



**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**



Les accidents ischémiques cérébraux : prise en charge à la phase aiguë

**XV^e Journées Lilloises
d'Anesthésie Réanimation et
de Médecine d'Urgence**

28 Mars 2008

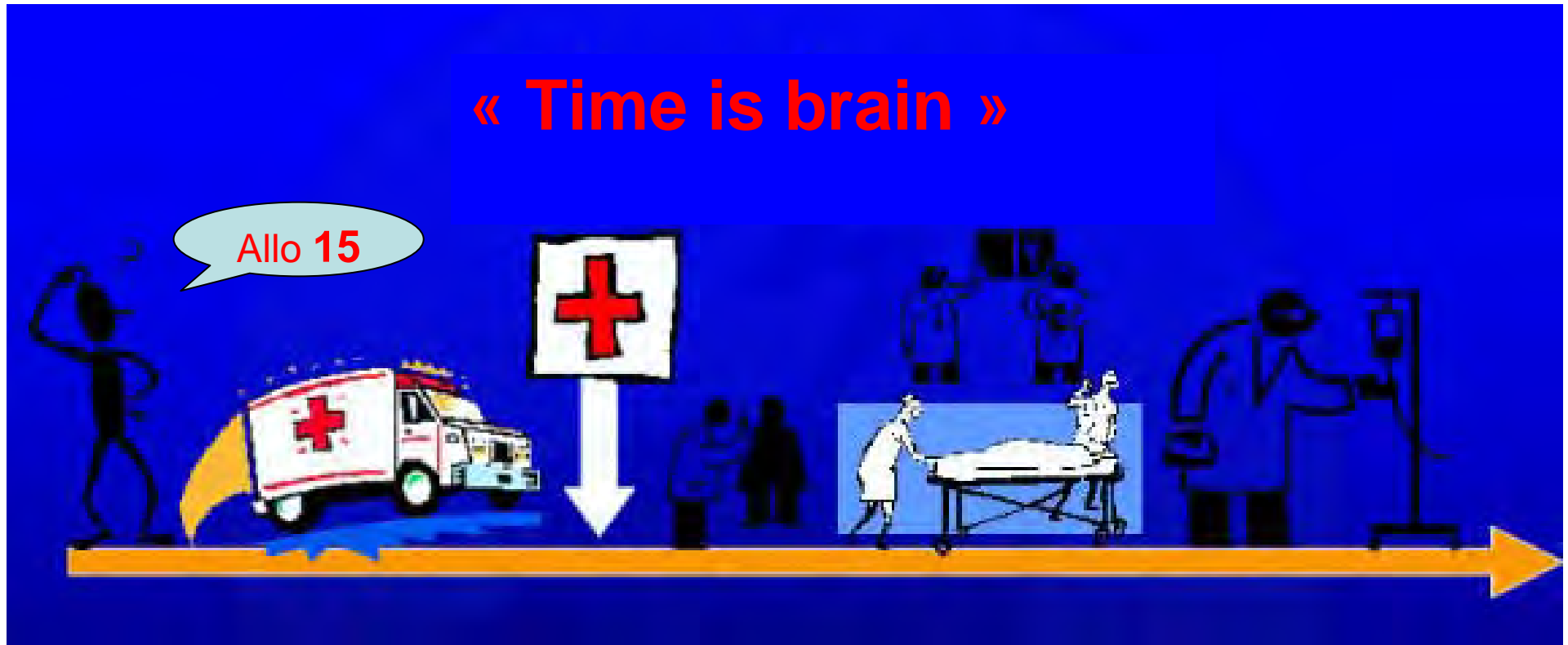
**Dr Marie GIROT
Neurologue - Pôle Urgence**

Accidents vasculaires cérébraux

- **3ième cause de mortalité**
 - phase aiguë: 10%
 - long terme: x2 p/r à population du même âge
- **1ère cause de handicap acquis de l'adulte**
 - Dépendance totale ou partielle 40%
- **2ième cause de démence**
 - X5 le risque de survenue d'une démence
- Cause d'épilepsie, de dépression
- **Récidive:**
 - 30% à 5 ans (13% première année, puis 6%/ an)
 - 4% le premier mois

Filière de soins des AVC (1)

« Time is brain »



0h



Campagnes d'information:
Patients/ Médecins traitants
Objectif: urgence et délais

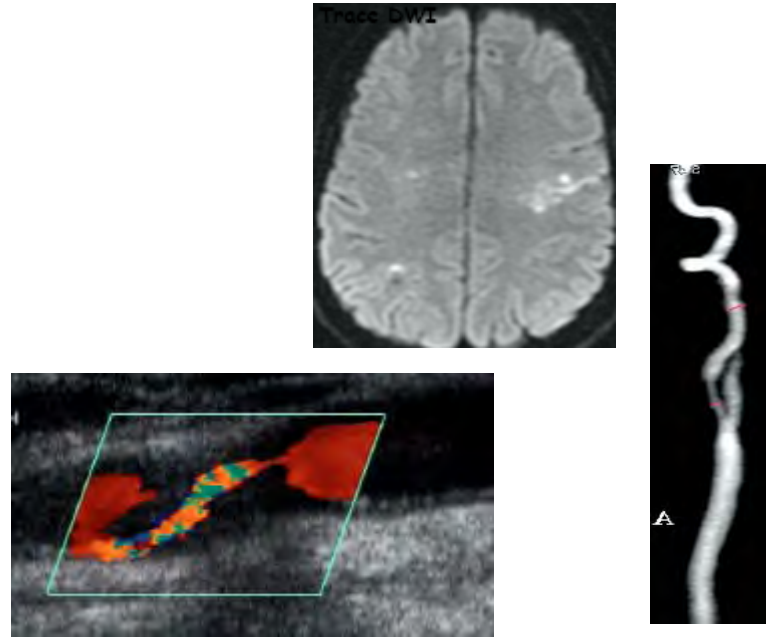


3h- 4h30?



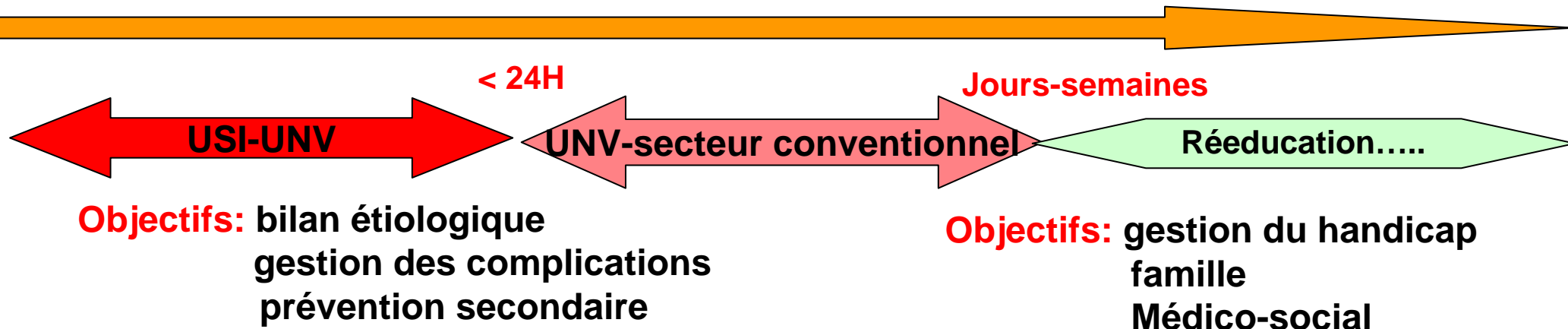
Mise en place d'une filière
Protocoles standardisés
Objectif: moyens et compétence

Filière de soins des AVC (2)



Non structuration de la filière

- Perte de chance
- Consommation inappropriée de ressources



AVC: pathologie hétérogène

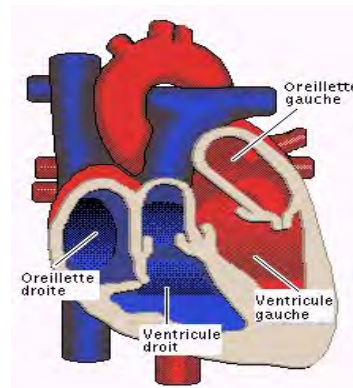
- 83% AVC ischémiques
 - Causes cardioemboliques
 - Causes athéromateuses
 - Maladies des petits vaisseaux
- 17% AVC hémorragiques
 - Hémorragies intra-cérébrales (10%)
 - Hémorragies méningées (7%)

Mécanisme embolique

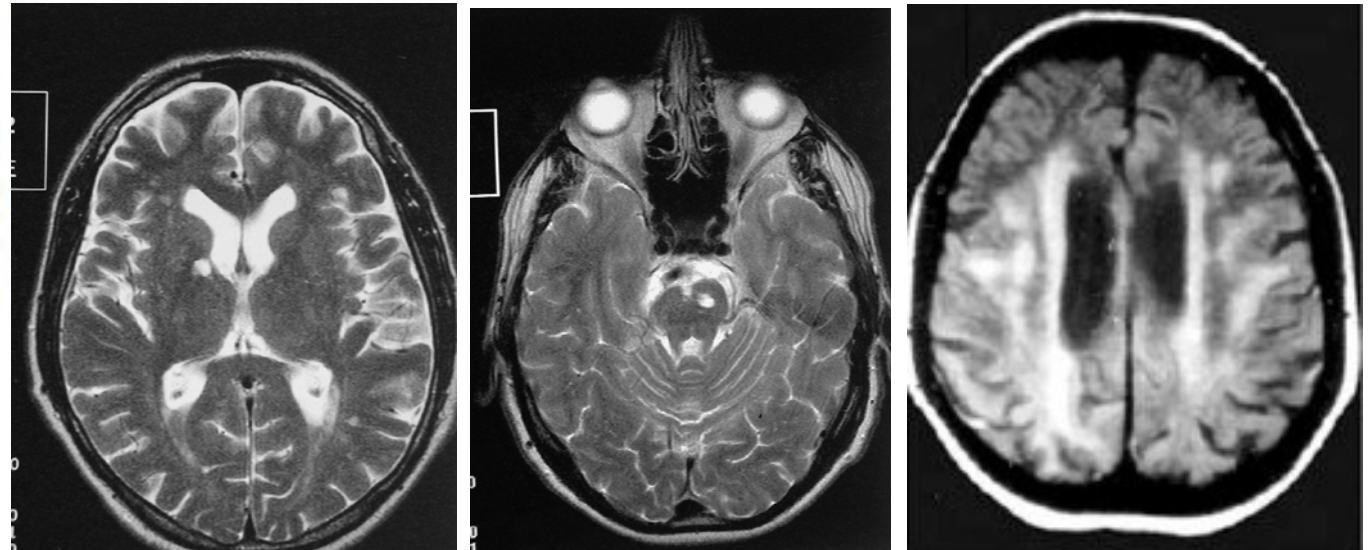
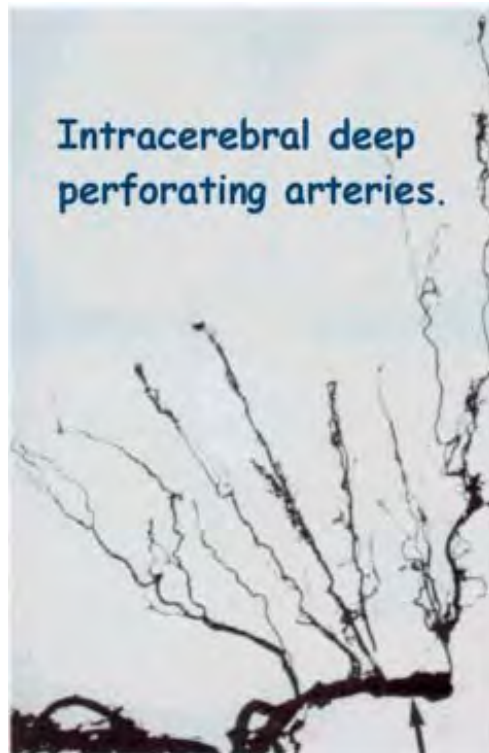
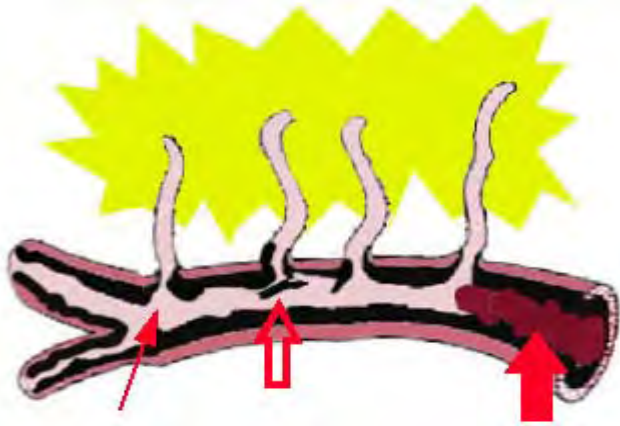
Début brutal

Embole de nature variée

Territoire artère de gros calibre



Pathologie des artères perforantes

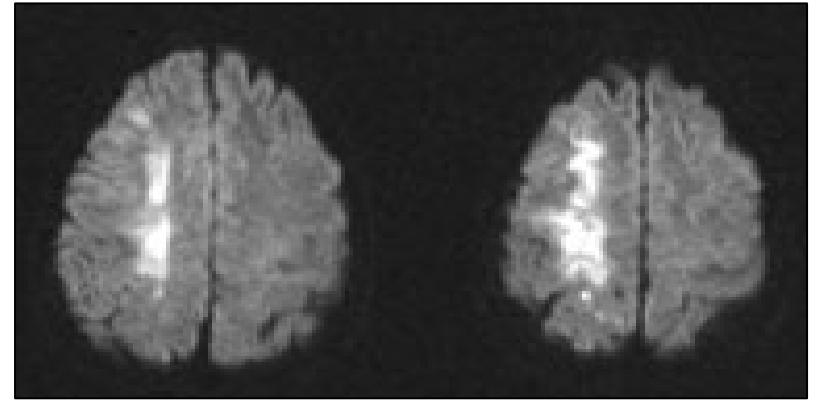


Tableaux cliniques spécifiques

Pathologie de la paroi : lipohyalinose

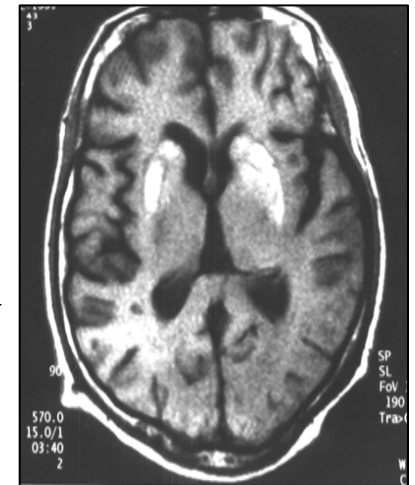
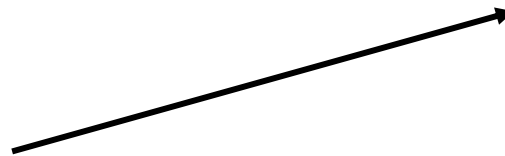
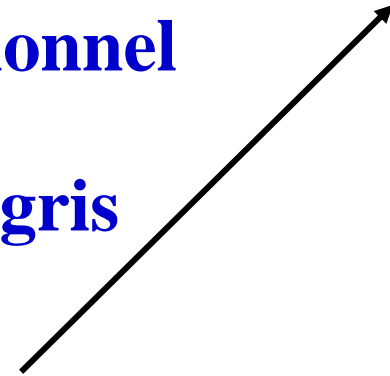
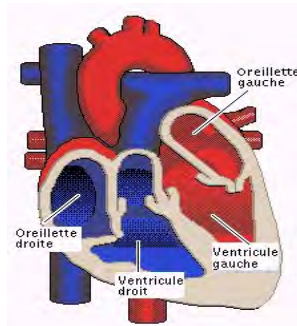
Mécanisme de l'occlusion mal connu

Mécanisme hémodynamique



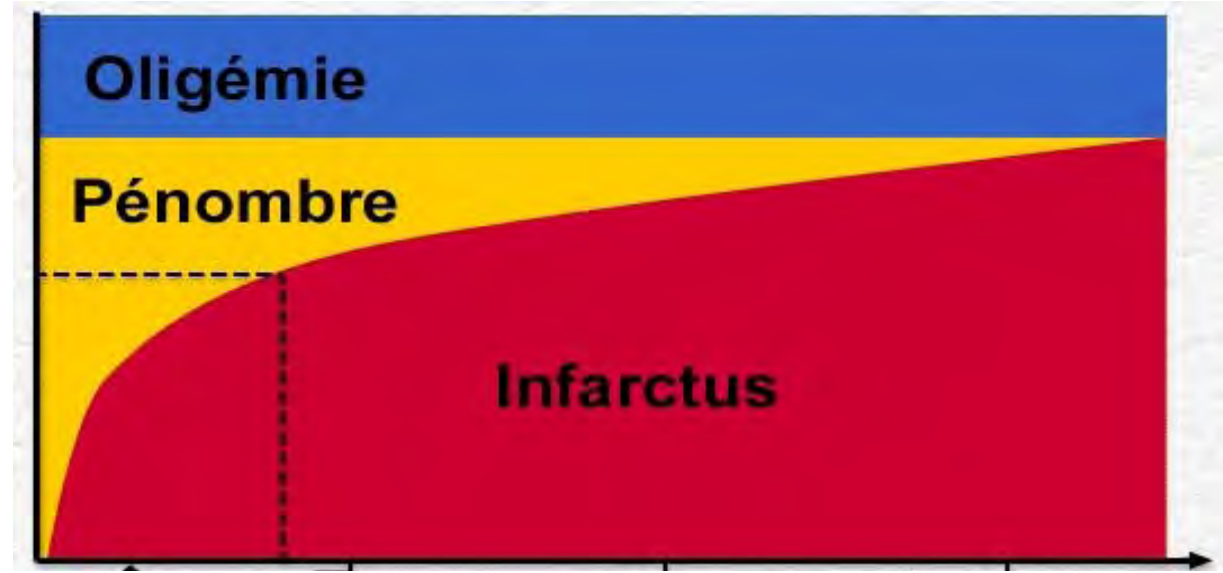
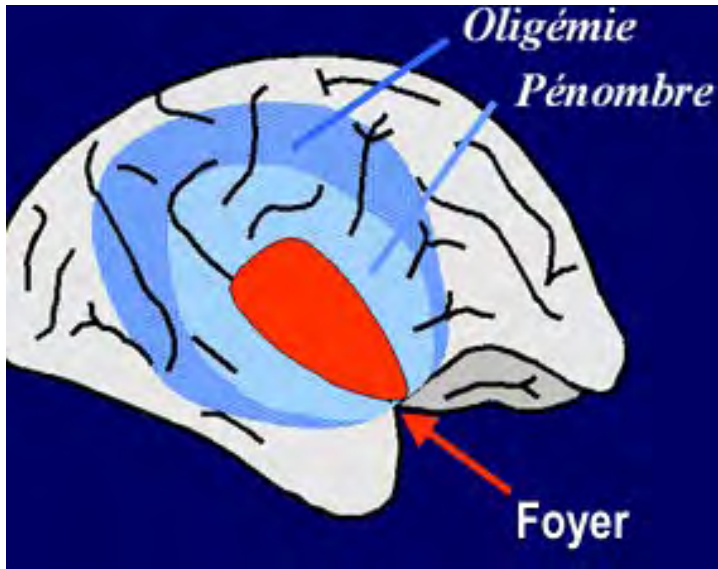
Parfois fluctuant, caractère positionnel

Territoire jonctionnel ou noyaux gris

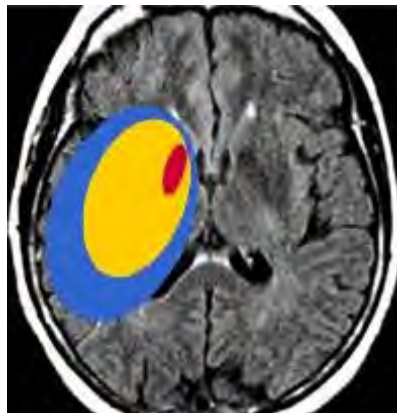


Physiopathologie de la phase aiguë

Pénombre ischemique : tissu à risque



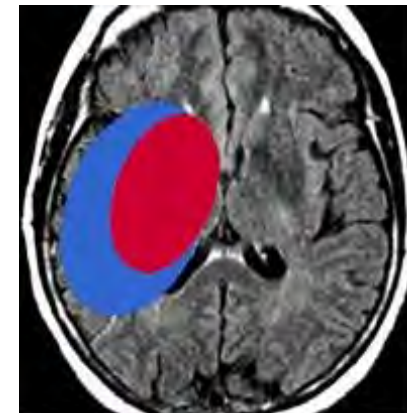
1 heure



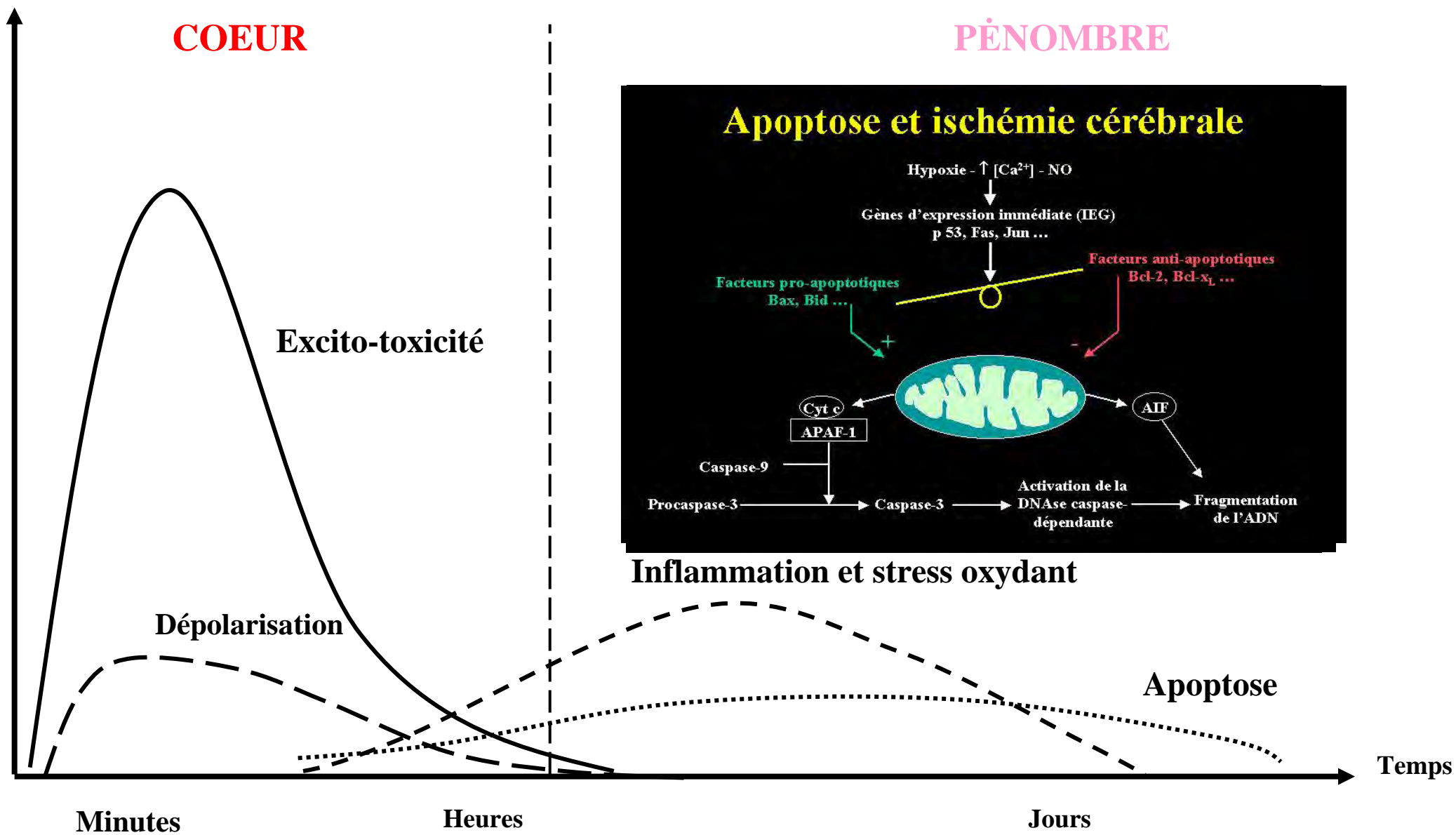
3 heures



24 heures



Processus évolutif



Imagerie et évolutivité des lésions

Apport de l'IRM à la phase aiguë

Occlusion
ACM
M1

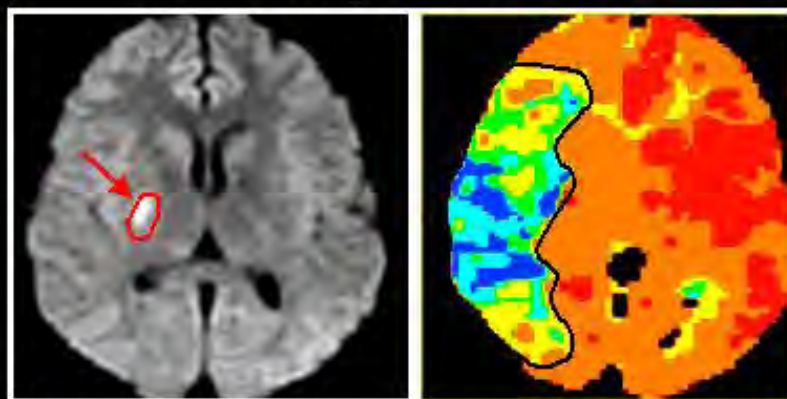


Angio-IRM

Thrombolyse iv

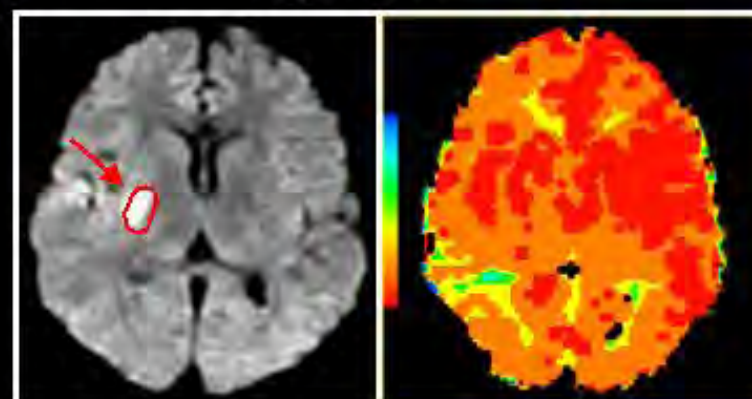


Angio-IRM



diffusion
souffrance tissulaire

perfusion
temps au pic



diffusion

perfusion

Anomalie de
perfusion corrigée

Désaccord perfusion-diffusion
« mismatch »



Zone
à risque et/ou
pénombre ?

Traitement des infarctus cérébraux à la phase aiguë

- **Hospitalisation en UNV**
- **Antithrombotique**
- **Anticoagulation**
- **Fibrinolyse rt-PA IV**
- **Procédures interventionnelles**
 - **Craniectomie de décharge dans les infarctus malins**
 - **Techniques de revascularisation artérielle**

Les UNV

- Bénéfice quel que soient âge et niveau de handicap
- Efficacité sur la mortalité et le handicap
- Personnel professionnel
- Prise en charge globale du patient
- Réseau de soins: filières d'amont et d'aval

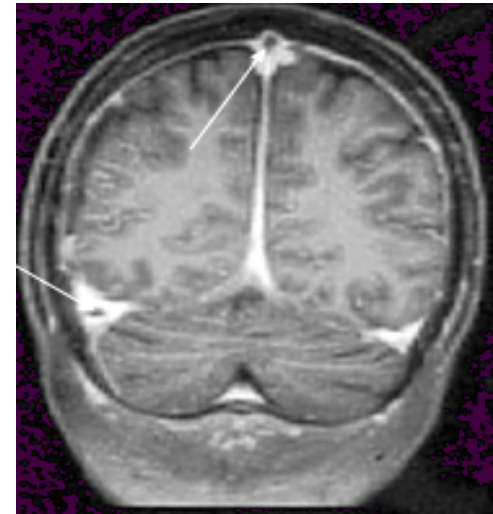
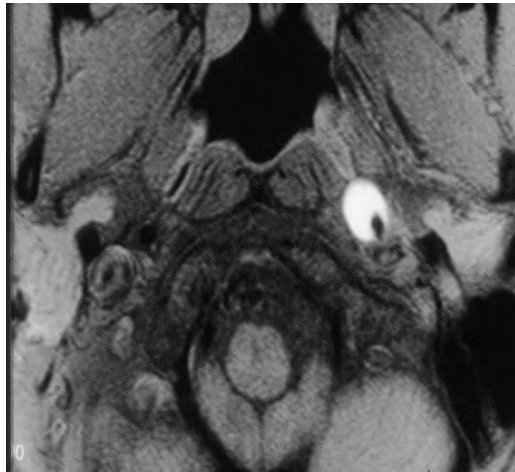
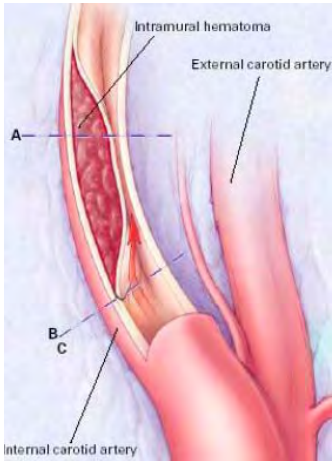
	Nbre de décès ou dépendance évitées		
	Pour 1000 patients traités	Population ciblée	Pour 66 M d'hab
Aspirine	9	100%	1425
Rt-PA	140	10%	2217
UNV	50	100%	7920

Antithrombotique

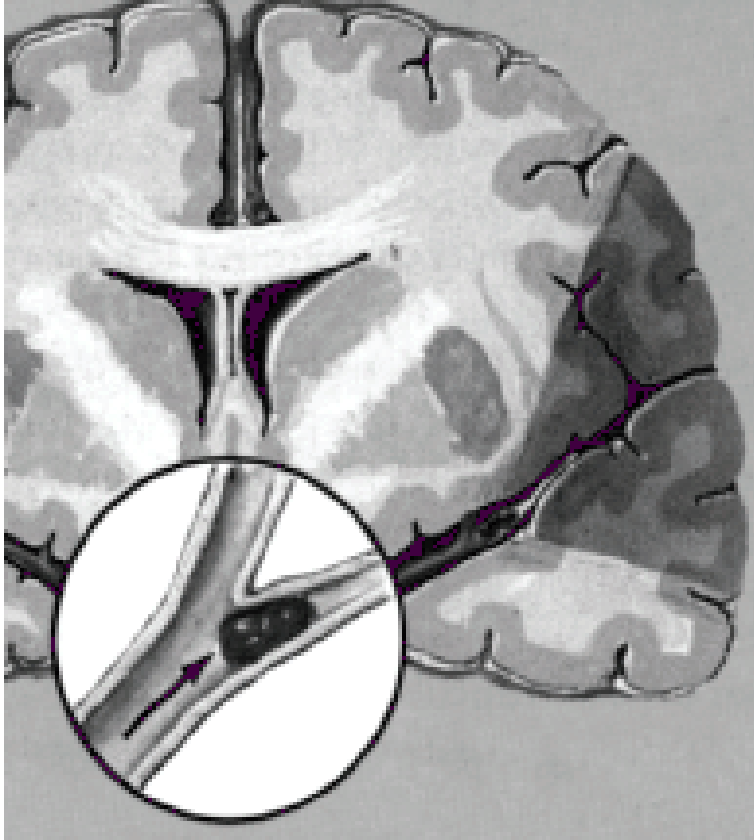
- Aspirine
 - Méta-analyse 40 000 patients essais randomisés en ouvert (IST, CAST) Chen et al, stroke 2000
 - posologie de 160 à 300 mg
 - Réduction de la mortalité et du risque de récurrence précoce
 - Réduction de la taille des infarctus (Kumar et al, stroke 2006)
 - Mécanisme discuté

Anti-thrombotique

- Anticoagulation
 - Risque de transformation hémorragique (rupture de la BHE)
 - Peu ou pas d'indications
 - AIT de cause cardioembolique ou AIC à haut risque cardiaque
 - Dissection extra-crânienne symptomatique
 - Thrombose veineuse cérébrale
 - A utiliser avec discernement



La thrombolyse IV : rationnel



- 81% d'occlusion vasculaire sur angiographie < 6heures

Del Zoppo et al,1992

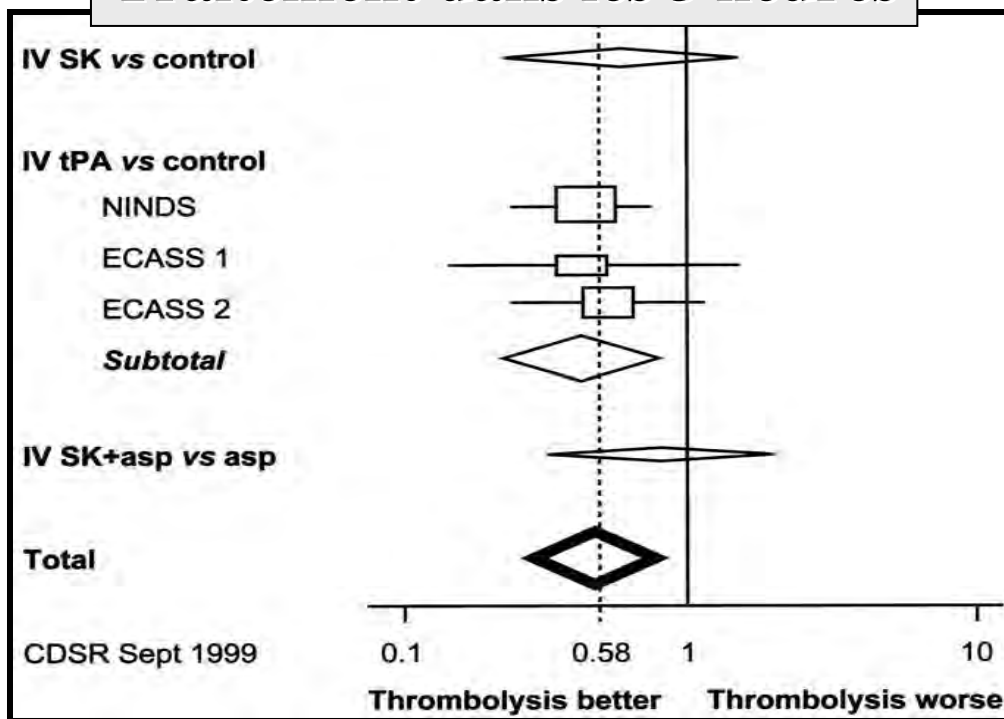
- Le pronostic est corrélé à l'état artériel
 - 88% des patients avec occlusion proximale sont dépendants à M3
 - Vs 25% des patients sans occlusion
- Allendorfer et al, 2007

La thrombolyse IV: méta-analyse 2001

Effacité de la thrombolyse IV (17 études – 5216 patients)

Réduction Décès ou Dépendance (mRS 3-6) mais limites potentielles liées aux hémorragies

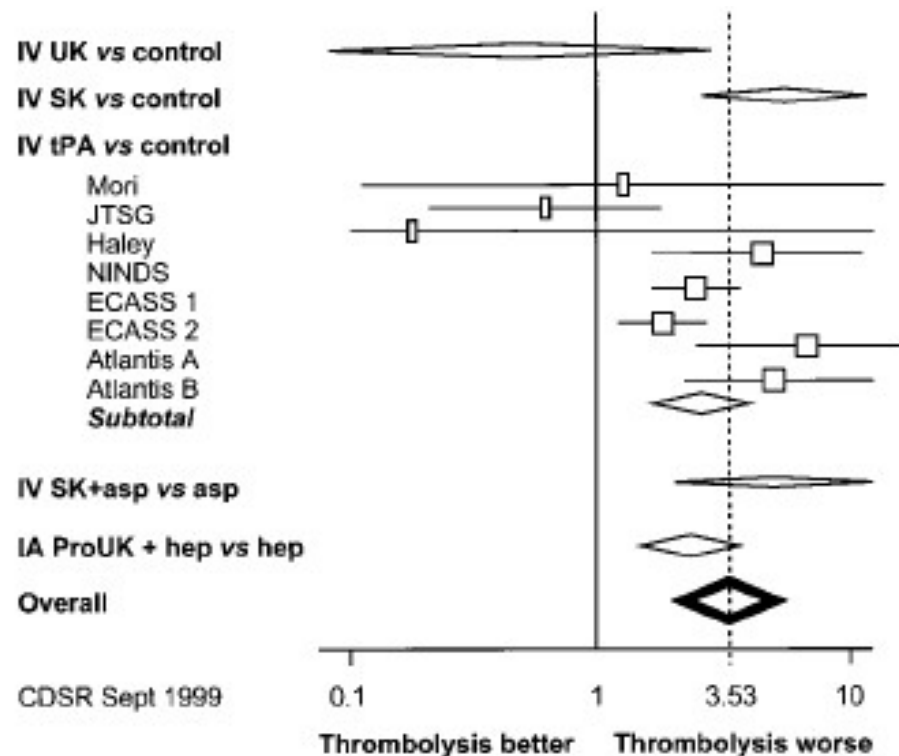
Traitement dans les 3 heures



Décès ou Dépendance : OR = 0.58 (0.46 – 0.74)

126 (140 pour rt-PA) événements évités/1000 traités

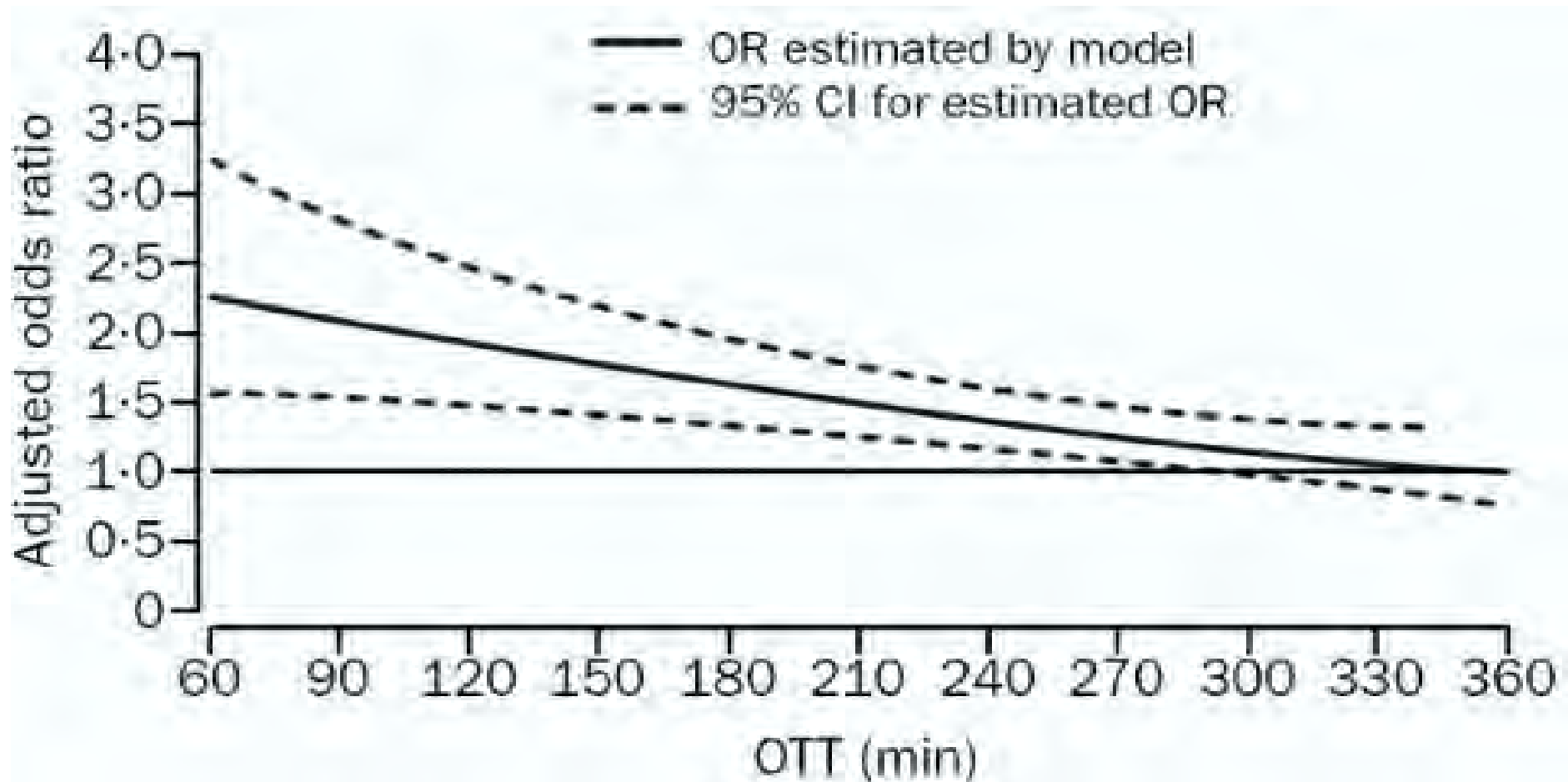
Décès : OR = 1.1 (0.8 – 1.5)



Problème des hémorragies

Définition(s) et Facteurs de risque

La thrombolyse IV: « time is brain »

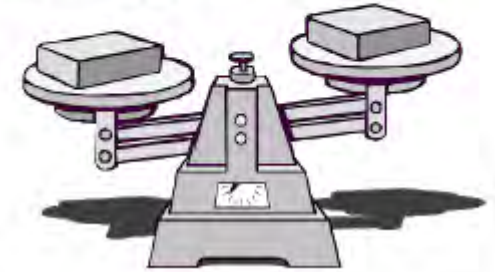


La thrombolyse par voie IV

- Rt-PA seule molécule à avoir AMM
 - USA 1996
 - Canada 1999
 - Europe 2002 selon certaines conditions
- Registre SIST-MOST
- Essai thérapeutique ECASS III (3-4h30)
- nouvelle recommandation de l' ESO 2008
 - Dose: 0.9 mg/kg (10% en bolus, le reste en perfusion d'une heure)
- Réduction de la mortalité et du handicap (1décès ou handicap évité /10 patients traités)
- Risque hémorragique (symptomatique) 6% délai dépendant

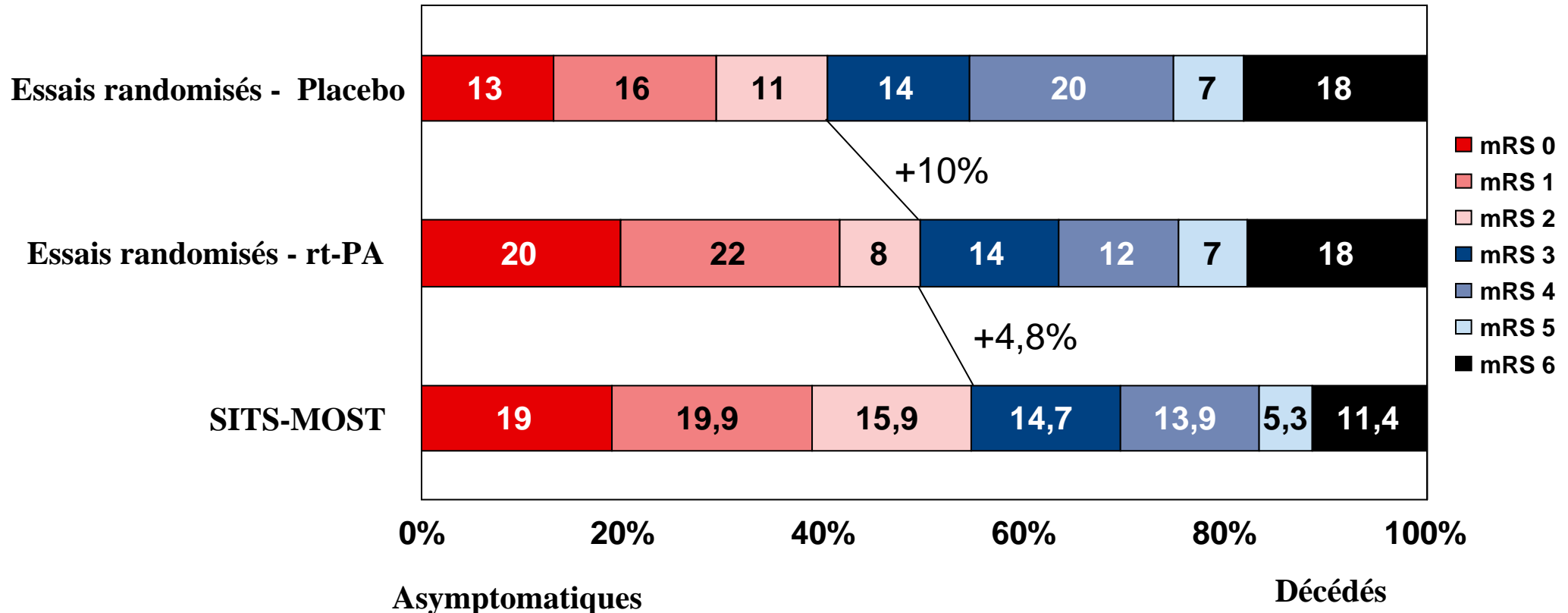
PHASE AIGUE

Efficacité + Tolérance



Efficacité du rt-PA (Décès-Dépendance)

Bénéfice plus important chez les patients inclus dans SITS-MOST ?



Couleur rouge : Indépendants pour les activités de la vie quotidienne
Couleur bleue : Dépendants pour les activités de la vie quotidienne
Couleur noire : Décédés

La thrombolyse par voie IV

Critères éligibilité : symptômes < 3h

- Clinique

- Score 4 < NIHSS <22 (vigilance altérée)
amélioration spontanée n' est pas une contre-indication si le NIH reste > 4
- plus de limite d'âge)
- AVC hémorragique
- Infarctus cérébral < 3 mois
- Tout antécédent AVC chez diabétique (recommandation française
- Contrôle des chiffres TA (PA s <185 mm Hg, PA d <110 mm Hg)
- INR >1.5
- CI au fibrinolytique (UGD, varices oesophagiennes, retinopathie diabétique, endocardite, ponction lombaire ou artérielle <7jours....

Score NIH STROKE: Echelle d'évaluation des accidents sus-tentoriels

1a	Niveau de conscience	0= éveillé 1= non vigilant mais réveillable par stimulation mineure 2= non vigilant, nécessite stimulations répétées pour réagir ou est inconscient et nécessite une stimulation forte ou douloureuse pour obtenir un mouvement 3= coma, réponse par seulement un réflexe moteur
1b	LOC questions(mois, âge)	0= répond aux deux questions correctement 1= ne répond qu'à une seule question 2= ne répond à aucune des 2 questions, aphasique
1c	LOC Commandes (fermez et ouvrez les yeux, serrez la main)	0= répond aux deux questions correctement 1= exécute un seul ordre 2= n'exécute aucun des deux ordres
2	Regard	0= normal 1= paralysie partielle du regard 2= déviation forcée ou paralysie totale du regard non vaincue par des manoeuvres
3	Vision	0=absence de déficit visuel 1= hémianopsie partelle 2= hémianopsie complète 3= hémianopsie bilatérale, cécité corticale

4	Paralyse Faciale	0= normal 1=paralyse mineure 2= paralyse partielle 3= paralyse complète des deux cotés
5a§b	Meilleure motricité M>	0= absence de chute dans les 10 secondes 1= chute dans les 10 secondes, n'atteint pas le plan du lit 2= qqs efforts contre la gravité, le membre ne peut maintenir la position 3= absence d'effort contre la gravité, le membre tombe 4= absence de mouvement 9= amputation
6a§b	Meilleure motricité M<	0= absence de chute dans les 5 secondes 1= chute dans les 5 secondes, n'atteint pas le plan du lit 2= qqs efforts contre la gravité, la jambe ne peut maintenir la position 3= absence d'effort contre la gravité, la jambe tombe sur le lit 4= absence de mouvement 9= amputation
7	Ataxie des membres	0=absente 1= présente pour un membre 2=présente pour deux membres
8	Sensibilité	0= normal 1= déficit sensitif discret à modéré 2=déficit sévère ou total, le patient n'a pas conscience d'être touché

9	Meilleur langage	0= pas d'aphasie 1= aphasie discrète à modérée, perte de la fluence ou de la facilité de compréhension 2= aphasie sévère, toute communication se fait par expression fragmentée 3= mutisme, aphasie globale, absence de discours utile
10	dysarthrie	0= normal 1= discret à modéré, le patient articule mal qqs mots 2= sévère, le discours est tellement mal articulé qu'il devient inintelligible 9= intubation
11	Extinction et inattention	0= pas d'anomalie 1= extinction ou inattention visuelle, tactile, auditive, spatiale aux stimulations simultanées bilatérales 2= héli-inattention sévère ou héli-inattention de plus d'une modalité

! Critères THROMBOLYSE:

4 < NIH < 22

La thrombolyse par voie IV

- Radiologique

Critères scannographiques

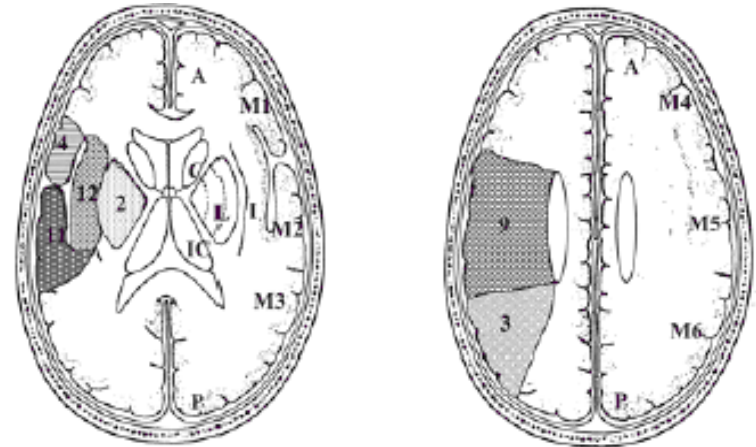
Exclusion des infarctus $> 1/3$ territoire

Score ASPECT

10: normal

<7 : $>1/3$ territoire

0: sylvien total



Pas de condition sur le statut artériel

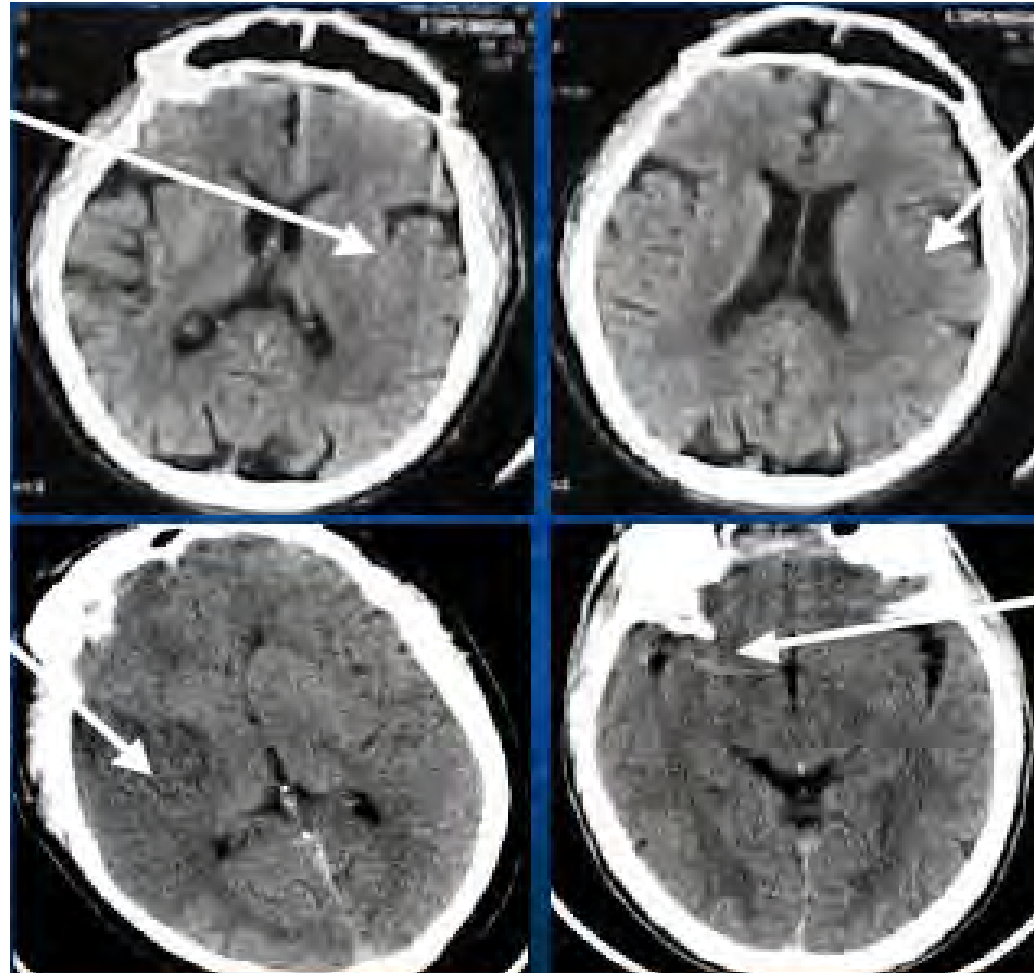
Diagnostic radiologique de l' AIC

Phase aigue: scanner normal ou signes précoces

Hypodensité à H24

Effacement

limites noyau lenticulaire



Effacement ruban
insulaire

Effacement sillons
corticaux

Hypodensité précoce

Hyperdensité spontanée
de l'artère sylvienne

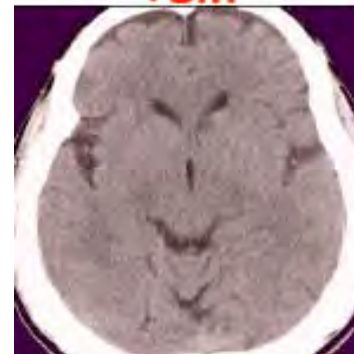
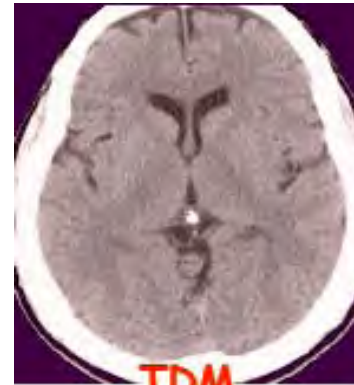
La thrombolyse par voie IV

- Procédure

- Contrôle strict de la PA, glycémie, température
- Pas de traitement antithrombotique pendant 24h
- Dépistage des HIC symptomatiques ou non

- Critères IRM

- Mais meilleure sensibilité et spécificité que le scanner pour la détection de l'IC (Chatela et al, 2007)
- Mais absence d'essais thérapeutiques sur données IRM (exception DIAS) (Hacke et al, 2007)
- Probable meilleure sélection des patients



Les techniques de revascularisation artérielle

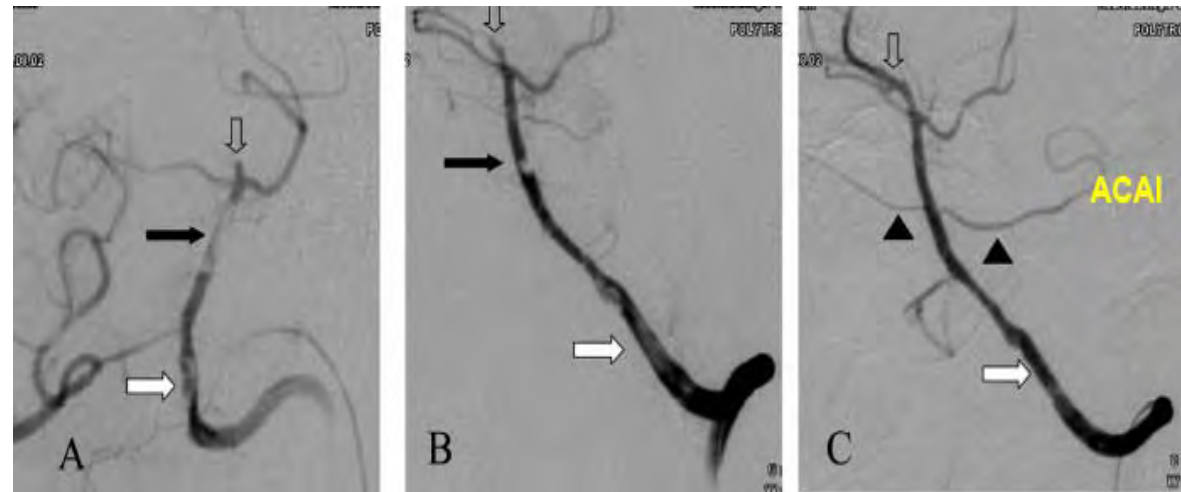
- **Indications (recommandations ESO 2008)**

- **Ischémies cérébrales sus-tentorielles entre 3 et 6 heures**

- + occlusion de l'artère cérébrale moyenne (PROACT II, 1999)
- Thrombolyse IA

- **Ischémies de fosse postérieure**

- + occlusion du tronc basilaire
- Thrombolyse IA/IV/ thrombectomie mécanique?
- Quid du délai?



Les techniques de revascularisation artérielle

- **Questions non résolues?**

- CI thrombolyse IV
- Quid des échecs du rt-PA IV ?
 - 75% des patients thrombolysés par voie IV admis avec NIH >10 restent occlus (*IMS investigators, stroke 2004*)
- Quid de certains sous-groupe?
 - ACM occluse <3heure (*Mattle et al, stroke, 2008*)
 - TB (*Smith et al, stroke, 2007*)

HORS LE PRONOSTIC DU PATIENT DEPEND DE L'ETAT ARTERIEL

- **En Pratique....**

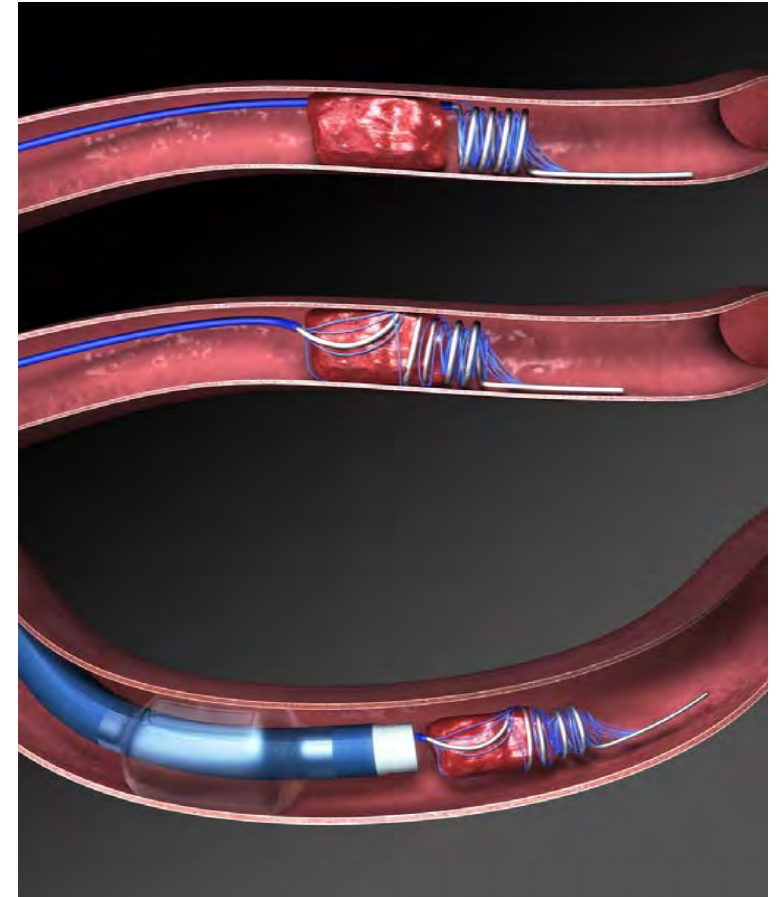
- Dossiers discutés au cas par cas en fonction des centres.
- Collaboration neurologue-neuroradiologue
- Organisation de la filière de soins (accès à l' IRM+++)

Les techniques de revascularisation artérielle

- MERCI
- Systeme EKOS
- Systeme Penumbra

Les techniques de revascularisation artérielle

- **MERCI** (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia, Concentric Medical, California, USA)
 - Approuvé par la FDA 2004
 - Dispositif helicoidal en forme de tire bouchon
 - Essai non randomisé (Smith et al, 2005)
 - Augmentation du taux de recanalisation
 - Sécurité d'emploi « acceptable »



Les techniques de revascularisation artérielle

- **MERCI I** (*Smith et al, stroke, 2005*)
 - Occlusion de grosses artères (ACM, CI, TB, AV)
 - Symptômes 3-8 h ou <3h et CI au rt-PA
 - Comparaison avec patients inclus dans PROACT II (thrombolyse IA)
 - Critère de jugement principal: taux de recanalisation
 - Même taux de recanalisation circulation post (50%) et ACI (53%) mais taux inférieur pour ACM (45%)
- **Multi MERCI** (*Smith et al, stroke, 2008*)
 - Seconde génération de dispositif
 - Echec au rt-PA IV

Les techniques de revascularisation artérielle

- **EKOS system** (*EKOS corporation, Washington, USA*)
 - homologué par la FDA
 - Catheter de perfusion jetable dont l'extrémité est munie d'un transducteur à US
 - L'énergie US contribue au relachement de la matrice de fibrine et à la pénétration du rt-PA dans le caillot

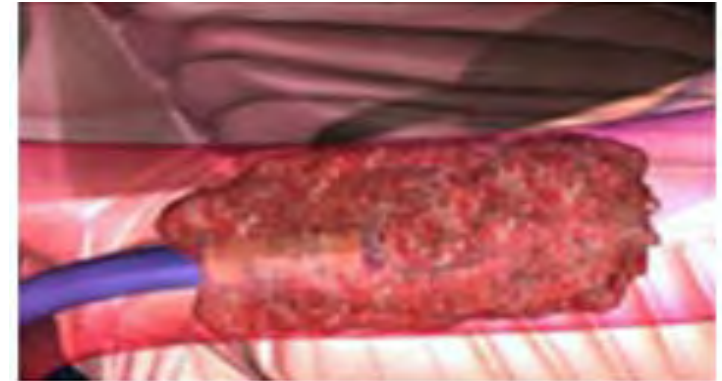
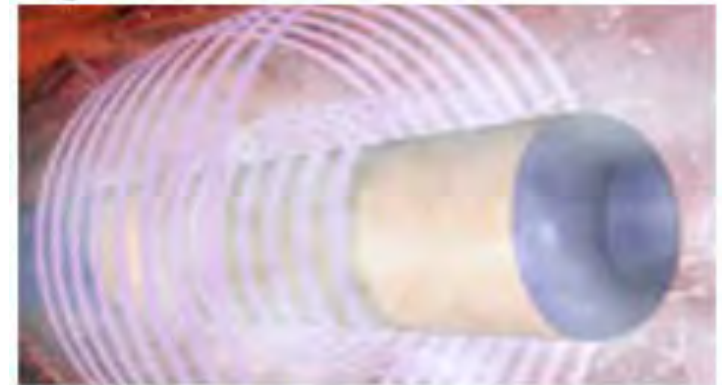


Figure 3



Les techniques de revascularisation artérielle

- Etude de phase II **International Management of stroke II Trial, IMS II** (*IMS investigators, stroke, 2007*)

- *Rt-PA iv 0.6mg/kg <3 heures + traitement de l'occlusion résiduelle avec 22 mg rt-pa associé au système à US EKOS*
- *Chez les patients recanalisés, 55% pronostic favorable vs 27% chez non recanalisés (p=0.046)*
- *Comparaison avec thrombolyse IV (NINDS)*

	NIH	mortalité	mRS ≤ 2	HIC s
IMS II	19	16%	46%	9.9%
NINDS	17	21%	39%	6.6%

- **IMS III** (*en cours*)

Efficacité des techniques de revascularisation artérielle

	Délai (h)	NIH	Dispositif seul	Dispositif + autres	DC	mRS ≤2 M3	HIC s	
P R O A C T II	Pro-urokinase N=108	4.7	17	-	71/108 66%	25%	40%	10% 11/108
	Control N=59	5.1	17	-	9/50 18%	27%	25%	2% 1/54
	MERCI N= 151	4.3	19	48%	85/141 60%	43%	28%	7.8% 11/141
	Multi- MERCI N=164	4.3	19	55%	112/164 68%	34%	36%	9.8% 16/164
	IMS II N=81	2.4	19	-	24/33 73%	16%	46%	9.9% 8/81

Les techniques de revascularisation artérielle

- **Penumbra system** (*Penumbra Inc, California, USA*)
- *Commercialisé en europe depuis 2007, USA 2008*
- Ensemble de 4 dispositifs (catheter, séparateur, tube et une pompe d'aspiration)



Les techniques de revascularisation artérielle

- **Etude de phase II** (Penumbra Stroke Trial, AHA, Nouvelle- Orleans 2008)
 - 125 patients, 24 centres
 - IC avec occlusion de grosses artères < 8h \pm réfractaire au rt-PA
 - 82% de revascularisation
 - 3.2% d'évènements indésirables
 - 25% mRS ≤ 2
 - 11% HIC symptomatiques
 - 26% décès

Les techniques de revascularisation artérielle

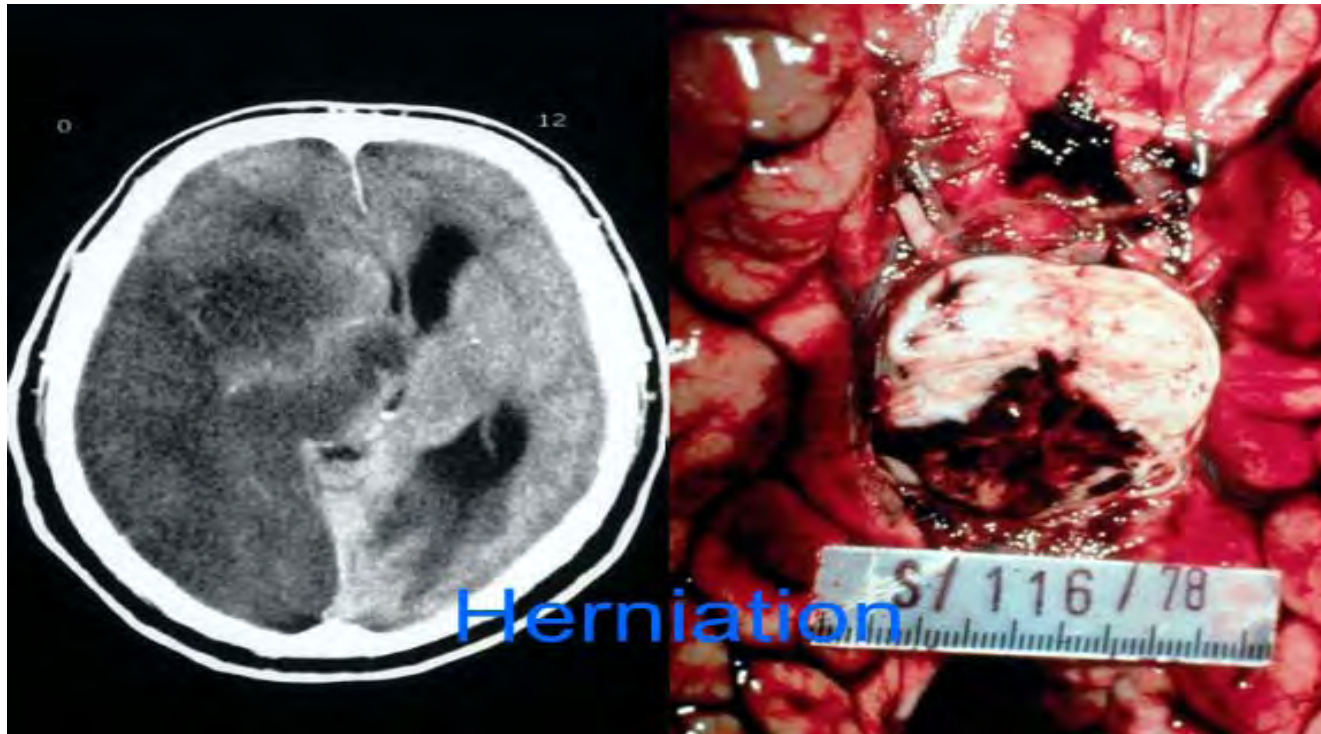
- Taux de recanalisation proche entre les différentes techniques de revascularisation mécanique et la thrombolyse IA
- Recanalisation associée à un meilleur pronostic fonctionnel
- Attente d'essais randomisés
- Probable intérêt de procédures combinées

Crâniectomie dans les infarctus sylviens «malins »

- territoire de ACM (>2/3)
- Association possible à des IC dans le territoire de l'ACA ou de l'ACP
- <10% des IC
 - Mécanismes
 - Embol d'origine cardiaque (FA)
 - Embol d'origine artérielle (dissection)
 - Causes rares (embol sur valve mécanique, IM....)

Crâniectomie dans les infarctus sylviens «malins »

- Aggravation entre le 2ème et le 5ème jour
- 1/3 des patients s'aggravent avant 24H
- Taux de mortalité 80%



Crâniectomie dans les infarctus sylviens «malins »

- Aucun **traitement médical** n'a fait preuve de son efficacité (études observationnelles)
 - Osmothérapie
 - Hyperventilation
 - Barbituriques
 - hypothermie
- **Chirurgie décompressive** discutée depuis plusieurs années
 - Rationnel
 - Technique
 - Etudes observationnelles puis randomisées
 - Les nouvelles recommandations

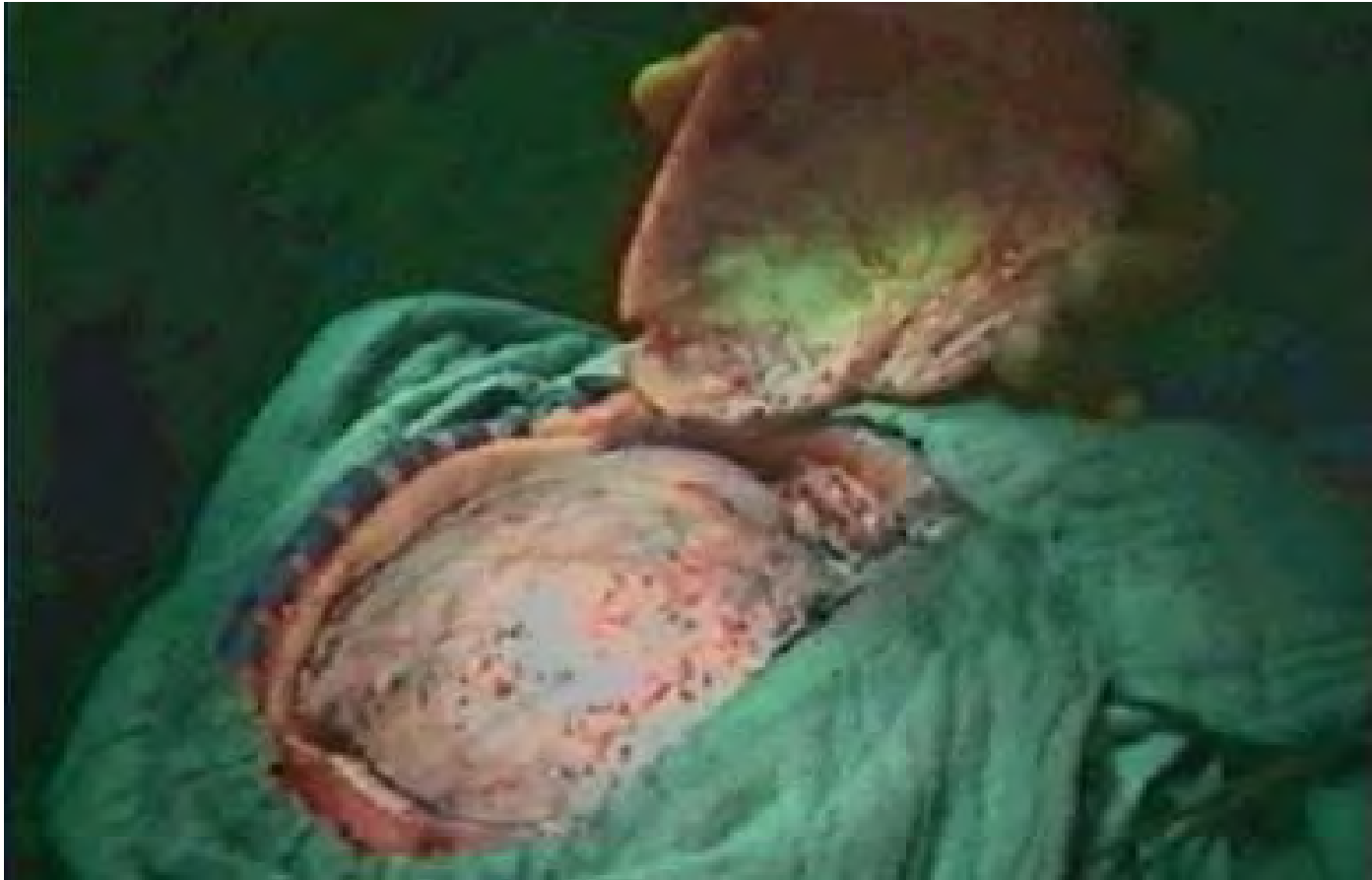
Chirurgie décompressive

- Procédure



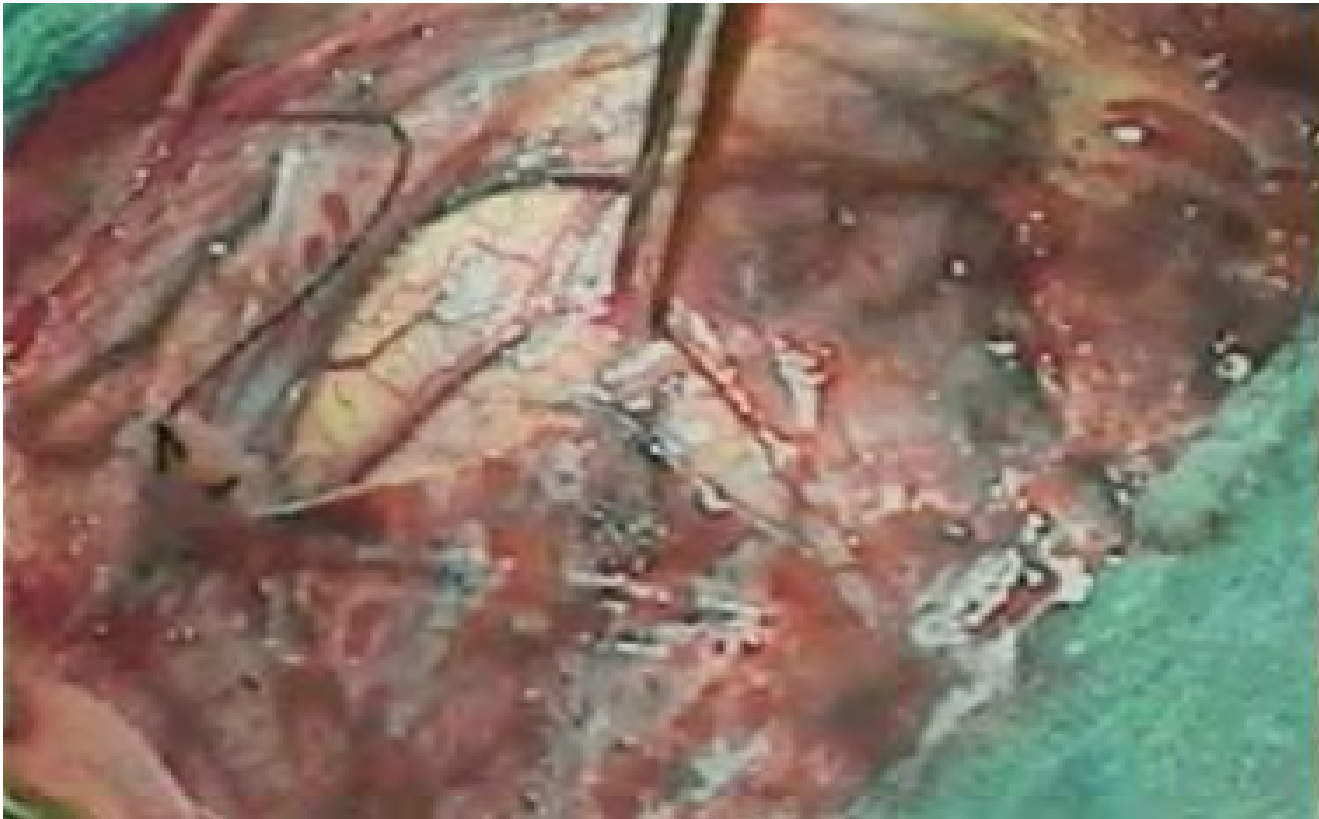
Chirurgie décompressive

- Procédure



Chirurgie décompressive

- Procédure



Chirurgie décompressive

- Procédure



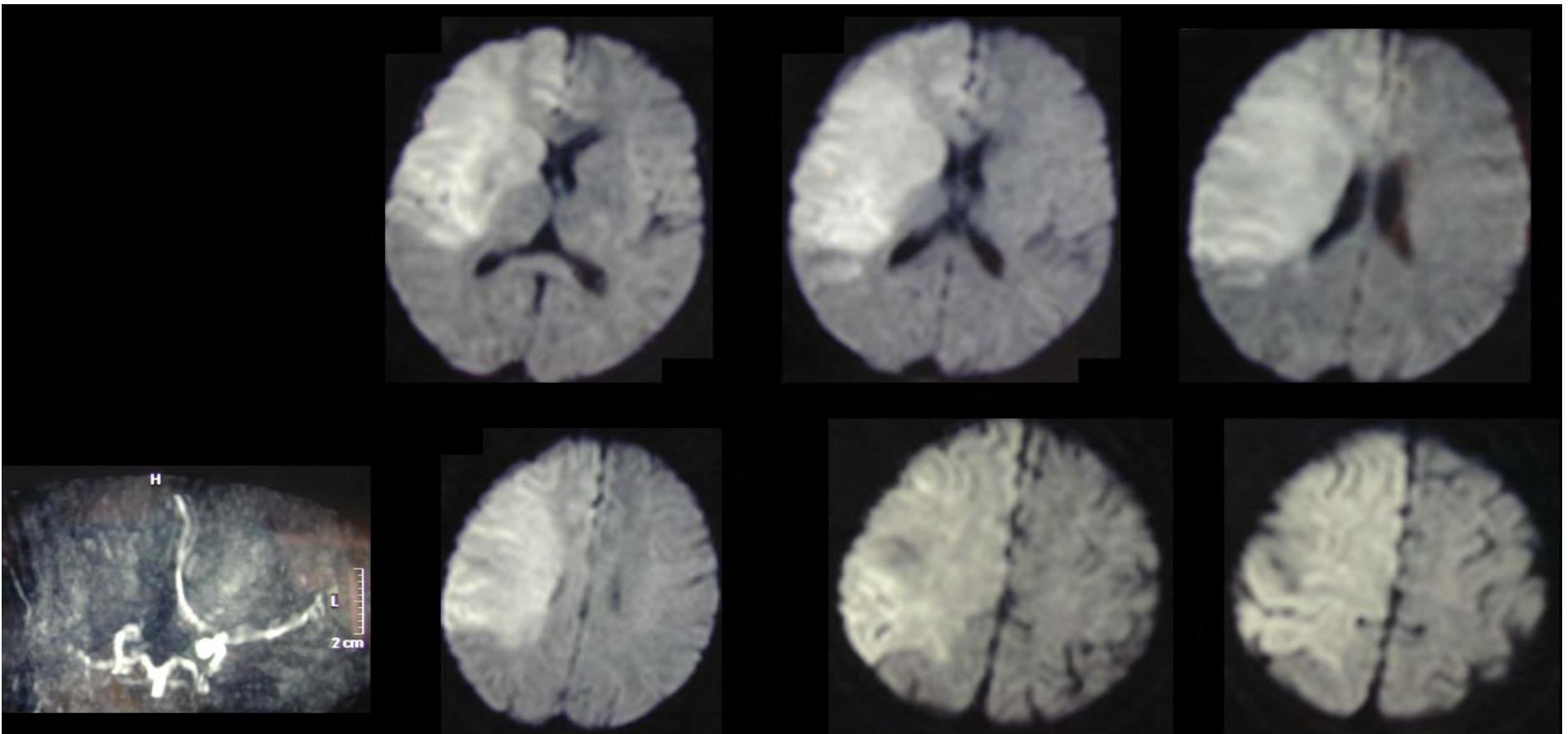
Chirurgie décompressive

- Procédure



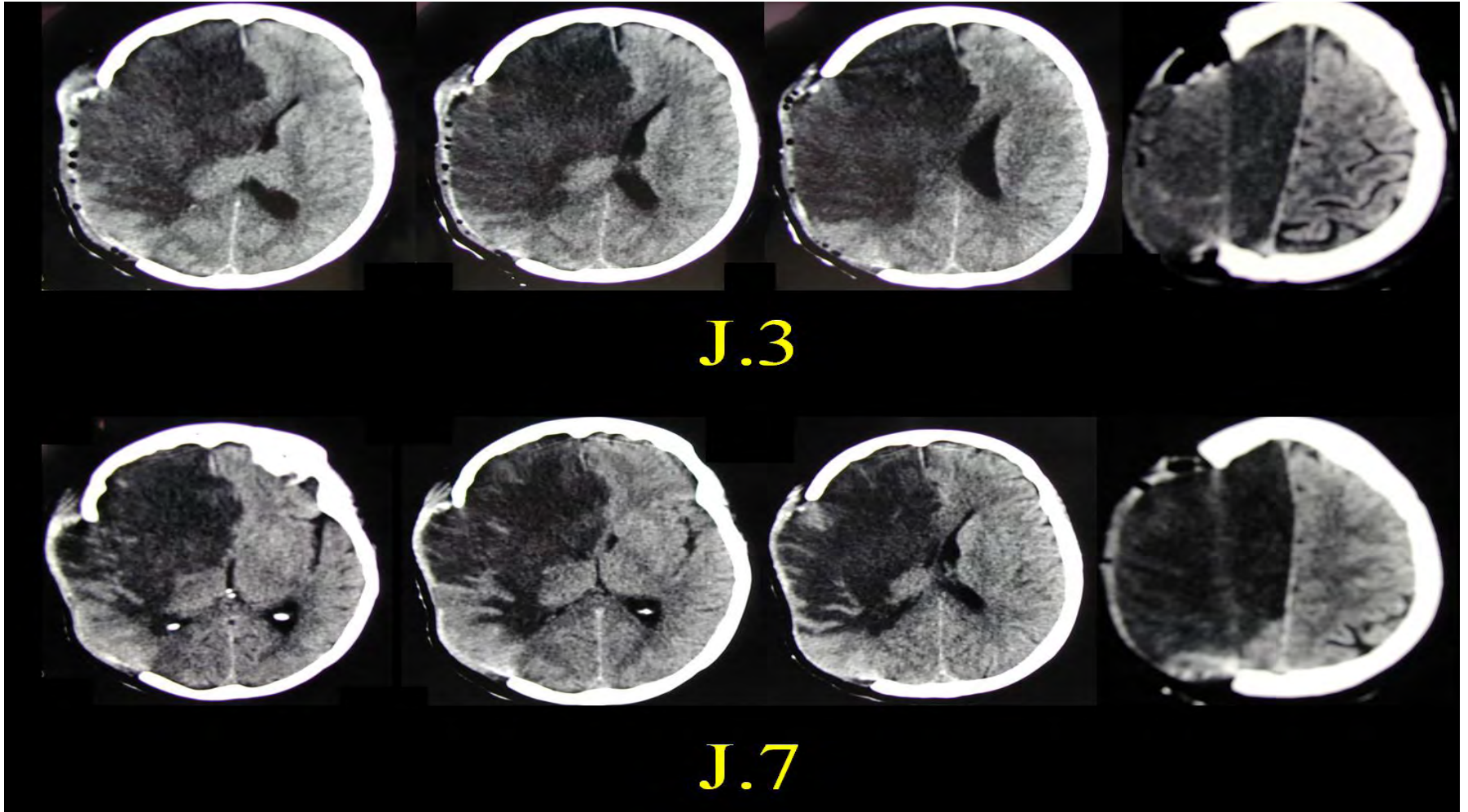
Chirurgie décompressive

- Procédure



Chirurgie décompressive

- Procédure



Chirurgie décompressive

- Ere des études non randomisées et des doutes existentiels.....
 - réduction de la mortalité certaine si intervention précoce
 - Mais critères discutés (âge, hémisphère dominant, délai de la chirurgie)
 - Problème éthique (mRS=6 vs mRS=5)
- Ere des études prospectives randomisées et des certitudes..... recommandations ESO 2008*
 - HAMLET (Pays-Bas) 2006 *Hofmeijer et al, stroke, 2006*
 - DESTINY (Allemagne) 2007 *Juttler et al, stroke, 2007*
 - DECIMAL (France) *Vahedi et al, stroke, 2007*
 - Métaanalyse 2007 *Vahedi et al, Lancet Neurol 2007*

* sous presse

Méta-analyse:

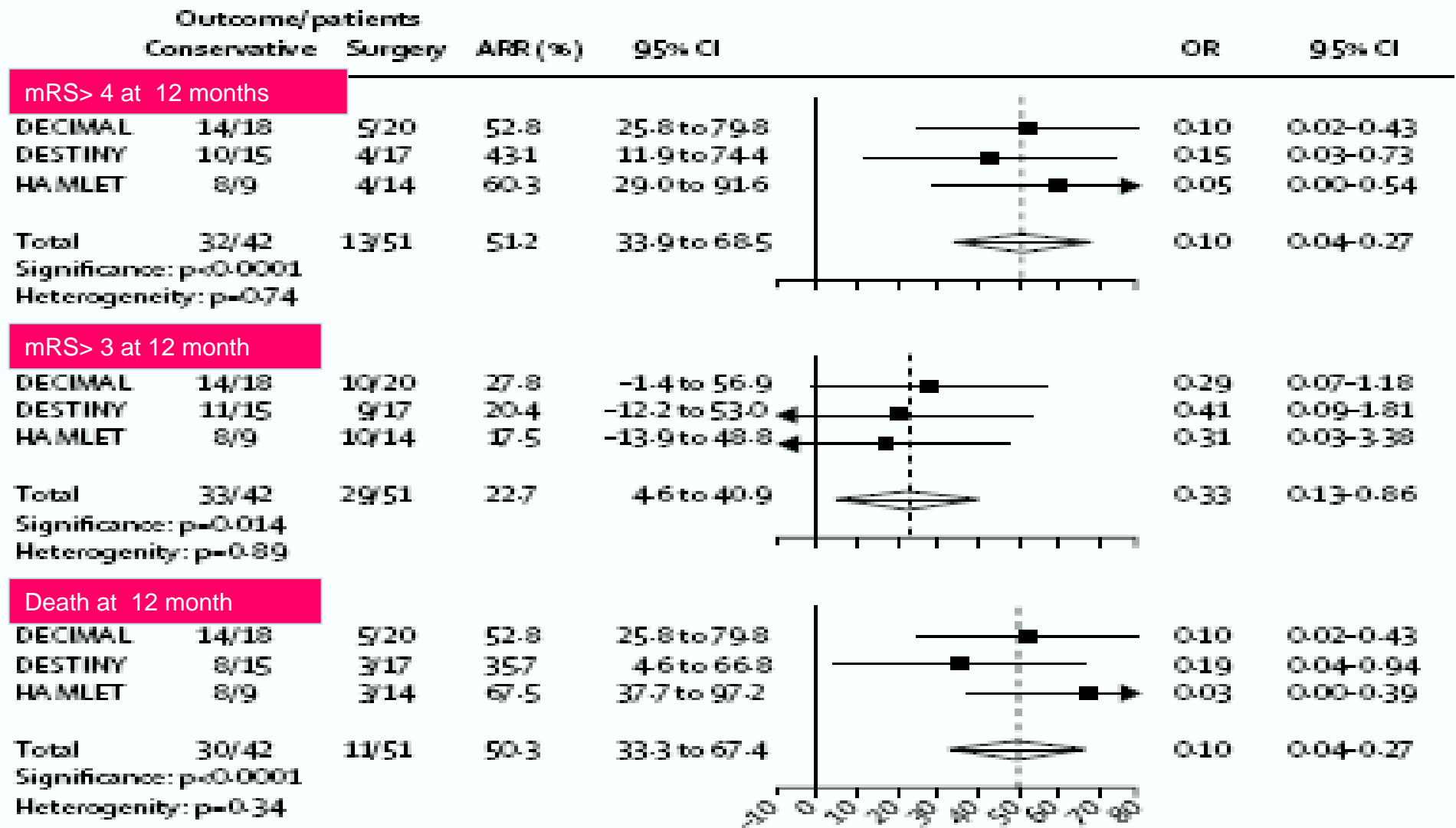
Critères d'inclusion

- Âge 18-60 ans
- NIHSS > 15
- Vigilance peu altérée au moment de l'évaluation (score 0 à 2 sur l'item 1a du NIHSS)
- Infarctus d'au moins 50% du territoire de ACM sur le scanner
- Anomalies de diffusion > 145 cm³ en IRM diffusion

Critères d'exclusion

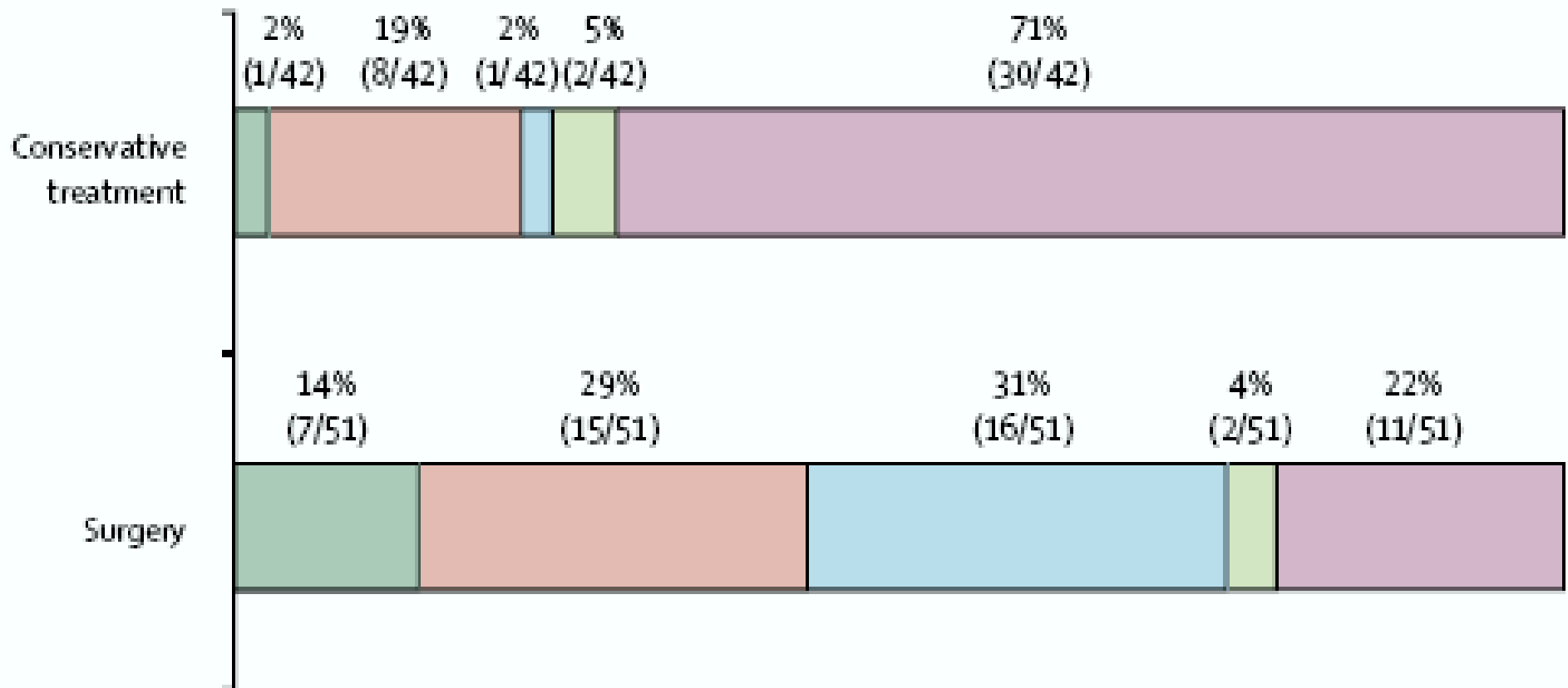
- mydriase bilatérale aréactive
- Effet de masse significatif sur la ligne médiane
- Espérance de vie < 3 ans

Méta-analyse: résultats sur le pronostic fonctionnel (mRS)



Évaluation du handicap à 1an

■ MRS=2 ■ MRS=3 ■ MRS=4 ■ MRS=5 ■ Death



Méta-analyse:

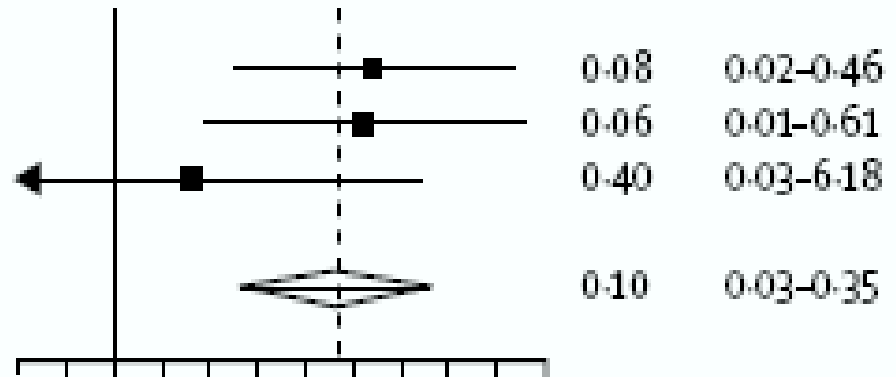
analyse des sous-groupes sur le pronostic fonctionnel

AGE<50ans

DECIMAL	11/15	3/16	54.6	25.1 to 84.0
DESTINY	6/10	1/13	52.3	18.7 to 86.0
HAMLET	5/6	4/6	16.7	-31.4 to 64.8
Total	22/31	8/35	46.9	26.7 to 67.0

Significance: $p < 0.0001$

Heterogeneity: $p = 0.39$

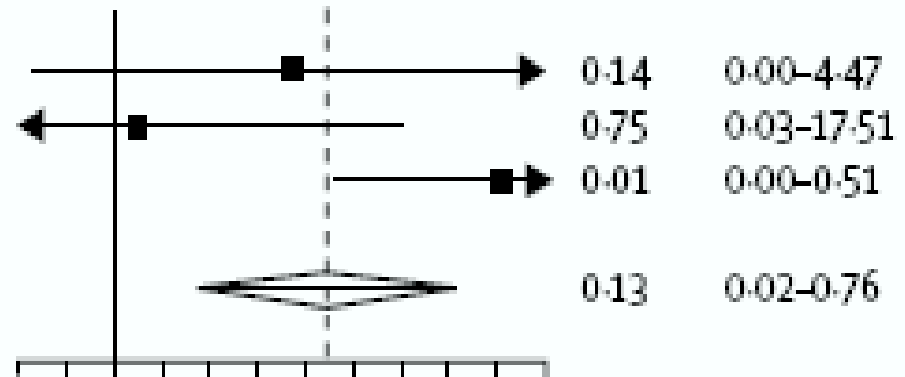


AGE>50ans

DECIMAL	3/3	2/4	37.5	-17.0 to 92.0
DESTINY	4/5	3/4	5.0	-50.0 to 60.0
HAMLET	3/3	0/8	81.9	46.2 to 117.6
Total	10/11	5/16	44.5	17.0 to 72.1

Significance: $p = 0.0015$

Heterogeneity: $p = 0.044$



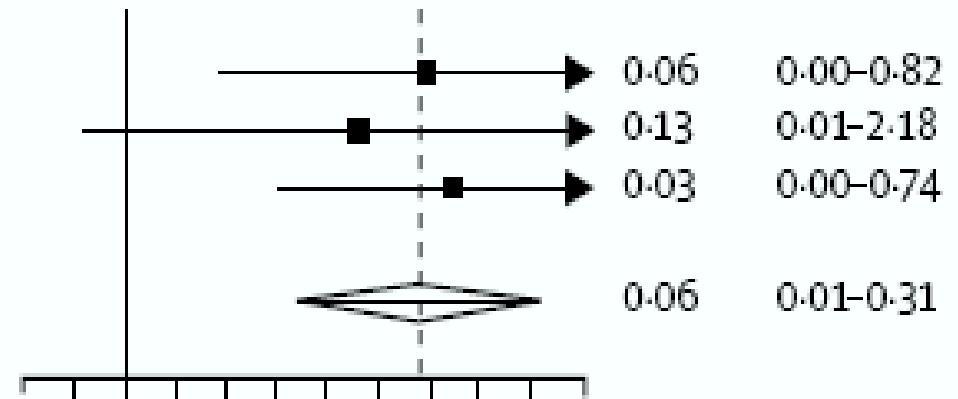
Méta-analyse:

analyse des sous-groupes sur le pronostic fonctionnel

NO APHASIA

DECIMAL	5/7	1/8	58.9	18.4 to 99.5
DESTINY	3/4	2/7	46.4	-7.6 to 100.5
HAMLET	6/6	2/8	65.1	30.1 to 100.0
Total	14/17	5/23	58.2	34.1 to 82.3

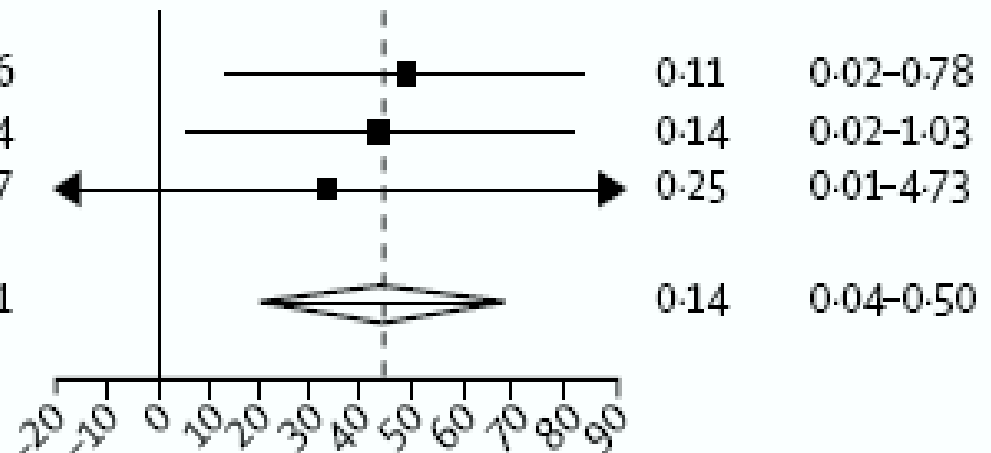
Significance: $p < 0.0001$
Heterogeneity: $p = 0.85$



APHASIA

DECIMAL	9/11	4/12	48.5	13.4 to 83.6
DESTINY	7/11	2/10	43.6	5.9 to 81.4
HAMLET	2/3	2/6	33.3	-32.0 to 98.7
Total	18/25	8/28	44.2	20.2 to 68.1

Significance: $p = 0.0003$
Heterogeneity: $p = 0.92$



conclusion:

- Réduction de plus de 50% de la mortalité dans le groupe chirurgie (79% vs 29%; NNT2)
- La chirurgie augmente de 22% le nombre de patients survivants avec un handicap résiduel modéré ($mRS_{\leq 3}$) et de 29% le nombre de ceux avec un handicap modérément sévère ($mRS=4$)
- Le nombre de patients totalement dépendants ($mRS=5$) est faible qu'il y ait ou non chirurgie
- Bien que les résultats soient extrêmement significatifs, la prise en charge se décide cas par cas (environnement social, affectif, souhait du patient)
- Une évaluation à long terme est nécessaire

Recommandations ESO 2008:

œdème cérébral et augmentation de la PIC

Traitement médical

- Inclinaison de la tête 30°
- Eviter toute stimulation nociceptive
- Oxygénation correcte
- Normalisation de la température corporelle
- Si monitoring de la PIC → objectif de la PPC 70mmHg

- Osmothérapie peut être utilisée avant la chirurgie(*Classe III, level C*)
 - Glycérol10% (4X250 ml glycérol sur 30-60 min)
 - Mannitol 25-50g toutes les 3-6 heures
 - SS hypertonique
 - Ne pas utiliser solutions hypotonique/glucosée ou corticoïdes
 - Thiopental en bolus peut être utilisé pour une action rapide
 - BB (monitorage de la PIC et EEG)

Recommandations ESO 2008

Hypothermie (*Classe IV, GCP*)

- Une hypothermie modérée ($32^{\circ} < T_c < 33^{\circ}$) réduit la sévérité des infarctus malins mais peut être la cause d'une crise d'HIC au moment du réchauffement
- Pas de recommandation spécifique

Chirurgie decompressive

- Elle est recommandée dans les infarctus sylviens malins de moins de 48h chez les patients âgés de moins de 60 ans (*Classe I, Level A*)
- Elle doit être discutée dans les infarctus cerebelleux étendus comprimant le TC (*Classe III, Level C*)

Perspectives

- **Réduire les délais**

- Structures en nombre suffisant et/ou télémédecine?
- Optimisation de la filière de soins (campagne de sensibilisation, formation)

- **Améliorer la sélection des patients**

- Risque hémorragique
- Etat artériel
- Evaluation du tissu à sauver au delà des critères temporels

- **maîtriser le risque hémorragique**

- Diminuer les doses en combinant des techniques
- Autres molécules