

L'hémorragie cérébrale

MOTS-CLÉS : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL. HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE

Intracerebral hemorrhage

KEY-WORDS (Index Medicus): STROKE. CEREBRAL HEMORRHAGE

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Christian STAPF *

RÉSUMÉ

Parmi les différents types d'accidents vasculaires cérébraux, l'hémorragie cérébrale constitue l'une des formes les plus graves. Pourtant, la prise en charge des patients en phase aiguë de l'hémorragie se heurte toujours à plusieurs obstacles : (1) Il n'existe actuellement aucune classification systématique des hémorragies cérébrales. (2) La stratégie du bilan diagnostique en phase aiguë de l'hémorragie n'a pas encore été standardisée. (3) Nos moyens d'intervention thérapeutique restent limités. (4) Pour certaines pathologies neurovasculaires à risque hémorragique (anévrismes, malformations artérioveineuses, cavernomes cérébraux), le bénéfice d'une intervention préventive préalablement à tout signe de rupture reste parfois incertain.

L'évolution récente vers une classification étiologique, la mise en place d'un bilan étiologique standardisé, ainsi que les grandes lignes des nouvelles stratégies thérapeutiques — dont l'abaissement rapide de la pression artérielle en phase aiguë de l'hémorragie cérébrale — seront illustrés dans le cadre de cette présentation.

SUMMARY

Intracerebral hemorrhage (ICH) is one of the most severe forms of stroke, yet several factors continue to undermine effective patient management: (1) Contrary to ischemic stroke, no dedicated ICH classification has so far been established for routine clinical use. (2) The diagnostic workup for patients presenting with acute ICH has not standar-

* Unité Neurovasculaire et DHU Neurovasc Paris Sorbonne, Service de Neurologie, APHP — Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10 ;
email : christian.stapf@lrb.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Christian STAPF, même adresse

Article reçu le 11 novembre 2014, accepté le 17 novembre 2014

dized. (3) Specific ICH treatment options remain limited. (4) Major uncertainties exist regarding preventive interventions for unruptured, hemorrhage-prone lesions such as cerebral AVMs, aneurysms, and cavernous malformations.

This paper summarizes recent progress in establishing an etiology-based ICH classification, a pragmatic stepwise algorithm for the diagnostic workup of ICH, and novel treatment strategies such as rapid blood pressure-lowering therapy for acute ICH.

INTRODUCTION

L'hémorragie cérébrale : un type d'AVC à haut risque

Au sein des sociétés occidentales, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité et la première cause d'invalidité. Parmi les différents types d'AVC, l'hémorragie cérébrale constitue l'une des formes les plus graves avec une mortalité qui varie de 30 et 50 % dans les 30 premiers jours et une charge lourde de déficits neurologiques à long terme [1]. Dans nos populations vieillissantes, le taux annuel d'hémorragies augmente progressivement, ce qui est en partie lié à la prescription de plus en plus fréquente de traitements anticoagulants [2].

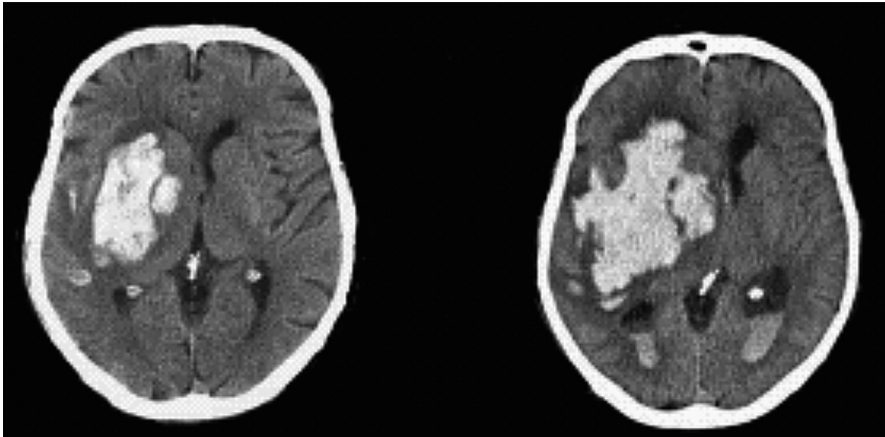
Parmi les facteurs de risques les plus fréquents, on trouve l'hypertension artérielle (60-70 % des cas), mais aussi l'abus d'alcool, le tabagisme ainsi que d'autres prédispositions structurelles comme l'angiopathie amyloïde [3].

Au cours des premières 24 heures d'une hémorragie cérébrale spontanée, dans 38 % des cas, le volume de l'hématome progresse d'au moins un tiers [7]. Cette progression de l'hématome est directement associée à la mortalité en phase aiguë et à la morbidité à long terme (Figure 1). [8, 9]

Le bilan diagnostique

Chez beaucoup de patients, la prise en charge de l'hémorragie cérébrale doit être définie par la pathologie sous-jacente, raison pour laquelle il est indispensable de réaliser un bilan étiologique en phase aiguë. L'imagerie diagnostique moderne inclut le scanner et l'angio-scanner cérébral, l'IRM et l'ARM cérébrale ainsi que l'artériographie cérébrale par cathétérisme artériel.

Les potentielles pathologies vasculaires sous-jacentes sont variées et peuvent se situer au niveau artériel (par exemple, microangiopathie cérébrale, anévrisme, syndrome de vasoconstriction cérébral réversible, moya-moya, etc.), du côté veineux (thrombose veineuse cérébrale, cavernome cérébral, etc), ou à la jonction des deux systèmes (malformation artérioveineuse, fistule durale). L'hémorragie peut également compliquer une autre pathologie sous-jacente, comme un infarctus cérébral (par transformation hémorragique secondaire), une lésion néoplasique, ou



Tomodensitométrie cérébrale initiale

Tomodensitométrie de contrôle (24h)

FIG. 1. — Prise de volume progressive d'un hématome cérébral en phase aiguë du saignement

une maladie systémique (troubles de l'hémostase, endocardite, etc.). La Figure 2 résume la diversité des différentes pathologies sous-jacentes.

La sensibilité et la spécificité des différents examens radiologiques (scanner, angioscanner, IRM, angio-IRM, artériographie cérébrale) est l'objet de plusieurs études actuellement en cours.

Traitement aigu de l'hémorragie cérébrale

Comme pour tout AVC, la prise en charge initiale a une incidence directe sur le pronostic du patient :

Devant la morbi-mortalité élevée, l'hémorragie cérébrale est une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Une hospitalisation en unité neurovasculaire ou réanimation diminue la morbi-mortalité de façon significative, et permet la surveillance et le traitement des paramètres vitaux (tension artérielle, saturation, fonction cardiaque, glycémie) et cliniques (vigilance, signes d'hypertension intracrânienne, crises épileptiques secondaires) [10, 11].

Évacuation chirurgicale

L'évacuation chirurgicale de l'hématome est réalisée au cas par cas, mais sans preuve scientifique d'un quelconque bénéfice : évacuation par craniotomie ouverte ou par voie endoscopique sous contrôle stéréotaxique. L'étude internationale STICH a inclus un total de plus de 1 000 patients et a comparé l'évacuation chirurgicale précoce à la prise en charge médicale conservatrice dans les 72 heures d'une hémorragie cérébrale sus-tentorielle spontanée (sans malformation vasculaire

Microangiopathie

- Artériolosclérose / lipohyalinose
- Angiopathie amyloïde
- Génétique

Malformation vasculaire

- Malformation artérioveineuse
- Cavernome

Anévrisme intracrânien

Maladie veineuse

- Thrombose veineuse cérébrale
- Fistule durale

**Syndrome de vasoconstriction
cérébrale réversible**

**Syndrome / maladie de
Moyamoya**

Inflammation

- Vascularite
- Anévrisme mycotique

Néoplasie

- Tumeur cérébrale
- Métastase cérébrale

Coagulopathie

- Génétique
- Acquis / iatrogène

Toxiques

Infarctus hémorragique

Traumatisme

FIG 2. — Diagnostique étiologique différentiel des hémorragies cérébrales. Modifié selon [28]

sous-jacente) [12]. Le choix de la méthode chirurgicale était laissée à l'appréciation des équipes neurochirurgicales qui dans la majorité des cas (77 %) ont opté pour la craniotomie. L'étude n'a pas permis de montrer de différence entre la chirurgie et le traitement médical, ni en ce qui concerne la mortalité, ni en ce qui concerne la dépendance fonctionnelle à distance de 6 mois. Il en est allé de même pour l'étude STICH II (n = 597 patients avec hématome lobaire de moins de 12 heures) au sein de laquelle aucun bénéfice en morbi-mortalité n'a été démontré pour la chirurgie [13]. Une autre étude évaluant la chirurgie « minimalement invasive » sur l'hématome est actuellement en cours [14], une étude évaluant l'hémicraniectomie décompressive après une hémorragie sus-tentorielle est en préparation [15].

Traitement médicamenteux

— **Traitement hémostatique**

Dans une étude randomisée (phase II), des résultats prometteurs sur la tolérance et l'efficacité de l'administration très précoce (< 4 heures après le début des signes cliniques) du facteur VII activé recombinant (FVIIa) ont été rapportés [16]. La progression du volume de l'hémorragie était nettement moindre dans le groupe traité par rapport au groupe placebo avec même une efficacité significative sur les

critères cliniques de dépendance ou de mortalité. Néanmoins, une étude de phase III de confirmation n'a pas retrouvé d'effet favorable sur l'évolution clinique [17].

D'autres traitements hémostatiques sont actuellement en cours d'évaluation [18], y compris la transfusion de plaquettes chez des patients victimes d'une hémorragie cérébrale aiguë dans le contexte d'un traitement antiplaquettaire [19]. En attendant les résultats des études en cours, le traitement hémostatique ne peut pas être recommandé comme traitement pour l'hémorragie cérébrale aiguë. [11]

— **Traitement anti-œdémateux**

Malgré le mauvais pronostic de l'hypertension intracrânienne post-hémorragique, peu d'études randomisées ont évalué le bénéfice d'un traitement anti-œdémateux : l'intérêt des corticoïdes a été évalué dans deux essais [20, 21], le glycérol dans un essai [22] et l'hémodilution dans un autre. Aucun de ces essais n'a démontré de bénéfice par rapport au placebo. De plus, tous ces produits ont causé des effets indésirables parfois graves. Ces traitements ne peuvent donc pas être recommandés. [11]

— **Traitement antihypertenseur**

Plusieurs études non contrôlées ont suggéré l'existence d'une corrélation directe entre les chiffres tensionnels artériels et le risque d'une détérioration neurologique chez les patients hospitalisés pour hémorragie intracérébrale spontanée [23, 24]. Les résultats de l'étude randomisée pilote INTERACT montraient que chez des patients traités par antihypertenseur moins de 6 h après la survenue des symptômes de l'hémorragie cérébrale (tension artérielle systolique cible <140mmH), la progression du volume de l'hématome était moindre par rapport au groupe contrôle [25]. Finalement, l'étude INTERACT 2 (essai randomisé international de n = 2839 patients) a mis en évidence une forte tendance à l'amélioration de la morbi-mortalité (Odds Ratio 0.87 ; 95 % intervalle de confiance 0.75 à 1.01 ; p = 0.06) chez les patients traités par abaissement rapide de la tension artérielle systolique (tension cible < 140mmHg en < 60min) ainsi qu'une amélioration significative de l'évolution neurologique sur l'échelle de Rankin à 3 mois (Odds Ratio 0.87 ; 95 % intervalle de confiance 0.77 à 1.00 ; P = 0.04) [26]. Dans une analyse secondaire, l'évolution neurologique dépendait étroitement de l'efficacité du traitement antihypertenseur durant les premières 24 heures, mais aussi de la stabilisation des chiffres tensionnels durant la première semaine d'hospitalisation [27]. Les patients traités activement par anti-hypertenseurs en phase aiguë montraient également une amélioration de leur qualité de vie 3 mois après l'hémorragie [26].

En attendant les résultats d'un autre essai randomisé en cours, les recommandations actuelles favorisent en cas d'hémorragie cérébrale aiguë l'application immédiate d'un traitement anti-hypertenseur avec une tension systolique cible en dessous de 140 mmHg en moins de 60 minutes [11].

CONCLUSION

Durant longtemps, l'hémorragie cérébrale a reçu moins d'attention que la prise en charge de l'ischémie. Une classification étiologique précise permettra la mise en place d'un bilan étiologique standardisé et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Comme pour tous les cas d'AVC, tout patient victime d'une hémorragie cérébrale aiguë doit être hospitalisé au sein d'une unité neurovasculaire ce qui permet l'installation rapide d'un traitement anti-hypertenseur efficace.

RÉFÉRENCES

- [1] Sacco RL, Mayer SA. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. In: Feldmann E, eds. Intracerebral hemorrhage. New York: Futura Publishing Co. 1994;3-23.
- [2] Steiner T, Rosand J, Diringer M: Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37:256-262.
- [3] Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. *Hypertension*. 1998;31:1223-29.
- [4] Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1986;17:1078-83.
- [5] Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*. 2006;37:550-555.
- [6] Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin*. 2000;18:419-38.
- [7] Brott T, Broderick J, Kothari R, *et al*. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1-5.
- [8] Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, *et al*. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182-1186.
- [9] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, *et al*. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1175-1181.
- [10] Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, *et al*. Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:3044-9.
- [11] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, *et al*. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840-55.
- [12] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, *et al*. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:387-397.
- [13] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM ; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013; 382:397-408.
- [14] Minimally Invasive Surgery Plus rtPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE). [En ligne] Disponible sur : <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00224770>

- [15] [En ligne] Disponible sur : http://www.neurovasc.ch/files/Kongresse/Flyer_Swiss-Stroke-Meeting-2014_final_def_detail_program.pdf.
- [16] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008; 358:2127-37.
- [17] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352:777-785.
- [18] You H, Al-Shahi R. Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD005951.
- [19] de Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, *et al.* PATCH Investigators. PATCH: platelet transfusion in cerebral haemorrhage: study protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMC Neurol.* 2010 Mar 18;10:19.
- [20] Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1973;4:541-6.
- [21] Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, *et al.* Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 1987;316:1229-33.
- [22] Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, *et al.* Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke.* 1992; 2:967-71.
- [23] Fogelholm R, Avikainen S, Murros K. Prognostic Value and Determinants of First-Day Mean Arterial Pressure in Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 1997;28:1396-1400.
- [24] Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation Between Blood Pressure and Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 1995;26:21-24.
- [25] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, *et al.*, INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:391-9.
- [26] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, *et al.* INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368:2355-65.
- [27] Manning L, Hirakawa Y, Arima H, *et al.* Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:364-73.
- [28] Al-Shahi Salman R, Labovitz DL, Stapf C. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *BMJ.* 2009;339:b2586.

