

## CLINICAL STUDIES / ETUDE CLINIQUES

**LES DEBUTS DE LA THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE PAR LE RT-PA A LA PHASE AIGUE DES AVC ISCHEMIQUES A ABIDJAN, COTE D'IVOIRE : A PROPOS DE 10 PATIENTS.**

***THE BEGINNING OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS WITH RT-PA IN ACUTE ISCHEMIC STROKE IN ABIDJAN, CÔTE D'IVOIRE: ABOUT 10 PATIENTS.***

KOUAME-ASSOUAN Ange- Eric <sup>1</sup>

DIAKITE Ismaila <sup>2</sup>

NDJEUNDO Gimel Patrick <sup>3</sup>

BONY Kotchi Elysée <sup>1</sup>

GNAZEGBO Any <sup>4</sup>

AMON Tchwa Muriel <sup>5</sup>

1. Université Alassane Ouattara, Bouaké, Côte d'Ivoire
2. Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire
3. Polyclinique Internationale Sainte Anne-Marie, Abidjan, Côte d'Ivoire
4. CHU de Bouaké, Côte d'Ivoire
5. CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

E-Mail Contact - KOUAME-ASSOUAN Ange- Eric : angeerickouame@gmail.com

**Mots clefs :** *Afrique subsaharienne – AVC ischémique – Thrombolyse*

**Key words:** *Sub-Saharan Africa – Ischemic stroke – Thrombolysis.*

## RESUME

**Introduction :**

La thrombolyse intraveineuse est un traitement efficace et validé à la phase aigue de l'AVC ischémique. Elle est pratiquée depuis environ 20 ans dans les pays occidentaux, mais elle tarde à se développer en Afrique subsaharienne.

**Objectif :**

Rapporter les premiers cas de thrombolyse intraveineuse en Côte d'ivoire.

**Résultats :**

Après une première expérience isolée en avril 2013, 10 autres patients ont bénéficié d'une thrombolyse IV en 18 mois, entre octobre 2017 et avril 2019. L'âge médian était de 50 ans (28 à 73 ans) et un sex-ratio de 1,5. La moitié des patients avaient une HTA. Les délais moyens d'admission et de réalisation de l'imagerie étaient respectivement de 83 et 61 minutes. La thrombolyse a été réalisée dans un délai moyen de 192 minutes et le « door to needle time » était de 110 minutes. Le NIHSS médian était de 8 à l'admission et de 3 à H24. Cependant, 5 des 10 patients avaient une récupération totale à H24 (NIHSS=0) et 6 patients ont eu une amélioration significative (> 4 points) de leur score NIH. Sept patients avaient un score de Rankin modifié à 0 ou 1 à 3 mois. Un patient est resté grabataire (mRS 5) et un patient est décédé. Aucune hémorragie symptomatique n'a été notée.

**Conclusion :**

Nous n'avons pas retrouvé de données publiées de thrombolyse intraveineuse en Afrique subsaharienne en dehors de l'Afrique du Sud et de quelques cas cliniques isolés, et cette série, bien que très faible, reste la plus large réalisée dans cette région. Elle démontre la faisabilité de la thrombolyse intraveineuse en Afrique subsaharienne, avec une efficacité et une tolérance qui se situent dans les standards internationaux, malgré une accessibilité limitée.

**ABSTRACT****Introduction:**

Intravenous thrombolysis is an effective and validated treatment for the acute phase of ischemic stroke. It has been practiced for about 20 years in western countries, but it is slow to develop in sub-Saharan Africa.

**Objective:**

To report the first cases of intravenous thrombolysis in Côte d'Ivoire.

**Results:**

After a first isolated experience in April 2013, 10 other patients underwent IV thrombolysis in 18 months, between October 2017 and April 2019. The median age was 47 years (28 to 73 years) and sex-ratio of 1.5. Half of the patients had hypertension. The average onset to admission and admission to imaging time was 83 and 61 minutes, respectively. Thrombolysis was performed within an average of 192 minutes and the « door to needle time » was 110 minutes. The median NIHSS was 8 on admission and 3 on H24. However, 5 of the 10 patients had a complete recovery at H24 (NIHSS = 0) and 6 patients had a significant improvement (> 4 points) in their NIH score. Seven patients had a modified Rankin score at 0 or 1 to 3 months. One patient remained bedridden (mRS 5), and one patient died. No symptomatic haemorrhage was noted.

**Conclusion:**

We did not find published intravenous thrombolysis data in sub-Saharan Africa outside of South Africa and some isolated clinical cases, and this series, although very low, remains the largest in this region. It demonstrates the feasibility of intravenous thrombolysis in sub-Saharan Africa, with good efficacy and tolerance that are within international standards, despite limited accessibility.

**INTRODUCTION**

La prise en charge des infarctus cérébraux en urgence, à la phase aiguë, est essentiellement basée sur les techniques de revascularisation (thrombolyse intraveineuse, thrombectomie mécanique) pour tenter de limiter les conséquences de l'occlusion artérielle. Si la thrombectomie mécanique est une technique plus récente (2015) en plein essor dans les pays développés, la thrombolyse intraveineuse est pratiquée depuis 1996 aux USA et au début des années 2000 en Europe de l'Ouest à la suite des essais du NINDS (10). Les délais d'utilisation ont été repoussés de 3 à 4h30 en 2009 après la parution de l'étude ECASS 3 (7).

Cette technique, validée et efficace, qui a véritablement révolutionné la prise en charge des infarctus cérébraux, remettant au premier plan la notion d'urgence neurovasculaire, n'est que rarement pratiquée en Afrique. Les seules séries publiées concernent les pays du Maghreb et l'Afrique du Sud (2-4). En Afrique subsaharienne, hors Afrique du Sud, seules quelques observations isolées ont été publiées au Congo, au Kenya, et au Tchad (5, 8, 11).

En Côte d'Ivoire, nous avons mis en place depuis octobre 2017 une filière « thrombolyse » dans un établissement hospitalier privé. Nous rapportons dans cet article tous les cas d'AVC ischémique qui ont fait l'objet de ce traitement en Côte d'Ivoire.

**METHODOLOGIE**

Il s'est agi d'une étude rétrospective descriptive, rapportant les données cliniques, thérapeutiques et pronostiques de l'ensemble des patients victimes d'AVC ischémique, qui ont fait l'objet d'un traitement par thrombolyse intraveineuse entre octobre 2017 et avril 2019.

Les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge, sexe, facteurs de risque vasculaire) ont été collectées de même que les données concernant l'AVC (topographie, délai d'admission, de réalisation de

l'imagerie, de l'administration du traitement). La sévérité initiale de l'AVC a été évaluée par le score du NIH à l'admission. Tous les patients ont bénéficié d'un angioscanner cérébral avant traitement, l'IRM n'étant pas disponible en urgence. Le rt-PA a été administré conformément aux recommandations internationales à la dose de 0,9 mg/kg dont 10% de la dose en bolus. L'efficacité a été évaluée par le score du NIH à H24 et le score de Rankin modifié (mRS) à 3 mois. Une diminution du score du NIH de plus de 4 points par rapport au score initial ou une récupération complète du déficit neurologique à H24 ont été considérées comme un critère d'efficacité selon les critères du NINDS (10). Une IRM a été réalisée à H24 pour confirmer le diagnostic et rechercher une éventuelle transformation hémorragique, considérée comme symptomatique lorsqu'elle s'accompagnait d'une détérioration neurologique selon la définition adoptée dans l'étude princeps du NINDS (10).

## RESULTATS

Pendant la période de l'étude, dix patients ont été traités par thrombolyse intraveineuse. L'âge moyen était de 49+/-17 ans avec des extrêmes de 28 et 73 ans et une médiane de 47 ans. Le sex-ratio était de 1,5. Les facteurs de risque vasculaire de ces patients sont présentés dans le tableau I. Le score NIH médian à l'admission était de 8 avec une moyenne à 10+/-5,7 et des extrêmes de 2 et 20.

Les paramètres liés à la thrombolyse sont résumés dans le tableau II et ceux relatifs au pronostic dans le tableau III.

## DISCUSSION

Après un premier cas personnel anecdotique en 2013 (non publié), nous avons entrepris de mettre en place les techniques de revascularisation à la phase aiguë des AVC ischémiques à Abidjan, en commençant par la thrombolyse intraveineuse. En 18 mois, nous avons ainsi pratiqué 10 thrombolyse. Ce nombre, bien que relativement faible, demeure cependant le plus important en Afrique subsaharienne, les séries rapportées dans la littérature ne concernant que les pays d'Afrique du Nord et l'Afrique du Sud. Ainsi, 52 patients ont été pris en charge à Fez, dans la seule unité neurovasculaire que comptait le Maroc en 4 ans entre 2010 et 2013 (4). Une série de 13 patients traités par du ténecteplase dans un hôpital militaire a également été publiée dans ce même pays à Rabat (2) en un peu plus de 4 ans. La thrombolyse est aussi d'usage courant en Egypte et en Tunisie (14, 9). Il faut noter que dans le registre international des thrombolyse, SITS-thrombolysis (12), la Tunisie a répertorié à fin 2018, 3189 thrombolyse, l'Egypte, 3517 cas, l'Algérie, 124 cas, la Lybie, 6 cas, et le Maroc, 1132 (Figure). La proportion de patients traités reste cependant très faible de l'ordre de 1 à 2% des AVC ischémiques en raison particulièrement de l'absence de prise en charge des coûts par les systèmes de santé (9, 1). Des situations similaires sont décrites en Afrique du Sud, (qui ne participe pas au registre SITS-thrombolysis) où la thrombolyse intraveineuse est également pratiquée (3, 13). En dehors de ces régions, on ne retrouve dans la littérature africaine que quelques cas cliniques isolés au Congo (11), au Kenya (5) ou encore au Tchad (8).

Dans notre série, les paramètres d'efficacité et de tolérance étaient relativement comparables aux données de la littérature (Tableau II). Nous nous sommes référés particulièrement au registre des urgences de la vallée du Rhône en France (RESUVAL) et au registre international SITS-Thrombolysis (6,12). On peut constater que les délais AVC-admission sont assez proches, bien qu'il n'y ait pas véritablement d'organisation du transport jusqu'à l'hôpital et que nous perdons du temps essentiellement dans la réalisation de l'imagerie (61 vs 25 minutes dans le registre SITS-Thrombolysis), ce qui impacte significativement le délai admission-traitement. Cette situation est due au fait que l'imagerie aux heures non ouvrables (nuits, week-ends et jours fériés) fonctionne sur un système d'astreinte à domicile, avec donc un délai supplémentaire pour faire venir le technicien d'imagerie. L'instauration prochaine d'une garde sur place permettant un accès 24h/24 à l'imagerie devrait remédier à ce fait.

Concernant le pronostic, nous obtenons de meilleurs résultats que nos références (Tableau III) en matière de décès et de récupération neurologique, mais il faut tenir compte du fait que notre échantillon est d'une part, nettement plus jeune (de 15 ans environ) et d'autre part, initialement moins sévère (NIHSS initial 3 à 4 points inférieur). Nous n'avons pas non plus enregistré de transformation hémorragique symptomatique, sans doute aussi en raison de la moindre sévérité initiale des AVC des patients inclus.

Certains obstacles demeurent cependant. La nécessité de raccourcir le délai intrahospitalier, en particulier le délai de réalisation de l'imagerie est bien mise en évidence dans cette étude. L'information de cette

possibilité thérapeutique devra également être portée au grand public, ce qui devrait accroître le nombre de patients bénéficiaires. Nous prévoyons aussi à court terme, après cette phase initiale de « rodage », d'implémenter la thrombolyse dans deux autres établissements de la ville, et même de débiter les thrombectomies dans l'un des centres qui dispose du plateau technique nécessaire.

## CONCLUSION

Cette étude démontre la faisabilité de la thrombolyse intraveineuse à la phase aigue des infarctus cérébraux en Afrique noire, avec un profil d'efficacité et de sécurité satisfaisants. Certes, il demeure des obstacles importants pour l'accessibilité de ces traitements au plus grand nombre, notamment son coût et sa disponibilité dans les centres hospitaliers publics, mais il est temps que la sous région de l'Afrique subsaharienne adopte et développe ces méthodes de prise en charge, au moment où les AVC y sont particulièrement fréquents et de pronostic péjoratif.

## TABLEAUX

**Tableau I :** Facteurs de risque vasculaires des 10 patients traités par thrombolyse IV à Abidjan entre octobre 2017 et avril 2019.

Facteurs de risque vasculaires	Effectif	Pourcentage (%)
HTA	5	50
Diabète	1	10
Dyslipidémie	1	10
Tabagisme	1	10
Alcoolisme	0	00
Cardiopathie	1	10

**Tableau II :** Résultats comparés des paramètres liés à la thrombolyse des 10 patients traités par thrombolyse IV à Abidjan entre octobre 2017 et avril 2019.

Paramètre	Notre série	RESUVAL <sup>1</sup>	SITS <sup>2</sup> -Thrombolysis (médiane)	AUTRES
Délai AVC-Admission	1H23 min	1H30 min	1H15 min	
Délai Admission-Imagerie	1H01 min	–	0H25 min	
Délai AVC-Thrombolyse	3h12 min	2H40 min	2H30 min	
Door-to-needle time <sup>3</sup>	1H50 min	1H00 min	1H05 min	
Door-to-needle time < 60 min	0/10 (00%)	–		< 50% (AHA/ASA <sup>4</sup> )
Thrombolyse < 3h	5/10 (45%)	66%		
Thrombolyse 3h – 4h30	4/10 (45%)	30%		
Thrombolyse > 4h30	1/10 (09%)	04%		
Hémorragie symptomatique	0/10 (00%)	07%		6,3% (NINDS <sup>5</sup> )

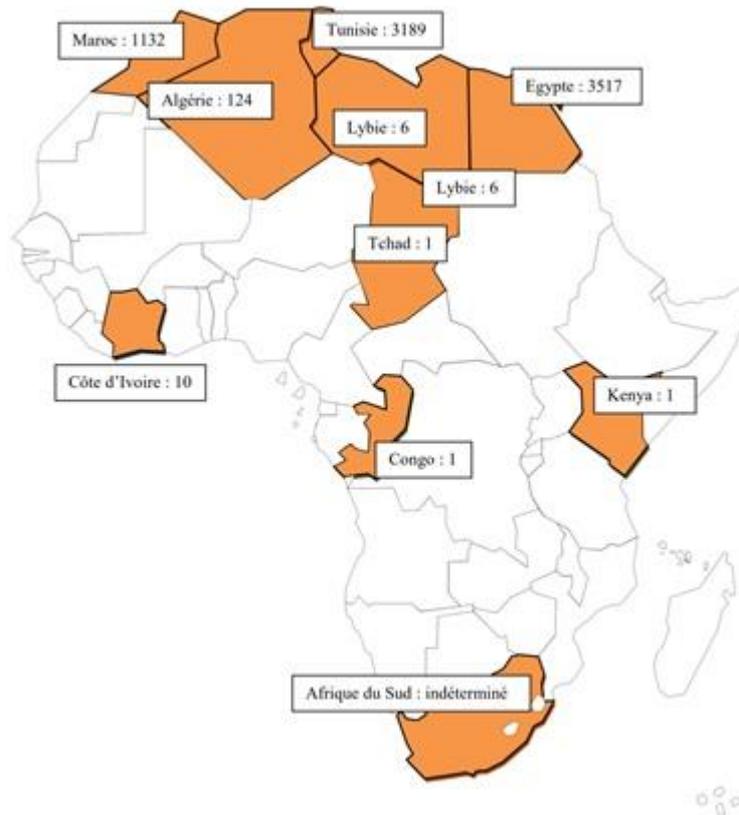
1 : Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône, France. 2 : Safe Implementation of Treatments in Stroke. 3 : Door to needle time = délai admission-thrombolyse. 4 : AHA/ASA = American Heart Association/American Stroke Association. 5 : National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Tableau III : Pronostic des 10 patients traités par thrombolyse IV à Abidjan entre octobre 2017 et avril 2019

Paramètre	Résultat	RESUVAL <sup>1</sup>	SITS <sup>2</sup> -Thrombolysis
NIHSS <sup>3</sup> médian à H0	8	12	11
NIHSS <sup>3</sup> médian à H24	3	7	
∨ NIHSS > 4 pts	6/10 (60%)		
NIHSS = 0 à H24	5/10 (50%)		
mRs <sup>4</sup> 0-1 M3 (guéris)	7/10 (70%)	44%	41%
mRs 0-2 M3 (indépendants)	8/10 (80%)	54%	56%
mRs 5 M3 (grabataires)	1/10 (10%)		05%
mRs 6 M3 (décès)	1/10 (10%)	17%	17%

1 : Réseau des Urgences de la Vallée du Rhône, France. 2: Safe Implementation of Treatments in Stroke. 3 : National Institute of Health Stroke Scale. 4: modified Rankin Scale.

## FIGURE



Nombre de thrombolyse réalisées dans notre étude et en Afrique par pays selon les données de la littérature (jusqu'à fin 2018).

## REFERENCES

1. ABD-ALLAH F, MOUSTAFA RR. Burden of stroke in Egypt: current status and opportunities. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1105-8.
2. BELKOUCH A, JIDANE S, CHOUAIB N, ELBOUTI A, NEBHANI T, SIRBOU R, BAKKALI H, BELYAMANI L. Thrombolysis for acute ischemic stroke by tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital. *Pan Afr Med J*. 2015 May 19;21:37. eCollection 2015.
3. BRYER A, WASSERMAN S. Thrombolysis for acute ischemic stroke in South Africa. *Int J Stroke*. 2013 Oct;8:112-3.
4. CHTAOU N, RACHDI L, MIDAOUI AE, SOUIRTI Z, WAHLGREN N, BELAHSEN MF. Intravenous thrombolysis with rt-PA in stroke: experience of the moroccan stroke unit. *Pan Afr Med J*. 2016 Jul 8;24:207. eCollection 2016.
5. COHEN D. Stroke thrombolysis in Mombassa: an outreach service. *Practical Neurology*. 2011;11:372-4.
6. DEREK L, EL KHOURY C, FLOCARD E, BISCHOFF M; RESEAU DES URGENCES DE LA VALLEE DU RHONE (RESUVAL). Registre des AVC en UNV. Thrombolyse et thrombectomies: Premiers Résultats [Online]. Octobre 2011. Disponible sur: URL: <http://resuval.free.fr/EG/20AVC/2011/2011/2010/2020/20premiers/20resultats/20registre/20thrombolyse/20L/20Derek.pdf>
7. HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, BROZMAN M, DAVALOS A, GUIDETTI D, LARRUE V, LEES KR, MEDEGHRI Z, MACHNIG T, SCHNEIDER D, VON KUMMER R, WAHLGREN N, TONI D; ECASS INVESTIGATORS. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
8. LAMBLIN A, BASCOU M, DROUARD E, ALBERTI N, DE GRESLAN T. Thrombolyse d'un AVC ischémique vertébro-basilaire à N'Djamena, République du Tchad. *Pan Afr Med J*. 2018 Jan 16;29:35. eCollection 2018.
9. MANAI R. Actualités sur la prise en charge des AVC en Tunisie. In : Le Breton F, Davenne B. Accident vasculaire cérébral et médecine physique et de réadaptation : Actualités en 2010. Springer-Verlag France 2010:45-7.
10. NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
11. OSSOU-NGUIET PM, OTIOBANDA GF, ELLENGA-MBOLLA BF, IKAMA MS, ONDZE KAFATA L, BANDZOUZI-NDAMBA B. Un cas de thrombolyse à la phase aigüe d'un infarctus cérébral avec le ténecteplase au Congo. *Afr J Neurol Sci*. 2013;32(1):64-7.
12. SITS – SAFE IMPLEMENTATION OF TREATMENTS IN STROKE. SITS Report 2018 [Online]. Disponible sur: URL: <https://www.sitsinternational.org/media/1414/sits-report-2018.pdf>
13. WASSERMAN S, BRYER A. Early outcomes of thrombolysis for acute ischaemic stroke in a South African tertiary care centre. *S Afr Med J*. 2012;102(6):541-4.
14. ZAKARIA MF, AREF H, ABD ELNASSER A, FAHMY N, TORK MA, FOUAD MM, ELBOKL A, ROUSHDY T, ELFARAMAWY S, EL-SHIEKH MA, MOUSTAFA RR. Egyptian experience in increasing utilization of reperfusion therapies in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2018 Jul;13(5):525-9.