

## Ténectéplase dans le traitement de l'AVC ischémique aigu : état des connaissances

La ténectéplase 5 000 UI (25 mg) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en décembre 2024 via une procédure centralisée pour le traitement thrombolytique de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu. Comme l'altéplase, l'AMM retient une indication chez l'adulte dans les 4 heures 30 suivant la dernière observation du patient en bonne santé, après exclusion d'une hémorragie intracrânienne. La posologie doit être ajustée en fonction du poids corporel, avec une dose maximale de 5 000 unités (25 mg) en administration unique<sup>1</sup>.

### Propriétés pharmacologiques et mode d'administration

La ténectéplase est une protéine recombinante fibrino-spécifique de l'activateur tissulaire du plasminogène, présentant des améliorations pharmacologiques par rapport à l'altéplase<sup>2</sup>. Elle se distingue notamment par :

- Une affinité accrue pour la fibrine
- Une demi-vie plasmatique environ cinq fois plus longue ( $24 \pm 5,5$  min)
- Une administration simplifiée en bolus IV (5 à 10 secondes), contrairement à l'altéplase qui nécessite une perfusion d'une heure.

### Efficacité clinique : comparaison avec l'altéplase

Les études cliniques montrent que la ténectéplase est non inférieure à l'altéplase en termes d'efficacité, et pourrait même offrir certains avantages :

- Essai AcT (2022)<sup>3</sup> : non-infériorité démontrée sur l'obtention d'un excellent résultat fonctionnel (score mRS 0-1 à 90 jours).
- Essais ATTEST 2<sup>4</sup> et ORIGINAL<sup>5</sup> (2024) : confirmation de la non-infériorité.
- Essai EXTEND IA TNK<sup>6</sup> : taux significativement plus élevés de restauration du flux sanguin cérébral par rapport à l'altéplase.

En outre, les études montrent que la ténectéplase est associée à :

- De meilleurs scores mRS médians chez les patients traités<sup>3,6</sup>.
- Une amélioration neurologique précoce équivalente à l'altéplase<sup>3-6</sup>.

Une méta-analyse récente suggère également que la ténectéplase pourrait conduire à de meilleurs résultats fonctionnels que l'altéplase<sup>7</sup>.

### Données issues de la vie réelle

Les études en vie réelle confirment l'efficacité de la ténectéplase, avec des résultats souvent supérieurs à l'altéplase :

- Meilleurs scores mRS à trois mois<sup>8-11</sup>.
- Réduction du délai entre l'imagerie et la thrombolyse (27 min vs. 36 min,  $p < 0,0001$ )<sup>10</sup>.
- Délai plus court entre l'imagerie et la ponction artérielle, principalement dans les parcours de type "drip and ship" (116 min vs. 127 min,  $p = 0,02$ ), facilitant le transfert des patients<sup>10</sup>.
- Taux plus élevé de patients respectant les délais cibles de qualité (*Door to needle*  $\leq 45$  min et *Door In Door Out*  $\leq 90$  min)<sup>9</sup>.

## Profil de sécurité

Les études cliniques et les données de vie réelle indiquent un profil de sécurité similaire à celui de l'altéplase<sup>3-11</sup>, sans différence significative sur les taux de :

- Hémorragies intracérébrales symptomatiques.
- Événements indésirables graves.
- Mortalité à trois mois (sauf dans l'essai EXTEND-IA TNK, où la ténecteplase a montré un taux de mortalité plus faible,  $p = 0,049$ )<sup>6</sup>.

## Recommandations de l'ESO (2023)

L'*European Stroke Organization* (ESO) a publié en 2023 des recommandations<sup>12</sup> concernant l'usage de la ténecteplase dans l'AVC ischémique aigu :

- Dose de 0,25 mg/kg recommandée comme alternative sûre et efficace à l'altéplase 0,9 mg/kg (preuves modérées, recommandation forte).
- Préférence pour la ténecteplase en raison de son administration plus simple et de son efficacité comparable (consensus d'experts).
- Recommandation pour les patients avec occlusion proximale d'une artère cérébrale, plutôt que d'omettre la thrombolyse intraveineuse avant thrombectomie, même en cas d'admission directe en UNV de recours.
- Alternative raisonnable à l'altéplase pour les AVC du réveil ou à horaire inconnu, après sélection par imagerie avancée.

## Conclusion

La ténecteplase représente une alternative efficace et pratique à l'altéplase pour le traitement des AVC ischémiques aigus. Grâce à ses propriétés pharmacologiques améliorées, notamment une demi-vie plus longue et une administration rapide en bolus, elle permet de réduire les délais de traitement et facilite le transfert des patients vers des centres de recours.

Les essais cliniques et les études en vie réelle ont démontré que la ténecteplase est au moins aussi efficace que l'altéplase, voire supérieure dans certaines situations, avec un profil de sécurité similaire. En outre, les recommandations récentes de l'ESO soulignent son utilisation

comme option privilégiée chez les patients éligibles à la thrombolyse intraveineuse, en particulier dans le contexte d'occlusion proximale en vue d'une thrombectomie mécanique.

Dans l'ensemble, la ténecteplase offre une approche plus souple et rapide pour la prise en charge de l'AVC ischémique aigu, et devrait être considérée comme une option de traitement de choix dans les pratiques cliniques.

## Fiche résumée

### 1. Informations Générales

- AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) : Décembre 2024.
- Indication : Traitement thrombolytique pour AVC ischémique aigu dans les 4h30 suivant l'apparition des symptômes.
- Dose : À ajuster selon le poids corporel, max 5 000 UI (25 mg) en une dose unique.

### 2. Propriétés Pharmacologiques

- Mécanisme d'action : Protéine recombinante fibrino-spécifique
- Avantages :
  - Demi-vie 5 fois plus longue que l'altéplase (24 min vs. 5 min).
  - Administration rapide en bolus IV (5 à 10 secondes) vs. perfusion d'une heure pour l'altéplase.

### 3. Efficacité clinique

- Comparaison avec l'altéplase :
  - Non-infériorité prouvée
  - Méta-analyse : meilleure récupération fonctionnelle (mRS 0-1 à 3 mois).
- Efficacité dans les études en vie réelle :
  - Efficacité similaire ou supérieure à l'altéplase.
  - Temps réduits entre imagerie et thrombolyse (27 min vs. 36 min).

### 4. Avantages pratiques

- Transferts inter hospitaliers facilités grâce à l'administration rapide et l'absence de perfusion prolongée.
- Réduction des délais de traitement :
  - Diminution du temps entre imagerie et thrombolyse.
  - Transfert plus rapide pour les patients nécessitant thrombectomie mécanique.

### 5. Sécurité

- Profil de sécurité similaire à l'altéplase.
  - Aucune différence significative pour les hémorragies intracérébrales ou la mortalité.

## 6. Recommandations de l'ESO (2023)

- Alternative sûre et efficace à l'altéplase (0,25 mg/kg vs. 0,9 mg/kg).
- Préférée chez les patients avec occlusion proximale et pour ceux avec un AVC du réveil/horaire inconnu, après sélection par imagerie avancée.
- Recommandée pour les patients éligibles à la thrombolyse intraveineuse, avec ou sans transfert pour thrombectomie.

## Références

1. RCP Metalyse® 5000 U (25 mg)
2. 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.
3. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (ACT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10347):161-9.
4. Keith W Muir et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 1087–96.
5. Sun G, Rong A, Li X, et al. 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 (ORIGINAL). 2023 Contract No.: c40008687-01
6. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573-82.
7. Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, et al. Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke Within 4.5 Hours: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Neurology*. 2024;103(9):e209903
8. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2022;92(3):349-57.
9. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ, et al. Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical Practice. *Stroke*. 2022;53(12):3583-93.
10. Gerschenfeld G, Liegey JS, Laborne FX, et al. Treatment times, functional outcome, and hemorrhage rates after switching to tenecteplase for stroke thrombolysis: Insights from the TETRIS registry. *Eur Stroke J*. 2022;7(4):358-64.
11. Zhong CS, Beharry J, Salazar D, et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1087-90.
12. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2023; 8: 8–54