dans 29,6 % des cas) dans les 8 h chez des patients avec pénombre ischémique.

Ces trois études prospectives randomisées de 2013 (IMS III, Synthesis Expansion et MR RESCUE) présentent des limites méthodologiques importantes :

- critères de sélection des patients : les techniques endovasculaires s'adressent à des patients avec un accident vasculaire cérébral ischémique aigu en rapport avec une occlusion d'un gros tronc artériel (OGTA). Cependant, les études IMS III et Synthesis Expansion ont inclus des patients qui ne présentaient pas d'occlusion ou des petites occlusions distales ;
- traitement : la majorité des patients inclus dans les groupes TEV n'ont pas été traités avec des techniques de thrombectomie mécanique, mais par thrombolyse intra-artérielle, soit respectivement 37,8 % (164/434) des cas dans IMS III et 66,1 % (109/165) dans Synthesis Expansion ;
- dispositifs : la majorité des dispositifs dans ces études ont été remplacés par des versions plus performantes et ne sont plus utilisés actuellement.

Le résumé des caractéristiques de ces différentes études est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 5. Le résumé des caractéristiques des études publiées en 2013

		IMS III (étude interrompue)* (11)	Synthesis Expansion (13)	MR RESCUE (12)
Type d'étude		Étude randomisée internationale multicentrique	Étude randomisée multicentrique	Étude randomisée multicentrique
Objectif de l'étude		Évaluer t-PA en IV (r-TPA) + traitement endovasculaire vs t-PA en IV seule avec le traitement par tPA initié dans les 3 h	Évaluer le traitement endovasculaire (mécanique ou pharmacologique) initié dans les 6 h vs t-PA en IV initié dans les 4,5 h	Évaluer le traitement endovasculaire ± IV t-PA vs traitement standard (IV t-PA dans 29,6 % des cas) dans les 8 h chez des patients avec pénombre ischémique
Nombre de patients inclus		656 (434 groupe TEV et 222 groupe rt-PA seul)	362 (165 groupe TEV et 197 groupe rt-PA seul)	127 (70 groupe TEV <i>versus</i> 57 rt-PA seul)
Caractéristiques principales des patients	score NIHSS	≥ 10 de 8 ou 9 en présence d'une occlusion du premier segment de l'artère cérébrale moyenne, de la carotide interne ou du tronc basilaire	Pas de limite Score NIHSS indifférent	6–29 Score NIHSS compris entre 6 et 29, occlusion des gros vaisseaux, circulation antérieure. 58 % présentent une zone de pénombre favorable. N=118
	Circulation antérieure / postérieure	les deux	les deux, circulation majoritairement antérieure	Antérieure (ICA, M1, M2)
	Présence de l'occlusion d'un gros tronc artériel OGTA	Angioscanner non requis, seuls 46 % des patients inclus ont eu un angioscanner (306/656) ; 18,9 % des patients dans le groupe endovasculaire n'avaient pas d'occlusion OGTA (80/423)	Pas de données disponibles	requis ou obligatoire 58 % présentaient une pénombre favorable** Les investigateurs ont cherché à déterminer si l'évaluation de la pénombre ischémique était utile pour la sélection des patients avec un AVC ischémique aigu qui pourraient bénéficier d'une thrombectomie
Traitement (technique endovasculaire TEV)		rt-PA IA seul, n=164 rt-PA IA+ thrombectomie mécanique, n=102 thrombectomie mécanique, n=68	rt-PA IA, n=109 thrombectomie mécanique, n=0 combinaison des 2, n=56	Thrombectomie mécanique ± rt-PA IA (rt-PA IA à la dose de 14 mg était autorisée comme thérapie de secours dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes)

	IMS III (étude interrompue)* (11)	Synthesis Expansion (13)	MR RESCUE (12)
Dispositifs (technique endovasculaire)	Suivant la localisation et l'extension du caillot, le choix entre plusieurs traitements était laissé à la discrétion des médecins : Merci® Retriever, du Penumbra System™ ou du Solitaire™, injection de rt-PA à travers le cathéter en même temps qu'un traitement par ultrasons de faible intensité ou l'injection de rt-PA à l'aide de micro cathéters standards au niveau de l'emplacement du caillot	Un dispositif (stent) a été positionné dans moins de la moitié des cas. Solitaire™ (EV3/Covidien) n=18, Penumbra™ (Penumbra) n=9 ou encore Trevo™ n=5 et Merci® (Concentric/Stryker) n=5	Merci Retriever® ou de Penumbra System™ (Première génération)
Comparateur	rt-PA	rt-PA	Traitement expérimental*** : 29,6 % des patients de ce groupe ont aussi reçu initialement rt-PA
Critère principal	Score de Rankin modifié mRS ≤ 2 à 90 jours	mRS ≤ 1 à 90 jours	mRS à 90 jours

* L'étude, qui a débuté en 2006, a été arrêtée en 2012 pour cause de futilité.

**Ici, l'essai a randomisé les 118 patients par l'imagerie : 58 % présentaient un profil de pénombre favorable, à savoir une zone de pénombre vaste pour une zone de nécrose réduite.

***en dehors de la norme des recommandations en matière de prise en charge d'accident vasculaire cérébral ischémique AVCI aigu : les patients qui ont été traités par t-PA IV sans succès de la recanalisation étaient admissibles si l'angiographie par résonance magnétique ou l'angiographie CT après le traitement avait montré une occlusion persistante. Tous les patients ont subi un prétraitement par l'IRM multimodale ou l'IRM du cerveau, ce qui a permis la stratification en fonction de la présence ou non d'un profil de pénombre favorable lors de la randomisation avec l'utilisation d'une technique de pièce truquée. Un profil de pénombre favorable a été défini comme un noyau de l'infarctus prédite ≤ 90 ml, et une proportion d'un tissu de l'infarctus prévue dans la région à risque ≤ 70 %.

2014-2015 : deuxième période, cinq études randomisées portant sur la thrombectomie mécanique en complément d'une thérapie standard (administration intraveineuse (IV) d'altéplase) chez des patients ayant un AVC ischémique ont été publiées dans la revue *New England Journal of Medicine*.

- MR CLEAN (14) (The Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) : essai randomisé multicentrique de 500 patients. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements intra-artériels (Altéplase IA et/ou thrombectomie mécanique) comparativement au traitement de référence seul (dont l'Altéplase IV dans les 4 heures 30), dans les 6 premières heures après le début des symptômes de l'accident vasculaire cérébral ;
- EXTEND-IA (15) (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial) : est un essai randomisé international multicentrique de 70 patients. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système SOLITAIRE™ associé à l'Altéplase IV *versus* l'Altéplase IV seul, dans les 6 heures, en termes d'amélioration de la reperfusion des vaisseaux traités et de la réponse neurologique précoce, chez les patients ayant eu un accident ischémique, visible à l'imagerie ;
- ESCAPE (16) (Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke) : est un essai randomisé international multicentrique de 316 patients. L'objectif est d'évaluer l'intérêt d'une technique endovasculaire (thrombectomie mécanique ou thrombolyse IA) avec ou sans Altéplase IV *versus* Altéplase IV seul (dans une fenêtre de 4 heures 30) chez les patients souffrants d'AVC ischémique aigu, dans un délai de 12 heures par rapport au début des symptômes ;
- SWIFT PRIME (17) (Solitaire With the Intention For Thrombectomy as PRIMary Endovascular Treatment) : est un essai randomisé international multicentrique de 196 patients. L'étude SWIFT PRIME a été conduite dans deux centres français. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie mécanique avec le stent SOLITAIRE™ combinée à l'Altéplase IV (thrombolyse IV) *versus* l'Altéplase IV seul dans un délai de 6 heures par rapport au début des symptômes chez les patients victimes d'AVC ischémiques ;
- REVASCAT (18) (Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device *versus* Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion resenting within Eight Hours of Symptom Onset) est un essai randomisé espagnol multicentrique de 206 patients. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie avec le stent SOLITAIRE™ combinée au traitement de référence (dont l'Altéplase dans une fenêtre de 4 heures 30) comparativement au traitement de référence seul dans un délai de 8 heures par rapport au début des symptômes.

Suite à la publication des résultats de MR CLEAN (14), les quatre études ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME et REVASCAT (15-18) ont été interrompues prématurément par le comité de surveillance, compte tenu des résultats montrant la supériorité de la thrombectomie combinée au rt-PA IV par rapport au rt-PA seul.

En ce qui concerne les essais contrôlés randomisés publiés entre 2014-2015, plusieurs points sont à considérer pour la présentation des résultats :

- contrairement aux précédentes études, les dispositifs de thrombectomie utilisés dans ces études sont dits de 2^e génération (Stents) ;
- dans l'ensemble de ces cinq études, la sélection des patients présentant un AVC ischémique à la phase aiguë avec confirmation d'une l'occlusion d'un gros tronc artériel de la circulation antérieure a été faite par imagerie. Une sélection des patients a été réalisée sur les données de pénombre ischémique (EXTEND IA (15), SWIFT-PRIME (17)) ou à partir de cartographies de collatéralité favorable (ESCAPE) ;
- les temps de passage minutés aux différentes étapes de la prise en charge ont fait l'objet d'un recueil de données en vue d'une optimisation des délais intra-hospitaliers (ESCAPE (16) et SWIFT PRIME (17)) ;

- les techniques endovasculaires ont consisté, selon les études, soit à la thrombectomie mécanique ou la thrombolyse IA, soit la combinaison des deux techniques ; les différents bras de traitements (produits utilisés et comparateurs) sont présentés dans le Tableau 6.

Le résumé des caractéristiques de ces différentes études sont présentés ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des études publiées entre 2014-2015

	MR CLEAN (14)	EXTEND-IA Étude interrompue (15)	ESCAPE Étude interrompue (16)	SWIFT PRIME Étude interrompue (17)	REVASCAT Étude interrompue (18)
Type d'étude	Étude randomisée nationale multicentrique	Étude randomisée internationale multicentrique	Étude randomisée internationale multicentrique	Étude randomisée internationale multicentrique	Étude randomisée nationale multicentrique
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité du traitement intra-artériel (IA) associé aux traitements de référence (dont le rt-PA dans les limites de 4 h 30), par rapport au traitement de référence seul, dans les 6 premières heures de l'infarctus cérébral	Évaluer les effets du rt-PA associé à la thrombectomie la Mécanique (TM)) <i>versus</i> rt-PA seul dans l'amélioration de la reperfusion des vaisseaux traités et de la réponse neurologique, chez les patients ayant eu un accident ischémique (AI) dans les 4 h 30, visible à l'imagerie	Évaluer le traitement de référence (dont le rt-PA dans une fenêtre de 4 h 30) au traitement de référence combiné à la thrombectomie dans un délai de 12 h par rapport au début des symptômes.	Évaluer le traitement rt-PA dans une fenêtre de 4 h 30) au rt-PA combiné à la thrombectomie avec stent Solitaire™ dans un délai de 6 h par rapport au début des symptômes	Évaluer le traitement de référence (dont le rt-PA dans une fenêtre de 4 h 30) au traitement de référence combiné à la thrombectomie avec stent Solitaire™ dans un délai de 8 h par rapport au début des symptômes
Nombre de patients inclus	500 patients inclus 233 dans le bras IA 267 dans le bras traitement usuel 445 patients (89 %) traités par rt-PA avant randomisation	70 patients traités (35 dans le groupe TM + rt-PA, 35 dans le groupe rt-PA seule) Tous les patients éligibles au rt-PA	316 patients randomisés avant l'interruption de l'étude : 165 dans le groupe test et 150 dans le groupe contrôle Patients éligibles et ceux contre-indiqués au rt-PA	196 patients randomisés avant l'interruption de l'étude : 98 dans le groupe test et 98 dans le groupe rt-PA Tous les patients étaient éligibles au rt-PA	206 patients randomisés (103 dans le groupe test et 103 dans le groupe contrôle) Tous les patients étaient CI au rt-PA ou en échec de fibrinolyse
Durée de suivi	90 jours	90 jours	90 jours	90 jours	
Sélection des	score NIHSS¹				
	≥ 2	Pas de restriction d'âge ou de sévérité selon le	Non spécifique Pas de restriction d'âge,	Patients âgés entre 18-80 ans	Patients âgés entre 18-85 ans

		MR CLEAN (14)	EXTEND-IA Étude interrompue (15)	ESCAPE Étude interrompue (16)	SWIFT PRIME Étude interrompue (17)	REVASCAT Étude interrompue (18)
patients			score NIHSS, mais avec un score inférieur à 2 sur l'échelle de Rankin modifiée avant accident ischémique	mais un index de Barthel ≥ 90 avant l'AVC	Score entre 8 et 29 lors de la randomisation	Score > 6 lors de la randomisation
	Imagerie	Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle confirmée sur l'imagerie. Patients avec une occlusion distale de la carotide interne, de l'artère cérébrale moyenne (M1 ou M2) ou de l'artère cérébrale antérieure (A1 ou A2), diagnostiquée par angioscanner CT, CTA, MRA ou DAS	Tous les patients avaient soit une occlusion de l'artère carotide interne (ACI) soit une occlusion du premier ou second segment de l'artère cérébrale moyenne (ACM) un infarctus de < 70 ml et un volume de pénombre ischémique (T max > 6 sec) sur le scanner de perfusion de base, avec possibilité de reperfusion des tissus	Modalité d'imagerie spécifique ; l'angioscanner multiphase qui permet une sélection rapide des patients sur une cartographie de collatéralité favorable. Patients ayant une zone infarctique réduite (score ASPECTS compris entre 6 et 10), une occlusion artérielle intracrânienne proximale et une circulation collatérale modérée à bonne	Patients avec une occlusion d'un gros vaisseau (artère cérébrale moyenne M1, occlusion ACI intracrânienne) diagnostiquée par angioscanner CT, CTA	Les patients éligibles devaient avoir une occlusion artérielle proximale antérieure confirmée sur l'imagerie ACI (occlusion ACI distale ou T), segment ACM-M1 ou tandem proximal ACI/ACM-M1 sans occlusion ou sténose cervicale
Traitement ou technique endovasculaire (différents bras de traitements)		Thrombectomie mécanique Thrombolyse intra-artérielle Combinaison des deux techniques	Thrombectomie mécanique Thrombolyse intra-artérielle Combinaison des deux techniques	Thrombectomie mécanique (43,8 % des patients de ce groupe ont aussi reçu initialement tPA IV)	Thrombectomie mécanique	Thrombectomie mécanique
Dispositifs (technique endovasculaire)		Dispositifs autorisés FDA ou marqués CE. Elle a été réalisée à l'aide d'un stent retrieveur pour 190 patients sur 233 (81,5 %) inclus dans le bras IA	Stent Solitaire™	Dispositifs disponibles sur le marché. Elle a été réalisée à l'aide d'un stent retrieveur pour 86,1 % des patients	Stent Solitaire™	Stent Solitaire™ (95,1 % des patients)
Comparateur		Traitements de référence seuls (dont rt-PA)	Traitements de référence (rt-PA)	Traitements de référence initialement rt-PA	Traitements de référence (rt-PA)	Traitements de référence (dont rt-PA)

	MR CLEAN (14)	EXTEND-IA <i>Étude interrompue</i> (15)	ESCAPE <i>Étude interrompue</i> (16)	SWIFT PRIME <i>Étude interrompue</i> (17)	REVASCAT <i>Étude interrompue</i> (18)
Critère principal	Score de Rankin modifié Mrs à 90 jours	Critère primaire composite Reperfusion, définie comme le pourcentage de réduction du volume de la lésion à 24 h visible à l'imagerie Réponse neurologique précoce définie par la réduction de 8 points ou plus du NIHSS ou un score de 0 ou 1 à 3 jours.	Score de Rankin modifié mRS à 90 jours	Score de Rankin modifié mRS à 90 jours (en aveugle)	Score de Rankin modifié mRS à 90 jours

3.2 Rapport d'évaluation technologique EUnetHTA, 2015

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature avec deux méta-analyses, d'une part des huit études et d'autre part des cinq études récentes présentés ci-dessus ; l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie mécanique associée aux traitements standard (thrombolyse intra-artérielle ou intraveineuse) par rapport au traitement standard seul, chez les adultes âgés de 18 ans et plus, présentant un AVC ischémique à la phase aiguë de la région antérieure et/ou postérieure (artère cérébrale proximale c'est-à-dire l'artère basilaire, l'artère carotide interne intracrânienne ou le segment M1 voire M2) (19). Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau 5.

Six autres études complémentaires (quatre études observationnelles prospectives, deux essais randomisés contrôlés) avec des données sur les événements indésirables liés au dispositif ont été identifiées et incluses dans l'analyse. Un total de 641 patients a été évalué dans ces six études. Toutes les six ont été réalisées entre 2010 et 2012 et toutes ont été publiées en 2012 ou 2013. Les dispositifs inclus dans ces études étaient la Solitaire FR et AB, le retriever Merci et le dispositif Trevo. Pour plus d'informations sur ces six études se référer à l'Annexe 2. La qualité méthodologique de ces six études a été évaluée sur la base de l'analyse du risque de biais. Il a été noté que deux des études avaient un petit nombre de participants (Soize *et al.*, (20) n=36 ; Castro-Afonso *et al.*, (21) n=21). Les seules données extraites des six études supplémentaires étaient celles concernant les événements indésirables liés au dispositif.

Seuls les résultats des méta-analyses portant sur les cinq études les plus récentes et portant sur les dispositifs médicaux dits « dernières générations » actuellement utilisés seront abordés dans ce rapport pour les données d'efficacité. La présentation des résultats distingue, pour chaque critère de jugement étudié, les différentes situations de recours : TM + fibrinolyse IV en première intention, TM seule (en cas de CI à la fibrinolyse ou en cas d'échec de la fibrinolyse).

Pour les données de sécurité, les résultats des huit études sont pris en compte.

3.3 Étude THRACE de 2016

Avec le soutien de la Société française de neuroradiologie et de la Société française neurovasculaire, l'étude « Apport des systèmes de thrombectomie intra-artérielle à la phase aiguë d'un accident ischémique cérébral chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse – THRACE », réalisée dans le cadre du programme de Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses (STIC), a débuté en 2009. THRACE est une étude contrôlée, multicentrique, randomisée (29 centres français participants) (22).

L'objectif principal était de déterminer si une approche combinée thrombolyse intraveineuse (IV) et thrombectomie mécanique est supérieure au traitement de référence par thrombolyse IV seule dans les 3 heures suivant le début des symptômes chez des patients présentant une occlusion des artères cérébrales proximales avec un accident neurologique sévère (NIHSS ≥ 10). L'objectif secondaire est de déterminer le rapport coût / efficacité de cette procédure comparé à la technique standard. Les critères d'inclusion étaient : 1°) déficit < 4 h ; 2°) NIHSS compris entre 10 et 25 ; 3°) occlusion de l'artère carotide intracrânienne, de l'artère cérébrale moyenne (M1) ou du tiers supérieur de l'artère basilaire confirmée par scanner ou IRM ; 4°) la thrombectomie mécanique devait débuter avant 5 h et se terminer au plus tard avant 6 h après le début du déficit. Le choix du stent retriever était laissé au neuroradiologue. Le critère de jugement principal est le pourcentage de patients avec une autonomie fonctionnelle complète (score de Rankin modifié de 0- 2) à 3 mois évalué dans chaque centre. Les critères de jugement secondaires comprennent le score NIHSS à 24 heures, à la sortie de l'hôpital ou 7 jours et à 3 mois, l'évaluation de l'activité de la vie quotidienne par l'index de Barthel et la qualité de vie évaluée par l'échelle EQ-5D.

Le critère d'exclusion à l'imagerie est la présence d'un infarctus visible au scanner ou en séquence FLAIR en IRM, avec effet de masse déplaçant la ligne médiane traduisant une erreur dans l'heure de début des symptômes. Les patients devaient être randomisés dans l'heure suivant l'administration de la thrombolyse IV.

Tous les patients ont reçu la thrombolyse IV selon la procédure standard, à savoir, 0,9 mg / kg de t-PA (maximum 90 mg), avec un bolus initial de 10 % de la dose totale, puis perfusion de la dose restante pendant 60 min, indépendamment du groupe d'affectation. Initialement, les patients affectés au groupe TM devaient être évalués sur le plan clinique après l'achèvement de la thrombolyse par voie intraveineuse, mais avant l'angiographie. À partir de 2012, afin de réduire le temps de reperfusion, le comité de pilotage a recommandé une évaluation clinique avant la fin de la thrombolyse.

Si une amélioration cliniquement significative avait lieu, définie comme une diminution du score NIHSS d'au moins quatre points, l'angiographie et thrombectomie étaient annulées, parce que jugée contraire à l'éthique de faire une procédure lorsque le patient était amélioré. Dans le cas contraire, l'angiographie était réalisée et suivie par la thrombectomie si le score de recanalisation (mTICI) était inférieur à 2. L'échelle du score de reperfusion mTICI varie de 0 (aucune perfusion) à 3 (perfusion antérograde complète du territoire en aval).

Les résultats intermédiaires, obtenus sur l'analyse des 395 premiers patients montrant la supériorité de la thrombolyse + thrombectomie mécanique par rapport à la thrombolyse seule (analyse intermédiaire non prévue mais effectuée après la publication des résultats de MR CLEAN), avaient conduit le comité de surveillance et le comité scientifique à arrêter définitivement l'étude.

Entre juin 2010 et février 2015, 425 patients étaient screenés et 414 randomisés : 208 dans le groupe thrombolyse seule (âge médian 68 (54–75), 104 hommes (50 %)) et 204 dans le groupe thrombectomie mécanique + thrombolyse (âge médian 66 (54–74), 116 hommes (57 %)). Quatre patients dans le groupe thrombolyse seule étaient traités par thrombectomie, et 59 patients (29 %) dans le groupe thrombolyse + thrombectomie mécanique n'ont pas été traité par thrombectomie en raison d'une amélioration clinique (diminution du score NIHSS > 4) (n=35), d'une recanalisation partielle ou complète (n=18) ou d'une violation au protocole (n=6).

3.4 Efficacité

Conformément à la méthode d'évaluation du chapitre 2, les résultats d'efficacité et de sécurité de la thrombectomie s'appuient sur le rapport d'évaluation technologique EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) publié en décembre 2015 (19), l'étude THRACE (22) et les résultats d'autres méta-analyses des cinq mêmes essais cliniques randomisés récents, chacune exprimant des résultats différemment.

3.4.1 Facteurs prédictif de l'efficacité du traitement

► Délai de mise en œuvre du traitement

Le délai de mise en œuvre du traitement est un paramètre indispensable à considérer pour juger de l'efficacité du traitement (Cf. Annexe 3).

Délai requis

Dans les cinq études de 2015, les patients inclus devaient être admissibles ou avoir commencé la fibrinolyse IV dans les 4 h 30 après l'apparition des symptômes. Le temps maximal autorisé entre l'apparition des symptômes et le début de l'intervention endovasculaire variait entre 6 heures (MR CLEAN (14), SWIFT PRIME (17)), 8 heures (REVASCAT (18)) et 12 heures (ESCAPE (16)), à travers les essais.

Délai réalisé

Dans cinq essais, des données sur le temps médian entre l'apparition des symptômes et le début de la thrombolyse IV avec tPA pour les deux groupes ont été indiquées. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la thrombolyse dans les groupes témoins dans ces essais variait de 87 à 145 minutes ; il variait de 85 à 127 minutes dans les bras d'intervention. Dans quatre de ces essais (MR CLEAN, EXTEND IA, SWIFT PRIME et ESCAPE), le délai médian de thrombolyse était plus court dans le groupe intervention que dans le groupe témoin; dans REVASCAT (18) le délai médian de thrombolyse était plus long dans le groupe d'intervention. La différence de temps médian entre l'apparition des symptômes et la thrombolyse entre ces bras variait de 2 minutes (MR CLEAN (14)) à 18 minutes (EXTEND IA (15)).

Cinq essais ont fourni des informations sur le temps médian entre l'apparition des symptômes et la randomisation pour les deux groupes de traitement. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la randomisation dans les groupes de contrôle dans ces essais allaient de 145 à 226 minutes ; il variait de 148 à 223 minutes dans les bras d'intervention. La différence dans le temps médian entre l'apparition des symptômes et la randomisation entre ces bras allaient de 2 minutes (SWIFT PRIME (17)) à 8 minutes (MR CLEAN (14)). Les auteurs d'EXTEND IA (15) ont indiqué que le temps médian de thrombolyse à la randomisation dans les bras de contrôle et d'intervention a été de 29 et 36 minutes, respectivement.

Les données des essais indiquent des informations concernant le temps entre l'apparition des symptômes et le début de la procédure pour ceux randomisés dans le groupe d'intervention. Cinq ont fourni des temps médians ; ceux-ci allaient de 210 (EXTEND IA (15)) à 269 minutes (REVASCAT (18)). Les auteurs de l'essai ESCAPE ne relevait pas directement cette information; ils ont toutefois noté que le délai médian de la survenue de l'AVC à l'angiocanner CT était de 134 minutes, tandis que la durée médiane de l'angiocanner CT à la ponction de l'aïne était de 51 minutes.

Dans l'étude THRACE (22), le délai médian entre la randomisation et le début de la thrombolyse IV était de 18 minutes (IQR 6–32) et le délai entre la survenue de l'AVC et la thrombolyse était respectivement de 153 minutes (124–180) dans le groupe thrombolyse seule, et de 150 minutes (120–178) dans le groupe thrombolyse + thrombectomie mécanique (22).

Les données de deux essais indiquent la durée médiane de la procédure : EXTEND IA (43 minutes [IQR 24-53]) (15), REVASCAT (75 minutes [IQR 50-114]) (16).

► Autre facteurs prédictifs

La méta-analyse de Goyal *et al.* (23), conduite avec les cinq essais cliniques récents, avait pour objectif d'évaluer l'indépendance fonctionnelle par le score de Rankin modifié à 90 jours et d'examiner l'hétérogénéité de cet effet du traitement entre les sous-groupes de population prédéfinis : âge, sexe, niveau de référence de gravité de l'AVC (NIHSS score), le site de l'occlusion (artère carotide interne vs le segment M1 de l'artère cérébrale moyenne vs le segment M2 de l'artère cérébrale moyenne), l'altéplase par voie intraveineuse (oui vs non), le Score ASPECTS, et le temps d'apparition de l'AVC à la randomisation.

L'analyse en sous-groupe indique qu'il y a une différence d'effet pour la dépendance (mRS) à 90 jours en faveur du groupe thrombectomie endovasculaire comparativement au groupe le contrôle dans plusieurs strates d'un intérêt particulier, chez les patients âgés de 80 ans ou plus (OR=3,68, 95 % IC [1,95-6,92]), ceux randomisés plus de 300 minutes après l'apparition des symptômes (OR=1,76, [1,05-2,97]), et ceux qui ne peuvent pas recevoir l'altéplase par voie intraveineuse (OR=2,43, [1,30-4,55]) (23).

3.4.2 Critères primaires

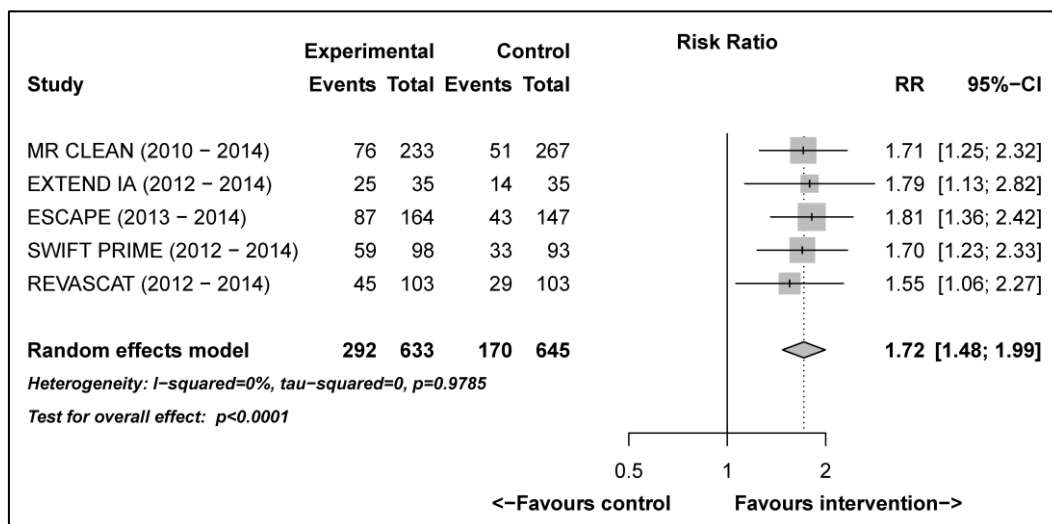
Présentation dans un premier temps des résultats de la méta-analyse, ensuite résultats suivants les modalités de traitement par la technique endovasculaire. Les principaux résultats sont présentés en Annexe 4.

► L'autonomie fonctionnelle (mRS)

Méta-analyse

La méta-analyse EUnetHTA incluant les cinq études récentes, met en évidence une amélioration significative de l'autonomie fonctionnelle à 90 jours (Score de Rankin modifié entre 0 et 2), avec un traitement endovasculaire associé à la thrombolyse IV comparativement au traitement par thrombolyse IV seule : 46,1 % (292/633) des patients dans le bras d'intervention ont atteint un mRS de 0-2 à 90 jours comparativement à 26,4 % (170/645) des patients qui ont été affectés aux groupes contrôle de ces études, avec un RR de 1,72 (IC à 95 % [1,48-1,99], $p < 0,001$) (19).

Figure 1. Résultats des métas-analyses (EUnetHTA, 2015 (19) et Touma, 2016 (24) incluant les cinq RCT



La méta-analyse de Touma *et al.* (24), conduite avec toujours les cinq même essais cliniques pour évaluer les bénéfices et les risques de l'utilisation de stent retrievers en association avec la thrombolyse pour le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë, indique que le nombre de sujets nécessaire à traiter pour le critère de jugement principal (proportion de patients obtenant le score de mRS de 0-2 à 90 jours) était significatif ; $NNT^2=6$; IC à 95 %, [4-8]. Le nombre d'événements évités pour 1000 patients traités est de 188,5 ; IC à 95 %, de [125,4 à 262,0]. Ce résultat indique une amélioration de l'état fonctionnel même avec le traitement d'un petit nombre de patients (24).

² Cet indice, nommé par l'abréviation NNT pour Nombre de sujet Nécessaire de Traiter (ou en anglais « Number Needed to Treat »), correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter un événement. Il est égal à l'inverse de la différence des risques. Le NNT et la différence des risques dépendent de la durée de suivi. Différence des risques et NNT véhiculent la même information et quantifient le nombre d'événements évités par nombre de patients traités. En effet, cette information peut être exprimée :

1. soit en nombre d'événements évités pour 100 (ou 1000) patients traités ;
2. soit en nombre de patients à traiter pour éviter un événement.

Cet indice est issu d'un développement validé en moyenne, et l'interprétation la plus probable est que tous les patients bénéficient un peu du traitement (il y a réduction de leur probabilité de faire un événement) et que cette réduction se traduit en moyenne par une différence de 1 du nombre moyen d'événements attendus sans et avec traitement dans un groupe de NNT patients. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/diff%20risque.htm>.

Les modalités de traitement par la technique endovasculaire

Thrombectomie mécanique + fibrinolyse IV (thrombolyse IV)

L'étude ESCAPE a montré que le nombre de patients indépendants (autonomie mRS ≤ 2 à 90 jours) à 3 mois est supérieur lorsqu'on a recours à la thrombectomie mécanique associée à la fibrinolyse IV (53 % vs 29 % ; $p < 0,001$). Le score de Rankin modifié à 90 jours est en faveur du groupe TM (OR=2,6 (IC à 95 % [1,7-3,8] ; $p \leq 0,001$) (16).

L'étude SWIFT PRIME a démontré également que 60 % des patients traités par thrombectomie sont indépendants à 3 mois, par rapport aux 35 % des patients du groupe thrombolyse IV seul ($P < 0,001$), ce qui correspond à une différence absolue de 25 % (IC à 95 % [11-38] et RR=1,70 IC 95 % [1,23-2,33]. La thrombectomie mécanique, associée à la thrombolyse IV, réduit le handicap à 90 jours sur l'échelle du mRS modifié ($p \leq 0,001$) (17).

Dans l'étude THRACE (22), à 3 mois de suivi, 202 et 200 patients ont été respectivement analysés en intention de traiter dans les groupes fibrinolyse IV et TM.

Les taux d'indépendance fonctionnelle à 3 mois étaient de 53 % dans le groupe TM comparativement à 42 % dans le groupe Thrombolyse IV, d'où une différence absolue de 11% (OR=1,55 ; IC à 95 % [1,05 à 2,30] ; $p = 0,028$). En considérant le score d'indépendance fonctionnelle comme un variable ordinaire (0 à 6), les résultats d'analyse n'ont pas démontré de différence entre les groupes TIV et TM à 3 mois, OR=1,39 ; IC à 95 % [0,99 à 1,97] ; $p = 0,05$.

Trois cent trente-six patients ont été inclus dans l'analyse per-protocole, 195 dans le groupe TIV et 141 dans le groupe TM. Le score de Rankin modifié de 0 à 2 n'était pas différent entre les deux groupes de traitement, 83 patients (42,6 %) dans le groupe TIV et 70 (49,6 %) dans le groupe TM (OR, 1,33 ; 95 % CI, [0,86-2,06]) (22).

Ces résultats indiquent que la TM associée à la fibrinolyse IV diminue le handicap et augmente la proportion de patients indépendants 3 mois après l'AVC.

Traitement de recours (contre-indication fibrinolyse IV ou échec du traitement par fibrinolyse)

Dans l'étude REVASCAT, le nombre de patients autonomes à 3 mois est significativement plus élevé lorsqu'on a recours à la thrombectomie mécanique (43,7 % vs 28,2 % ; OR ajusté=2,1 ; IC à 95 % [1,1-4,0]). La TM réduit la sévérité du handicap sur l'échelle de mRS pour une amélioration d'un point (OR ajusté=1,7 ; IC à 95 % [1,05-2,8]) (18).

Technique endovasculaire (TM ou thrombolyse IA ou combinaison des deux traitements)

Dans l'étude EXTEND IA, la technique endovasculaire associée à la thrombolyse intraveineuse a montré une amélioration significativement de la récupération neurologique précoce (80 % vs 37 %, $p < 0,001$), une réduction du nombre de patients dépendants à 3 mois (71 % vs 40 %, $p < 0,01$). Le nombre de patients à traiter pour obtenir un bon résultat est de 3,2 (25).

Les résultats de l'étude MR CLEAN indiquent que la technique endovasculaire, associée à la thrombolyse IV, augmente significativement le taux de patients indépendants (autonomie mRS ≤ 2) à 90 jours comparativement à la thrombolyse IV seule (32,6 % vs 19,1 %), OR ajusté=2,16 IC à 95 % : [1,39-3,38]. Le score mRS modifié à 90 jours était en faveur du groupe intervention, OR ajusté=1,67 ; IC 95 % [1,21-2,30] (14).

► La mortalité toutes causes à 90 jours

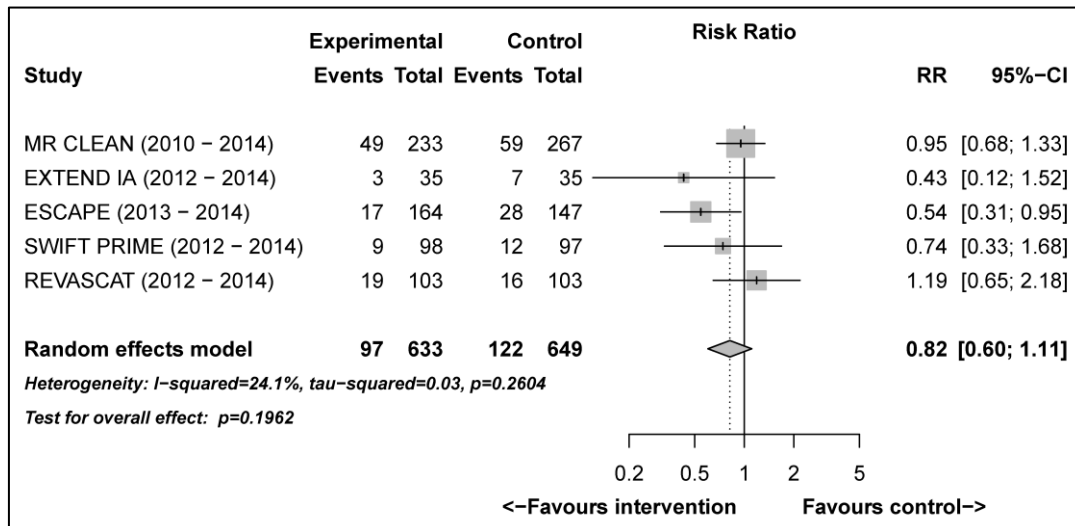
Meta-analyse

Dans ces cinq essais, il y avait 97 décès sur 633 patients dans le groupe intervention (15,3 %) et 122 décès sur 649 patients dans le groupe contrôle (18,8 %). L'intervention n'est pas associée à

une diminution de la mortalité toutes causes par rapport au groupe contrôle à 90 jours, le RR de mortalité =0,81 (IC à 95 % : [0,60-1,11] ; p=0,20) (19).

Dans la méta-analyse de Touma *et al.*, le nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter par le nouveau traitement pour éviter un événement pour la mortalité toutes causes à 90 jours n'était pas significatif ; NNT=25 ; IC à 95 %, [-48 à 14], le nombre d'événements évités pour 1000 patients traités n'était pas significatif ; NEE=34,1 ; IC à 95 %, de [-20,8 à 74,6] (24).

Figure 2. Résultats d'analyse du sous-groupe des cinq RCT pour la mortalité à 90 jours



Les modalités de traitement par la technique endovasculaire

Thrombectomie mécanique + fibrinolyse IV

La TM associée à la fibrinolyse est associée à une réduction du taux de mortalité à 3 mois (10,4 % vs 19 %, p=0,04) dans l'étude ESCAPE (16). En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour l'étude SWIFT PRIME (12 % vs 9 % ; p=0,5) (17).

Les données de l'étude THRACE indiquent que la TM n'est pas associée à une diminution de la mortalité toutes causes comparé à la fibrinolyse à 90 jours, OR=0,81 (IC à 95 % : [0,53-1,24] ; p=0,70). Trois cent trente-six patients ont été inclus dans l'analyse per-protocole, 195 dans le groupe TIV et 141 dans le groupe TM. La mortalité n'a pas différencié entre les groupes (13,2 % versus 10,5 %, p=0,46) (22).

Traitement de recours

Le taux de mortalité n'était pas statistiquement différent lorsqu'on avait recours à la TM, 18,4 % pour le groupe intervention vs 15,5 % pour le groupe contrôle (p=0,6), pour l'étude REVASCAT (18).

Technique endovasculaire (TM ou thrombolyse IA ou combinaison des deux traitements)

Dans les études MR CLEAN et EXTEND IA, il n'y avait aucune différence significative dans les taux de mortalité entre les patients du groupe technique endovasculaire et thrombolyse IV à 90 jours (14, 25).

3.4.3 Autres critères d'efficacité (critères secondaires)

► Indice de Barthel à 90 jours

Les données de trois essais cliniques (MR CLEAN (14), REVASCAT (18), ESCAPE (16)) ont indiquées des résultats sur la proportion de patients dans les groupes de contrôle et d'intervention (total=938 patients) qui ont obtenu un score ≥ 95 à 90 jours ; 52,2 % (240/460) des patients ont obtenu ce score dans les groupes d'intervention *versus* 30,3 % (145/478) dans les groupes de contrôle. Le RR pour atteindre un indice de Barthel ≥ 95 à 90 jours était de 1,70 (IC à 95 % : [1,45-2,01], $p < 0,0001$) en faveur de l'intervention. Ce résultat suggère que l'intervention est associée à de meilleurs résultats dans le cadre des activités de la vie quotidienne, telle que mesurée en utilisant l'indice de Barthel, à 90 jours, avec les données des trois études démontrant individuellement un avantage statistiquement significatif de l'intervention (19).

► Score NIHSS (évaluation du déficit neurologique et la sévérité d'un AVC)

Cinq études ont fourni des données sur les scores de NIHSS post-AVC. Toutefois, ces résultats ayant été rapportés de façon variable, aucune méta-analyse n'a pas été possible.

Les données de deux essais (MR CLEAN (14) et ESCAPE (16)) indiquent le score NIHSS médian à 24 heures dans les groupes de contrôle et d'intervention. Ces données indiquent de meilleurs scores NIHSS médians dans les groupes intervention par rapport aux groupes contrôle. Le groupe d'intervention en ESCAPE a un NIHSS médian de 6 (IQR 3-14), tandis que le groupe témoin a un NIHSS médian de 13 (6-18) (16). Les données de l'essai MR CLEAN indique un NIHSS médian de 13 (6-20) dans le groupe d'intervention, et un NIHSS médian de 16 (12-21) dans le groupe témoin (14).

Les données de deux autres études ont indiqué des différentes mesures de NIHSS à 24-27 heures et un autre rapporté à 3 jours seulement. SWIFT PRIME a rapporté une variation moyenne à 27 heures (groupe d'intervention -8.5 (+/- 7,1) ; -3,9 (+/- 6,2) groupe de contrôle ($p \leq 0,001$) ; par ailleurs, pour tous les 2,6 patients traités, un patient de plus présente un meilleur pronostic neurologique. Pour tous les quatre patients traités, un patient de plus est indépendant à long terme (17), tandis que REVASCAT a rapporté les proportions qui ont obtenu une réduction du score de NIHSS ≥ 8 points ou un score ≤ 2 à 24 heures (groupe d'intervention 59/100 ; groupe témoin 20/100) (18). EXTEND IA a rapporté les proportions qui ont obtenu une réduction de NIHSS ≥ 8 points ou un score de 0 ou 1 à 3 jours (groupe d'intervention 28/35 ; groupe témoin 13/35) (15).

Les données de l'étude THRACE indiquent de meilleurs scores NIHSS médians à 7 jours dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle : score médian (IQR) 8 (2–16) *versus* 4 (1–14) ($p=0,001$). La proportion de patients qui a obtenu un score NIHSS ≥ 95 à 90 jours était plus élevé dans le groupe intervention comparé au groupe contrôle ($p=0,01$) (22).

► Reperfusion à 24 heures et/ou revascularisation à l'angiographie finale (TICI)

Les données de deux études (Extend IA (15), SWIFT PRIME (17)) indiquent des résultats de reperfusion, mais une seule était à 24 heures ; les données d'EXTEND IA indiquent que le pourcentage de réduction médiane du volume de reperfusion de la lésion initiale à 24 heures visible à l'imagerie a été de 100 % (IQR de 100 à 100) dans le groupe d'intervention et 37 % (IQR 0,50-0,96) dans le groupe témoin. L'étude EXTEND IA a également rapporté les proportions de patients des groupes de contrôle et d'intervention qui ont atteint un taux de reperfusion à 24 heures sans hémorragie intracérébrale symptomatique (SICH) $> 90\%$; les proportions étaient de 31/35 (89 %) et 12/35 (34 %) pour les groupes intervention et témoin, respectivement (15).

Les résultats de l'étude SWIFT PRIME rapportent des données de reperfusion, mais à 27 heures plutôt qu'à 24 heures ; 83 % (53/64) et 40 % (21/52) des groupes intervention et contrôle ont atteint une reperfusion à 27 heures $\geq 90\%$, respectivement ($p \leq 0,001$) (17).

Les données de cinq études indiquent la proportion de patients du groupe d'intervention qui a démontré une TIC1 (ESCAPE (16)) ou un score mTICI de 2a-3 ou 2b-3 (MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME et ESCAPE). Les cinq études ont rapporté des proportions de mTICI 2b-3, qui ont varié de 58,7 % (MR CLEAN (14)) à 88 % (SWIFT PRIME (17)).

► Qualité de vie : score EQ-5D

Tous les essais n'ont pas étudié la qualité de vie en tant que critère d'évaluation primaire ou secondaire.

Dans trois essais, les données sur la qualité de vie mesurée à l'aide de l'auto-questionnaire (EQ-5D), une mesure générique, avec des scores plus élevés reflétant une meilleure qualité de vie ont été rapportées. Les études n'ont pas précisé quelle version de la mesure a été utilisée. Les échelles utilisées étaient de 0 à 100 (ESCAPE (16)) ou -0,33-1 (REVASCAT (18), MR CLEAN (14)).

L'étude ESCAPE (16) a rapporté des scores médians à 90 jours dans le groupe intervention (médiane 80, intervalle interquartile (IQR) 60-90) et le groupe témoin (65, IQR 50-80), sur une échelle de 0 à 100.

Les études REVASCAT (18) et MR CLEAN (14) ont également rapporté des scores médians à 90 jours, mais ceux-ci sont présentés avec une échelle différente (-0,33 à 1). REVASCAT a rapporté des scores médians dans les groupes intervention et témoin de 0,65 (IQR 0,21 à 0,79) et 0,32 (IQR 0,13-0,70), respectivement. MR CLEAN a rapporté scores médians dans les groupes intervention et témoin de 0,69 (IQR 0,33 à 0,85) et 0,66 (IQR 0,30 à 0,81), respectivement.

Dans THRACE, il n'y avait aucune différence statistiquement significative pour le questionnaire de qualité de vie entre les deux groupes d'intervention et témoin 0,642 (0,3 – 0,8) et 0,616 (0,3 – 0,8) ($p=0,38$) (22)

L'évaluation de l'efficacité clinique de la thrombectomie mécanique pour la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu est basée sur cinq essais contrôlés randomisés, avec un total de 1 288 patients. Comme indiqué plus haut, alors que l'analyse du risque de biais a été globalement considéré comme faible, la qualité des données mises en commun pour la méta-analyse a été jugée faible ou modérée.

Alors que la thrombectomie mécanique est l'objet de cette analyse, dans les études examinées « l'intervention endovasculaire » comprenait à la fois la thrombectomie mécanique et la thrombolyse intra-artérielle (dans laquelle le tPA est perfusé directement dans l'artère à proximité de l'occlusion), ou la combinaison des deux techniques. Deux des cinq études, en particulier, avaient dans leurs groupes d'intervention endovasculaire soit la TM ou la thrombolyse IA ou la combinaison des deux techniques (MR CLEAN et EXTEND-IA). La proportion de patients traités par thrombectomie mécanique dans ces études était difficile à identifier, comparativement aux trois autres essais (ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT) où la proportion du groupe d'intervention traitée par la thrombectomie mécanique était de 100 %. Tous les essais ont randomisé les patients sur la base qu'ils étaient admissibles à la thrombectomie mécanique, et l'analyse des cinq essais a été effectuée en intention de traiter. Les cinq essais avaient utilisé l'angiographie CTA ou l'imagerie par résonance magnétique pour guider la sélection des patients.

L'ensemble des données de la littérature ont des résultats convergents favorables à l'introduction de la TM dans la prise en charge de l'AVCi, toutefois les données spécifiques à la TM ne sont exposées que dans trois études sur les cinq de la méta-analyse.

Les résultats des études ESCAPE (16) (le score de Rankin modifié à 90 jours est en faveur du groupe intervention (OR=2,6 (IC à 95 % [1,7-3,8] ; $p \leq 0,001$) et SWIFT PRIME (17) (60 % des patients traités par thrombectomie sont indépendants à 3 mois, par rapport aux 35 % des patients du groupe thrombolyse IV seul ($P < 0,001$), RR=1,70 IC 95 % [1,23-2,33]) indiquent que la TM associée à la fibrinolyse IV diminue le handicap et augmente la proportion de patients indépendants 3 mois après l'AVC.

En revanche, les résultats de l'étude REVASCAT portant sur les patients contre-indiqués à la fibrinolyse IV ou échec du traitement par fibrinolyse ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la thrombectomie dans cette indication (18). En effet, cette étude a été arrêtée prématurément, compte tenu des résultats d'efficacité de la technique endovasculaire combinée à la fibrinolyse IV de l'étude MR CLEAN concernant d'autres types patients (14).

Par ailleurs, l'intervention endovasculaire n'est pas associée à une diminution de la mortalité toutes causes par rapport à la fibrinolyse IV à 90 jours ; excepté dans l'étude ESCAPE où la TM associée à la fibrinolyse est associée à une réduction du taux de mortalité à 3 mois par rapport à la fibrinolyse seule (10,4 % vs 19 %, $p = 0,04$) (16).

L'étude THRACE (22) est un essai de stratégie thérapeutique proche de la pratique courante. Comme décrit dans la procédure, l'amélioration clinique avant la réalisation de la TM était évaluée par le score NIHSS et le score de recanalisation TIC1). Par ailleurs, dans cette étude la sélection des patients n'a pas été faite sur la base des critères d'imagerie. Les résultats suggèrent que la stratégie thérapeutique (NIHSS et TIC1 + TM) augmente le taux d'indépendance fonctionnelle à 3 mois de suivi.

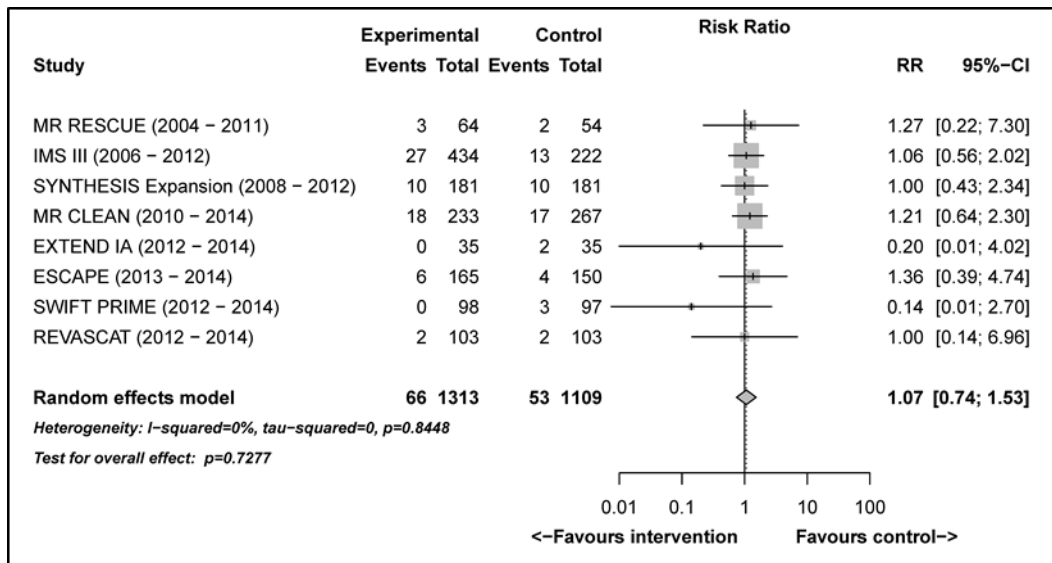
3.5 Sécurité

Les résultats de sécurité de la technique endovasculaire s'appuient sur l'ensemble des données disponibles : la méta-analyse d'EUnetHTA, les huit études cliniques (MR CLEAN (14), EXTEND-IA (15), ESCAPE (16), SWIFT PRIME (17), REVASCAT (18) et IMS III (11), MR RESCUE (12), Synthesis Expansion (13)), l'étude THRACE(22), une méta-analyse des cinq études récentes portant uniquement sur les données de sécurité (26) et six autres études complémentaires (quatre études observationnelles prospectives, deux essais randomisés contrôlés (17, 20, 21, 27-29)).

► Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique (SICH)

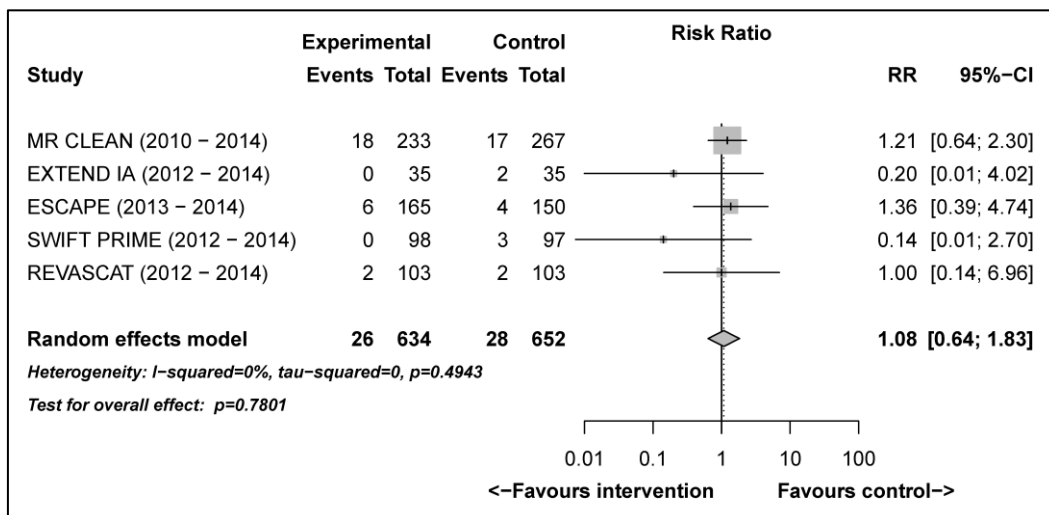
Dans les huit essais, les données sur l'hémorragie cérébrale intracrânienne pour la cohorte de 2 422 patients ont été indiquées. Au total, 5 % (66/1,313) des patients dans le bras d'intervention comparé à 4,8 % (53/1,109) des patients dans le bras de contrôle ont connu une SICH. La technique endovasculaire n'est pas associée à un taux plus élevé de SICH comparativement à la thrombolyse IV RR=1,07 (IC à 95 % : 0,74 à 1,53 ; $p = 0,73$) (19).

Figure 3. Résultats de la méta-analyse des huit essais pour la SICH



Une méta-analyse a été effectuée en utilisant les données des cinq essais publiés en 2015 (MR CLEAN (14), EXTEND IA (15), REVASCAT (18), SWIFT PRIME (17), ESCAPE (16)). Dans ces essais, il y avait 26 événements pour 634 patients dans le groupe intervention (4,10 %) *versus* 28 événements pour 652 patients dans le bras de contrôle (4,29 %). RR=1,08 (IC à 95 % : 0,64 à 1,83 ; $p=0,78$) (19).

Figure 4. Résultats d'analyse du sous-groupe des cinq RCT sur l'hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique



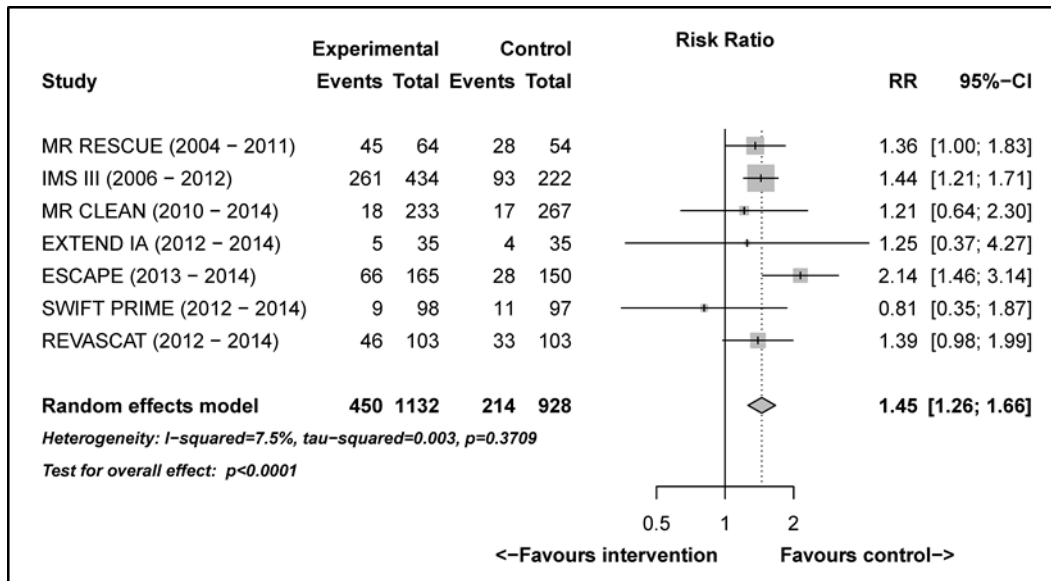
► Toute hémorragie cérébrale

Sept des huit études indiquent des données comparables sur toute hémorragie cérébrale entre 24 et 30 heures (les données de l'étude EXTEND IA ont été exclues de l'analyse, parce que difficile à qualifier).

Un total de 39,8 % (450/1132) des patients du groupe intervention *versus* 23,1 % (214/928) des patients du groupe contrôle a présenté une hémorragie cérébrale. RR=1,45 (IC à 95 % : 1,26 à

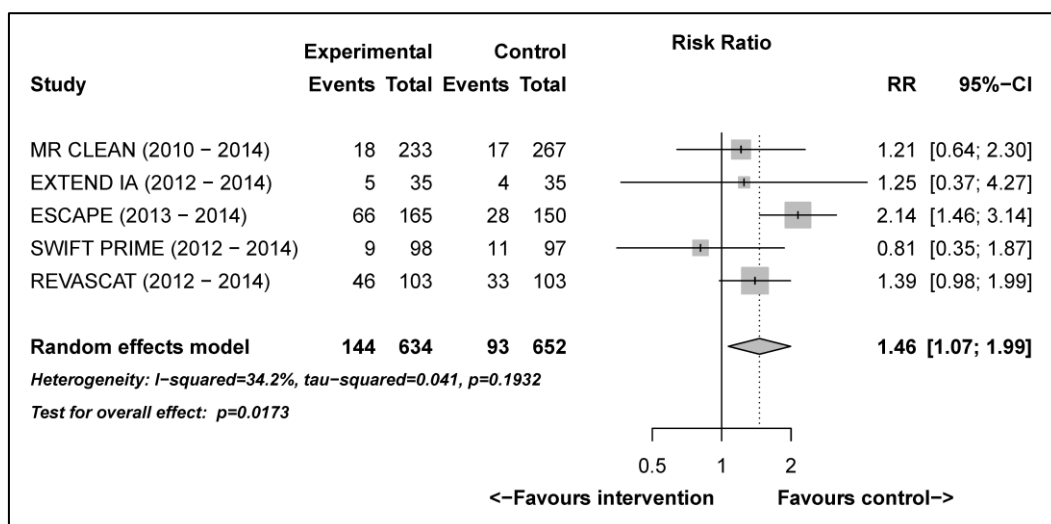
1,66, $p < 0,0001$). Les résultats suggèrent que l'intervention endovasculaire est associée à un taux global plus élevé d'hémorragie cérébrale par rapport au traitement standard (19).

Figure 5. Résultats de méta-analyse de sept études pour toute hémorragie cérébrale



Une analyse en sous-groupe des données des cinq essais publiés en 2015 indique qu'il y avait 144 événements pour 634 patients dans le groupe intervention (22,7 %) versus 93 événements dans 652 patients dans le groupe contrôle (14,3 %), $RR=1,46$ (IC à 95 % : 1,07 à 1,99 ; $p=0,02$). Cette analyse suggère que l'intervention endovasculaire est associée à un taux global plus élevé d'hémorragie cérébrale à 90 jours par rapport au traitement standard (19).

Figure 6. Résultats d'analyse du sous-groupe des cinq RCT pour toute l'hémorragie cérébrale



► Hémorragie méningée

Les études MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT et SWIFT PRIME indiquent des données sur les hémorragies méningées. Dans ces études, cet événement était plus fréquent dans le groupe intervention comparé au groupe contrôle. L'intervention endovasculaire est associée à un taux signifi-

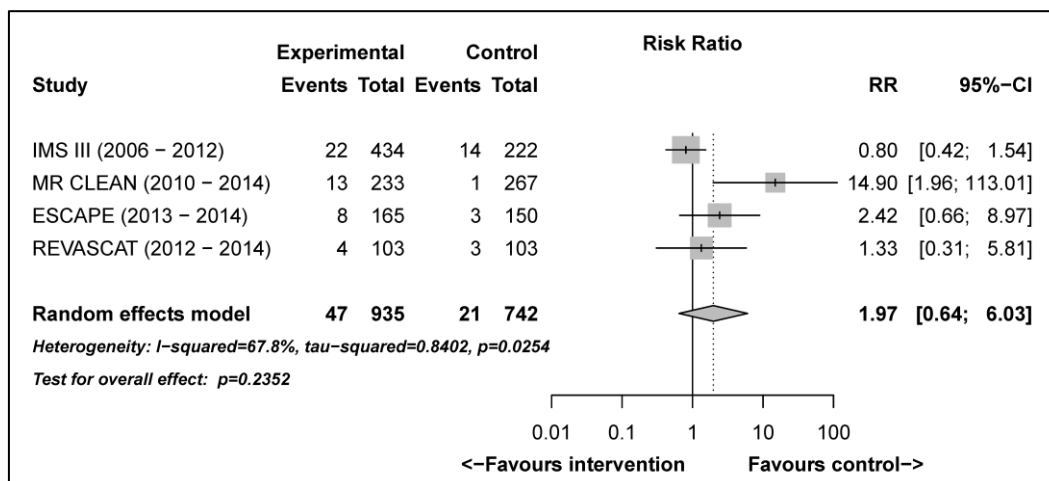
tivement plus élevé d'hémorragie méningée, quel que soit le modèle de régression ; modèle à effet fixe (RR=5,04 ; IC 95 % [1,31-19,40] ; p=0,019), modèle à effet aléatoire (RR=4,78 ; IC 95 % [1,22-18,70] ; p=0,025) (26)

► Nouveau AVC à 90 jours

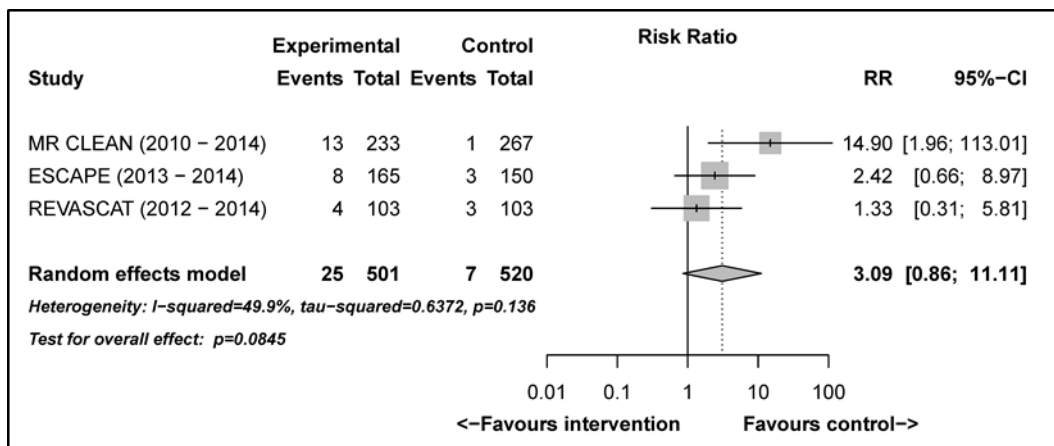
Dans quatre essais (IMS3, MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT), les données sur le nombre de patients qui ont subi un nouvel accident vasculaire cérébral ischémique dans les 90 jours, ont été fournies ; la proportion du groupe d'intervention présentant cet événement indésirable a varié de 3,9 % (REVASCAT) à 5,6 % (MR CLEAN). La proportion de patients ayant développée un nouvel AVC ischémique dans le groupe témoin a varié de 0,4 % (MR CLEAN) à 6,3 % (IMS3 (11)).

La méta-analyse à partir de ces quatre essais ne suggère pas que l'intervention endovasculaire est associée à un taux plus élevé global d'AVC ischémique récurrent dans les 90 jours, comparativement au groupe contrôle (RR=1,97 ; IC à 95 % : [0,64-6,03] ; p=0,24) (19).

Figure 7. Résultats du sous-groupe d'analyse des quatre RCT pour la survenue d'un nouveau AVC à 90 jours



Une hétérogénéité est observée entre les quatre études incluses (I²=67,8 %, p=0,03), cela est en grande partie éliminé par l'exclusion de l'étude IMS3. La méta-analyse des trois essais (MR CLEAN ESCAPE et REVASCAT) indique que l'intervention endovasculaire n'est pas associée à un taux plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique récurrent dans les 90 jours, en comparaison avec le groupe contrôle (RR=3,09 ; IC à 95 % [0,86 à 11,11] ; p=0,08) (Figure 8) (19, 26) ; les résultats d'analyse par le modèle à effet fixe indique que l'intervention endovasculaire est associée à un taux élevé de récurrence d'AVC dans les 90 jours comparativement au groupe contrôle (26).

Figure 8. Résultats de la méta-analyse des trois essais pour la survenue d'un nouveau AVC à 90 jours

Les données de l'essai SYNTHESIS EXPANSION indiquent que 2,2 % (4/181) des patients du groupe d'intervention a connu un nouveau AVC à 7 jours (13).

► Vasospasme

L'étude REVASCAT est la seule à avoir indiqué des données sur le spasme vasculaire : quatorze vasospasmes (dont quatre ont nécessité un traitement) dans le groupe intervention et zéro dans le groupe contrôle (26).

Dans SWIFT PRIME, les données concernant le vasospasme n'étaient pas disponibles pour le groupe contrôle. Les auteurs ont rapporté quatre vasospasmes dans le groupe intervention (26).

► Évènements indésirables liés au dispositif ou à l'intervention

Sept des huit essais indiquent des données sur le dispositif et/ou les événements indésirables liés à l'intervention (sauf SYNTHESIS Expansion). Ceux-ci ont toutefois été rapportés différemment à travers les sept essais, rendant difficiles les comparaisons. Cinq essais n'ont fait aucune distinction entre les événements indésirables liés au dispositif et ceux liés à l'intervention (MR RESCUE, IMS3, EXTEND IA, REVASCAT et ESCAPE).

Dans MR. RESCUE (12), les données indiquent qu'il y avait dix événements parmi les 64 patients du groupe d'intervention. Les événements indésirables comprenaient une fracture de l'appareil, sept perforations des vaisseaux, une dissection des vaisseaux, et une embolisation à un territoire vasculaire non impliqué précédemment.

Dans IMS3 (11), les données rapportent que 16,1 % (70/434) des patients du groupe intervention ont développé un événement indésirable lié au dispositif ou à la procédure (hématome au point de ponction, dissection ou perforation et l'embolisation dans un nouveau territoire).

Dans EXTEND IA (15), les données indiquent que 11,4 % (4/35) des patients ont présenté un événement indésirable qui pourrait être classé comme lié à la procédure ou au dispositif, en particulier, la perforation (n=1), l'hématome (n=1) et l'embolisation dans un nouveau territoire (n=2).

Dans REVASCAT (18), les données indiquent qu'il y avait 30 complications dans leur cohorte d'intervention de 103 patients qui pourraient être classées comme liées au dispositif ou à la procédure, en particulier, la dissection artérielle ou la perforation (n=9), l'embolisation aux territoires non impliqués précédemment (n=5), hématome au point de ponction (n=11), ou pseudo-anévrisme (n=1) et le vasospasme nécessitant un traitement (n=4). Il n'y a pas de précision sur la distribution des événements entre les sujets (il n'est ainsi pas possible de savoir si ces événements sont survenus chez 30 patients différents ou si certains patients ont présenté plus d'une complication).

Les données de l'essai ESCAPE (16) indiquent que 10,9 % (18/165) des patients ont présenté un total de dix-neuf effets indésirables susceptibles d'être liés à la procédure ou au dispositif. Ceux-ci comprenaient quatre événements indésirables graves (hématome au site d'accès n=3 ; perforation de l'artère cérébrale moyenne, n=1) et quinze événements indésirables « non-sérieux » (hématome au point d'accès fémorale, n=11 ; dissection carotidienne, n=1 ; paralysie des nerfs crâniens (syndrome du sinus caverneux), n=1, et hémorragie sous-arachnoïdienne, n=1).

Dans SWIFT PRIME (17), les données indiquent qu'il y avait sept événements indésirables liés au dispositif chez cinq patients (5,1 %, 5/98), qui ont tous été classés comme « non graves », en particulier, un vasospasme cérébral (n=4), une hémorragie intraventriculaire (n=1), une hémorragie sous-arachnoïdienne (n=1) et une extravasation de contraste méningée (n=1). Aucun événement lié à la procédure n'a été signalé.

Dans MR CLEAN (14), les données indiquent que 11,2 % (26/233) des patients du groupe intervention ont développé un événement indésirable lié à la procédure. Il s'agissait d'une embolisation de nouveau territoire chez vingt patients (8,6 %), de dissections des vaisseaux liés à la procédure chez quatre patients (1,7 %) et de perforations des vaisseaux chez deux patients (0,9 %).

Dans l'étude THRACE (22), les complications associées à la TM affectant l'artère traitée ou le site de piqûre, ont été décrites respectivement dans 4,2 % et 2,1 % des 145 cas. A l'angiographie post-traitement, neuf patients (7,4 %) ont présenté une embolisation à un nouveau territoire vasculaire. Par ailleurs, il a été décrit une dissection artérielle chez cinq patients (3 %), une perforation chez un patient, un hématome à l'aine chez trois patients (2%) et un vasospasme chez 33 patients (23 %). Cependant, à 3 mois, il n'y avait aucune différence significative pour les taux d'événements indésirables : 31, 6 % pour le groupe TIV *versus* 27,2 % dans le groupe TM (p=0,33) (22).

Les données, relatives aux événements indésirables liés au dispositif, sont issues des six études complémentaires (quatre études observationnelles prospectives, deux essais randomisés contrôlés) telles qu'indiquées dans la revue systématique d'EUnetHTA. La proportion de patients ayant présenté un événement indésirable lié au dispositif dans ces études variait de 2,8 % (1/36, Soize *et al.* (20)) à 13,5 % (24/178), Nogueira *et al.* (27). Pour plus de détails sur la nature des EI, se référer à l'Annexe 5.

L'évaluation de la sécurité de thrombectomie mécanique dans l'AVC ischémique aigu est fondée sur des données provenant de neuf essais contrôlés randomisés, mais également des résultats de six autres études s'intéressant plus particulièrement à la tolérance des dispositifs médicaux. Il convient également de noter que l'appréciation des données de sécurité est dans certains cas rendue délicate, puisque certains patients du groupe intervention recevaient le traitement par fibrinolyse IV dans une mesure plus ou moins grande, ce qui peut avoir influencé les résultats de sécurité décrits.

Malgré ces limites, les résultats suggèrent que la thrombectomie mécanique n'est pas associée à un risque accru de mortalité toutes causes confondues à 90 jours (comme indiqué dans le chapitre efficacité), d'hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique ou à une récurrence d'AVC à 90 jours, par rapport à un traitement médical standard ; il convient toutefois de noter que sur ce dernier critère (récurrence d'AVC à 90 jours), le recul disponible est faible, puisque fondé sur quatre essais seulement. La méta-analyse de sept des huit essais suggère que l'intervention peut être associée à un taux d'hémorragie cérébrale plus élevé en comparaison avec un traitement médical standard ; cependant, l'importance de l'événement est difficile à quantifier, car il inclut tous les cas rapportés d'hémorragie cérébrale, dont certains auraient été cliniquement insignifiants. De même, la méta-analyse de quatre des cinq études récentes indique que l'intervention est associée à un taux plus élevé d'hémorragie méningée, comparativement au traitement par fibrinolyse IV.

Alors que sept des huit essais contrôlés randomisés avaient indiqué des événements liés à l'intervention et/ou au dispositif, les différences de modalités d'expression des résultats rendent difficiles les comparaisons. Dans cinq des essais, les données n'ont pas différencié les événements indésirables liés au dispositif avec ceux liés à la procédure, et la portée de ces événements à travers les cinq essais variait considérablement : 10,9 % à 29,1 % pour la cohorte d'intervention. Seul un des huit essais contrôlés randomisés a spécifiquement signalé les événements liés au dispositif (SWIFT PRIME, 5,1 % du groupe d'intervention). Les données pertinentes sur les événements indésirables liés au dispositif ont été identifiées dans six études supplémentaires, celles-ci ont rapporté un taux de 2,8 % à 13,5 % des patients touchés.

3.6 Conditions de prescription et d'utilisation préconisées

Au cours de l'année 2015, les résultats obtenus dans cinq études (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME, REVASCAT) sur la thrombectomie mécanique (TM) dans la prise en charge de l'infarctus cérébral à la phase aiguë ont conduit plusieurs sociétés savantes à élaborer des recommandations sur les indications, la sélection des patients et les conditions de réalisation de la thrombectomie. De plus, en 2009, la HAS avait élaboré des recommandations sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux (3).

3.6.1 Recommandations de la Société française de neuroradiologie de 2015

Les préconisations de la SFN de 2015 (30) correspondent à l'adaptation française des recommandations émises lors de la conférence de consensus des ESO, ESMINT, ESNR (Stockholm, 16-18 novembre 2014), à la suite de la publication des résultats des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-prime et de l'arrêt de l'étude THRACE. Il s'agit d'un document élaboré par le groupe de travail de la SFNV sur la thrombectomie mécanique (TM) dans la prise en charge de l'infarctus cérébral (IC) en phase aiguë³.

► Recommandations thérapeutiques

- La thrombectomie mécanique (TM) est recommandée à la phase aiguë dans le traitement de l'AVC jusqu'à 6 heures après le début des symptômes chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères cérébrales (OPAC) (carotide, cérébrale moyenne, tronc basilaire) (grade A, niveau 1a) ;
- La TM est réalisée en complément de la thrombolyse intraveineuse (TIV), lorsqu'elle est indiquée (4 h 30) ou d'emblée en cas de contre-indications à la TIV (grade A, niveau 1a) ;
- La décision de réaliser une TM ne doit pas retarder la réalisation de la TIV. De même, la réalisation de la TIV ne doit pas retarder la TM (grade A, niveau 1a) ;
- La TM doit être réalisée le plus rapidement possible, dès que son indication a été posée (grade A, niveau 1a) ;
- La décision d'entreprendre une thrombectomie mécanique doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins : 1°) un neurologue et/ou un médecin compétent en pathologie neurovasculaire ; 2°) un neuroradiologue interventionnel qualifié (grade C, niveau 5) ;
- La TM doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS en cours et d'une unité neurovasculaire (grade C, niveau 5) ;

³ Les modalités d'élaboration de ces préconisations ne sont pas précisées.

- La TM doit être réalisée par un neuroradiologue interventionnel entraîné et expérimenté, répondant aux conditions d'autorisation définies par l'arrêté du 15 mars 2010 (art. D.6124-149 du code de Santé Publique) (grade B, niveau 2b) ;
- Le choix de la technique d'anesthésie est décidé pour chaque patient, conjointement par l'anesthésiste et le neuroradiologue interventionnel. L'objectif est de réaliser la TM dans les meilleures conditions pour le patient et le neuroradiologue, sans réduire le délai de mise en route de la TM (grade C, niveau 2b) ;
- La TM doit être réalisée avec des stents retrievers approuvés par les autorités de santé (grade A, niveau 1a) ;
- D'autres systèmes de thrombectomie approuvés par les autorités de santé peuvent être utilisés sous la responsabilité du neuroradiologue interventionnel, si une recanalisation artérielle peut être obtenue de façon rapide, complète et sûre (grade C, niveau 2a).

► Sélection des patients

- L'occlusion vasculaire doit être diagnostiquée par une méthode non invasive en première intention, avant d'envisager la phase thérapeutique par thrombectomie mécanique (grade A, niveau 1a) ;
- Si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les 3 heures et ≥ 7 points dans les 6 heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux (grade B, niveau 2a) ;
- Les techniques d'imagerie pour déterminer la zone d'ischémie et de pénombre sont recommandées pour mieux sélectionner les patients et évaluer le bénéfice de la thrombectomie mécanique (grade B, niveau 1b) ;
- Devant une ischémie étendue, l'équipe multidisciplinaire peut contre-indiquer la thrombectomie mécanique (grade B, niveau 2a) ;
- L'âge élevé (> 80 ans) n'est pas à lui seul une contre-indication à la thrombectomie mécanique (grade A, niveau 1a).

3.6.2 Recommandations 2015 de l'American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA)

Il s'agit de la mise à jour des recommandations de 2013 sur la prise en charge précoce des AVC ischémique à la phase aigüe par le traitement endovasculaire. Cette actualisation ciblée est fondée sur les résultats des huit essais cliniques randomisés (ceux analysés dans ce rapport).

La méthode d'élaboration a consisté en la constitution d'un panel d'experts, la revue de la littérature de l'AVC en mettant l'accent sur les données publiées depuis les lignes directrices antérieures, la rédaction des recommandations conformément au niveau d'évidence et la gradation des recommandations selon l'American College of Cardiology / AHA. Toutes les recommandations ont été approuvées à l'unanimité par les membres du groupe d'écriture (31).

► Interventions endovasculaires

- Les patients éligibles pour une administration intraveineuse de r-tPA, devraient recevoir ce traitement, même si les traitements endovasculaires sont envisagés (classe I, niveau de preuve A) (inchangé de la directive 2013) ;
- Les patients doivent recevoir un traitement endovasculaire avec un stent retriever, si elles répondent aux critères suivants (classe I, niveau de preuve A) (nouvelle recommandation) :
 - un score mRS pré-AVC de 0 à 1 ;
 - accident vasculaire cérébral ischémique aigu recevant par voie intraveineuse r-tPA dans les 4,5 heures suivant l'apparition selon les directives de sociétés médicales professionnelles ;
 - occlusion de l'ICA ou proximal MCA (M1) ;
 - âge ≥ 18 ans ;
 - le score NIHSS de ≥ 6 ;
 - ASPECTS de ≥ 6 ;

- le traitement peut être initié dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes ;
- Comme avec la thrombolyse intraveineuse avec r-tPA, la réduction du délai entre l'apparition des symptômes et la reperfusion avec les thérapies endovasculaires est fortement associée à de meilleurs résultats cliniques. Pour assurer un bénéfice, la reperfusion avec un score TICI 2b/3 devrait être réalisé le plus tôt possible et dans les 6 heures après le début de l'AVC (classe I, niveau de preuve B-R) (révisée de la directive 2013) ;
- Lorsque le traitement est initié au-delà de 6 heures après l'apparition des symptômes, l'efficacité de la thérapie endovasculaire est incertaine pour les patients ayant subi un AVC ischémique aigu, qui ont une occlusion responsable de l'ICA ou proximale MCA (M1) (classe IIb ; niveau de preuve C). Des données supplémentaires d'essais randomisés sont nécessaires (nouvelle recommandation) ;
- Chez les patients soigneusement sélectionnés avec une occlusion de la circulation antérieure qui ont des contre-indications au traitement fibrinolytique par voie intraveineuse r-tPA, la thérapie endovasculaire avec stent retrievers terminée dans les 6 heures après le début de l'AVC est raisonnable (classe IIa, niveau de preuve C). L'insuffisance des données disponibles actuelles ne permet pas de déterminer l'efficacité clinique du traitement endovasculaire avec stent retrievers pour les patients dont les contre-indications sont basées sur le temps ou non (par exemple, précédent accident vasculaire cérébral, grave traumatisme crânien, coagulopathie hémorragique ou traitement par des médicaments anticoagulants) (nouvelle recommandation) ;
- Bien que les avantages soient incertains, le traitement endovasculaire avec un stent retrievers peut être raisonnable pour les patients soigneusement sélectionnés avec un AVC ischémique aigu chez qui le traitement peut être initié (ponction aine) dans les 6 heures après l'apparition des symptômes et qui ont une occlusion des segments M2 ou M3 de l'artère cérébrale moyenne, artères cérébrales antérieures, les artères vertébrales, l'artère basilaire ou les artères cérébrales postérieures (classe IIb, niveau de preuve C) (nouvelle recommandation) ;
- La thérapie endovasculaire avec stent retrievers peut être raisonnable pour certains patients < 18 ans d'âge avec un AVC ischémique aigu, qui ont démontré l'occlusion des gros vaisseaux, chez qui le traitement peut être initié dans les 6 heures après l'apparition des symptômes, mais les avantages ne sont pas établis dans ce groupe d'âge (classe IIb, niveau de preuve C) (nouvelle recommandation) ;
- Bien que ses avantages soient incertains, l'utilisation de la thérapie endovasculaire avec stent retrievers peut être raisonnable pour les patients atteints d'un AVC ischémique aigu, chez qui le traitement peut être initié dans les 6 heures après l'apparition des symptômes et qui ont un score mRS > 1 avant l'AVC, score ASPECTS < 6, ou le score NIHSS < 6 et l'occlusion responsable de l'ICA ou MCA (M1) (classe IIb proximal ; niveau de Preuve B-R). Des données supplémentaires d'essais randomisés sont nécessaires (nouvelle recommandation) ;
- L'observation des patients après la fibrinolyse intraveineuse par r-tPA pour évaluer la réponse clinique avant de poursuivre la thérapie endovasculaire, n'est pas nécessaire pour obtenir des résultats bénéfiques et n'est pas recommandée (classe III, niveau de preuve B-R) (nouvelle recommandation) ;
- L'utilisation de stent retrievers est indiquée de préférence au système MERCI (classe I, niveau de preuve A). L'utilisation de dispositifs de thrombectomie mécanique autres que stent retrievers peut être raisonnable dans certaines conditions (classe IIb, niveau B-NR) (nouvelle recommandation) ;
- L'utilisation d'un cathéter de guidage à ballonnet proximale ou d'un cathéter d'accès distale de gros calibre, plutôt qu'un guide cathéter cervical seul en conjonction avec un stent retrievers, peut être bénéfique (classe IIa, niveau de preuve C). Les futures études devraient examiner quels systèmes fournissent les taux de recanalisation les plus élevés avec le risque le plus faible pour l'embolisation non ciblée (nouvelle recommandation) ;
- L'objectif technique de la procédure de thrombectomie devrait être le score de TICI 2b/3, afin de maximiser la probabilité d'un bon résultat clinique fonctionnel (classe I, niveau de preuve A). L'utilisation de compléments techniques de récupération, y compris la fibrinolyse intra-artérielle, peut être raisonnable pour atteindre ces résultats angiographiques, s'ils sont réalisés dans les

6 heures après l'apparition des symptômes (classe IIb, niveau de preuve B-R) (nouvelle recommandation) ;

- L'angioplastie et le stenting de la sténose athéroscléreuse cervicale proximale ou une occlusion complète au moment de thrombectomie peuvent être considérés, mais l'utilité est inconnue (classe IIb, niveau de preuve C). Les études randomisées futures sont nécessaires (nouvelle recommandation) ;
- Le traitement initial avec la fibrinolyse intra-artérielle est bénéfique pour les patients soigneusement sélectionnés avec les principaux accidents vasculaires cérébraux ischémiques de durée < 6 heures, dus à des occlusions de la MCA (classe I, niveau de preuve B-R). Cependant, ces données sont tirées des essais cliniques qui ne reflètent plus la pratique actuelle, y compris l'utilisation de médicaments fibrinolytiques qui ne sont pas disponibles. Une dose cliniquement bénéfique de fibrinolyse intra-artérielle r-tPA n'est pas établie, et r-tPA n'a pas l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis pour une utilisation intra-artérielle. En conséquence, la thérapie endovasculaire avec stent retrievers est recommandée par rapport à la fibrinolyse intra-artérielle comme traitement de première ligne (classe I, niveau de preuve E) (révisée de la directive 2013) ;
- La fibrinolyse intra-artérielle initiée dans les 6 heures après le début de l'AVC chez les patients soigneusement sélectionnés qui ont des contre-indications à l'utilisation de la fibrinolyse intraveineuse r-tPA pourrait être considéré, mais les conséquences sont inconnues (classe IIb, niveau de preuve C) (révisée de la directive 2013) ;
- Il pourrait être raisonnable de favoriser la sédation consciente par l'anesthésie générale pendant le traitement endovasculaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu. Cependant, le choix ultime de la technique anesthésique pendant le traitement endovasculaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu doit être individualisé en fonction des facteurs de risque des patients, la tolérance de la procédure, et d'autres caractéristiques cliniques. Les données d'essais randomisés sont nécessaires (classe IIb, niveau de preuve C) (nouvelle recommandation).

► Imagerie

- L'imagerie cérébrale d'urgence est recommandée avant initiation de tout traitement spécifique pour un AVC aigu (classe I, niveau de preuve A). Dans la plupart des cas, la tomodensitométrie (CT scan) fournira les informations nécessaires pour prendre des décisions concernant la gestion des urgences (inchangé de la directive 2013) ;
- Si la thérapie endovasculaire est envisagée, une étude vasculaire intracrânienne non invasive est fortement recommandée lors de l'évaluation de l'imagerie initiale du patient victime d'AVC aigu, mais ne devrait pas retarder le traitement par fibrinolyse intraveineuse r-tPA si indiqué. Pour les patients indiqués pour la fibrinolyse intraveineuse r-tPA selon les directives de sociétés médicales professionnelles, l'initiation de la fibrinolyse par voie intraveineuse r-tPA avant l'imagerie vasculaire non invasive est recommandée pour les patients qui n'ont pas eu l'imagerie vasculaire non invasive dans le cadre de leur évaluation initiale d'imagerie pour le traitement. L'imagerie vasculaire intracrânienne non invasive devrait alors être obtenue le plus rapidement possible (classe I, niveau de preuve A) (nouvelle recommandation) ;
- Les avantages de l'imagerie supplémentaire au-delà CT et CTA ou IRM et angiographie par résonance magnétique (ARM), tels que CT perfusion ou diffusion et l'imagerie par perfusion pondérée pour la sélection des patients pour le traitement endovasculaire, sont inconnus (classe IIb, niveau de preuve C). En outre, des essais contrôlés randomisés peuvent être utiles pour déterminer si les paradigmes d'imagerie de pointe utilisant CT perfusion, le CTA, l'IRM de perfusion et de l'imagerie de diffusion, y compris les mesures de l'infarctus initial, l'état de la circulation collatérale et la pénombre, sont bénéfiques pour la sélection des patients pour le traitement de reperfusion aiguë dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes et qui ont un score ASPECTS < 6 (nouvelle recommandation).

3.6.3 Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

La méthode d'élaboration de ces recommandations repose sur une revue rapide de la littérature scientifique et l'avis d'experts.

En juillet 2013, le NICE dans ses recommandations relatives à la thrombectomie mécanique « Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke » positionne cette technique en tant qu'alternative à la thrombolyse, lorsque cette dernière est contre-indiquée ou a échoué (32).

En février 2016, le NICE a actualisé ses recommandations, il confirme que les données actuelles sur la sécurité et l'efficacité de la récupération mécanique du caillot pour le traitement de l'AVC ischémique aigu est suffisante pour soutenir l'utilisation de cette procédure, à condition que les dispositions standards soient en place pour la gouvernance clinique, le consentement et l'audit.

La sélection des patients à la thrombectomie mécanique pour le traitement de l'AVC ischémique aigu doit être effectuée par des cliniciens expérimentés pour l'utilisation de la thrombolyse pour accident vasculaire cérébral et dans l'interprétation de l'imagerie pertinente. La procédure ne doit être effectuée que par des spécialistes formés de manière appropriée, avec une expérience régulière dans les interventions endovasculaires intracrâniennes, avec des moyens appropriés et le soutien des neurosciences (33).

Les recommandations établies sur la base de ces études sont convergentes et préconisent l'introduction de la TM en association avec la fibrinolyse IV, dans un délai de 6 heures après le début des symptômes pour des patients dont l'occlusion proximale des artères de la circulation antérieure doit être confirmée par une méthode non invasive en première intention (Angio-scanner ou angiographie par résonance magnétique), avant d'envisager la phase thérapeutique par TM.

3.7 Positions des parties prenantes

Comme le prévoit la méthode d'évaluation (cf. chapitre 2), les parties prenantes (les anesthésistes-réanimateurs, les neurologues et les radiologues) ont été sollicitées. Cette consultation a été conduite de juin à août 2016, au moyen de questionnaires basés sur les points non abordés ou insuffisamment clarifiés dans la littérature. Les réponses, apportées par les parties prenantes lors de la consultation à distance, sont reproduites en intégralité en Annexe 7.

Les chapitres ci-après rapportent les principaux éléments de réponse de chacune des parties prenantes consultées ; cette synthèse a été réalisée par la HAS. Il est à noter qu'une réponse conjointe du Conseil professionnel de la radiologie française (G4), de la Société française de neuroradiologie (SFNR) et de la Société française de radiologie (SFR) a été faite.

3.7.1 Synthèse de la position du Conseil professionnel de la radiologie française (G4), de la Société française de neuroradiologie (SFNR), de la Société française de radiologie (SFR) et de la Société française de neurovasculaire (SFNV)

► Niveau de diffusion de la technique

L'ensemble des parties prenantes a indiqué que 37 centres de neuroradiologie interventionnelle pratiquent la thrombectomie mécanique en France.

Selon les parties prenantes, un projet de registre commun exhaustif de l'activité de fibrinolyse IV et de thrombectomie est en cours de réflexion entre la SFNR et la SFNV. Toutefois, les radiologues

mentionnent l'existence d'un registre multicentrique NTF (NeuroThrombectomie France) (34), qui a été mené parallèlement au STIC THRACE, sous l'égide de la SFNR et de la SFNV, et s'inscrivant dans une démarche d'évaluation des pratiques cliniques, dans le cadre précis des thrombectomies mécaniques réalisées dans les centres français de neuroradiologie interventionnelle travaillant en collaboration avec les unités neurovasculaires (UNV). Par ailleurs, un registre prospectif, tenu par l'ARS Ile-de-France, aurait été réalisé sur une période de 6 mois. À ce jour, aucun résultat n'a été publié.

Les membres de la SFNR déclarent avoir traité par TM entre 2014-2015 4 140 patients, avec une augmentation d'activité évaluée à plus de 138 %. L'activité est estimée entre 3 000 et 7 000 thrombectomies par an en France. Pour la SFNV, cette estimation repose sur le nombre de thrombectomies déjà réalisées (presque 3 000 par an) sur le nombre de patients thrombolysés, dont au moins la moitié devrait pouvoir bénéficier d'une thrombectomie. A ce chiffre, il faut aussi rajouter tous les patients qui ont une contre-indication à la thrombolyse, mais qui peuvent être éligibles à la thrombectomie (CI de la thrombolyse : délais > 4 h 30, INR > 1,7, chirurgie récente...). Par ailleurs, la SFNV indique que la « NRI n'a pas encore été diffusée à l'ensemble des centres ».

► Critères d'éligibilité des patients à la technique

L'analyse des données de la littérature effectuée par la HAS montre des variations en termes d'âges d'éligibilité, de l'échelle de Rankin modifié avant l'accident, de score de NIHSS, de circulation antérieure / postérieure et présence d'occlusion d'un gros tronc artériel (OGTA), de délai requis pour la mise en route du traitement.

D'après la SFNV, il manque des données de niveau A pour préciser plus avant les critères d'éligibilité.

En pratique courante, les critères de sélection des patients pouvant être directement orientés par le SAMU vers une UNV disposant d'un plateau technique de neuroradiologie interventionnelle sont :

- Sur le plan clinique :

Les radiologues considèrent l'autonomie (patients autonomes au préalable ($GIR > 5$, $mRS \leq 2$)), l'AVC grave ($NIHSS > 6$) et l'âge > 18 ans. En revanche, pour les neurologues, les préconisations de la SFNV sur la place du TM dans la prise en charge de l'infarctus cérébral à la phase aiguë de juillet 2015 ne fournissent pas de recommandations de score clinique NIHSS particulier pour effectuer la thrombectomie. La partie prenante rappelle, par ailleurs, l'existence d'un consensus de trois sociétés européennes (ESO, ESMINT, ESNR) sur la thrombectomie de février 2015, qui ne fournit pas non plus de score NIHSS minimal ou maximal. Cependant, la SFNV indique que le Guidelines 2015 de l'AHA/ASA dans ses recommandations propose un score NIHSS ≥ 6 pour effectuer la thrombectomie.

- Sur le plan de l'imagerie cérébrale et vasculaire, l'ensemble des parties prenantes considère :
 - score ASPECT ≥ 6 à l'IRM pour les radiologues et score ASPECT > 7 au scanner ou > 6 en IRM pour les neurologues ;
 - le territoire vasculaire : occlusion du gros tronc artérielle carotide, T carotide, M1, vertébro-basilaire (« pas de preuve » sans précision pour les radiologues) et occlusion proximale de la circulation antérieure (ACI et M1) pour les neurologues ;
 - délais compatibles avec la recanalisation à 6 h (sauf tronc basilaire 12 h, sans plus de précision pour les radiologues) ;
 - par ailleurs, les radiologues indiquent comme autre critère, la mise en évidence d'une pénombre ischémique au-delà de 6 h.

Les radiologues et les neurologues indiquent qu'il n'est pas envisageable de poser l'indication d'une TM pour un AVC sans imagerie cérébrale et vasculaire préalable.

Toutefois, les radiologues signalent une situation exceptionnelle envisageable qui est celle de la survenue d'un thrombus au cours d'un geste de neuroradiologie interventionnelle (traitement endovasculaire d'un anévrisme intracrânien). La visualisation « en direct » de la formation d'un thrombus peut justifier de réaliser, en urgence / au cours de la même intervention, une TM, il s'agit d'un geste de « sauvetage » pour lequel la chronologie est parfaitement maîtrisée. Le patient est sous anesthésie générale et ne peut donc pas être évalué cliniquement à la phase aiguë de constitution du caillot.

Pour les radiologues, il n'y a pas de contre-indication à la TM, si les critères de sélection des patients sont respectés ; les neurologues rappellent que les contre-indications relatives à la TM sont à discuter au cas par cas, en particulier celles concernant la femme enceinte, l'insuffisance rénale sévère, l'œdème de Quincke aux produits de contraste iodés.

► **Efficacité et sécurité de la thrombectomie mécanique**

L'ensemble des parties prenantes a rappelé que la TM est un acte hautement spécialisé de neuroradiologie interventionnelle, qui n'a pas uniquement pour objectif de recanaliser une artère, mais surtout de « sauver » le parenchyme cérébrale en souffrance ischémique. La décision de réaliser la thrombectomie doit être prise conjointement par un neurologue vasculaire travaillant dans une unité neurovasculaire (UNV) et un neuroradiologue interventionnel expérimenté.

Les radiologues prônent une vigilance sur les critères de qualité organisationnels et techniques de chaque centre permettant d'obtenir un taux de recanalisation conforme à la littérature (60 %), un taux d'embolie dans d'autres territoire de moins de 5 %, un taux de transformation hémorragique inférieure à 10 % et enfin un contrôle de qualité permettant d'obtenir un mRS moyen pour la population considérée de 60 %. Une optimisation du temps « Door » to « Groin » (temps entre le passage de la porte de l'hôpital, jusqu'à la ponction artérielle de l'aîne) doit être l'objet d'une évaluation prospective.

Selon les radiologues, les complications observées dans la pratique française sont celles décrites dans la littérature. En revanche, pour la SFNV, les données de la littérature manquent de précision sur les différents types d'événements indésirables liés à la TM, en particulier les ruptures sans plus de détails.

► **Place de la TM dans la prise en charge de l'AVCi à la phase aiguë**

D'après l'ensemble des parties prenantes, la TM fait partie de la prise en charge des infarctus cérébraux de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion de l'ACI de l'ACM proximale considérant le bénéfice considérable des études randomisées (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT) concordantes publiées sur la technique.

Cependant, pour les radiologues, il resterait à valider la TM dans les situations où la fibrinolyse est contre-indiquée ; par ailleurs, ils indiquent des situations cliniques non validées, mais qui seraient réalisées en routine ; il s'agirait de l'AVC du réveil évalué par IRM, lésions tandem, occlusion du tronc basilaire ou distal M2.

Les études randomisées suscitées ont inclus des patients ayant une stratégie combinée de fibrinolyse IV à la TM ; pour autant, d'après la SFNR, le registre NTF illustrerait la « vraie vie » des centres NRI, avec 42,73 % des patients traités par TM principalement pour CI à la fibrinolyse IV (chirurgie récente, délai > 4 h 30, anticoagulation efficace, ...).

Pour ce qui concerne l'existence de protocoles de traitement incluant la TM, en dehors des recommandations, la SFNR mentionne des études cliniques en cours, et la SFNV mentionne des études cliniques en cours sur l'anesthésie (générale vs locale), drip and ship *versus* mothership, la gestion de la pression artérielle après reperfusion.

► Perspectives et développement

Selon les parties prenantes, plusieurs aspects restent à documenter pour la recherche clinique ; il s'agit :

Tableau 7. Aspects restants à documenter pour la recherche clinique

Ensemble des parties prenantes	Radiologues	Neurologues
L'organisation des soins : « drip and ship » <i>versus</i> « mother ship »	Les autres territoires vasculaires occlus (M2, M3, tronc basilaire, P1 ou cérébrale antérieure)	Intérêt de la thrombectomie chez des patients ayant un score clinique NIHSS bas
Anesthésie générale <i>versus</i> anesthésie locale	L'analyse pronostique de la nature du caillot en IRM	Infarctus cérébraux de larges volumes
	AVC hors délai, mais avec une viabilité cérébrale (collatéralité) en IRM	Indication de la TM après 6 h
	La validation de score clinique pré-hospitalier permettant une orientation adéquate des patients	Thrombolyse IV+TM <i>versus</i> TM seule
		Établissement d'un registre conjoint national des thrombectomies (et peut-être des thrombolyses) entre la SFNV et la SFNR
		Gestion péri-opératoire des anti-thrombotiques

► Remarques sur le rapport intermédiaire joint à ce questionnaire

Le CNPR, la SFNR et la SFR ont apporté des remarques sur le rapport provisoire qui ont été prises en compte. Il a été mentionné l'existence de neuf références bibliographiques ne figurant pas dans la version provisoire du rapport. Après analyse des références indiquées, seuls les études d'English *et al.* (35) et de Lavine *et al.* (36) sont des recommandations internationales de sociétés savantes qui concernent la partie organisationnelle de la prise en charge de l'AVC et seront donc pris en compte lors de l'évaluation des aspects professionnels et organisationnels. L'étude d'Emprechtinger *et al.* (26) est une revue systématique avec méta-analyse des données de sécurité de la TM, elle a été reprise dans le chapitre évaluant la sécurité.

Les études de Campbell *et al.* (25, 37) sont des opinions d'experts, l'étude de Rodrigues *et al.* (38) est une revue systématique avec méta-analyse incluant des données non publiées des études THRACE et THERAPY⁴, l'étude de Southerland *et al.* (39) est une revue narrative, l'étude de Lapergue *et al.* (40) est une étude rétrospective, l'étude de Raoult *et al.* (41) est une étude descriptive. Ces études ne correspondent donc pas aux critères de sélection de la littérature retenus pour cette évaluation.

La SFNV a apporté des remarques et suggestions sur le rapport provisoire qui ont été prises globalement en compte.

⁴ Sur la base des données publiées dans les abstracts des congrès ; l'étude de THERAPY n'est pas encore publiée à ce jour ; en revanche, l'étude THRACE a été prise en compte dans l'évaluation après publication.

3.7.2 Position du Conseil national professionnel d'anesthésie réanimation (CNPAR)

► Conditions de réalisation de la technique

La HAS a constaté que les différentes études cliniques analysées indiquent plusieurs modalités anesthésiques pour la réalisation de la TM. Selon le CNPAR, des critères cliniques et paracliniques sont à considérer pour guider le choix du type d'anesthésie. En faveur de l'anesthésie générale (AG), les patients présentant un coma (surtout du tronc basilaire), l'agitation, les douleurs surajoutées empêchant allétement pendant une heure, le dysfonctionnement respiratoire sévère, l'obésité morbide, difficulté prévue d'intubation si conversion. Tous les autres malades, et en particulier les malades avec dysfonctionnement cardiaque sévère ne pouvant pas tolérer une induction, peuvent être pris en charge sous sédation consciente, cependant le CNPAR rappelle que la sécurité du patient n'est pas optimale, d'autant que l'anesthésiste peut être appelé pour d'autres missions pendant l'intervention.

La réalisation de la technique nécessite un plateau complet d'urgence neuroradiologique, avec un anesthésiste disponible et un IADE. Les modalités de surveillance au cours de la procédure sont : la surveillance continue hémodynamique, respiratoire, thermorégulation, diurèse (scope, saturation, sonde urinaire, pression artérielle au mieux par voie sanglante, pression partielle de CO₂ en fin d'expiration (EtCO₂) avec Capno2mask[®] si sédation, sonde thermique, curamètre), l'administration des agents anesthésiques (Base AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) et le support vasoconstricteur per-procédure. Au décours immédiat de la procédure, la décurarisation immédiate et extubation sur table pour évaluation neurologique immédiate. TDM post-procédure, transfert en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) pour quelques heures où le patient bénéficie d'une surveillance clinique et instrumentale constante et adaptée à son état (doppler transcrânien, surveillance neurologique, hémodynamique, glycémique, respiratoire). Le CNPAR indique un taux de 10 à 20 % de conversion en AG suivant les difficultés technique et les complications per-procédure.

Le CNPAR indique que les risques anesthésiques associés à la pratique de TM en cas de sédation consciente sont la majoration du risque de transformation en AG en urgence pour bradypnée, apnée, inhalation, agitation, douleur et la majoration du risque de transformation hémorragique pour mouvement, hypercapnie, hyperhémie si douleur. En cas d'AG, on observe une majoration du risque ischémique par sous-perfusion des perforantes, expliquée par la variation tensionnelle rapide et labile dès l'induction due au terrain cardiovasculaire sous-jacent avec cardiopathie rythmique, coronarienne, valvulaire parfois décompensée et par l'absence de plateau d'autorégulation à la phase aiguë de l'AVC.

Selon le CNPAR, l'introduction de la TM dans la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë a conduit à ajuster les protocoles anesthésiques avec la base AIVOC pour la sédation consciente pour l'administration des agents intraveineux dont le rémifentanyl et/ou le propofol. Dans le cadre d'une AG, la décurarisation sur table et l'AIVOC pour le réveil immédiat en post-procédure, l'objectif étant d'obtenir une pression artérielle précise avant et après la TM.

Par ailleurs, le CNPAR mentionne, pour les deux modalités anesthésiques, la vérification échographique du globe urinaire post-IRM, la pose d'un cathéter 9F par le neuroradiologue permettant le monitoring HD continue per procédure ; cependant, ce protocole n'est pas pratiqué en routine clinique.

► Formation à la technique

Selon le CNPAR, l'anesthésie associée à la TM nécessite une formation à la neuroradiologie interventionnelle (installation, gestion des rayons X), évaluation neurologique pré-procédure, gestion de l'accueil en urgence directement depuis l'IRM, gestion de la sédation consciente chez le cérébrolésé, gestion de la conversion en milieu inadaptée (appareil de scopie au-dessus du visage patient) si échec de sédation consciente, gestion des objectifs tensionnels sous AG et sous sédation consciente, gestion des accidents thromboemboliques et hémorragique intracrânien, gestion du

réveil immédiat post-procédure, gestion post-reperfusion. Par ailleurs, la prise en charge des patients victimes d'AVC s'intègre dans le module de la neuro-anesthésie ou anesthésie du patient cérébro-lésé.

► Remarques sur le rapport intermédiaire joint au questionnaire

Le CNPAR n'a fait aucune remarque sur le rapport, et indique qu'il n'y a pas d'étude permettant de mettre en évidence l'avantage de l'AG *versus* la sédation consciente. Toutefois, il fait remarquer que la TM est un geste évalué comme douloureux, empêchant d'être réalisé sous anesthésie locale, et rappelle encore le taux de conversion important en AG en cas de sédation consciente.

En résumé :

Toutes les parties prenantes indiquent une diffusion progressive de la technique en France, avec une augmentation d'activité estimée à plus de 138 % selon les radiologues.

Selon les parties prenantes impliquées dans la prise en charge de l'infarctus cérébral par la TM à la phase aigüe, il n'est pas envisageable de poser l'indication d'une TM pour un AVC sans imagerie cérébrale et vasculaire préalable. Cependant, les critères d'éligibilité à la technique diffèrent entre les radiologues et les neurologues, notamment sur les aspects cliniques : les patients autonomes au préalable, avec des scores GIR > 5, mRS ≤ 2 et le score NIHSS > 6 pour les radiologues ; alors que pour la SFNV, les préconisations de juillet 2015 et le consensus de trois sociétés européennes (ESO, ESMINT, ESNR) n'ont pas fourni de score clinique NIHSS particulier pour effectuer la thrombectomie.

D'après le CPRF, la SFNR, SFR et la SFNV, depuis les publications des études MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME et REVASCAT, la place de la TM dans la stratégie de prise en charge de l'AVCi de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion de l'ACI de l'ACM proximale à la phase aigüe, est clairement établie.

Les parties prenantes rappellent que la TM est un acte hautement spécialisé de neuroradiologie interventionnelle, qui n'a pas uniquement pour objectif de recanaliser une artère, mais surtout de « sauver » le parenchyme cérébrale en souffrance ischémique. La décision de réaliser la thrombectomie doit être prise conjointement par un neurologue vasculaire travaillant dans une unité neurovasculaire (UNV) et un neuroradiologue interventionnel expérimenté. Le CNPAR précise que la réalisation de la technique nécessite un plateau complet d'urgence neuroradiologique, avec un anesthésiste disponible et un IADE.

Les anesthésistes-réanimateurs indiquent que des critères cliniques et paracliniques sont à considérer pour guider le choix du type d'anesthésie. Les patients présentant un coma, l'agitation, les douleurs surajoutées empêchant l'alitement pendant 1 heure, le dysfonctionnement respiratoire sévère, l'obésité morbide, difficulté prévue d'intubation si conversion, sont pris en charge sous l'anesthésie générale (AG). Tous les autres malades, et en particulier les malades avec dysfonctionnement cardiaque sévère ne pouvant pas tolérer une induction, peuvent être pris en charge sous sédation consciente, cependant le CNPAR rappelle que la sécurité du patient n'est pas optimale. Le CNPAR indique que les risques anesthésiques associés à la pratique de TM en cas de sédation consciente sont la majoration du risque de transformation en AG en urgence pour bradypnée, apnée, inhalation, agitation, douleur et la majoration du risque de transformation hémorragique pour mouvement, hypercapnie, hyperhémie si douleur. En cas d'AG, on observe une majoration du risque ischémique par sous-perfusion des perforantes.

Les radiologues et neurologues SFR mentionnent plusieurs aspects restant à documenter pour la recherche clinique qui permettraient d'améliorer la prise en charge des patients :

- intérêt de la thrombectomie chez des patients ayant score clinique NIHSS bas ;
- infarctus cérébraux de larges volumes ;
- gestion péri-opératoire des anti-thrombotiques ;
- évaluation des autres territoires vasculaires occlus (M2, M3, tronc basilaire, P1 ou cérébrale antérieure) ;
- AVC hors délai, mais avec une viabilité cérébrale (collatéralité) en IRM ;
- anesthésie générale *versus* anesthésie locale ;
- analyse pronostique de la nature du caillot en IRM ;
- par ailleurs, l'organisation des soins : « drip and ship » *versus* « mother ship » et la validation de score clinique pré-hospitalier permettrait, selon les parties prenantes, une orientation adéquate des patients.

Synthèse et conclusion

Neuf essais contrôlés randomisés, portant sur l'introduction de la thrombectomie dans la prise en charge de l'AVC, ont été identifiés. Les trois études les plus anciennes ont concerné plusieurs modalités de traitement, dont la thrombectomie mécanique réalisée avec des DM de première génération, et six autres études ont utilisé des DM dits de nouvelle génération. Les cinq études publiées en 2014-2015 ont fait l'objet de différentes méta-analyses, et l'étude STIC THRACE ont été retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité.

Dans toutes les études, la fibrinolyse devait être réalisée dans les 4,5 heures après l'apparition des symptômes, l'intervention endovasculaire devait ensuite être réalisée entre 6 et 12 heures suivant les essais. À noter que seules quatre études ont concerné strictement la thrombectomie mécanique.

L'indépendance fonctionnelle (mRS ≤ 2), mesurée 90 jours après l'AVC, explorée dans toutes les études, est meilleure dans le bras intégrant la thrombectomie, par rapport au groupe de traitement sans thrombectomie. Il n'y a en revanche aucune différence entre les deux bras de traitement pour la mortalité toutes causes confondues.

Dans les trois essais qui ont présenté les médianes des scores Index Barthel à 90 jours, les résultats sont également convergents et montrent un effet positif significatif sur la morbidité et l'impact fonctionnel.

Les résultats sur le score NIHSS, rapportés dans toutes les études, mais de façon hétérogène, sont difficiles à apprécier, mais apparaissent également cohérents entre eux.

La restauration du débit sanguin cérébral à l'angiographie finale, évaluée en utilisant le score TICI ou mTICI, variait considérablement entre les cinq essais pour lesquels des données ont été présentées, les raisons de cette variabilité sont notamment l'absence d'imagerie appropriée chez certains patients ; il est difficile d'arriver à des conclusions définitives par rapport à ce critère.

Enfin, quatre études ont analysé la qualité de vie, mesurée en utilisant l'EQ-5D ; les résultats de trois études suggèrent que la thrombectomie mécanique a un effet positif sur ce paramètre.

Au total, les données de la littérature analysée suggèrent que la thrombectomie mécanique en association à la fibrinolyse IV, lorsqu'elle est utilisée conjointement avec l'imagerie artérielle non invasive, chez certains patients ayant présenté un AVC ischémique aiguë de la circulation antérieure, et lors de l'utilisation des dispositifs de deuxième génération (retriever stent), a un effet bénéfique sur la morbidité et l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance) et la qualité de vie à 90 jours, mais aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues à 90 jours.

Les résultats des neuf études contrôlées et randomisées et des six études complémentaires n'ont pas mis en évidence de signaux négatifs sur la sécurité de la thrombectomie mécanique à l'égard de la mortalité toutes causes à 90 jours, des symptômes d'hémorragie intracérébrale et de la récurrence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par rapport au traitement standard, chez des patients sélectionnés.

Les différentes recommandations de bonnes pratiques analysées s'appuient principalement sur les études contrôlées randomisées, analysées dans ce rapport, et sont convergentes pour préconiser l'introduction de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aiguë. Par ailleurs, elles préconisent pour la pratique clinique l'utilisation des dispositifs étudiés dans les cinq essais les plus récents, principalement les stents retrievers.

Dans l'ensemble, les parties prenantes indiquent que la thrombectomie mécanique trouve sa place dans la stratégie de prise en charge de l'AVC de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion de l'ACI de l'ACM proximale à la phase aiguë. L'imagerie cérébrale et vasculaire est un préalable pour poser l'indication de TM. La décision de réaliser la thrombectomie doit être prise conjointement par un neurologue vasculaire travaillant dans une unité neurovasculaire (UNV) et un neuro-

radiologue interventionnel expérimenté. Les neurologues soulignent l'imprécision des complications rapportées, notamment pour les ruptures.

Les anesthésistes précisent que la réalisation de la technique nécessite un plateau complet d'urgence neuroradiologique, avec un anesthésiste disponible et un IADE. Le choix de la modalité anesthésique dépend de l'état clinique du patient.

Les parties prenantes indiquent des points qui restent à documenter pour la recherche clinique, notamment les AVCi hors délais, l'intérêt de la TM chez les patients ayant un score NIHSS bas, l'anesthésie générale comparée à l'anesthésie locale.

Considérant l'ensemble des données disponibles et notamment le bénéfice sur la morbidité, l'impact fonctionnel (autonomie et dépendance) et la qualité de vie à 90 jours, la HAS considère que la technique de thrombectomie mécanique présente un intérêt dans la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique aigu, en rapport avec une occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse (IV), soit en technique de recours : après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV. Elle préconise de plus la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par cette technique, pour suivre la diffusion de la technique et disposer de données d'utilisation en pratique courante.

Annexe 1. Échelles d'évaluation

Score TICl d'après Higashida *et al.*, 2003 (42)

PERMISSIBLE VALUE	DESCRIPTION
Grade 0	No perfusion. No antegrade flow beyond the point of occlusion
Grade 1	Penetration with Minimal Perfusion. The contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction for the duration of the angiographic run
Grade 2	Partial Perfusion. The contrast material passes beyond the obstruction and opacifies the arterial bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast into the vessel distal to the obstruction and/or its rate of clearance from the distal bed are perceptibly slower than its entry into and/or clearance from comparable areas not perfused by the previously occluded vessel, eg, the opposite cerebral artery or the arterial bed proximal to the obstruction. Grade 2a=Only partial filling (<2/3) of the entire vascular territory is visualized
Grade 2b	Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized, but the filling is slower than normal
Grade 3	Complete Perfusion. antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as into the obstruction and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as from an uninvolved other bed of the same vessel or the opposite cerebral artery

Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score

Score	Définition
TIMI 0	Absence complète de flux au-delà de l'obstruction
TIMI 1	Passage du produit de contraste au-delà de la sténose sans opacification complète du lit d'aval
TIMI 2	Passage du produit de contraste au-delà de la sténose Opacification complète du lit d'aval Vitesse de lavage ralentie
TIMI 3	Passage du produit de contraste au-delà de la sténose Opacification complète du lit d'aval Vitesse de lavage non ralentie

Index de Barthel d'après Mahoney et Barthel, 1965 (43)

Item	Description	Score	Dates	
1.Alimentation	Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable	10		
	A besoin d'aide, par exemple pour couper	5		
2.Bain	Possible sans aide	5		
3.Continence rectale	Aucun accident : capable de s'administrer un lavement ou un suppositoire si nécessaire	10		
	Accidents occasionnels : a besoin d'aide pour s'administrer un lavement ou un suppositoire	5		
4.Continence urinaire	Aucun accident : capable de prendre soin de l'appareillage si sondé	10		
	Accidents occasionnels : si sondé a besoin d'aide pour l'appareillage	5		
5.Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes	15		
	Peut faire 50 mètres avec aide	10		
	Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher sur 50 m	5		
6.Escaliers	Autonome. Peut se servir de cannes	10		
	A besoin d'aide et de surveillance	5		
7.Habillement	Autonome. Attache ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles	10		
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable	5		
8.Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique	5		
9.Usage des WC	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau	10		
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique	5		
10.Transfert du lit au fauteuil	Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant	15		
	Surveillance ou aide minime	10		
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert	5		

Score :

Échelle de Rankin

1. Aucun symptôme, ou quelques symptômes, mais aucun déficit neurologique ;
2. Déficit neurologique mineur ;
3. Déficit neurologique modéré ;
4. Déficit neurologique modéré, mais nécessitant une assistance ;
5. Déficit neurologique sévère ;
6. Décès.

Annexe 2. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- BDSP Banque de Données en Santé Publique ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis) ;
- *HTA Database* (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

Tableau 8. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Étape 1	"Thrombolytic Therapy"[Majr] OR "Embolectomy"[Majr:NoExp] OR "Thrombectomy"[Majr] OR embolectomy OR thrombectomy OR retrieval clot OR retrieval device OR retrieval stent OR stent retrievers OR penumbra system OR solitaire stent Or mechanical thrombus removal Or mechanical embolus OR removal retrievable stent Or mechanical recanalization OR mechanical thrombolysis [title/abstract] AND "Stroke"[Mesh] OR "Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] OR "Brain Ischemia"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh] OR "Intracranial Embolism and Thrombosis"[Mesh] OR "Intracranial Embolism"[Mesh] OR stroke OR Brain Infarction Or Cerebral Infarction Or Intracranial Embolism OR Cerebrovascular Accident Or Stroke Or Brain hypoxia Or Brain ischemia OR acute ischemic stroke [title/abstract]	01/2010- 03/2016	
ET			
Étape 2	Consensus OR guideline* OR recommend* or guidance [title]		46
Méta-analyses, revues systématiques			
Étape 1		08/2015- 03/2016	
ET			
Étape 3	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Field: Title/Abstract		44
Essais contrôlés randomisés			
Étape 1		08/2015- 03/2016	
ET			

Étape 4	"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type		25
Nombre total de références obtenues			115

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet.

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet : Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale.

Les sites Internet internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

Adelaide Health Technology Assessment

Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia

Agency for Healthcare Research and Quality

Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse

Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network

Alberta Heritage Foundation for Medical Research

American College of Physicians

American Medical Association

Australian Government - Department of Health and Ageing

Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center

Bibliothèque médicale Lemanissier

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Centers for Disease Control and Prevention

California Technology Assessment Forum

Centre fédéral d'expertise des soins de santé

CISMeF

CMAInfobase

Collège des Médecins du Québec

Cochrane Library Database

Centre for Review and Dissemination databases

Department of Health (UK)

ECRI Institute

Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision)

Euroscan

European Stroke Organisation

European Society of Neuroradiology

Fédération Hospitalière de France

GIN (Guidelines International Network)

Haute Autorité de santé

Horizon Scanning

Institute for Clinical Systems Improvement

Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux

Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Iowa Healthcare collaborative
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
National Horizon Scanning Centre
National Health and Medical Research Council
National Health committee
National Institute for Health and Clinical Excellence
National Institutes of Health
National Stroke Foundation
New Zealand Guidelines Group
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA
Ontario Health Technology Advisory Committee
Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Singapore Ministry of Health
Société Française Neuro-vasculaire
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
World Health Organization

Annexe 3. Délai de mise en œuvre du traitement dans les études

Author Yr Published Name	Median Time in minutes from stroke onset to.... (median and IQR, unless otherwise stated)			Duration of Procedure (median and IQR)
	Thrombolysis	Randomisation	Groin Puncture	
Berkhemer <i>et al.</i> , 2015 MR CLEAN (14)	I : 85 (67-110) C : 87 (65-116)	I : 204 (152-251) C : 196 (149-266)	I : 260 (210-313)	-
Campbell <i>et al.</i> , 2015 EXTEND IA (15)	I : 127 (93-162) C : 145 (105-180)	I : 29 (23-46) C : 36 (18-55) (this is the time from initiation of IV t-PA to randomisation)	I : 210 (166-251)	I : 43 (24-53)
Jovin <i>et al.</i> , 2015 REVASCAT (18)	I : 117,5 (90,0–150,0) C : 105,0 (86,0–137,5)	I : 223 (170–312) C : 226 (168–308)	I : 269 (201–340)	I : 75 (50-114)
Saver <i>et al.</i> , 2015 SWIFT PRIME (17)	I : 110,5 (85-156) C : 117 (80-155)	I : 190,5 (141-249) C : 188 (130-268)	I : 224 (165-275)	-
Goyal <i>et al.</i> , 2015 ESCAPE (16)	I : 110 (80-142) C : 125 (89-183)	I : 169 (117-285) C : 172 (119-284)	Time from stroke onset to study CT : I : 134 (77-247) Time from study CT to groin puncture I : 51 (39-68)	-
Bracard <i>et al.</i> , 2016 THRACE (22)	I : 150 (120-178) C : 153 (124-180)	I : 168 (143-195) C : 170 (138-199)	Time from stroke onset to groin puncture : I : 134 (77-247)	

I = Intervention Group, C = Controls, NA = not applicable

Annexe 4. Principaux résultats des études publiées en 2015-2016 et la méta-analyse

		Critère principal mRS modifié (0-2) à 90 jours mRS modifié à 90 jours (critère secondaire pour EXTEND-IA)		Taux de patients indépendants = autonomie mRS ≤ 2 à 90 jours			Mortalité à 90 jours	Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique
Méta-analyse EUnetHTA 2015 (19)	TEV + rt-PA			46,6 %	RR R 1,72	(95 % CI, 1,48-1,99)	15,3 %	4,10 %
	TT usuel dont rt-PA			26,41 %			18,8 %	4,29 %
	p			< 0,001			NS	NS
TEV (TM ou TIA ou TM+TIA)								
MR CLEAN 2015 (14)	TEV + rt-PA	3 (2 à 5)	OR ajusté 1,67 (1,21- 2,30)	32,6 %	OR ajusté 2,16	(95 % CI, 1,39–3,38)	21 %	7,7 %
	TT usuel dont rt-PA	4 (3 à 5)		19,1 %			22,1%	6,4 %
	p						NS	NS
EXTEND-IA 2015 (15)	TEV + rt-PA	1 (0 à 3)		71 %			9 %	0 %
	rt-PA	3 (1 à 5)		40 %			20 %	6 %
	p	P=0,02		P<0,01			NS	NS
		Reperfusion médiane à 24 h visible à l'imagerie (%)						
	TEV + rt-PA	100 (100 à 100)						
	rt-PA	37 (-0,5 à 96)						
	p	P<0,001						
		Amélioration neurologique précoce n (%)						
	TEV + rt-PA	28 (80)						
	rt-PA	13 (37)						
	p	P<0,001						

		Critère principal mRS modifié (0-2) à 90 jours mRS modifié à 90 jours (critère secondaire pour EXTEND-IA)	Taux de patients indépendants = autonomie mRS ≤ 2 à 90 jours			Mortalité à 90 jours	Hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique
TEV=TM							
ESCAPE 2015 (16)	TEV=TM + rt-PA	OR 2,6 (1,7-3,8)	53,00 %			10,4 %	3,6 %
	TT référence dont rt-PA		29,30%			19 %	2,7 %
	p		P<0,001			P=0,04	NS
SWIFT PRIME 2015 (17)	TEV =TM + rt-PA	2 (1-4)	60 %			9 %	0 %
	rt-PA	3 (2-5)	35 %			12 %	3,1 %
	p	P<0,001			NS	NS	
THRACE 2016 (22)	TEV=TM + rt-PA	OR 1,33 (1,05-2,30)	53 %			13,5 %	
	TT référence dont rt-PA		42 %			10,5 %	
	P		0,028			NS	
REVASCAT 2015 (18) (patients CI ou échec de traitement par rt- PA)	TEV=TM +rt-PA	OR 1,7 (1,05-2,8)	43,7 %	OR ajusté 2,1	(95 % CI, 1,1– 4)	18,4 %	1,9 %
	TT référence dont rt-PA		28,2 %			15,5 %	1,9 %
	p					NS	NS

TEV=Technique endovasculaire ; TM=Thrombectomie mécanique ; TIA=Thrombolyse Intra-artérielle ; rt-PA=Thrombolyse Intraveineuse ;CI= contre-indication.

Annexe 5. Caractéristiques des six études (quatre études observationnelles et deux ECR) incluses dans l'analyse de la sécurité

Study	Study type	Years of enrolment	No. patients	Mean age	Median NIHSS	Devices Used	Location of Stroke	Device-Related AEs
Saver <i>et al.</i> , 2012 (17)	RCT (plus roll-in data)	2010-11	144	65,4-67,1 (3 groups)	18	Solitaire FR, Merci Retriever	ICA, M1, M2, Posterior circulation (4/144)	18 (25 events in 18 participants) [§]
Soize <i>et al.</i> , 2012 (20)	Prospective	2010-11	36	64	17,5	Solitaire FR	ICA, MCA, ICA-MCA tandem, Basilar (4/36)	1**
Nogueira <i>et al.</i> , 2012 (27)	RCT	2011	178	67,2	19	Trevo, Merci	ICA, M1, M2, VBA (12/178)	24 [£]
de Castro-Afonso <i>et al.</i> , 2012 (21)	Prospective	2011-12	21	65	18	Solitaire AB	MCA, ICA, tandem carotid, Basilar (2/21)	Not clear
Jansen <i>et al.</i> , 2013 (28)	Prospective	2010-11	60	64,7	18	Trevo	ICA, M1, M2, VBA (5/60)	7 ^{££}
Pereira <i>et al.</i> , 2013 (29)	Prospective	2010-12	202	68,4	17	Solitaire FR	Anterior circulation	15 ^{^^}

Abbreviations : AEs, Adverse Events ; VBA, Vertebrobasilar artery ; M1, M2 = first, second segment of middle cerebral artery, ICA = internal carotid artery.

Notes : All six studies employed mechanical thrombectomy as monotherapy or as adjunctive therapy.

§ There were 5 events in 4 of 31 patients in the roll-in phase ; the nature of these events is not described. The device related adverse events in the 113 patients included in the RCT proper included air embolism (n=2), device separation (n=1), difficulty in device delivery (n=4), distal emboli to new territory (n=4), vessel dissection (n=3), vasospasm (n=20) and vessel perforation (n=4) ; the vessel perforations were associated with 2 symptomatic intra-cerebral haemorrhages (SICHs) and 2 which were asymptomatic.

** This was a vessel dissection.

£ This included 7 device related SICHs. Other device related adverse events not specified.

££ This included 3 device related SICHs, 1 minor vessel perforation, and 3 asymptomatic haemorrhages.

^^This includes device OR procedure related serious adverse events, details not specified.

Annexe 6. Analyse critique des rapports d'évaluations technologiques, recommandations de bonne pratique et des meta-analyses identifiés

Tableau 8. Grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation des technologies INAHTA HTA

Élément	oui	partiellement	non
Préliminaires			
1 Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			
2. Identification des auteurs ?			
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?			
4 Indication d'une validation externe du rapport ?			
5. Bref résumé en langage non technique ?			
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation?			
7. Indication du champ de l'évaluation ?			
8. Description de la technologie de santé évaluée ?			
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?			
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?			
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?			
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?			
13. Interprétation des résultats de l'évaluation?			
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?			
15. Énoncé des conséquences médico-légales?			
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?			
17. Suggestions d'actions complémentaires ?			

Tableau 9. Grille AMSTAR

	Questions	Réponses
1	<p>A-t-on fourni un plan « a priori » ?</p> <p>La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
2	<p>Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?</p> <p>Il devrait exister au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergences</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
3	<p>A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?</p> <p>La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (exemple : Central, EMBASE et MEDLINE). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
4	<p>La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?</p> <p>Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
5	<p>Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.</p> <p>Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
6	<p>Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?</p> <p>Présentées sous une forme condensée comme un tableau, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (exemple : âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, état de la maladie, durée, sévérité ou autres maladies)</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
7	<p>La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?</p> <p>Les méthodes d'évaluation <i>a priori</i> devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
8	<p>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?</p> <p>Les résultats au chapitre de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et les</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p>

	Questions	Réponses
	conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations	Sans objet
9	<p>Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?</p> <p>Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait d'abord vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (par exemple, le test I² qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études (est-il approprié de les regrouper ?)</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
10	<p>A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?</p> <p>L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (par exemple, graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (par exemple : le test de régression d' Egger)</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
11	<p>A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?</p> <p>Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de collaboration nationale des méthodes et outils), dernière mise à jour le 27 mars 2012.

<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>

Tableau 10. Grille AGREE II

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables
		score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
		score (%)
Évaluation générale		Qualité générale de la recommandation
		Recommandation de l'utilisation

Annexe 7. Questionnaire et réponses des parties prenantes

Juin 2016

Préambule

Il est rappelé que dans le cadre de ses missions la HAS évalue d'un point de vue médical les produits, actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur remboursement. La méthode adoptée par la HAS pour l'évaluation de l'utilité médicale repose sur des critères de jugement cliniques conformément aux standards internationaux de l'évaluation des technologies de santé.

Le présent travail porte sur l'évaluation de l'efficacité et la sécurité de la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire.

La méthode d'évaluation utilisée par la HAS dans ce travail est fondée sur :

1. une analyse critique de la littérature ;
2. le recueil de l'opinion de représentants des parties prenantes⁵.

Nous vous remercions par avance pour le temps consacré à relire le rapport provisoire ci-joint, pour les réponses que vous apporterez au questionnaire ci-après et pour tous les commentaires qui vous jugeriez utiles et pertinents pour enrichir ce travail.

Nous nous permettons, par ailleurs, d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources et le cas échéant, les joindre à votre envoi.

Réponse conjointe du Conseil professionnel de la radiologie française (G4), de la Société française de neuroradiologie (SFNR) et de la Société française de radiologie (SFR)

DONNÉES PRATIQUES DE DIFFUSION DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE (TM)

Q1 Avez-vous connaissance du nombre de centres de neuroradiologie interventionnelle (NRI) pratiquant en France cette technique ?

Réponse :
37.

Q2 Un registre des premiers cas traités par TM en France a-t-il été mis en place?

Si oui, pouvez-vous préciser si ce registre est exhaustif et quels sont les paramètres colligés ?

Réponse :

Non, pas des premiers cas, car ceux-ci ont été réalisés il y a plus de quinze ans... Un registre multicentrique NTF (NeuroThrombectomie France) a été mené, parallèlement au STIC THRACE, pendant 1 an entre mai 2013 et décembre 2014.

Le protocole NTF (PI : Pr Desal & Dr C Arquizan), sous l'égide de la SFNR et de la SFNV, s'est inscrit dans la démarche d'évaluation de nos pratiques cliniques, dans le cadre précis

⁵ Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

des thrombectomies mécaniques réalisées dans les centres Français de neuroradiologie interventionnelle travaillant en collaboration avec les unités neurovasculaires (UNV). Cette étude de suivi de cohorte multicentrique, prospective, a eu pour objectif de recenser, au sein d'une base de données commune, les patients ayant bénéficié d'une thrombectomie mécanique à la phase aiguë d'un infarctus cérébral par occlusion proximale des artères pré et/ou intra cérébrales, afin d'évaluer leur état clinique à 3 mois.

232 patients ont été inclus dans 18 centres. Les données renseignées disponibles font apparaître une forte prévalence des AVC traités par TM dans la circulation antérieure (M1/M1-M2 > 120 ; Tandem > 20 ; T carotide > 23 ; Vertébro-basilaire > 15). Les patients ont été traités par TM seule dans 42,73 % des cas, par TM après échec de fibrinolyse dans 18,64 % ou de façon combinée TM et fibrinolyse IV dans 38,64 %. A 3 mois, 57 % des patients ont un score mRs inférieur ou égal à 2, avec une mortalité de 7,5 %. Une revascularisation adéquate (TICI2b-3) a été obtenue dans 74,89 %. En univarié les facteurs de mauvais pronostic étaient l'échec de revascularisation (TICI 0-2a) et le NHISS à l'admission supérieur à 20. Le délai moyen entre la survenue de l'AVC et la fin de TM était inférieur à 6 h dans 73,1 % avec recours à l'anesthésie générale dans 65,76 %.

Un registre prospectif tenu par l'ARS Ile de France a été réalisé sur une période de 6 mois (en attente de résultats).

Un projet de registre commun exhaustif de l'activité de fibrinolyse IV et de thrombectomie est en cours de réflexion entre la SFNR et la SFNV.

Combien de patients ont été traités à ce jour ?

Q3

Réponse :

Pour la période 2014 -2015, on évalue le nombre de TM à 4140, avec + 138 % d'augmentation entre 2014 et 2015 (déclaratif par les membres de la SFNR).

Q4

Quel serait le nombre de patients concernés par le traitement par TM (population cible) ?

Réponse :

Malgré la difficulté de l'exercice de prévision, la fourchette entre 5000 et 7000 TM/an est envisageable.

CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS

L'analyse des données de la littérature montre des variations en termes d'âges d'éligibilité, de Score de l'échelle de Rankin modifié avant l'accident, de score de NIHSS, de circulation antérieur / postérieur et présence d'occlusion d'un gros tronc artériel (OGTA), de délai requis pour la mise en route du traitement.

Aussi, pouvez-vous préciser en pratique courante :

Quels sont les critères d'éligibilité des patients à la TM sur le plan :

Q5

- a) clinique
- b) d'imagerie
- c) autres (merci de préciser...)

Réponse :

a) patients autonome au préalable (GIR >5, mRs ≤2)

AVC grave NHISS > 6

> 18 ans (pour les < 18 ans cf. protocole Kid Clot – registre national – centre de

référence des AVC de l'enfant).

b) ASPECT ≥ 6 en IRM

et Occlusion gros tronc Artérielle carotide, T carotide, M1, vertébro-basilaire (pas de preuve)

dans des Délais compatibles avec recanalisation à H+6 (sauf tronc basilaire 12 h)

c) mise en évidence d'une pénombre ischémique au-delà de 6 h ?

Q6

En dehors de l'imagerie, quels sont les examens complémentaires nécessaires pour poser l'indication de la TM ?

Réponse :

Aucun.

Les Recommandations françaises de neuroradiologie indiquent que « si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les 3 heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux ». Dans les essais cliniques les plus récents les patients ont tous bénéficié d'une imagerie préalable.

Votre organisme considère-t-il que l'indication peut être posée sans imagerie préalable ? En pratique clinique courante cette impossibilité d'accès à une imagerie a-t-elle déjà été constatée en France ? Est-il possible d'estimer le nombre de patients ayant bénéficié d'une thrombectomie sans imagerie préalable ?

Réponse :

Il n'est pas envisageable de poser l'indication d'une TM pour un AVC sans imagerie cérébrale et vasculaire préalable.

La Seule situation exceptionnelle envisageable est la survenue d'un thrombus au cours d'un geste de neuroradiologie interventionnelle (traitement endovasculaire d'un anévrisme intra crânien). La visualisation « en direct » de la formation d'un thrombus peut justifier de réaliser, en urgence / au cours de la même intervention, une TM, il s'agit d'un geste de « sauvetage » pour lequel la chronologie est parfaitement maîtrisée. Le patient est sous anesthésie générale et ne peut donc pas être évalué cliniquement à la phase aigüe de constitution du caillot.

Q7

Les critères sus cités sont destinés à sélectionner les patients pouvant être directement orientés par le SAMU vers une UNV disposant d'un plateau technique de neuroradiologie interventionnelle. La référence, en terme de sélectivité est un NIHSS >7 (PPV 84,2 %, sen. 81 %, spec 76,6 %, NPV 72,4 %, ACC 79,3 %).

De multiples échelles plus simples ont été évaluées (Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale, RACE, FAST, FAST-ED...). Toutefois, aucun score n'est à ce jour validé (Heldner MR et Coll J Neurol 2016).

L'échelle FAST-ED semble permettre une sélection satisfaisante pré-hospitalière des patients (un score FAST-ED ≥ 4 présente une sensibilité de 61 % et une spécificité de 89 %, Stroke 2016 ;47 by Lima FO et coll.) RACE (Stroke 2015 ;45 : 87-91).

L'application à une cohorte de plus de mille patients, de ces différents scores prédictifs, a montré une perte de chance potentielle chez près de 20 % des patients porteurs d'une occlusion artérielle proximale (Turc et al. Stroke. 2016;47). Ceci renforce la recommandation de réalisation d'une imagerie cérébrale et vasculaire systématique.

Q8

Quelles sont les contre-indications et précautions d'emploi de la TM ?

Réponse :

Pas de contre-indication si les critères de sélection des patients sont respectés.

Il est important de rappeler que la TM est un acte hautement spécialisé de neuroradiologie interventionnelle qui n'a pas uniquement pour objectif de recanaliser une artère mais surtout de « sauver » du parenchyme cérébrale en souffrance ischémique.

Il faut rester vigilants sur les critères de qualités organisationnelles et techniques de chaque centre permettant d'obtenir un taux de recanalisation conforme à la littérature (60 %), un taux d'embolie dans d'autres territoire de moins de 5 %, un taux de transformation hémorragique inférieure à 10 % et enfin un contrôle de qualité permettant d'obtenir un mRs moyen pour la population considérée de 60 %.

Une optimisation du temps « Door » to « Groin » doit être l'objet d'une évaluation prospective.

Q9

Avez-vous connaissance d'événements indésirables observés en pratique autres que ceux décrits dans la littérature ?

Réponse :

Non.

PRISE EN CHARGE DE L'AVC ISCHÉMIQUE À LA PHASE AIGÛE

Selon votre organisme, la place de la TM dans la stratégie de prise en charge de l'AVC ischémique est-elle clairement établie actuellement ?

Q10

Réponse :

Oui, grâce aux 5 publications 2015 du NEJM dans les occlusions proximales M1.

Il reste à valider la TM dans les situations où la fibrinolyse IV est contre indiquée (50 % de l'activité du registre NTF), mais il ne serait pas éthique de ne rien proposer à ces patients.

Situations cliniques non validées mais réalisées en routine (AVC du réveil évalué par IRM, lésions tandem, occlusion du tronc basilaire ou distal M2).

La TM doit-elle être actuellement systématiquement associée à la TIV (lorsque cela est possible), comme l'indiquent les recommandations, ou réalisée en cas d'échec de la TIV ? En effet, les recommandations indiquent également la nécessité de poursuivre les études sur la question de « thrombectomie sans ou avec fibrinolyse »

Q11

Réponse :

Les études randomisées ont inclus des patients ayant une stratégie combinée de fibrinolyse IV associée à une TM.

Or, le registre NTF a parfaitement illustré la « vraie vie » des centres de neuroradiologie interventionnelle et montré que 42,73 % des patients ont eu une TM isolée pour de multiples raisons mais surtout pour une contre-indication à la Fibrinolyse IV (chirurgie récente, délai > 4,5 h, anticoagulation efficace...).

Votre organisme a-t-il connaissance de protocoles de traitement incluant la TM, établis en complément des recommandations (critères d'éligibilité, préparation du patient, modalités de prise en charge et de surveillance post-traitement) ?

Réponse :

ASTER « Intérêt de l'aspiration distale première dans la recanalisation par TM dans l'infarctus cérébral ». Essai prospectif, randomisé, multicentrique, contrôlé (objectif 380 patients sur 24 mois)

GASS « General Anesthesia versus Sedation during intra-arterial treatment for Stroke ». PHRCi

Q12

ARISE II (Analysis of revascularization in ischemic stroke with EmboTrapII) RC industrielle NeurAvi

THRACE

PISTE

EASI

ASPHALT

RE-ACT (Codman)

_voir niveau européen et mondial

PERSPECTIVES

Quels seraient les aspects restant à documenter dans le cadre d'une recherche clinique ?

Réponse :

Autres territoire vasculaire occlus : M2, M3, tronc basilaire, P1 ou cérébrale antérieure

AVC Hors délai mais avec une viabilité cérébrale (collatéralité) en IRM

Q13

AG versus AL

Analyse pronostique de la nature du caillot en IRM

Organisation des soins : « drip and ship » versus « mother ship », validation de score Clinique pré-hospitalier permettant une orientation adéquate

évaluation médico-économique randomisée d'une unité neurovasculaire mobile : Initiation préhospitalière du traitement de recanalisation artérielle de l'infarctus cérébral aigu

AUTRES QUESTIONS

Y a-t-il des points non abordés dans le rapport intermédiaire et remarques complémentaires ? si oui, lesquels ?

Q14

Réponse :

Il manque les résultats intermédiaires de THRACE.

Existe-t-il des études publiées récemment qui ne sont pas citées dans ce rapport provisoire et qui satisfont les critères de sélection mentionnés dans le rapport ?

Réponse :

- Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. Emprechtinger R, Piso B, Ringleb PA. J Neurol. 2016 Jun 20

- A Direct Aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus Stent Retrievers for Acute Stroke Therapy: An Observational Comparative Study. Lapergue B, Blanc R, Guedin P, Decroix JP, Labreuche J, Preda C, Bartolini B, Coskun O, Redjem H, Mazighi M, Bourdain F, Rodesch G, Piotin M. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Jun 2

- Mechanical thrombectomy with the ERIC retrieval device: initial experience. Raoult H, Redjem H, Bourcier R, Gaultier-Lintia A, Daumas-Duport B, Ferré JC, Eugène F, Fahed R, Bartolini B, Piotin M, Desal H, Gauvrit JY, Blanc R. J Neurointerv Surg. 2016 May 17

- Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. BMJ. 2016 Apr 18;353

- Mechanical Thrombectomy-Ready Comprehensive Stroke Center Requirements and Endovascular Stroke Systems of Care: Recommendations from the Endovascular Stroke Standards Committee of the Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN). English JD, Yavagal DR, Gupta R, Janardhan V, Zaidat OO, Xavier AR, Nogueira RG, Kirmani JF, Jovin TG. Interv Neurol. 2016 Mar;4(3-4):138-50

Q15 - Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener HC, Hernández-Pérez M, Pereira VM, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saver JL, Goyal M. Stroke. 2016 Mar;47(3):798-806

- Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majorie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31

- Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. Campbell BC, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, Goyal M, Mitchell PJ, Saver JL, Diener HC, Davis SM. Lancet Neurol. 2015 Aug;14(8):846-54

- Endovascular therapy for ischemic stroke. Campbell BC, Mitchell PJ; EXTEND-IA Investigators. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2365-6

- Suspected Large Vessel Occlusion: Should Emergency Medical Services Transport to the Nearest Primary Stroke Center or Bypass to a Comprehensive Stroke Center With Endovascular Capabilities?

Southerland AM, Johnston KC, Molina CA, Selim MH, Kamal N, Goyal M. Stroke. 2016 Jul;47(7):1965-7

- Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document.

Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, Bambakidis N, Khalessi AA, Woo H, Riina H, Siddiqui A, Hirsch JA, Chong W, Rice H, Wenderoth J, Mitchell P, Coulthard A, Signh TJ, Phatorous C, Khangure M, Klurfan P, Ter Brugge K, Iancu D, Gunnarsson T, Jansen O, Muto M, Szikora I, Pierot L, Brouwer P, Gralla J, Renowden S, Andersson T, Fiehler J, Turjman F, White P, Januel AC, Spelle L, Kulcsar Z, Chapot R, Biondi A, Dima S, Taschner C, Szajner M, Krajina A, Sakai N, Matsumaru Y, Yoshimura S, Ezura M, Fujinaka T, Iihara K, Ishii A, Higashi T, Hirohata M, Hyodo A, Ito Y, Kawanishi M, Kiyosue H, Kobayashi E, Kobayashi S, Kuwayama N, Matsumoto Y, Miyachi S, Murayama Y, Nagata I, Nakahara I, Nemoto S, Niimi Y, Oishi H, Satomi J, Satow T, Sugiu K, Tanaka M, Terada T, Yamagami H, Diaz O, Lylyk P, Jayaraman MV, Patsalides A, Gandhi CD, Lee SK, Abruzzo T, Albani B, Ansari SA, Arthur AS, Baxter BW, Bulsara KR, Chen M, Almandoz JE, Fraser JF, Heck DV, Hets SW, Hussain MS, Klucznik RP, Leslie-Mawzi TM, Mack WJ, McTaggart RA, Meyers PM, Mocco J, Prestigiacomo CJ, Pride GL, Rasmussen PA, Starke RM, Sunenshine PJ, Tarr RW, Frei DF, Ribo M, Nogueira RG, Zaidat OO, Jovin T, Linfante I, Yavagal D, Liebeskind D, Novakovic R, Pongpech S, Rodesch G, Soderman M, Taylor A, Krings T, Orbach D, Picard L, Suh DC, Zhang HQ.

Neuroradiology. 2016 Jun;58(6):537-41 / AJNR 2016 Apr ;37(4).

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

P12 Chap 1.4.2 Imagerie cérébrale et vasculaire

Accès prioritaire à l'imagerie cérébrale et de la vascularisation cérébrale

P13 je ne mettrais pas franchissement « aveugle »

P13, faut-il citer nominativement les stents retrieveurs ? il ne faut en omettre aucun (Embotrap, Eric, CAPTURE,...) ou n'en citer aucun.

P14 « soit par aspiration via le microcathéter ». NON, l'aspiration est réalisée soit par un KT à ballon au cou soit via un KT intermédiaire à large lumière qui vient directement au contact du caillot (Pemunbra ACE, Sofia...)

Q16

P14 1.5.3 la TM n'est pas une alternative mais le traitement de choix des AVC par occlusion des artères proximales (en passe de devenir le traitement de référence).

Nouveau paradigme :

- 1. La TM permet une extraction mécanique du thrombus en synergie avec la fibrinolyse IV ou en cas de contre-indication à la fibrinolyse IV. Il ne faut pas attendre l'échec d'une fibrinolyse IV pour porter l'indication d'une TM ;*
- 2. Cf. « La TM est réalisée en complément de la thrombolyse intraveineuse (TIV) lorsqu'elle est indiquée (4 h 30) ou d'emblée en cas de contre-indications à la TIV. (Grade A, Niveau 1a) ».*

P23 dispositifs de TM de 3^{ème} génération (?)

Manque les résultats intermédiaires de THRACE

Réponse de la Société française neurovasculaire (SFNV)

DONNÉES PRATIQUES DE DIFFUSION DE LA THROMBECTOMIE MÉCANIQUE (TM)

Q1 Avez-vous connaissance du nombre de centres de neuroradiologie interventionnelle (NRI) pratiquant en France cette technique ?

Réponse :
37 centres.

Q2 Un registre des premiers cas traités par TM en France a-t-il été mis en place? Si oui, pouvez-vous préciser si ce registre est exhaustif et quels sont les paramètres colligés ?

Réponse :
Non, mais un registre nationale est envisagé et porté par le Pr Desal (Nantes, SFNR).

Q3 Combien de patients ont été traités à ce jour ?

Réponse :
Chiffres donnés par la SFNR :
1. 2014 : 1200 ;
2. 2015 : 2900.

Q4 Quel serait le nombre de patients concernés par le traitement par TM (population cible) ?

Réponse :
Ce chiffre est difficile à estimer, mais il doit se situer entre 6000 et 7000 patients. Il repose sur le nombre de thrombectomies déjà réalisées (presque 3000 par an) sachant que la NRI n'a pas encore été diffusées à l'ensemble des centres et sur le nombre de patients de patients thrombolysés dont au moins la moitié devrait pouvoir bénéficier d'une thrombectomie. Il faut aussi rajouter tous les patients qui ont une contre-indication à la thrombolyse mais qui peuvent être éligible à la thrombectomie (CI de la thrombolyse : délais > 4 :30, INR > 1,7, chirurgie récente...).

CRITÈRES DE SÉLECTION DES PATIENTS

L'analyse des données de la littérature montre des variations en termes d'âges d'éligibilité, de Score de l'échelle de Rankin modifié avant l'accident, de score de NIHSS, de circulation antérieur / postérieur et présence d'occlusion d'un gros tronc artériel (OGTA), de délai requis pour la mise en route du traitement.

Aussi, pouvez-vous préciser en pratique courante :

Q5 Quels sont les critères d'éligibilité des patients à la TM sur le plan :

- a) clinique
- b) d'imagerie

c) autres (merci de préciser...)

Réponse :

Clinique : La SFNV n'a pas fourni dans ces préconisations de juillet 2015 de score clinique NIHSS particulier pour effectuer la thrombectomie. Il existe néanmoins un consensus de 3 sociétés européennes (ESO, ESMINT, ESNR) sur la thrombectomie (Février 2015) qui ne fournit pas de score NIHSS minimal ou maximal. En revanche, l'AHA/ASA (américain) (Guidelines 2015) dans ses recommandations propose un score NIHSS ≥ 6 pour effectuer la thrombectomie.

Les données de méta-analyse sur données individuelles (Goyal et al Lancet 2016) suggèrent un bénéfice de la thrombectomie pour les NIHSS >10. Il manque des données de niveau A pour préciser plus avant les critères d'éligibilité.

Imagerie :

Occlusion proximale de la circulation antérieure (ACI et M1).

Score ASPECT > 7 au scanner ou > 6 en IRM.

Délais : Reperfusion dans les 6 heures après le début de l'AIC.

Q6

En dehors de l'imagerie, quels sont les examens complémentaires nécessaires pour poser l'indication de la TM ?

Réponse :

Il n'y a pas d'examens complémentaires « nécessaires », autre que l'imagerie, pour poser l'indication de TM. Toutefois comme dans la majorité des cas la thrombectomie est associée à la thrombolyse les examens biologiques réalisés pour la thrombolyse sont effectués.

Concernant la thrombectomie, il n'y a notamment pas de données de niveau A sur le risque de complications hémorragiques en cas de reperfusion avec un INR > 1,7 ou de PAS > 185/110 mm Hg ou encore de glycémie > 4 g/L.

Q7

Les Recommandations françaises de neuroradiologie indiquent que « si l'imagerie des vaisseaux n'est pas possible en routine, un score NIHSS ≥ 9 dans les 3 heures et ≥ 7 points dans les six heures peut être en faveur d'une occlusion des gros vaisseaux ». Dans les essais cliniques les plus récents les patients ont tous bénéficié d'une imagerie préalable.

Votre organisme considère-t-il que l'indication peut être posée sans imagerie préalable ? En pratique clinique courante cette impossibilité d'accès à une imagerie a-t-elle déjà été constatée en France ? Est-il possible d'estimer le nombre de patients ayant bénéficié d'une thrombectomie sans imagerie préalable ?

Réponse :

Non, l'indication ne peut être posée sans imagerie préalable.

Tous les patients sont traités après la réalisation d'une imagerie. La question posée est : doit-on proposer aux patients avec un score NIHSS élevé un transfert direct vers un centre de thrombectomie ou adresser au centre le plus proche (UNV) même s'il n'y a pas de NRI. Deux études randomisées vont bientôt débiter pour comparer les deux types de transferts vers l'UNV la plus proche pour réaliser une imagerie et une thrombolyse (Drip and ship) ou transfert direct vers le centre de thrombectomie (mothership).

Q8

Quelles sont les contre-indications et précautions d'emploi de la TM ?

Réponse :

La décision de réaliser la thrombectomie doit être prise conjointement par un neurologue

vasculaire travaillant dans une unité neurovasculaire (UNV) et un neuroradiologue interventionnel expérimenté.

Les contre-indications relatives à discuter au cas par cas sont en particulier celles concernant la femme enceinte, l'insuffisance rénale sévère, l'œdème de Quincke aux produits de contraste iodés.

Avez-vous connaissance d'événements indésirables observés en pratique autres que ceux décrits dans la littérature ?

Q9

Réponse :

Les données de la littérature manquent de précision sur les différents types d'événements indésirables liés à la TM en particulier les ruptures.

PRISE EN CHARGE DE L'AVC ISCHÉMIQUE À LA PHASE AIGÛE

Selon votre organisme, la place de la TM dans la stratégie de prise en charge de l'AVC ischémique est-elle clairement établie actuellement ?

Q10

Réponse :

Oui, elle fait partie de la prise en charge des infarctus cérébraux de moins de 6 heures, consécutif à une occlusion de l'ACI de l'ACM proximale considérant le bénéfice considérable de ces études randomisées concordantes.

La TM doit-elle être actuellement systématiquement associée à la TIV (lorsque cela est possible), comme l'indiquent les recommandations, ou réalisée en cas d'échec de la TIV ? En effet, les recommandations indiquent également la nécessité de poursuivre les études sur la question de « thrombectomie sans ou avec fibrinolyse »

Q11

Réponse :

La TM doit être systématiquement réalisée après toute TIV avec occlusion d'un gros tronc sans attendre une éventuelle efficacité de la TIV.

La question se pose de la nécessité de réaliser la TIV en cas d'occlusion d'un gros tronc. Une étude randomisée va bientôt débiter comparant TIV+TM versus TM seule.

Votre organisme a-t-il connaissance de protocoles de traitement incluant la TM, établis en complément des recommandations (critères d'éligibilité, préparation du patient, modalités de prise en charge et de surveillance post-traitement) ?

Q12

Réponse :

Études en cours ou à venir sur l'anesthésie (générale vs locale), drip and ship versus mothership, la gestion de la pression artérielle après reperfusion.

PERSPECTIVES

Q13 | Quels seraient les aspects restant à documenter dans le cadre d'une recherche

clinique ?

Réponse :

3. Intérêt de la thrombectomie chez des patients ayant score clinique NIHSS bas ;
4. Infarctus cérébraux de larges volumes ;
5. Gestion péri-opératoire des anti-thrombotiques ;
6. Indication de la TM après 6 h (deux études en cours) ;
7. IV+TM versus TM seule : une étude débute bientôt ;
8. Drip and ship versus mothership pour décider de l'organisation des réseaux ;
9. Type d'anesthésie (générale versus locale) ;
10. Etablissement d'un registre conjoint national des thrombectomies (et peut-être des thrombolyse) entre la SFNV et la SFNR.

AUTRES QUESTIONS

Y a-t-il des points non abordés dans le rapport intermédiaire et remarques complémentaires ? si oui, lesquels ?

Q14

Réponse :

Non.

Existe-t-il des études publiées récemment qui ne sont pas citées dans ce rapport provisoire et qui satisfont les critères de sélection mentionnés dans le rapport ?

Q15

Réponse :

11. La méta-analyse sur données individuelles de Goyal et al Lancet 2016 n'apparaît pas clairement ;
12. L'étude française Thrace sera bientôt publiée.

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Q16

Réponse :

De multiples suggestions ont été faites dans le texte lui-même pour l'améliorer.

Annexe 8. Liste des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas, etc.

Tableau 1. Scores d'évaluation de l'AVC (Annexe 1)	12
Tableau 2. Les dispositifs de thrombectomie mécanique et leurs mécanismes d'action	14
Tableau 3. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères	16
Tableau 4. PICO	18
Tableau 5. Le résumé des caractéristiques des études publiées en 2013	23
Tableau 6. Caractéristiques des études publiées entre 2014-2015	27
Tableau 7. Aspects restants à documenter pour la recherche clinique	51
Tableau 8. Grille pour l'élaboration et la lecture des rapports d'évaluation des technologies INAHTA HTA.....	66
Tableau 9. Grille AMSTAR	67
Tableau 10. Grille AGREE II.....	69
Figure 1. Résultats des méta-analyses (EUnetHTA, 2015 (19) et Touma, 2016 (24) incluant les cinq RCT.....	33
Figure 2. Résultats d'analyse du sous-groupe des cinq RCT pour la mortalité à 90 jours	35
Figure 3. Résultats de la méta-analyse des huit essais pour la SICH	39
Figure 4. Résultats d'analyse du sous-groupe des cinq RCT sur l'hémorragie cérébrale intracrânienne symptomatique	39
Figure 5. Résultats de méta-analyse de sept études pour toute hémorragie cérébrale	40
Figure 6. Résultats d'analyse du sous-groupe des cinq RCT pour toute l'hémorragie cérébrale.....	40
Figure 7. Résultats du sous-groupe d'analyse des quatre RCT pour la survenue d'un nouveau AVC à 90 jours	41
Figure 8. Résultats de la méta-analyse des trois essais pour la survenue d'un nouveau AVC à 90 jours.....	42

Références

- Larrue V. Accidents ischémiques cérébraux. *Encyclop Méd Chir Angéiologie* 2015;19-0560.
- Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2009. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf
- Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf
- Décret n° 2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) *Journal Officiel* 2007;21 Mars(68).
- Décret n° 2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie *Journal Officiel* 2007;21 Mars(68).
- Degos V, Guidoux C. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux à la phase aiguë. *Encyclop Méd Chir Anesthésie-Réanimation* 2012;36-911-A-10.
- Bonafé A, Costalat V, Machi P, Triquelme C, Eker O, Menjot De Champfleury N. Place de la thrombectomie mécanique dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë. *Pratique Neurologique - FMC* 2013;4:93-6.
- Gory B, Riva R, Turjman F. Endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke: technical aspects and results. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(6):561-8.
- Ognard J, Gauvrit JY, Nonent M, Gentric JC. Thrombectomie mécanique : techniques, études et questions non résolues. *Pratique Neurologique - FMC* 2016;7(2):69-77.
- Haute Autorité de Santé. Évaluation de thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire - Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2624413/fr/evaluation-de-thrombectomie-des-arteres-intracraniennes-par-voie-endovasculaire-feuille-de-route
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):893-903.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, *et al.* A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):914-23.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, *et al.* Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):904-13.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11-20.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009-18.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019-30.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2285-95.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, *et al.* Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296-306.
- European Network for Health Technology Assessment. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment. Copenhagen: Eunetha; 2015. https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SB16_Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke.pdf
- Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Bakchine S, Pierot L. Mechanical thrombectomy in acute stroke: prospective pilot trial of the solitaire FR device while under conscious sedation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(2):360-5.
- Castro-Afonso LH, Abud TG, Pontes-Neto OM, Monsignore LM, Nakiri GS, Cougo-Pinto PT, *et al.* Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(12):1379-86.
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, *et al.* Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016.

23. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016.
24. Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent Retrievers for the treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2016.
25. Campbell BC, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, *et al.* Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2015;14(8):846-54.
26. Emprechtlinger R, Piso B, Ringleb PA. Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. *J Neurol* 2016.
27. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, *et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380(9849):1231-40.
28. Jansen O, Macho JM, Killer-Oberpfalzer M, Liebeskind D, Wahlgren N. Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study. *Cerebrovasc Dis* 2013;36(3):218-25.
29. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R, *et al.* Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44(10):2802-7.
30. Société française neuro-vasculaire, Mazighi M, Cognard C. Place de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge à la phase aiguë de l'infarctus cérébral par occlusion des artères de la circulation antérieure. Paris: SFNV; 2015.
http://www.sfnv.org/upload/consensus/preco_thrombectomie_sfnv2015.pdf
31. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, *et al.* 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(10):3020-35.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. Interventional procedures programme. London: NICE; 2013.
<https://www.nice.org.uk/guidance/IPG548/documents/interventional-procedure-consultation-document>
33. National Institute for Health and Care Excellence. Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. Interventional procedure consultation document. London: NICE; 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-IP2807/documents/interventional-procedure-consultation-document>
34. Desal H, Volteau C. Evaluation des résultats cliniques du traitement des occlusions artérielles cérébrales par thrombectomie mécanique, à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux. Protocole Neuro-Thrombectomie Nantes: CHU de Nantes; 2012.
35. English JD, Yavagal DR, Gupta R, Janardhan V, Zaidat OO, Xavier AR, *et al.* Mechanical Thrombectomy-Ready Comprehensive stroke center requirements and endovascular stroke systems of Care: Recommendations from the endovascular stroke standards committee of the Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN). *Interv Neurol* 2016;4(3-4):138-50.
36. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, Bambakidis N, Khalessi AA, Woo H, *et al.* Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document. *Neuroradiology* 2016;58(6):537-41.
37. Campbell BC, Mitchell PJ. Endovascular therapy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2365-6.
38. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1754.
39. Southerland AM, Johnston KC, Molina CA, Selim MH, Kamal N, Goyal M. Suspected Large Vessel Occlusion: Should emergency medical services transport to the nearest primary stroke center or bypass to a comprehensive stroke center with endovascular capabilities? *Stroke* 2016;47(7):1965-7.
40. Lapergue B, Blanc R, Guedin P, Decroix JP, Labreuche J, Preda C, *et al.* A direct aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus stent retrievers for acute stroke therapy: An observational comparative study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016.
41. Raoult H, Redjem H, Bourcier R, Gaultier-Lintia A, Dumas-Duport B, Ferre JC, *et al.* Mechanical thrombectomy with the ERIC retrieval device: initial experience. *J Neurointerv Surg* 2016.
42. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, *et al.* Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(8):e109-37.
43. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index *Md State Med J* 1965;14:61-5.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Novembre 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acte de thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire dans le traitement d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques à la phase aiguë
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.4
Demandeur	Société française de neuroradiologie, Société française de radiologie, Société française de neurovasculaire et le département des actes médicaux de la CNAMTS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Cf. chapitre 2.4
Recherche documentaire	De janvier 2005 - juillet 2016 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Michèle MORIN-SURROCA chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : septembre 2016 Collège de la HAS : novembre 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Décision HAS (novembre 2016), avis HAS (novembre 2016), disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr