

Préconisations d'utilisation de la ténecteplase à la phase aiguë de l'infarctus cérébral

Stéphane Olindo,¹ Jean-François Albucher,² Yannick Bejot,³ Jerome Berge,⁴ Charlotte Cordonnier,⁵ Benoit Guillon,⁶ Denis Sablot,⁷ Jean Tardy,⁸ Sonia Alamovitch,⁹ Igor Sibon¹

¹Service Neuro-Vasculaire, Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

²Unité Neuro-Vasculaire, Hôpital Pierre-Paul-Riquet, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

³Unité de soins intensifs Neuro-Vasculaires, CHU de Dijon

⁴Service de Neuro-Radiologie, Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

⁵Service de Neurologie, Hôpital Salengro, CHU de Lille

⁶Service de Neurologie, Hôpital Nord, CHU de Nantes

⁷Service de Neurologie, Centre Hospitalier de Perpignan

⁸Service de Neurologie, Clinique des Cèdres, Cornebarrieu

⁹Service des Urgences Cérébro-Vasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Hôpital Saint-Antoine, Paris

I- Introduction

Ce travail ne constitue pas une revue systématique de la littérature centrée sur le traitement thrombolytique par ténecteplase (TNK) à la phase aiguë de l'infarctus cérébral. Nous proposons cependant une synthèse et une analyse basées sur les études randomisées comparant TNK et altéplase (ALT) qui ont été retenues dans les dernières méta-analyses et revues systématiques de la littérature disponibles à la date du 30/10/2021.¹⁻⁶ Un effort particulier a été effectué pour rapporter le plus exhaustivement possible les données de vraie vie concernant le traitement par TNK dans l'infarctus cérébral. Enfin, nous avons recensé sur les sites *clinicaltrial.gov* et *anzctr.org.au* les études randomisées actuellement en cours et évaluant TNK dans l'accident vasculaire cérébral ischémique.

L'analyse des études randomisées et des données de vraie vie nous ont conduit à proposer des préconisations sur l'utilisation de la TNK à la phase aiguë de l'infarctus cérébral. Celles-ci sont susceptibles d'évoluer, dans les prochaines années, à la lumière des résultats des études randomisées en cours dont le bon déroulement reste crucial.

II- Caractéristiques de la ténecteplase par rapport à l'altéplase

La TNK est une protéine recombinante fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène. Elle dérive de l'ALT endogène par mutation de 3 sites de sa structure protéique. Ces mutations conduisent à l'extension de la demi-vie de la TNK par rapport à l'ALT (22 vs 4 min), à l'augmentation de sa spécificité pour la fibrine (14 fois) et à l'accroissement de sa résistance à l'inhibiteur du plasminogène activé (PAI-1).⁷ La plus longue demi-vie permet son administration en bolus intraveineux unique de 5 à 10 secondes. La plus grande spécificité pour la fibrine et la plus haute résistance au PAI-1 se traduiraient par une lyse plus puissante et plus rapide du thrombus⁸ tandis que la moindre consommation de plasminogène et d'alpha2-antiplasmine s'accompagneraient d'un risque moindre de saignement systémique qu'avec un traitement par ALT⁹. Ces données ont été confirmées sur modèle animal au milieu des années 1990.¹⁰⁻¹³ L'étude ASSENT-II (17000 patients) a comparé TNK à ALT administrés à la phase aiguë des infarctus du myocarde.¹⁴ Le protocole était complexe et les patients recevaient environ 0.5 mg/Kg de TNK ou 1.0 à 1.5 mg/Kg d'ALT. L'efficacité clinique de la TNK était équivalente à l'ALT et l'incidence d'hémorragies intracrâniennes était comparable (0.93% et 0.94%). La TNK était associée à un moindre taux d'hémorragies systémiques (26.4% vs 28.9%,

$p < 0.001$) qui se traduisait par une diminution du nombre de patients transfusés (4.3% vs 5.5%, $p < 0.001$). La TNK a ainsi obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'infarctus du myocarde en 2001, en France.

III- Analyse des essais randomisés comparant ténecteplase et altéplase en intraveineux

Cinq études randomisées comparant la TNK et l'ALT dans l'infarctus cérébral sont disponibles (*Haley et al., 2010 ; Parsons et al., 2012 ; Huang et al., 2015 ; Logallo et al., 2017 ; Campbell et al., 2018*)¹⁵⁻¹⁹ (**Tableau 1**).

A- Thrombolyse en monothérapie

La première étude randomisée (TNK-S2B) comparait l'administration de la TNK à l'ALT dans les 3 h suivant un infarctus cérébral et l'objectif principal reposait sur le handicap fonctionnel à 3 mois évalué par l'échelle modifiée de Rankin (mRS).¹⁵ Le groupe ALT (n=31) était comparé à 3 groupes TNK en fonction de la dose administrée à 0.1 mg/Kg (n=31), 0.25 mg/Kg (n=31) et 0.4 mg/Kg (n=14). Le groupe TNK 0.4 mg/Kg avait le plus faible taux (36.8%) d'excellent pronostic à 3 mois qui était défini par un score mRS à 0-1. Il n'y avait pas de différence significative entre les autres groupes mais une tendance à un meilleur pronostic dans les groupes TNK (0.1mg/Kg : 45.2% ; 0.25mg/Kg : 48.4%) par rapport au groupe ALT (41.9%). Toutes les valeurs de p étaient > 0.3 .

En 2012, l'étude *Australian-TNK*¹⁶ a randomisé les patients dans les 6 h d'un infarctus cérébral entre 3 bras thérapeutiques (n=25 pour chaque groupe), TNK 0.1 mg/Kg, TNK 0.25 mg/Kg ou ALT 0.9 mg/Kg. Les deux critères principaux reposaient sur l'évaluation à 24 h de l'amplitude d'amélioration clinique estimée par le score NIHSS et du pourcentage de parenchyme épargné calculé sur une IRM de perfusion. A 24 h du traitement, le groupe TNK était significativement associé à une amélioration plus ample du score NIHSS (8 ± 5.5 vs 3 ± 6.3 , $p < 0.001$) et à un taux de parenchyme reperfusé plus élevé (79.3 ± 28.8 vs 55.4 ± 38.7 , $p = 0.04$). Les patients traités par TNK 0.25 mg/Kg avaient un meilleur pronostic à 3 mois que les patients ayant reçu l'ALT (mRS 0-2 : 40% versus 72%, $p = 0.02$).

En 2015, TEMPO-1 (Tenecteplase–Tissue-Type Plasminogen Activator Evaluation for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion)²⁰ est une étude observationnelle qui a comparé TNK

0.1 mg/Kg (n=25) et 0.25 mg/Kg (n=25) administrée dans les 12 h suivant un infarctus cérébral mineur (NIHSS \leq 5) associé à une occlusion artérielle intracrânienne. L'objectif principal reposait sur le taux de complications sérieuses associées au traitement thrombolytique. La recanalisation artérielle à 24 h constituait un des objectifs secondaires de l'étude. Aucune hémorragie cérébrale symptomatique (HCS) n'était recensée. Les taux de recanalisation partielle ou complète étaient élevés (56% vs 61%) et ne différaient pas en fonction du dosage.

L'étude ATTEST (Alteplase versus Tenecteplase for Thrombolysis after Ischaemic Stroke)¹⁷ a randomisé dans les 4.5 h après un infarctus cérébral, 104 patients dans un bras TNK 0.25 mg/Kg (n=52) ou ALT 0.9 mg/Kg (n=52). Il n'y avait pas de différence concernant l'objectif principal qui reposait sur l'évaluation du pourcentage de pénombre sauvée à 24-48 h du traitement et qui était de 68% dans chaque groupe. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les objectifs secondaires mais une tendance à une amélioration neurologique précoce (diminution du score NIHSS \geq 8 points ou NIHSS 0-1 évalué à 24-48 h, 40% versus 24%, p=0.10) et à un meilleur pronostic à 3 mois (mRS 0-1, 28% versus 20%, p=0.28).

En 2017, l'étude randomisée NOR-TEST (The NORwegian TEnecteplase Stroke Trial)¹⁸ a rapporté les résultats de 549 patients traités par TNK 0.4mg/Kg dans les 4.5 h après le début d'un infarctus cérébral et de 551 patients traités par ALT 0.9mg/Kg. Un excellent pronostic à 3 mois (mRS 0-1) constituait l'objectif principal et était atteint par 64% des patients dans le groupe TNK et 63% dans le groupe ALT, sans différence significative. Le recrutement était caractérisé par des infarctus mineurs (NIHSS à l'admission $<$ 5) dans la moitié des cas. Aucune différence n'était constatée en termes de sécurité entre les deux traitements.

Une sous analyse de l'étude NOR-TEST²¹ s'est focalisée sur les 348 patients qui avaient été inclus pour un infarctus modéré (n=261) ou sévère (n=87). Celle-ci a confirmé l'absence de différence significative en termes de pronostic fonctionnel entre TNK 0.4 mg/Kg et ALT 0.9 mg/Kg. Il n'y avait pas de différence significative sur la fréquence des HCS mais le traitement par TNK était associé à une mortalité à 3 mois plus élevée dans le sous-groupe des infarctus sévères (10 [26.3%] versus 4 [9.1%], p=0.045).

B- Traitement combiné par thrombolyse et thrombectomie mécanique

L'étude EXTEND-IA TNK¹⁹ a inclus 202 sujets, 101 dans le groupe TNK 0.25 mg/Kg et 101 dans le groupe ALT 0.9 mg/Kg. Tous les patients étaient thrombolysés dans les 4.5 h après le début des symptômes et présentaient une occlusion artérielle cérébrale proximale qui indiquait une thrombectomie mécanique (TM). Au total, 22% des patients traités par TNK versus 10% de ceux traités par ALT avaient précocement recanalisé (>50% du territoire hypoperfusé sur l'imagerie initiale) sur l'artériographie pré-TM. La différence de 12% révélait une supériorité de TNK par rapport à ALT (p=0.03). Les patients traités par TNK bénéficiaient d'un meilleur pronostic fonctionnel à 90 jours (mRS médian à 2 vs 3, OR : 1,7 [95%CI, 1.0-2.8], p=0,04). La sécurité du traitement était bonne avec un taux d'HCS à 1% dans chaque bras. Dix décès étaient recensés à 3 mois dans le groupe TNK, 18 dans le groupe ALT, sans différence significative.

L'étude randomisée EXTEND-IA TNK-2²² a repris la même méthodologie que la précédente mais a comparé deux dosages de TNK à 0.25 et 0.4 mg/Kg. Dans chaque groupe 29/150 patients (19.3%) avaient été recanalisés lors de l'artériographie pré-TM. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'hémorragies cérébrales. L'étude n'était cependant pas dimensionnée pour démontrer solidement une différence entre les deux dosages de TNK.

Tableau 1 : Caractéristiques des études randomisées comparant le ténecteplase à l'altéplase

	TNK-2SB ¹⁵	Australian-TNK ¹⁶	ATTEST ¹⁷	NOR-TEST ¹⁸	EXTEND-IA TNK ¹⁹
Pays	États-Unis	Australie	Ecosse	Norvège	Australie et Nouvelle-Zélande
Centres, n	10	3	1	13	13
Patients, n	112	75	96	1100	202
Dose TNK, mg/Kg	0.1/0.25/0.4	0.1/0.25	0.25	0.4	0.25
Age, ans	69.1 (16.6)	70 (8.2)	71 (12.5)	71 (13.8)	71.1 (14.4)
Sexe Masculin, n (%)	58 (51.8)	39 (52)	30 (31.8)	660 (60)	110 (54.5)
NIHSS, moyenne (DS) ou médiane (IQ)	TNK0.1 : 8 (5-11) TNK0.25 :10 (6-15) TNK0.4 :9 (5-17) ALT0.9 : 13 (5-17)	14.4 (2.3)	TNK : 12 (9-18) ALT : 11 (8-16)	5.7 (5.3)	TNK : 17 (12-22) ALT : 17 (12-22)
Fenêtre Thérapeutique	≤ 3h	≤ 6h	≤ 4.5h	≤ 4.5h	≤ 4.5h
Occlusion Proximale, %	-	77	47	-	100
TM	Non Autorisée	Non Autorisée	Non Autorisée	Autorisée	Planifié chez tous les patients
Définition, HCS	NINDS Study	SITS-MOST	SITS-MOST	ECASS III	SITS-MOST
Objectifs Principaux	mRS 0-1 à 3 mois	Amélioration NIHSS et % de Pénombre sauvée 24h	% de Pénombre sauvée 24-48h	mRS 0-1 à 3 mois	>50% de reperfusion ou absence de thrombus lors de la TM
Résultats principaux	TNK 0.1 : 45.2% TNK 0.25 : 48.4% TNK 0.4 : 36.8% ALT 0.9 : 41.9% p>0.3	Delta moyen NIHSS 0-24 h : 3 vs 8, p<0.001. Pénombre sauvée : 79.3% vs 55.4%, p=0.004	68% vs 68%, p=ns	64% vs: 63%, p=ns	22% vs 10%, p=0.03

TNK : Ténecteplase ; ALT : Altéplase ; DS : Déviation Standard ; IQ : Interquartile ; TM : Thrombectomie Mécanique ; HCS : Hémorragie cérébrale symptomatique

C- Études randomisées en cours

Les caractéristiques des études en cours sont résumées dans **le tableau 2**.

- Tenecteplase versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation (TASTE) Trial : *ACTRN12613000243718*
- A Randomized Controlled Trial of TNK-tPA Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion (TEMPO-2): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02398656*
- Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis (ATTEST2): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02814409*
- Tenecteplase in Wake-up Ischemic Stroke Trial (TWIST): *ClinicalTrials.gov Identifier: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03181360*
- Tenecteplase in Stroke Patients between 4.5 h and 24 h (TIMELESS): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03785678*
- Tenecteplase versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation Trial in the Ambulance (TASTEa): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04071613*
- The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial 2 (NORTEST 2): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03854500*
- TENecteplase in Central Retinal Artery Occlusion Study (TenCRAOS): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04526951*
- Extending the Time Window for Tenecteplase by Effective Reperfusion in Patients With Large Vessel Occlusion (ETERNAL-LVO): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04454788*

- Endovascular Treatment With Versus Without Intravenous Tenecteplase in Stroke (BRIDGE-TNK): *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04733742*

- A Phase III Multi-centre, Prospective, Randomised, Open Label, Blinded Endpoint (PROBE), Active-controlled Parallel Group Trial to Assess Efficacy and Safety of Tenecteplase Versus Alteplase in Chinese Patients With Acute Ischaemic Stroke Within 4.5 Hours After Stroke Onset : *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04915729*

Tableau 2 : Études randomisées en cours utilisant la ténecteplase dans l'infarctus cérébral

Études	Schéma	Critères d'inclusion	Objectif principal	Nombre de patients prévus	Dates prévues
TASTE	Étude de non infériorité comparant TNK 0.25mg/Kg / ALT 0.9mg/Kg	-Thrombolyse <4.5h après début des symptômes -Volume d'ischémie<70ml -Mismatch ratio>1.8 - ± TM	MRS 0-1 versus 2-6 à 3 mois	1024	Mai 2013-Juil 2018. Extension probable 2024.
TEMPO-2	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg / Placebo	-IC<12h -NIHSS≤5 -Occlusion dans la circulation antérieure ou postérieure - Absence de TM planifié	MRS 0-1 versus 2-6 à 3 mois	1274	Avril 2015-Déc 2023
ATTEST 2	Étude de supériorité TNK 0.25mg/Kg / ALT 0.9mg/Kg	-IC<4.5h. - Absence de TM planifié	MRS 0-1 versus 2-6 à 3 mois	1870	Déc 2015-Aout 2019. Extension probable Avril 2022.
TWIST	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg / absence de thrombolyse	-IC du réveil -Symptômes <4.5h après le réveil -Diagnostic sur la base d'un scanner cérébral - TM ne figurant pas dans les critères d'exclusion	MRS à 3mois	600	Juin 2017-Déc 2022
TIMELESS	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg / Placebo	-Symptômes d'IC entre 4.5h et 24h -Occlusion carotide interne, M1 ou M2 -Volume d'ischémie<70ml -Mismatch ratio>1.8 - Absence de TM planifiée	Ordinale MRS à 3 mois	456	Mars 2019-Avril 2022
TASTEa	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg / ALT 0.9mg/Kg	-Prise en charge par unité mobile AVC -Scanner cérébral réalisé dans l'ambulance et éliminant une hémorragie -Thrombolyse <4.5h après début des symptômes - ± TM	-Volume de perfusion sur scanner réalisé dans les 2 heures après thrombolyse	80	Juin 2019-Juin 2021
NORTEST 2	Étude de non infériorité de TNK 0.4mg/Kg/ ALT 0.9mg/Kg	-IC <4.5 h, heure connue ou inconnue +/-TM -NIHSS>5 - ± TM	MRS 0-1 versus 2-6 à 3 mois	1036	Oct 2019-Oct 2024
TenCRAOS	Étude de supériorité TNK 0.25mg/Kg/Aspirine	-Occlusion artère centrale de la rétine>4.5 h - TM ne figurant pas dans les critères d'exclusion	% de patients avec acuité visuelle >0.7 logMAR	78	Oct 2020-Janv 2024
ETERNAL-LVO	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg / Traitement standard incluant ALT 0.9 mg/Kg	-IC<24h -Occlusion d'une artère cérébrale proximale accessible à une TM -Volume d'ischémie<70ml -Mismatch ratio>1.8 -Pénombre>20ml	MRS 0-1 versus 2-6 à 3 mois	740	Aout 2020-Juin 2025
BRIDGE-TNK	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg + TM versus TM seul dans les occlusions artérielles proximales	-IC<4.25h -Occlusion d'une artère cérébrale proximale accessible à une TM	MRS à 3 mois	586	Dec 2021- Dec 2025
NCT04915729	Étude comparant TNK 0.25mg/Kg / ALT 0.9 mg/Kg	-IC<4.5h -NIHSS : 0-25 - ± TM	MRS 0-1 versus 2-6 à 3 mois	800	Juin 2021-Mai 2023

IC : Infarctus Cérébral ; MRS : modified Rankin Scale; TM : Thrombectomie Mécanique

IV- Analyse des données de vraie vie (tableau 3)

Une analyse *post hoc* à partir du registre prospectif neuro-vasculaire d'Athènes a analysé 19 patients traités par TNK et les a comparés à 39 patients précédemment traités par ALT. Aucune différence en termes d'efficacité et de sécurité clinique n'a été retrouvée entre les 2 molécules.²³

Un centre hospitalier Indien a rapporté une expérience en « vraie vie » chez 61 patients traités par TNK (0.2 mg/Kg) et comparés à 29 patients pour lesquels un traitement standard par ALT a été administré. Aucune différence en termes de pronostic fonctionnel ou d'hémorragie symptomatique n'était retenue entre les deux thérapeutiques.²⁴

Une étude de cohorte rétrospective et multicentrique française, basée sur un score de propension, a comparé les traitements combinés par ALT (n=131) ou TNK (n=131) suivis d'une TM.²⁵ Tous les patients avaient été thrombolysés dans un centre puis transférés vers le centre de recours pour TM (Drip-and-Ship). L'analyse montrait un taux de recanalisation pré-TM de 21% dans le groupe TNK confirmant les résultats d'EXTEND-IA TNK¹⁹ (22%). Ce taux était de 18% dans la cohorte ALT donc sensiblement supérieur aux données de EXTEND-IA TNK (10%). Les auteurs expliquaient ce taux de recanalisation plus élevé par une différence méthodologique entre les deux études. En effet, EXTEND-IA TNK n'avait inclus que 25% de patients pris en charge en drip-and-ship et le délai médian entre la thrombolyse et la procédure de TM y était inférieur de 38 minutes (55 versus 93 minutes). Le traitement par TNK pourrait permettre une recanalisation plus fréquente et plus précoce que ALT dans les occlusions proximales.

Zhong et al.²⁶ rapportent une cohorte de 165 patients traités par TNK dans 3 centres hospitaliers du sud de la Nouvelle-Zélande entre juillet 2018 et février 2020. Celle-ci a été comparée à 254 patients traités par ALT et pris en charge dans 2 centres hospitaliers du Nord de l'île. Les taux d'HCS n'étaient pas statistiquement différents entre TNK et ALT (1.8% [95% CI, 0.4–5.3] versus 2.7% [95% CI, 1.1–5.7], p=0.75) et un bon pronostic fonctionnel (mRS, 0-2) à 3 mois était observé dans les mêmes proportions (61% versus 57%, p=0.47). Il n'y avait pas de différence significative sur le délai admission-thrombolyse.

Une analyse du registre national neuro-vasculaire de Nouvelle-Zélande a comparé 555 patients traités par ALT à 283 patients traités par TNK dans les suites de la substitution d'ALT par TNK dans les régions centre du pays. Les auteurs ont démontré une diminution significative du délai

médian admission-thrombolyse dans le groupe TNK (53 mn [38–73.5] versus 61 mn [45–85], $P=0.0002$). Le traitement par TNK augmentait les chances de bon pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS, 0-2) par rapport à celui par ALT (OR : 2.17 [95% CI, 1.31–3.59]).²⁷

Une récente étude française du groupe TETRIS (TEnecteplase TRreatment in Ischemic Stroke)²⁸ a analysé 4 registres hospitaliers prospectifs (Hôpital Sud Francilien, hôpital Saint-Antoine, Centre hospitalier Universitaire de Bordeaux et Groupe Hospitalier Universitaire Paris Psychiatrie et Neurosciences) incluant 588 patients traités par TNK et TM à la phase aiguë d'un infarctus cérébral. Ces données observationnelles de vraie vie confirmaient les résultats de l'étude randomisée EXTEND-IA TNK¹⁹. Le taux de recanalisation artérielle précoce constaté à la phase initiale de la procédure de TM était de 20.4% (95% CI, 17.2-23.9) et une reperméabilisation artérielle au décours du traitement séquentiel TNK et TM était obtenue dans 83.7% (95% CI, 80.4-86.6) des cas. L'évaluation clinique à 3 mois révélait un bon pronostic fonctionnel (mRS, 0-2) dans 47% (95% CI, 43.0-51.4) des cas. Ce taux est comparable à celui de la meta-analyse HERMES²⁹ qui a compilé les résultats de 5 études évaluant un traitement par ALT suivi d'une TM. Les données de sécurité clinique étaient particulièrement rassurantes et une HCS était identifiée chez seulement 2.5% (95% CI, 1.4-4.1) des patients.

Tableau 3 : Traitement par ténectéplase dans l'infarctus cérébral : données de vraie vie

	Seners et al. 2019 ²⁵	Psychogios et al. 2021 ²³	Georges et al. 2021 ²⁴	Zhong et al. 2021 ²⁶	Mahawish et al. 2021 ²⁷	Gerschenfeld et al. 2021 ²⁸
Pays	France	Grèce	Inde	Nouvelle-Zélande	Nouvelle-Zélande	France
Centres, n	24	1	1	3	8	4
Patients, %	131 vs 131	19 vs 39	61 vs 29	165 vs 254	283 vs 254	588
Dose TNK, mg/Kg	0.25	0.25	0.20	0.25	0.25	0.25
Age, ans	74 vs 69	69 vs 70	64.3 vs 63.2	75 vs 74	71.8 vs 71.9	75
Sexe Masculin, (%)	-	57.9 vs 35.8	60.6 vs 65.5	56 vs 60	50.5 vs 54.8	46
NIHSS, moyen ou médian	16 vs 15	14.4 (2.3)	8 vs 8	8 vs 10	8 vs 8	16
Fenêtre Thérapeutique	-	≤ 4.5h	≤ 4.5h	≤ 4.5h	-	≤ 4.5h
Occlusion Proximale, %	100	89.5 vs 74.3	2.2	53	-	100
TM	Planifiée chez tous les patients	Autorisée	Autorisée	Autorisée	Autorisée	Planifiée chez tous les patients
Objectifs Principaux	Taux de recanalisation précoce ≤ 3h	a) Taux de TM avortée b) Taux d'amélioration majeure à H24 c) mRS 0-2 à M3	a) mRS médian à M3 b) Taux d'HCS	a) Délai Début-TIV b) Taux d'HCS c) mRS 0-2 à M3	a) Délai Admis-TIV b) Taux d'HCS c) mRS 0-2 à M3	a) Taux de recanalisation pré-TM b) Taux d'HCS c) mRS 0-2 à M3
Résultats principaux	21% vs 18%, p=0.51	a) 32% vs 18%, p=0.2 b) 64% vs 33%, p=0.04 c) 57.9% vs 48.7%, p=0.5	a) 1 vs 0.5, p<0.001 b) 9.8% vs 17.2%, p=0.36	a) 129mn vs 130mn, p=ns b) 1.8% vs 2.7%, p=0.75 c) 61% vs 57%, p=0.47	a) 53mn vs 61mn, p=ns b) 1.8% vs 3.4%, p=ns c) 63.6% vs 60%, p=ns	a) 20.4% b) 2.5% c) 47%

Lorsque deux valeurs figurent dans une case, la première se réfère au patients traités par ténectéplase et la deuxième se réfère à ceux traités par altéplase.

TNK : Ténectéplase ; ALT : Altéplase ; TM : Thrombectomie Mécanique ; HCS : Hémorragie cérébrale symptomatique

V- Discussion

Quel dosage de TNK privilégier ?

Trois dosages différents (0.1, 0.25 et 0.4 mg/Kg) ont été comparés dans des études randomisées mais limitées à des échantillons de patients restreints. L'étude randomisée TNK-2SB¹⁵ a été précocement arrêtée pour défaut d'inclusion et avait recruté 112 patients thrombolysés dans les 3 h par TNK 0.1 mg/Kg (n=31), TNK 0.25 mg/Kg (n=31), TNK 0.4 mg/Kg (n=19) et ALT 0.9 mg/kg (n=31). Les résultats cliniques étaient identiques entre les 4 bras, excepté pour le taux d'HCS plus élevé dans le groupe TNK 0.4 mg/kg. Parson et al.¹⁶ ont comparé TNK 0.1 mg/Kg, TNK 0.25 mg/Kg et ALT 0.9 mg/kg et ont rapporté un taux de reperfusion plus élevé ainsi qu'un meilleur pronostic à 3 mois en faveur de la dose TNK 0.25 mg/Kg. L'étude NOR-TEST retrouvait un effet clinique identique entre TNK 0.4 mg/Kg et ALT 0.9 mg/Kg.¹⁸ Une augmentation de la mortalité à 3 mois de TNK 0.4 mg/Kg par rapport à ALT 0.9 mg/Kg pour les infarctus cérébraux sévères était décrite mais l'analyse des décès montrait que ceux-ci étaient essentiellement liés à la gravité de l'évènement ischémique cérébral.²¹ De plus, le taux de mortalité dans le groupe ALT (9.1%) était nettement inférieur à ceux régulièrement décrit dans la littérature pour les patients souffrant d'un infarctus sévère.

L'étude EXTEND-IA TNK part 2²² a comparé l'efficacité et la sécurité de TNK 0.25 mg/Kg par rapport à TNK 0.4 mg/Kg avant TM. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux dosages.

La méta-analyse de Xu et al.³ (n=1390) a comparé les doses à 0.1, 0.25 et 0.4 mg/Kg de TNK administrée pour un infarctus cérébral au cours d'études randomisées. La dose de 0.25 mg/Kg était associée à un taux d'amélioration neurologique précoce plus élevé ($p < 0.001$) et à une diminution des transformations hémorragiques globales ($p = 0.076$) particulièrement dans le sous-groupe des infarctus sévères définis par un score NIHSS > 12 ($p = 0.027$).

La dose de TNK 0.25 mg/Kg pourrait constituer le meilleur compromis entre efficacité clinique et sécurité thérapeutique.

Quelle est l'efficacité de la TNK en termes de recanalisation artérielle ?

En 2017, une analyse combinée des études Australian-TNK¹⁶ et ATTEST¹⁷ a porté sur 69 patients présentant une occlusion artérielle cérébrale à l'admission. Le taux de recanalisation à 24 h était plus élevé dans le groupe TNK par rapport au groupe ALT (71% versus 43%, $p < 0.001$).¹ La récente méta-analyse⁵ centrée sur les occlusions proximales (n=433) montrait

que la recanalisation était significativement plus fréquente après TNK qu'après ALT (OR : 3.05 [95% CI, 1.73–5.40]). Une méta-analyse⁶ incluant 4 études randomisées^{16,17,19,30} et 2 études observationnelles de cohorte^{25,31} a comparé les taux de recanalisation artérielle entre 402 patients traités par ALT et 369 traités par TNK. Cette analyse retrouvait un bénéfice absolu en faveur de TNK de 11% (OR : 0.11 [95% CI, 0.01;0.20]), définissant un nombre de sujets à traiter de 9.²⁹ La TNK semble particulièrement se distinguer de l'ALT par un taux plus élevé de recanalisation précoce atteignant 22% contre 10% (p=0.03) dans l'étude EXTEND-IA TNK¹⁹. La fréquence élevée de recanalisation précoce après TNK, concernant 1 patient sur 5, a été confirmée sur des données de vraie vie.^{25,28}

Quelle est l'efficacité clinique de la TNK ?

En comparaison d'ALT, un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois après traitement par TNK a été évoqué dès les premières études randomisées sur des échantillons de patients restreints.¹⁶ L'étude NOR-TEST¹⁸ (0,4mg/kg) n'a pas réussi à confirmer, sur un échantillon plus important (n=1100) l'impact de TNK sur le pronostic clinique. L'étude EXTEND-IA TNK¹⁹, non conçue pour cet objectif, a montré que les patients traités par TNK (0.25 mg/Kg), administrée avant TM, avaient un meilleur pronostic à 3 mois qu'après traitement par ALT (mRS médian à 2 vs. 3, OR : 1.7 [95% CI, 1.0 to 2.8], p=0.04). La méta-analyse de 5 études randomisées a conduit les auteurs à conclure à la non infériorité de la TNK par rapport à l'ALT.⁴ Le sous-groupe de patients souffrant d'une occlusion proximale semble, cependant, tirer plus particulièrement bénéfice sur le plan fonctionnel du traitement par TNK. L'analyse combinée des études Australian-TNK¹⁶ et ATTEST¹⁷ montrait que les patients avec occlusion artérielle, traités par TNK, avaient un meilleur pronostic à 3 mois en comparaison de ceux ayant reçu ALT (mRS 0–1, OR : 4.82 [95% CI, 1.02–7.84], p<0.05).¹ De même, la méta-analyse de *Katsanos et al.*⁵ qui a inclus l'étude EXTEND-IA TNK¹⁹ a montré que TNK était associé à un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois par rapport à ALT (OR, 2.06 [95% CI, 1.15–3.69]). Dans l'avenir, les résultats des études randomisées actuellement en cours, pourraient permettre de répondre à la question de la supériorité clinique de la TNK sur l'ALT.

Quelle est la sécurité thérapeutique de la TNK ?

L'étude ASSENT II¹⁴ avait montré sur 17000 patients thrombolysés pour un infarctus du myocarde que la TNK était associée à un plus faible taux d'hémorragies systémiques que l'ALT. Les conclusions sur le risque d'HCS sont difficiles du fait de la relative rareté de l'évènement après thrombolyse. Il est admis que la TNK n'est pas inférieure à l'ALT pour la survenue de cette complication.⁴ Malgré quelques signaux en faveur d'un risque moindre d'HCS après TNK,^{1,26,27} aucuns des travaux n'a pu retenir de significativité statistique en faveur d'une des deux molécules.

Les angioedèmes sont rares après thrombolyse et, lorsqu'ils sont rapportés, leur fréquence est équivalente entre les deux stratégies thérapeutiques.^{20,26,27}

Quelles sont les conséquences pratiques de la facilité d'administration de la TNK ?

L'intérêt du bolus intraveineux unique de la TNK par rapport à l'ALT a été étudié à partir de données en vie réelle. *Zhong et al.*²⁶ n'ont pas retrouvé de différence sur les délais admission-thrombolyse mais TNK et ALT étaient administrés dans des hôpitaux différents et de fait avec des organisations de filières intra-hospitalières probablement distinctes. *Mahashi et al.*²⁷ ont, quant à eux, comparé 2 cohortes thrombolysées avant et après une date de remplacement d'ALT par TNK dans 8 unités neuro-vasculaires de la région centre de la Nouvelle-Zélande. Une réduction significative de 8 minutes du délai médian admission-thrombolyse était notée. Les UNV du CHU de Bordeaux et de l'Hôpital Saint-Antoine ont également analysé les délais d'administration d'ALT et de TNK autour de la date de basculement thérapeutique de chaque centre. Le délai médian imagerie-thrombolyse était significativement réduit dans le groupe TNK (n=408) par rapport au groupe ALT (n=387), (27 mn [17-38] vs 36 mn [26-46], p<0.0001). La diminution médiane était particulièrement nette dans la filière du CHU de Bordeaux (-16 mn) qui tendait à administrer TNK au cours de l'IRM. Pour les patients traités par TM (n=246), le délai imagerie-ponction artérielle tendait à diminuer dans le groupe TNK (104 mn [80-127] vs 115 mn [88-140], p=0.07), et la réduction était significative dans l'organisation « drip-and-ship » de l'hôpital Saint-Antoine (116 mn [100-140] vs 127 mn [112-147], p=0.02).³²

La facilité d'administration de la TNK devrait permettre de diminuer les délais de traitement et pourrait constituer une option plus adaptée que l'ALT notamment chez les patients devant être transférés en urgence après thrombolyse vers le centre de recours pour TM.

VI- Préconisations

En 2019, les guidelines de l'American Heart Association³³ concernant l'utilisation de TNK à la phase aiguë des infarctus cérébraux étaient les suivants :

- Il pourrait être raisonnable d'utiliser TNK 0.25 mg/Kg chez les patients présentant un infarctus cérébral de moins de 4.5 h et pour lesquels une TM est envisagée (Qualité d'évidence, modérée. Force de la recommandation, faible)
- Bien qu'aucune preuve ne soit disponible concernant la supériorité ou la non-infériorité de la TNK 0.4 mg/Kg sur l'ALT 0.9 mg/Kg, TNK 0.4 mg/Kg pourrait être une alternative à l'ALT dans le traitement des infarctus mineurs sans occlusion intracrânienne (Qualité d'évidence, modérée. Force de la recommandation, faible)

En 2021, l'European Stroke Organization³⁴ a émis des recommandations sur l'utilisation de la TNK.

- Il est proposé d'utiliser la TNK 0.25 mg/Kg chez les patients présentant un infarctus cérébral de moins de 4.5 h en lien avec une occlusion artérielle proximale indiquant une procédure de TM (Qualité d'évidence, faible. Force de la préconisation, faible)

Les préconisations de La Société Française Neuro-Vasculaire sont les suivantes :

- Il est raisonnable d'utiliser la TNK 0.25 mg/Kg chez les patients présentant un infarctus cérébral de moins de 4.5 h et pour lesquels une TM est envisagée. (Qualité d'évidence, faible, basée sur une étude randomisée¹⁹ et des données de vraie vie^{25,28}. Force de la préconisation, modérée). *Par rapport à l'ALT qui nécessite l'administration par seringue électrique sur 1 heure, la rapidité d'administration de la TNK pourrait par ailleurs faciliter le transfert des patients pris en charges dans les filières « drip and ship ».*
- Il existe des données dans la littérature en faveur d'un taux de recanalisation artérielle précoce plus élevé après administration de la TNK qu'après traitement par l'ALT. Ainsi, TNK 0.25 mg/Kg peut être utilisé en alternative à ALT 0.9 mg/Kg chez les patients

présentant un infarctus cérébral de moins de 4.5 h en lien avec une occlusion artérielle cérébrale de moyen ou petit calibre non accessible à la TM. (Qualité d'évidence, faible. Force de la préconisation, faible)

- Il existe des données dans la littérature suggérant la non infériorité de TNK par rapport à ALT dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus cérébral en général. Ainsi, la TNK 0.25 mg/Kg pourrait être considérée comme une alternative à l'ALT 0.9 mg/Kg dans le traitement de la phase aiguë des infarctus cérébraux sans occlusion artérielle visible. (Qualité d'évidence, limitée. Force de la préconisation, faible)

Il est conseillé aux Unités Neuro-Vasculaires qui souhaiteraient suivre les préconisations émises et utiliser la TNK en alternative à l'ALT à la phase aiguë des infarctus cérébraux de :

1. S'assurer de la disponibilité de la TNK auprès de leur pharmacie
2. S'assurer de la persistance d'un stock d'ALT
3. Laisser en place l'organisation intra-hospitalière pour l'administration d'ALT afin de faire face à de probables difficultés d'approvisionnement en TNK ou lorsqu'ALT qui reste le traitement de référence est requis dans certaines études thérapeutiques de phase aiguë

Ces préconisations ne devraient en aucun cas freiner l'éventuelle participation des centres dans une étude randomisée qui comparerait TNK et ALT.

REFERENCES

1. Bivard A, Huang X, Levi CR, Spratt N, Campbell BCV, Cheripelli BK, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017 ;89:62-67.
2. Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2018;13:885-892.
3. Xu N, Chen Z, Zhao C, Xue T, Wu X, Sun X, Wang Z. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: evidence from randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018 6;12:2071-2084.
4. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. 2019;50:2156-2162.
5. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, Magoufis G, Leker RR, Khatri P, et al. Intravenous Thrombolysis With Tenecteplase in Patients With Large Vessel Occlusions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52:308-312.
6. Oliveira M, Fidalgo M, Fontão L, Antão J, Marques S, Afreixo V, Gregório T. Tenecteplase for thrombolysis in stroke patients: Systematic review with meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:31-37.
7. Logallo N, Kvistad CE and Thomassen L. Therapeutic potential of tenecteplase in the management of acute ischemic stroke. *CNS Drugs* 2015; 29: 811–818.
8. Frühwald T, Gärtner U, Stöckmann N, Marxsen JH, Gramsch C, Roessler FC. In vitro examination of the thrombolytic efficacy of tenecteplase and therapeutic ultrasound compared to rt-PA. *BMC Neurol*. 2019 2;19:181.
9. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41: 1229–45.
10. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91:3670–4.
11. Refino CJ, Paoni NF, Keyt BA, Pater CS, Badillo JM, Wurm FM, et al. A variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA) that, by bolus, has increased potency and decreased systemic activation of plasminogen. *Thromb Haemost*. 1993;70:313–9.
12. Collen D, Stassen JM, Yasuda T, Refino C, Paoni N, Keyt B, et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost*. 1994;72:98–104.
13. Thomas GR, Thibodeaux H, Errett CJ, Badillo JM, Keyt BA, Refino CJ, et al. A long-half-life and fibrin-specific form of tissue plasminogen activator in rabbit models of embolic stroke and peripheral bleeding. *Stroke*. 1994;25:2072–8.
14. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354:716–22.

15. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL et al. Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707-11.
16. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099–1107.
17. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14:368-76.
18. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:781-788.
19. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al.; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 26;378:1573-1582.
20. Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, Kenney C, Demchuk AM, Smith EE, et al. TEMPO-1 Investigators. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke*. 2015;46:769-74.
21. Kvistad CE, Novotny V, Kurz MW, Rønning OM, Thommessen B, Carlsson M, et al. Safety and Outcomes of Tenecteplase in Moderate and Severe Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:1279-1281.
22. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al.; EXTEND-IA TNK Part 2 investigators. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 7;323:1257-1265.
23. Psychogios K, Palaiodimou L, Katsanos AH, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, et al. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 12;14:1756286420986727.
24. George M, Baby N, Paul R, Zabeer M, Thomas C. Comparison of thrombolytic agents in treatment of patients with acute ischemic stroke; findings from a single centre follow up study in real-life settings. *J Clin Neurosci*. 2021;91:299-305.
25. Seners P, Caroff J, Chausson N, Turc G, Denier C, Piotin M, et al. PREDICT-RECANAL collaborators. Recanalization before Thrombectomy in Tenecteplase vs. Alteplase-Treated Drip-and-Ship Patients. *J Stroke*. 2019;21:105-107.
26. Zhong CS, Beharry J, Salazar D, Smith K, Withington S, Campbell BCV, et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52:1087-1090.
27. Mahawish K, Gommans J, Kleinig T, Lallu B, Tyson A, Ranta A. Switching to Tenecteplase for Stroke Thrombolysis: Real-World Experience and Outcomes in a Regional Stroke Network. *Stroke*. 2021 Aug 31;STROKEAHA121035931.
28. Gerschenfeld G, Smadja D, Turc G, Olindo S, Laborne FX, Yger M, et al. TETRIS study group. Functional Outcome, Recanalization, and Hemorrhage Rates After Large Vessel

Occlusion Stroke Treated With Tenecteplase Before Thrombectomy. *Neurology*. 2021 Nov 30;97:e2173-e2184.

29. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 23;387:1723-31.
30. Rajappa S, Slivakumar S. Safety and efficacy of tenecteplase compared to alteplase in acute ischaemic stroke. *Int J Stroke Confer 11th World Stroke Congr WSC 2018 Canada*. 2018;13(2 Supplement 1 CC-Stroke):9–10 [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0606-9>
31. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loisel A, Attia J, et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*. 2009;72:915–21.
32. Olindo S, Gerschenfeld G, Lyon V, Yger M, Sibon I, Alamowitch S. Réduction des délais thérapeutiques après substitution d'altéplase par ténecteplase au sein de deux filières cérébrovasculaires du registre TETRIS. Communication Affichée, PPA.11. 26^{ème} Journées de la Société Française de Neuro-Vasculaire. 17-19 Novembre 2021, Issy les Moulineaux.
33. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418.
34. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6:I-LXII.