

COMMUNICATION

Ischémie cérébrale aiguë

MOTS CLEFS : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL. ISCHÉMIE.

Stroke: an emergency. Acute ischaemic stroke

KEY WORDS (Index Medicus): STROKE. ISCHEMIA.

Didier LEYS *

L'auteur a été investigateur dans les essais ECASS 3 (Boehringer-Ingelheim) et DIAS 3 (Lundbeck). Les honoraires correspondants ont été versés à Adrinord.

RÉSUMÉ

Le traitement de l'ischémie cérébrale repose sur: (i) des mesures générales (traiter une urgence vitale, assurer le maintien des paramètres physiologiques sauf la pression artérielle, et prévenir les complications), (ii) l'admission en unité neurovasculaire, (iii) le rt-PA chez les patients admis dans les 4.5 heures en l'absence de contre-indication, parfois complétée par une thrombectomie mécanique en cas d'occlusion artérielle proximale, (iv) l'administration immédiate d'aspirine (160 à 300 mg) chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, y compris en présence d'une fibrillation auriculaire et (v) et plus rarement la chirurgie décompressive dans certains infarctus malins. Ces mesures sont urgentes et nécessitent donc une filière d'admission optimale organisée par le centre 15.

SUMMARY

Treatment of ischemic stroke consists of: (i) general patient management (maintaining vital signs, ensuring normal biological parameters except for blood pressure, preventing complications), (ii) admission to an acute stroke unit, (iii) rt-PA for in patients admitted with 4.5 hours of stroke onset who have no contraindications, sometimes followed by mechanical thrombectomy in case of proximal artery occlusion, (iv) aspirin (160 to 300 mg) for

* Université de Lille, CHRU de Lille, INSERM U 1171. Hôpital Roger Salengro. Clinique de Neurologie. Service de neurologie et pathologie neurovasculaire. 59037 Lille ;
e-mail : didier.leys@univ-lille2.fr

Tirés à part : Professeur Didier LEYS, même adresse

Article reçu le 9 novembre 2014, accepté le 17 novembre 2014

patients who are not eligible for rt-PA, and (v) decompressive surgery for patients at risk of a malignant infarct. All these treatments should be administered rapidly. A centralized emergency call system (phone number 15 in France) is the most effective way to achieve this objective.

INTRODUCTION

Dans une population occidentale d'un million d'habitants, chaque année 2 400 présenteront un accident vasculaire cérébral (AVC) [1], dont 2 000 environ sont ischémiques. Parmi ces 2 000 patients, 400 (20 %) seront décédés et 800 (40 %) dépendants après un an [1]. L'ischémie cérébrale pose un problème majeur par sa fréquence, les handicaps physiques et cognitifs qu'elles entraînent, le risque de récurrence auxquels elles exposent, et la mortalité [1, 2]. D'importants progrès ont été réalisés dans leur prise en charge depuis 20 ans. L'absence de traitement avait favorisé pendant longtemps une attitude contemplative, le maintien à domicile ou des hospitalisations tardives, avec des retards de prise en charge intra-hospitalier, et une quasi-absence de structures spécialisées [3]. Face aux moyens thérapeutiques modernes, prouvés efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récurrences, une attitude contemplative ou des retards de prise en charge ne sont plus acceptables. Toutefois, une prise en charge optimale se heurte au nombre important d'intervenants dans l'urgence (entourage, système de transport, médecin traitant, SAMU, service d'urgence, neurologue, radiologue) et à une fenêtre thérapeutique étroite.

MOYENS THERAPEUTIQUES VALIDÉS

Les techniques de recanalisation artérielle

La thrombolyse intraveineuse par recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)

Le rt-PA intraveineux augmente la proportion de patients indépendants à 3 mois s'il est prescrit dans les 4 heures 30 après le début [4]. Il doit être administré à la dose de 0.9 mg/kg, dont 10 % en intraveineux direct et le reste en seringue autopulsée sur une heure. Le bénéfice de la thrombolyse diminue très fortement au cours du temps, et le facteur essentiel d'efficacité et de tolérance est le facteur temps [5, 6]. Une analyse faite à partir d'essais randomisés [7-11] comparant rt-PA et placebo a montré que la proportion de patients tirant bénéfice du traitement diminue avec le temps, de 27.8 % de 0 à 90 minutes, à 23.1 % de 91 à 180 minutes, 16.9 % de 181 à 270 minutes et 5.2 % de 271 à 360 minutes [12]. Parallèlement, la proportion de patients aggravés par la thrombolyse s'élève respectivement de 1.5 %, à 2.6 %, 3.4 % et 7.3 % [12]. Au-delà de 4 heures 30, la proportion de patients aggravés dépasse celle de patients améliorés [12]. Une méta-analyse [13] de ces 6 essais auxquels ont été ajoutés ECASS 3 [5] et EPITHET [14] a confirmé l'importance du facteur délai, le nombre

de patients à traiter pour avoir un patient supplémentaire sans handicap étant respectivement de 4.5, 9.0, et 14.1 dans les tranches 0-90, 91-180 et 181-270 minutes, avec un odds ratio et un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 2.84 (IC: 1.75-4.60), 1.52 (IC : 1.1-2.11), et 1.32 (IC: 1.08-1.61). Le risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral est majoré par le rt-PA, sans toutefois en effacer le bénéfice [4]. Le risque hémorragique augmente avec l'âge, la pression artérielle, l'étendue des lésions reflétant la sévérité du déficit neurologique, l'hyperglycémie et surtout le délai lorsque les 4h30 sont dépassées [4]. Les registres SITS-MOST [15] et SITS-ISTR [16] ont montré que la proportion de patients ayant une évolution favorable à 3 mois, de décès à 3 mois et d'hémorragies cérébrales symptomatiques à 36 heures était comparables en routine de soins à ce qui avait été observé dans le groupe rt-PA des essais randomisés. L'administration de rt-PA dans les 4 heures 30 suivant le début des signes est donc recommandée [17]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du rt-PA dans cette indication n'a été accordée en Europe qu'en 2002. Il s'agissait d'une AMM conditionnelle, dont le maintien était lié aux résultats d'un essai de 3 heures à 4 h 30 et d'un registre. L'AMM définitive a été accordée en 2012, dans la fenêtre 0-4 h 30.

Certains profils de patients doivent être explorés plus précisément soit parce qu'ils sont à plus haut risque d'hémorragies (patients de plus de 80 ans, patients ayant des micro-saignements, patients diabétiques), soit parce que le rationnel pour le traitement par rt-PA moins solide (infarctus lacunaires, dissections), soit les échecs y sont fréquents (occlusions en T de la terminaison de la carotide, occlusion du tronc basilaire). Les données concernant ces sous-groupes proviennent soit d'analyses a posteriori dans les essais randomisés [5-10, 13], soit de registres [15, 18-25]. Ces études ont montré que dans l'ensemble, il y avait un intérêt à traiter les patients ayant ces différentes caractéristiques, même si le bénéfice est inférieur au bénéfice attendu. Certains de ces patients ne pouvaient d'ailleurs être identifiés dans les essais randomisés, car inclus avec un simple scanner cérébral sans injection, et leur présence dans les études (micro-saignements, lacunes, dissections, occlusions de carotide) n'a pas empêché de démontrer la supériorité du rt-PA sur le placebo.

Bien que la thrombolyse ait été validée sur scanner, l'IRM permet une meilleure sélection des patients en particulier lorsque l'heure de début n'est pas précisément connue comme c'est le cas dans les accidents du réveil. Dans ce cas, la présence d'une occlusion artérielle et d'un *mismatch* (anomalie de perfusion plus étendue que l'anomalie de diffusion), et l'absence d'anomalie importante en FLAIR, sont des arguments en faveur du caractère récent de l'occlusion artérielle, de l'absence de lésion constituée étendue, et suggère un bénéfice potentiel de la thrombolyse [26]. Néanmoins, il n'y a pas à ce jour d'étude montrant que la perte de temps induite par l'IRM par rapport au scanner est compensée par la qualité supérieure de l'information lorsque l'examen est pratiqué en routine.

La thrombolyse intraveineuse par d'autres agents thrombolytiques

De nouveaux fibrinolytiques ayant une affinité plus marquée pour le caillot sont actuellement en cours d'investigation. Ils pourraient exposer à un risque hémorragique moindre. Des résultats encourageants ont été publiés avec la ténecteplase, qui dans une petite étude de phase 2B suggère un taux de recanalisation supérieur à celui observé avec le rt-PA et un effet clinique supérieur à 24 heures [27]. Ce résultat nécessite une évaluation dans un essai de phase 3. Lors du 9^e congrès mondial sur les AVC à Istanbul en octobre 2014, les résultats de l'étude DIAS 3 ont été présentés [28] : sur le critère de jugement principal (échelle de Rankin modifiée), la différence absolue entre le groupe desmotéplase et le groupe placebo était en faveur de la desmotéplase mais inférieure à 2 % et non significative dans l'analyse en intention de traiter. En revanche l'analyse per-protocole, excluant les violations de protocole, chez des patients sélectionnés en IRM montre un résultat en faveur de la desmotéplase, sauf chez les patients ayant une occlusion distale de la carotide interne et un infarctus étendu [28]. Cette étude testait deux hypothèses: l'efficacité d'un nouvel agent thrombolytique, et d'une sélection des patients sur des critères radiologiques (présence d'une occlusion artérielle) [28]. Elle ne montre pas d'effet bénéfique de la desmotéplase, mais elle suggère qu'un sous-groupe de patients pourrait tirer un bénéfice. Toutefois, les patients éligibles dans cette étude étaient déjà rares, et la restriction des critères d'inclusion dans une nouvelle étude rendrait celle-ci difficile à conduire, et la patients inclus peu représentatifs.

Thrombectomie mécanique

La thrombectomie mécanique dans les occlusions aiguës du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, de la terminaison de la carotide intra-crânienne, ou du tronc basilaire pourrait être une voie d'avenir pour les patients qui ne peuvent être traités par le rt-PA dans les délais, ou en complément de la voie intra-veineuse dans les occlusions proximales où la thrombolyse intraveineuse est moins efficace. Des données préliminaires ont suggéré qu'elles permettent un taux de recanalisation plus important [29]. Toutefois, 3 essais randomisés publiés en 2013 n'ont pas montré de bénéfice clinique [30-32]. Ces 3 études avant cependant des limites méthodologiques rendant leurs résultats peu interprétables. L'étude IMS III [30] avait comparé le traitement endovasculaire à l'abstention chez des patients qui avaient tous reçu du rt-PA iv dans les 3 heures. L'étude a été interrompue pour futilité, mais il y avait une tendance en faveur du traitement sur le critère de jugement principal (Rankin modifié 0 à 2 à 3 mois 42.7 % dans le groupe traité vs. 40.2 %). Le problème majeur de cette étude était le délai pouvant aller jusqu'à 7 heures pour le geste endovasculaire. L'étude SYNTHESIS EXPANSION [31] avait comparé le traitement endovasculaire au traitement intraveineux dans les 4 h 30 heures. Le traitement endovasculaire était majoritairement une thrombolyse intra-artérielle et parfois une thrombectomie. Il n'y avait pas de bénéfice sur le critère de jugement principal (Rankin modifié 0 à 1 à 3 mois 30.4 % dans le groupe endovasculaire vs. 34.8 %). Les

problèmes majeurs de cette étude étaient que le groupe traité par voie interventionnelle ne recevait pas de rt-PA, et que le traitement interventionnel ne reposait que de façon très marginale sur la thrombectomie mécanique. L'étude MR RESCUE [32] avait randomisé des patients dans les 8 heures suivant le début des signes d'ischémie dans le territoire carotidien, entre thrombectomie mécanique et abstention, chez des patients pouvant recevoir du rt-PA intraveineux, avec une dose limitée à 14 mg chez les patients traités par radiologie interventionnelle. Le rt-PA iv était donné à 44 % des patients traités par voie interventionnelle et 30 % dans le groupe traitement standard. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, mais une tendance en faveur du groupe « traitement standard ». Les limites de cette étude sont le petit effectif étudié (118 patients au total), la posologie de rtPA insuffisante dans le groupe traité par voir endovasculaire, et le faible taux de patients thrombolysés au total dans l'étude.

Lors du 9^e congrès mondial sur les AVC à Istanbul en octobre 2014, les résultats de l'étude MR CLEAN ont été présentés [33] : il s'agit de la première étude bien conduite, comparant la radiologie interventionnelle à l'abstention chez des patients recevant tous le traitement standard optimal (87.1 % de thrombolyses iv dans le groupe intervention vs. 90.6 % dans le groupe témoin). Le geste endovasculaire était laissé libre à l'appréciation du radiologue, mais reposait dans la plupart des cas sur une thrombectomie mécanique. Il était réalisé dans un délai médian de 3 h 30 après le début des signes (dans les 4 h 43 chez 75 % des patients, dans les 6 h chez tous). Une occlusion artérielle proximale devait être visualisée dans le territoire de la circulation antérieure. Sur le critère de jugement principal (shift analysis sur le Rankin modifié) il y avait une différence significative nette en faveur du traitement endovasculaire. Après ajustement sur l'âge et la sévérité initiale la probabilité d'avoir une évolution favorable était doublée dans le groupe traité par voie endovasculaire. Cette étude est la première à montrer un bénéfice clinique net du traitement endovasculaire mais elle est aussi la première à être bien conduite. Ses avantages sont (i) un taux de thrombolyses iv très élevé et équivalent dans le deux groupes, (ii) son côté pragmatique, laissant le radiologue libre du choix technique, (iii) le délai très court d'accomplissement du geste, (iv) le caractère homogène des patients étudiés, en excluant les occlusions postérieures et (v) une analyse statistique utilisant les critères modernes.

Les limites sont le coût et la nécessité de disposer d'une équipe de radiologie interventionnelle ce qui ne concerne que peu de centres [17]. Un fonctionnement en réseau des unités neurovasculaires permettant une thrombolyse intra-veineuse dans le centre le plus proche du patient, et un transfert médicalisé vers une unité de recours régionale pour la réalisation dans un second temps pour une thrombectomie mécanique mérite d'être évaluée et est dès à présent une technique de sauvetage dans les occlusions aigües du tronc basilaire [17].

Autres techniques

Les données concernant la thrombolyse intraveineuse assistée par ultrasons, et le traitement par les antifibrinogènes, sont préliminaires.

Les médicaments antithrombotiques

L'aspirine n'est indiquée que dans certaines ischémies artérielles. À la phase aiguë, à la dose de 160 à 300 mg, elle évite 9 récives ou décès pour 1 000 patients traités [34, 35]. Les contre-indications étant rares, cet effet marginal à l'échelon individuel, est important en terme de santé publique [1]. En dehors des circonstances où l'administration de rt-PA est possible, l'administration de 300 mg d'aspirine doit être la plus précoce possible. Les autres antiplaquettaires prescrits en monothérapie n'ont jamais été testés dans cette indication. L'étude CHANCE [36], menée chez des patients chinois présentant un AIT ou un infarctus cérébral peu sévère, a montré que l'association de clopidogrel (75 mg) à l'aspirine (300 mg le 1^o jour, puis 75 mg) en phase aiguë réduit de façon significative le risque de récive par rapport à l'aspirine seule après 3 mois (8.2 % vs. 11.7 %, hazard ratio 0.68 ; 95 % IC 0.57-0.81) sans augmenter le risque hémorragique (0.3 % dans les deux groupes pour les hémorragies cérébrales). Cette étude doit être reproduite dans une population européenne.

Dans les ischémies constituées présumées artérielles, l'étude IST [35] n'a pas montré d'effet bénéfique de l'administration précoce d'héparine. La méta-analyse des essais d'héparine de bas poids moléculaire ou équivalent [37] a montré une réduction d'incidence de phlébites et d'embolies pulmonaires, mais un excès d'hémorragies cérébrales. Il n'y a donc pas de base à une la prescription d'héparine en phase aiguë de l'ischémie cérébrale constituée, y compris dans la fibrillation auriculaire, où l'anticoagulation peut être différée de quelques jours.

La chirurgie en phase aiguë

Les indications de la chirurgie en phase aiguë de l'ischémie cérébrale sont très limitées. Elles comportent d'une part la dérivation ventriculaire ou la chirurgie par abord direct dans les infarctus pseudo tumoraux du cervelet, et d'autre part l'hémicraniectionie décompressive dans les infarctus étendus (145 cm³ d'anomalie de diffusion ou plus en IRM, ou équivalent en scanner) du territoire de l'artère cérébrale moyenne [17, 38]. Cette chirurgie doit être effectuée avant que l'effet de masse ne soit patent et permet d'éviter 1 décès pour 2 malades opérés, sans augmenter la proportion de patients en état de dépendance totale [38]. Son bénéfice est optimal chez les patients de moins de 60 ans [17, 38]. Les résultats restent favorable à la chirurgie au-delà de 60 ans, mais la proportion de patients ayant une récupération fonctionnelle de qualité est plus faible [39].

La neuroprotection

Si de nombreuses molécules neuroprotectrices réduisent la taille des infarctus cérébraux expérimentaux chez l'animal, aucune n'a à ce jour montré le moindre bénéfice sur des critères de jugements cliniques. L'hypothermie est en cours d'investigation.

Mesures non spécifique

L'ischémie cérébrale est une urgence et certaines mesures générales doivent être appliquées par le premier médecin qui prend en charge le patient, qu'il soit ou non-spécialiste de la pathologie.

Traiter une urgence vitale immédiate

Il convient de rechercher une urgence vitale immédiate, assez rare en pratique, mais pas toujours évidente : affection simulant un AVC (traumatique, toxique, métabolique ou autre), affection responsable de l'AVC (infarctus du myocarde, dissection aortique) ou complication précoce (inhalation, rhabdomyolyse, hypothermie) [17].

Assurer la normalité des paramètres physiologiques

L'hypoxie, l'hyper- ou l'hypo-glycémie, l'hyperthermie, la baisse du débit cardiaque, l'hypovolémie, et les déséquilibres hydro-électrolytiques aggravent l'ischémie cérébrale: il faut donc dépister et traiter par tout moyen approprié les modifications de ces paramètres, en intervenant même dès une hyperthermie à 37°5 (par le paracétamol) [17]. Seule l'élévation initiale de la pression artérielle doit être généralement respectée en urgence: la perte momentanée de l'autorégulation du débit sanguin cérébral, expose à une baisse de débit sanguin cérébral en cas de baisse de pression artérielle [40]. Il n'y a qu'en cas de défaillance ventriculaire gauche menaçante, d'encéphalopathie hypertensive, ou d'indication à une thrombolyse, qu'un traitement peut être envisagé dès la phase initiale [16].

Prévenir les complications

La prévention des escarres nécessite un apport calorique suffisant, au besoin par sonde naso-gastrique, une mobilisation précoce, une kinésithérapie, et un matelas approprié [16]. Les troubles de déglutition nécessitent la pose d'une sonde naso-gastrique [16]. Une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive est conseillée dès le début si un déficit moteur d'un membre inférieur est présent, en prévention des thromboses veineuses [16]. Un traitement anticonvulsivant ou antiépileptique peut être nécessaire en cas de crises [16]. Une agitation doit avant tout faire rechercher une douleur, un fécalome, une infection urinaire, un globe vésical, ou un trouble métabolique, et non pas prescrire en première intention un sédatif. Une rééducation précoce, par kinésithérapie et orthophonie est nécessaire [16], avec un lever précoce s'il n'y a pas de sténose carotide serrée [16].

Hospitalisation en unité neurovasculaire

Elle s'impose pour tous types d'AVC. La méta-analyse [41] des essais randomisés comparant un système organisé de soins à une prise en charge conventionnelle, a montré une supériorité des unités neurovasculaires sur tous les critères de jugement. La prise en charge en unités neurovasculaires diminue la mortalité de 20 %, sans augmenter le nombre de patients dépendants [41]. Environ 25 patients doivent être traités pour prévenir un décès et 20 patients pour permettre un retour à domicile indépendant [41]. Le bénéfice est indépendant de l'âge, du sexe, et de la gravité initiale, se maintient à 10 ans [41], et n'est pas associé à une augmentation de récurrence ou de handicap à long terme [42]. L'effet favorable de ces unités est sans doute en partie dû à la prise en charge standardisée et spécialisée des patients, permettant des diagnostics plus précis et plus précoces, des investigations plus appropriées et une meilleure prévention des complications. Ces unités réduisent par ailleurs le coût de prise en charge des AVC. Le bénéfice apporté par ces unités a été démontré à une époque où il n'existait pas encore de traitement spécifique. Le bénéfice est observé indépendamment de l'âge, du sexe, de la gravité de l'AVC, du délai de l'hospitalisation et de la structure de référence. Il n'existe donc pas, dans la méta-analyse [41], de catégories de patients qui ne bénéficient pas d'une hospitalisation en Unité Neuro-Vasculaire.

COMMENT ORGANISER LA PRISE EN CHARGE EN URGENCE ?

Pour que le traitement optimal puisse être administré, il faut que le patient arrive au bon endroit, dans les bons délais et dans les meilleures conditions. Cette étape indispensable à une prise en charge optimale.

Phase d'alerte

Cette phase d'alerte dépend exclusivement de la capacité de l'entourage (familial, professionnel, amical) à prendre conscience de l'urgence et à avoir la seule attitude adaptée à ce stade : appeler le centre 15. Les campagnes de reconnaissance des signes d'AVC et d'appel au 15 sont efficaces à condition d'être régulièrement répétées.

Régulation

L'appel au médecin traitant [43] et l'admission dans un établissement sans unité neurovasculaire sont les deux sources principales de retard à la prise en charge. L'appel au centre 15 permet l'identification précoce du problème et l'orientation d'emblée vers la structure la plus appropriée. La notification préhospitalière permet par ailleurs de réduire les délais intrahospitaliers [44].

Transport

Organisé par le centre 15, le transport n'a généralement pas besoin d'être médicalisé sauf s'il y a un trouble de vigilance. C'est la rapidité d'arrivée dans l'établissement approprié qui doit être privilégiée. Une expérience berlinoise [45] a testé un système de transport médicalisé avec un neurologue formé aux urgences dans des ambulances équipées d'un scanner, d'un laboratoire et d'un système de télé-médecine afin de réduire le délai alerte — traitement. Un gain de 20 minutes dans l'administration du traitement a été observé.

Admission dans le service d'accueil des urgences

Dans les circonstances idéales où il y a eu une régulation, l'admission peut se faire d'emblée sur le plateau d'imagerie. Sinon, un passage par la zone d'accueil des urgences et l'identification du problème par l'infirmière d'accueil et le praticien urgentiste est une phase indispensable.

Imagerie cérébrale

Lorsque l'IRM encéphalique est disponible en urgence et n'est pas susceptible d'induire une perte de temps.

Son utilisation est alors hautement souhaitable, avec les séquences suivantes : T₂, T₁, FLAIR, écho de gradient pour reconnaître une hémorragie, diffusion, perfusion, et 3D TOF [17]. L'IRM apporte des informations sur 2 éléments cruciaux : la zone à risque et l'occlusion artérielle, et permet par ailleurs différencier ischémie et hémorragie sur les séquences en écho de gradient.

La diminution du débit sanguin cérébral dans le territoire ischémique a pour conséquence un gonflement cellulaire par œdème cytotoxique. Il en résulte une diminution de la diffusion de l'eau au sein de l'espace interstitiel. Dès les premières minutes suivant l'infarctus cérébral, le coefficient apparent de l'eau (CDA) est effondré et apparaît en hypersignal sur des séquences IRM spécifique en séquences de diffusion. Ces anomalies de signal sont plus précoces que sur les séquences classiques en T₁, T₂ ou FLAIR. L'IRM de perfusion, qui étudie les effets de premier passage d'un traceur (gadolinium) au sein de la microcirculation cérébrale, permet la mesure sélective des paramètres de la perfusion cérébrale. En combinant l'IRM de diffusion et de perfusion au début de l'ischémie cérébrale, il est théoriquement possible de séparer la zone supposée nécrosée détectée en diffusion, de la zone hypoperfusée détectée en perfusion au sein d'une même région anatomique qui représente une véritable zone à risque, cible de toutes les mesures thérapeutiques en phase aiguë. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) permet d'identifier une occlusion au niveau des vaisseaux intracrâniens grâce aux séquences en « temps de vol », appelées TOF (pour *time of flight*). La combinaison de ces séquences pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients qui, même dans les

3 heures ont peu de chances de bénéficier de la thrombolyse en raison du petit volume de la zone à risque, ou de l'absence d'occlusion artérielle. Inversement, il devrait être possible d'identifier un sous-groupe de patients qui pourraient encore tirer bénéfice d'une thrombolyse au-delà de la 3^e et la 6^e heure, en raison d'un volume important de zone à risque, et d'une occlusion artérielle. L'IRM présente cependant ses contre-indications propres (pace-maker, claustrophobie, agitation), et est malheureusement rarement située à proximité des services d'urgence. Par ailleurs, toutes les machines ne disposent pas encore des séquences de diffusion-perfusion.

Lorsque l'IRM encéphalique est n'est pas disponible en urgence, lorsqu'elle est susceptible de faire perdre du temps, ou lorsqu'il y a une contre-indication : le scanner devient l'examen de première intention.

CONCLUSION

Le diagnostic d'AVC est très probable en présence d'un déficit neurologique focal, brutal, et d'emblée maximal, mais seule l'imagerie différencie l'ischémie de l'hémorragie cérébrale. L'imagerie par résonance magnétique avec séquences de diffusion-perfusion et exploration du polygone de Willis permet, même à un stade précoce d'apporter des arguments positifs en faveur d'une ischémie cérébrale, des éléments pronostics, et de visualiser l'occlusion artérielle, aidant ainsi la prise en charge thérapeutique. Chez un patient présentant une ischémie cérébrale aiguë, nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces pour réduire la mortalité, les séquelles et les récives. En phase aiguë le traitement repose, pour tous les malades, sur l'application de mesures générales et l'admission en unité neurovasculaire, qui diminue le risque de décès et de handicap indépendamment de tout traitement. Dans le cas particulier de l'ischémie cérébrale deux autres mesures sont nécessaires : la thrombolyse intraveineuse par rt-PA chez les patients admis dans les 4.5 heures en l'absence de contre indication, si les conditions locales le permettent, et chez ceux qui ne sont pas éligibles pour le rt-PA, l'aspirine (160 à 300 mg) réduit les récives précoces et la mortalité, y compris dans la fibrillation auriculaire. La thrombectomie mécanique apporte, en plus du traitement conventionnel, un bénéfice pour les patients ayant une occlusion proximale dans le territoire de la circulation antérieure.

RÉFÉRENCES

- [1] Hankey GJ,Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63.
- [2] Murray CJ,Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.

- [3] Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007;38:2985-2991.
- [4] Emberson J, Lees KR, Lyden P *et al*. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Published Online August 6, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).
- [5] Hacke W, Donnan G, Fieschi C *et al*. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
- [6] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al*. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
- [7] The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
- [8] Hacke W, Kaste M, Fieschi C *et al*. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C *et al*. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-1251.
- [10] Clark WM, Wissman S, Albers GW *et al*. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2019-2026.
- [11] Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31:811-816.
- [12] Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E *et al*. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009;40:2079-2084.
- [13] Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R *et al*. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPI-TKET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703.
- [14] Davis SM, Donnan GA, Parsons MW *et al*. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299-309.
- [15] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al*. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282.
- [16] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al*. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309.
- [17] The european stroke organisation (eso) executive committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507 (updated at: [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO %420Guidelines_update_Jan_2009.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%420Guidelines_update_Jan_2009.pdf)).
- [18] Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ*. 2005;172:1307-1312.
- [19] Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L *et al*. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology*. 2005;65:1795-1798.

- [20] Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M *et al.* Thrombolysis in Cervical Artery Dissection — Data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol.*
- [21] Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F *et al.* Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke.* 2009;40:3772-3776.
- [22] Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST *et al.* Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke. *Stroke.* 42:1967-1970.
- [23] Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ *et al.* Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology.* 78:427-432.
- [24] Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST *et al.* Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke.* 42:2515-2520.
- [25] Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G *et al.* Systemic Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: The ICARO Study. *Stroke.* 2012; 43:125-130.
- [26] Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J *et al.* MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke.* 2007;38:2640-2645.
- [27] Parsons M, Spratt N, Bivard A *et al.* A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 366:1099-1107.
- [28] Albers GW, Von Kummer R, Jensen K *et al.* DIAS III. Late breaking news. 9th World Stroke Congress. Istanbul, Turquie. 15 octobre 2014. Notes prises en séance.
- [29] Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J *et al.* Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009;8:802-809.
- [30] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-pa versus t-pa alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:893-903.
- [31] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M *et al.* Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904-13.
- [32] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J *et al.* A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914-23.
- [33] Dippel DWJ, Berkhemer OA, Franssen PSS *et al.* Intra-arterial treatment for acute ischemic stroke: results of MR CLEAN multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the netherlands. Late breaking news. 9th World Stroke Congress. Istanbul, Turquie. 15 octobre 2014. Notes prises en séance.
- [34] Cast-Collaborative-Group. CAST:randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet.* 1997;349:1641-1649.
- [35] International-Stroke-Trial-Collaborative-Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1569-1581.
- [36] Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-9.
- [37] Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2000;31:1770-1778.
- [38] Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E *et al.* Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:215-222.

- [39] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, *et al.* Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. N Engl J Med. 2014;370:1091-100.
- [40] Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis. 2001;11 Suppl 1:2-8.
- [41] Stroke-Unit-Trialists'-Collaboration- Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2002,CD000197.
- [42] Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA *et al.* Stroke unit treatment. 10-year follow-up. Stroke. 1999;30:1524-1527.
- [43] Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N *et al.* Factors influencing early admission in a French stroke unit. Stroke. 2002;33:153-159.
- [44] Casolla B, Bodenant M, Girot M, *et al.* Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. J Neurol. 2013;260:635-9.
- [45] Ebinger M, Winter B, Wendt M, *et al.* Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311:1622-31.

DISCUSSION

M. Yves LOGEAIS

À propos de l'œdème aigu angioneurotique, vous avez montré plusieurs photos de visages, qui toutes montraient une protrusion de la langue. Pouvez-vous en faire un commentaire ?

Effectivement un œdème aigu angioneurotique débute par un gonflement d'une lèvre (généralement du côté opposé à l'ischémie) puis de la langue, et cela peut s'accompagner d'une détresse respiratoire si la prise en charge est tardive ou inefficace.

M. Yves GROSGOGÉAT

Sur quels critères cliniques ou d'imagerie distingue-t-on ischémie cérébrale et hémorragie ?

Il n'est pas possible à l'échelon individuel de faire avec certitude un diagnostic d'ischémie ou d'hémorragie cérébrale. À l'échelon de groupes de patients c'est possible, mais pas à l'échelon individuel. Seule l'imagerie cérébrale en coupe permet le diagnostic de certitude, l'hémorragie étant visualisable d'emblée en scanner (hyperdensité spontanée) et en séquences IRM T2* (hyposignal), et l'ischémie étant visualisable en scanner parfois avec un délai (hypodensité), ou en IRM (séquences de diffusion).

M. André VACHERON

Que fait-on du volet osseux dans la craniotomie décompressive ? Quand le remet-on en place ? Et comment protège-t-on le cerveau dans l'intervalle ?

Il y a 3 techniques : placer le volet dans la banque des os, le placer dans le péritoine, ou le placer en sous cutané de l'autre côté. Il est remis en place quand l'œdème a disparu et que

le cerveau se déprime, soit en général 3 à 6 semaines plus tard. Le cerveau est protégé par la dure-mère (qui a fait l'objet d'une plastie) et les tissus cutanés et sous cutanés.

M. Bernard LECHEVALIER

J'ai vu dans une de vos diapositives le mot « lacune », suivi d'un point d'interrogation ; qu'entendez-vous par ce terme aujourd'hui ? Est-ce un micro infarctus résultant d'une ischémie distale limitée, par exemple dans le territoire sylvien profond, ou bien le résultat d'un processus in-situ au niveau des espaces périvasculaires dû à une « arteriolosclérose » ? Quelle est votre attitude quand l'IRM révèle une image lacunaire par exemple au niveau de la capsule interne au cours de la survenue d'une hémiplégié motrice pure ?

Un infarctus lacunaire est un infarctus profond de petite taille (<15 mm) lié à l'occlusion d'une seule artère perforante intracérébrale. Seul le neuropathologiste peut faire ce diagnostic. Le neurologue et le neuroradiologue parlent — par abus de langage — de lacune pour une image radiologique compatible avec un infarctus lacunaires (territoire profond, < 15 mm, hypodense en scanner, ayant le même signal que le LCS en IRM) mais certaines de ces « lacunes » sont en fait de petites hémorragies ou un élargissement des espaces de Virchow-Robin.

M. Jacques PHILIPPON

Quelle est la place de la thrombolyse intra-artérielle ?

L'étude néerlandaise « MR CLEAN » dont les résultats viennent d'être publiés montre que chez des patients ayant une occlusion proximale de la carotide interne intracrânienne ou de la cérébrale moyenne, et recevant une thrombolyse intraveineuse s'il n'y a pas de contre-indication formelle, la radiologie interventionnelle réduit le risque de séquelles handicapantes. Le geste de radiologie interventionnelle dans cette étude était laissé au choix du radiologue, mais consistait chez la plupart des patients en une thrombectomie mécanique, et seulement dans 10 % des cas en une thrombolyse intra-artérielle.

Y a-t-il une indication pour les craniotomies décompressives secondaires après 24 heures ?

En théorie oui car les essais qui ont validé la chirurgie décompressive avaient un protocole permettant la chirurgie jusqu'à la 48^e heure. En pratique, les résultats étant d'autant meilleurs que la chirurgie est précoce, la plupart des patients sont opérés dans les 24 heures.

M. Claude DREUX

Compte tenu de l'importance du temps, ne serait-il pas possible de traiter les AVC dans l'ambulance du SAMU convenablement équipée ?

Une étude est en cours à Berlin et montre que c'est possible avec des ambulances équipées d'un scanner, et que cela réduit les délais de 20 minutes. Mais une discussion avec le porteur de projet (Heinrich Audebert, La Charité, Berlin) nous apprend qu'il faut 5 ambulances pour couvrir une ville comme Berlin (où la circulation est assez fluide, comparée à celle de la plupart des grandes villes européennes), et que le coût d'une ambulance équipée est de 1 millions d'Euros.