

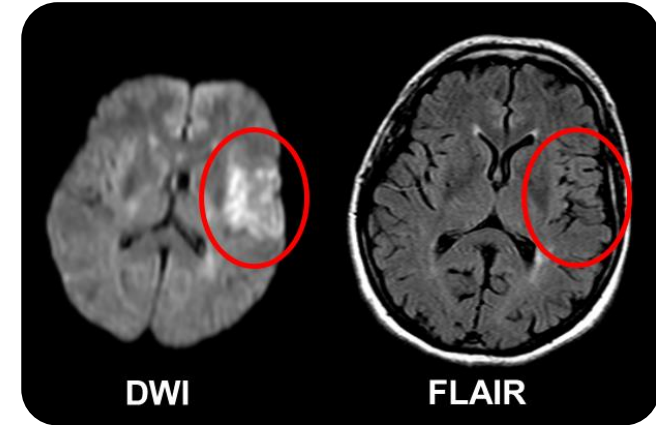


**Thrombolyse IV au cours des infarctus cérébraux sans
horaire de début connu**
**Résultats d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé vs
placebo**

Pr NORBERT NIGHOGHOSSIAN
Hôpital Neurologique, CHU de Lyon
pour les investigateurs du consortium WAKE-UP

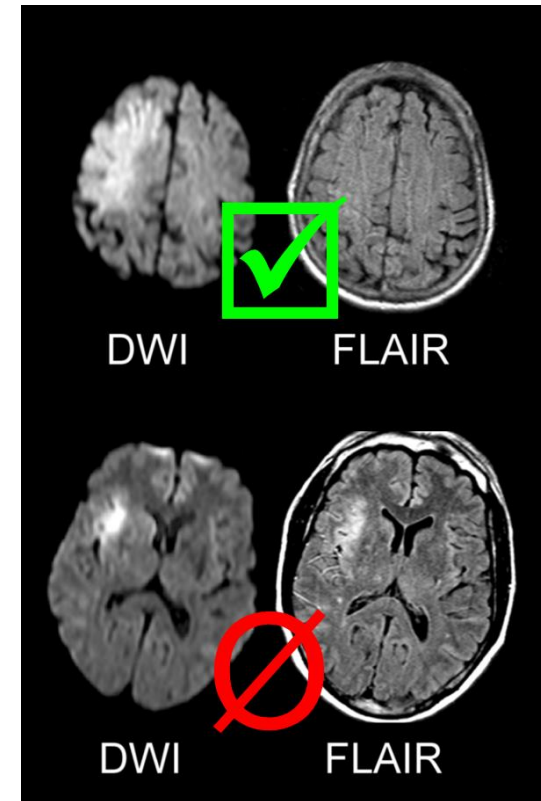
- WAKE-UP a été financé par l'Union Européenne (7th Framework Programme)
- WAKE-UP: aucune participation de l'industrie
- Nighoghossian Norbert. Bayer, Servier, Borhinger, Astra Zeneca

- Alteplase IV: traitement validé à ≤ 4.5 h du début des symptômes
- Pas de preuve chez les patient•e•s avec horaire de début inconnu
- Horaire de début inconnu: 15-20% des AVC ischémiques
- DAWN¹ and DEFUSE-3² ont démontré l'efficacité de la thrombectomie en cas d'occlusion proximale d'horaire inconnu
- Pas de traitement validé pour les patient•e•s sans horaire de début connu sans occlusion proximale
- “Mismatch” en IRM des séquences DWI-FLAIR: compatible avec une lésion ischémique de < 4.5 h ³



¹ Nogueira et al. N Engl J Med 2018;378:11-21; ² Albers et al. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):708-718; ³ Thomalla et al. 2011 Lancet Neurol;10:978-986

- **Objectif:** démontrer l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse guidée par l'IRM au cours des AVC ischémiques sans horaire de début
- **Design:** essai randomisé vs placebo en double aveugle (alteplase vs placebo 1:1)
- **Taille prévue:** 800 pers. avec AVC isch. sans horaire de début connu
- **Critères d'inclusion:**
 - AVC isch. sans horaire connu, déficit neurologique significatif
 - Vu "normal" pour la dernière fois >4.5 h (i.e. hors AMM tPA IV)
 - Age 18-80 ans
 - Traitement pouvant être initié < 4.5 h de la découverte du déficit
 - Consentement patient (ou tiers, ou investigateur selon pays)
 - Présence d'un "mismatch" DWI-FLAIR
- **Critères d'exclusion:**
 - Thrombectomie envisagée
 - Lésion en diffusion > 1/3 territoire de l'ACM
 - Toute contre-indication à l'alteplase



Randomisation

- Randomisation 1:1 (alteplase ou placebo)
- Stratification selon l'âge (≤ 60 / > 60 ans) et sévérité clinique (score NIHSS ≤ 10 / > 10)
- IWRS, permutations par blocs/centre

Traitement

- Alteplase 0.9 mg / Kg of body weight ou placebo (fabrication par Zyto Pharma)

Follow-up

- IRM à H22-36 : transformation hémorragique, volume d'infarctus
- Suivi clinique à H22-36, J5-9 et J90

Critère d'efficacité I (ITT)	<ul style="list-style-type: none">• mRS 0-1 à J90 Adjusted odds ratio (OR): régression logistique, ajustée selon l'âge et le NIHSS, avec imputation des données manquantes
Critères d'efficacité II (ITT)	<ul style="list-style-type: none">• Régression logistique ordinaire pour le mRS (shift analysis)• Réponse au traitement à J90 (réponse = mRS 0 si NIHSS ≤ 7; mRS 0-1 si NIHSS 8-14; mRS 0-2 si NIHSS > 14)• Global outcome score (mRS 0-1, NIHSS 0-1, BI 95-100, GOS 5) à J90• Etat de santé et qualité de vie (EQ-5D) à J90• Symptômes dépressifs (Beck Depression Inventory) à J90• Volume d'infarctus en IRM à H22-36
Critères de sécurité I	<ul style="list-style-type: none">• Décès ou handicap lourd (mRS 4-6) à J90• Décès à J90
Critères de sécurité II	<ul style="list-style-type: none">• Hémorragie intracrânienne symptomatique (critères SITS-MOST, et aussi ECASS-2, ECASS-3, NINDS)• Hématome parenchymateux de type 2 (PH-2)

Coordinating Investigator

- Götz Thomalla

Responsible Biostatistician

- Florent Boutitie

Data and Safety Monitoring Board (DSMB)

- Marc Hommel (Chair), Kennedy Lees, Karl Wegscheider

Safety Adjudication Committee (SAC)

- Keith Muir, Götz Thomalla, Vincent Thijs

Steering Committee (SC)

- Christian Gerloff (Chair), Götz Thomalla, Claus Z. Simonsen, Martin Ebinger, Matthias Endres, Ian Ford, Robin Lemmens, Keith W. Muir, Norbert Nighoghossian, Salvador Pedraza

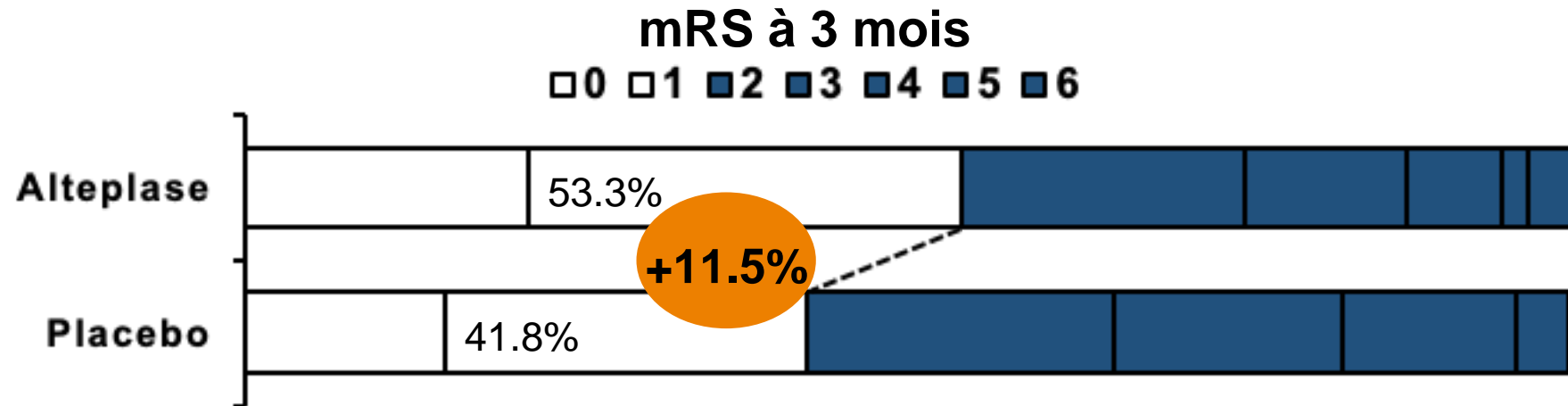
Central Image Reading Board (CIRB)

- Salvador Pedraza (Chair), Jochen B. Fiebach, Jens Fiehler, Ivana Galinovic, André Kemmling, Lars Neeb, Josep Puig, Kersten Villringer

70 centres dans 8 pays européens

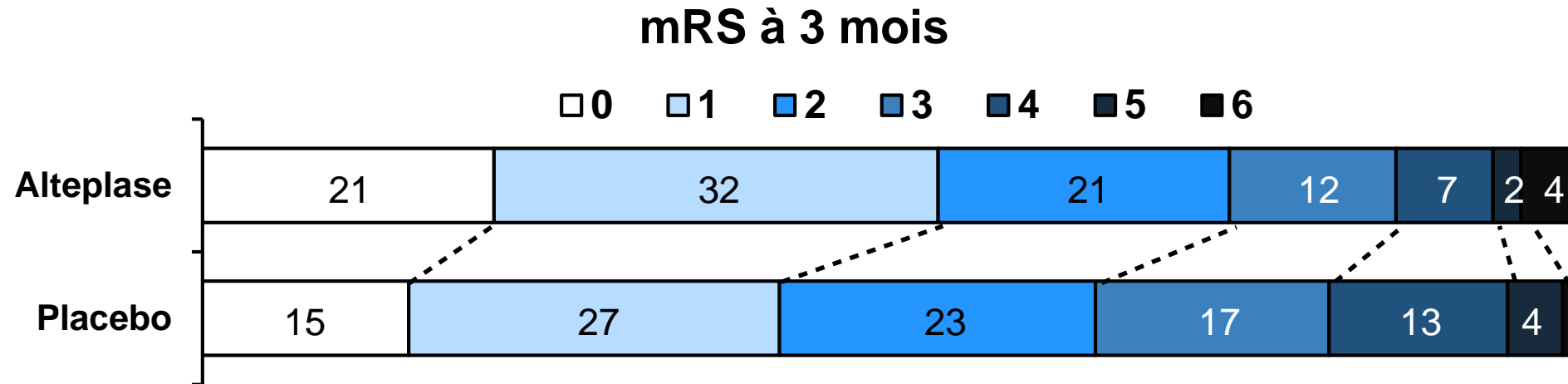
- Inclusions interrompues le 30/06/2017: fin prévue du financement par l'Union Européenne
- 1362 patients inclus et évalués par IRM 503 patients randomisés: 254 alteplase et 249 placebo (population en ITT)

Variable	Alteplase (n=254)	Placebo (n=249)
Age (moyenne ± DS)	65.3±11.2	65.2±11.9
Femmes	35%	35.7%
Horaire de début inconnu car (%):		
AVC du réveil (matinée)	89.4%	89.2%
sieste	4.7%	4.4%
aphasie, confusion, autre	5.9%	6.4%
NIHSS initial: médiane (écart interquartile)	6 (4-9)	6 (4-9)
Lésion initiale en DWI (mL): médiane (écart interquartile)	2.0 (0.8-7.9)	2.5 (0.7-8.8)
Toute occlusion visible en ARM (3D-TOF)	33.7%	34.1%
Délai constatation déficit - traitement: médiane (IQR) – heures	3.1 (2.5-3.8)	3.2 (2.6-3.9)
Délai “last seen well” - traitement: médiane (IQR) – heures	10.3 (8.1-12.0)	10.4 (8.1-12.1)



Endpoint	Alteplase (n=254)	Placebo (n=249)	OR (95% CI) *	P-Value
mRS 0-1 à J90	131/246 (53.3%)	102/244 (41.8%)	1.61 (1.09-2.36)	0.02

* Ajusté pour l'âge et le NIHSS à l'admission



Endpoint	Alteplase (n=254)	Placebo (n=249)	OR (95% CI) *	P-Value
mRS médian à J90	1 (1-3)	2 (1-3)	1.62 (1.17-2.23)	0.003

* Ajusté pour l'âge et le NIHSS à l'admission

Endpoint	Alteplase	Placebo	Adjusted OR (95% CI)*	P-Value
Décès ou handicap lourd à J90	13.5%	18.3%	0.68 (0.39-1.18)	0.17
Décès à J90	4.1%	1.2%	3.38 (0.92-12.52)	0.07
HIC symptomatique (SITS-MOST)	2.0%	0.4%	4.95 (0.57-42.87)	0.15
HIC symptomatique (ECASS II)	2.8%	1.2%	2.40 (0.60-9.53)	0.21
HIC symptomatique (ECASS III)	2.4%	0.4%	6.04 (0.72-50.87)	0.10
HIC symptomatique (NINDS)	8.0%	4.9%	1.78 (0.84-3.71)	0.13
Hématome parenchymateux de type 2 (PH-2)	4.0%	0.4%	10.46 (1.32-82.77)	0.03
Tout événement indésirable grave	22.3%	21.3%		0.83

* Ajusté pour l'âge et le NIHSS à l'admission

- Alteplase IV et **mismatch DWI-FLAIR** → meilleur pronostic fonctionnel chez victimes d'infarctus cérébral sans horaire
 - Bénéfice retrouvé avec les critères d'efficacité I et II
 - Amplitude de l'effet thérapeutique similaire vs essais de thrombolyse IV <4.5 h
 - Risque de PH-2 accru, et tendance à une mortalité plus élevée avec l'alteplase
- **Extension des indications de l'alteplase IV:**
 - horaire de début inconnu
 - absence d'occlusion artérielle proximale
 - mismatch diffusion/FLAIR
 - absence de lésion ischémique étendue en diffusion

Emerging Therapy Critiques

Implications of the WAKE-UP Trial

Brian Silver, MD; Marcel Arnold, MD

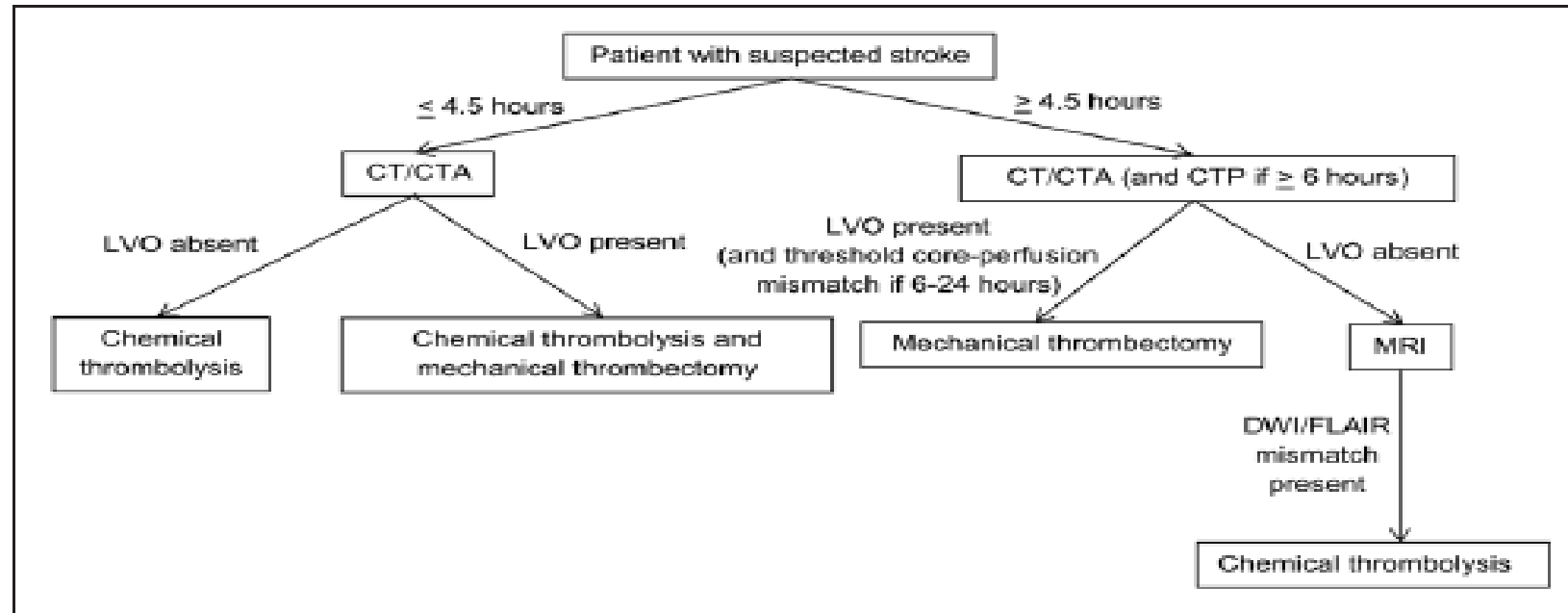


Figure. Proposed algorithm for patients with acute stroke. CT indicates computed tomography; CTA, CT angiogram; DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; LVO, large vessel occlusion; and MRI, magnetic resonance imaging.

ORIGINAL ARTICLE

MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.-H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Günther, J. Guibernau, K.G. Häusler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, and C. Gerloff, for the WAKE-UP Investigators*



Aux patient•e•s et leur famille

Consortium WAKE-UP:

Christian Gerloff, Bastian Cheng, Cornelia Brendel, Annina Riener, Claus Z. Simonsen, Grethe Andersen, Matthias Endres, Jochen B. Fiebach, Martin Ebinger, Linda Tidwell, Ivana Galinovic, Salva Pedraza, Joaquin Serena, Josep Puig, Gerard Blasco, Vincent Thijs, Robin Lemmens, Anke Wouters, Norbert Nighoghossian, Pascal Roy, Florent Boutitie, Marina Nguon, Tae-Hee Cho, Keith Muir, Ian Ford, Alicia Murray, Gary Randall, Jelena Misita, Matthias Günther, Jan Klein, Johannes Gregori, Enno Scheel, Fabrice Chartier



Investigateurs:

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Charité - Universitätsmedizin Berlin, ASKLEPIOS Klinik Altona, Klinikum der Universität München, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Universitätsklinikum Münster, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsklinikum Würzburg, Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinikum Essen, RKU-Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, Klinikum Fulda, Universitätsklinikum Dresden, Freiburger Universitätsklinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein, Klinikum Darmstadt GmbH, Aarhus Universitetshospital, Bispebjerg hospital, Glostrup Hospital, Aalborg Sygehus Syd, UZ Leuven, UZ Brussels, UCL Saint Luc, UCL Mont Godinne, Virga Jesse Hasselt, UZ Ghent, Centre Hospitalier Chrétien Liège, AZ Sint Lucas Brugge, Clinique de l'Europe Brussels, AZ Groninge, Hôpital Neurologique Lyon, Hôpital Bichat Claude Bernard Paris, Centre Hospitalier Sainte-Anne Paris, Groupement Hospitalier Pitié Salpêtrière Paris, CHU de Bordeaux/Hôpital Pellegrin Bordeaux, Hôpital Paris Saint-Joseph, Centre Hospitalier de la Région d'Annecy, Hôpital Hautepierre Strasbourg, Hôpital Jean Minjot Besançon, CHU de Caen, Centre hospitalier de Valence, Hôpital Nord Ouest – Villefranche sur Saône, Centre d'Investigation Clinique Toulouse, Centre Hospitalier de Vienne, University of Glasgow, University of Cambridge, University College London, St. George's Hospital London, North Staffordshire Hospital, Salford Royal Hospital, Newcastle upon Tyne Freeman Hospital, South Tees Middlesbrough James Cook University Hospital, Nottingham City Hospital, Charing Cross Hospital London, Countess Of Chester Hospital, Hospital of Girona Dr. Josep Trueta, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Trias i Pujol University Hospital Badalona, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia, Hospital Universitario de Cruces de Baracaldo Bilbao, VCMO - Sint Antonius Ziekenhuis, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Amphia Ziekenhuis, Medizinische Universität Graz, Christian-Doppler-Klinik Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Universitätsklinikum St. Pölten, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

