

AVC : nouveautés thérapeutiques

Stroke: new therapies

L'édition de cet ouvrage a été rendue possible grâce à l'Institut Servier.

This publication has been made possible through an educational grant from the Institut Servier.

L'éditeur ne pourra être tenu responsable de tout incident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification intervienne pour les diagnostics et la posologie.

The Publisher cannot be held responsible for any injury and/or damage to persons or property, which may result either from negligence or from the use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of the rapid advances in medical sciences, the Publisher recommends that independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

© 2015 Springer Science + Business Media France Sarl. Tous droits réservés

22 Rue de Palestro

75002 Paris

France

Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite, diffusée ou enregistrée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, mécanique ou électronique, y compris par photocopie, enregistrement ou par des systèmes de stockage et de récupération de données, sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

No parts of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means, either mechanical or electronic, including photocopying, recording, or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the publisher.

Impression : Jouve

Imprimé en France

ISBN : 978-2-918172-11-6

Les colloques de L'Institut Servier

AVC : nouveautés thérapeutiques

Stroke: new therapies

 **Springer** Healthcare

Parus dans la même collection

La prévention et la protection dans la société du risque : le principe de précaution

Prevention and protection in the risk society: the precautionary principle

ISBN : 2-84299-333-0

La recherche médicale à l'aube du XXI^e siècle. Recherche médicale et modèle animal

Medical research at the dawn of the 21st century. Medical research and animal models

ISBN : 2-84299-372-1

Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser ?

Vulnerability and aging: can they be prevented, delayed or controlled?

ISBN : 2-84299-400-0

Le génome : avancées scientifiques et thérapeutiques et conséquences sociales

The genome: scientific and therapeutic developments and social consequences

ISBN : 2-84299-425-6

La révolution de la longévité

The longevity revolution

ISBN : 2-84299-457-4

Le Cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs

Cancer: recent evidence, innovative strategies, future hopes

ISBN : 2-84299-609-7

Ensemble face à la douleur. Prévention, traitement et prise en charge

United against pain. Prevention, treatment and management of pain

ISBN : 2-84299-705-0

L'obésité : un problème d'actualité, une question d'avenir

Obesity: an existing problem, a question for the future

ISBN : 2-84299-801-4

Actualités et perspectives en transplantation

News and prospects in transplantation

ISBN : 2-84299-942-1

Prévention de la dépendance fonctionnelle

Prevention of functional dependency

ISBN : 978-2-9528-747-8-6

Angiogenèse et anti-angiogenèse

Angiogenesis and anti-angiogenesis

ISBN : 978-2-918172-24-6

La mémoire

Memory

ISBN : 978-2-918172-52-9

Pharmacogénétique et pharmacogénomique

Pharmacogenetics and pharmacogenomics

ISBN : 978-2-918172-03-1

Nanosciences en médecine

Nanosciences in medicine

ISBN : 978-2-918172-05-5

La Sarcopénie

Sarcopenia

ISBN 978-2-918172-09-3

Vieillesse cutané

Skin ageing

ISBN 978-2-918172-10-9

L'INSTITUT SERVIER

Fondateur : Docteur Jacques Servier

Délégué général : Madame Béatrice Guardiola

Comité scientifique

Président du Comité Scientifique : Professeur Pierre Godeau

Membres : Professeurs Michel Aubier, Jacques Barrat, Dominique Bellet, Jean-Pierre Bourdarias, Marie-Germaine Bousser, Jean-Marie Brogard, Bernard Devulder, Camille Francès, Jean-François Giudicelli, Philippe Grenier, Michel Haguenau, Pierre Lefebvre, Henri Lôo, Jean-Pierre Michel, Gérard Milhaud, Yves Pouliquen, Michel Safar, Jean-Paul Tillement, Richard Trèves, Yannis Tsouderos



La découverte et la vie

Life through Discovery

Auteurs

Pierre Godeau	Président du Comité Scientifique de l'Institut Servier
Sonia Alamowitch	Chef de Service de Neurologie et d'Urgences Neurovasculaires Hôpital Saint Antoine et Université Paris VI Pierre et Marie Curie Paris, France
Jean-François Pinel	Service de Neurologie, CHU Pontchaillou Rennes, France
Christian Stapf	Professeur de Neurologie Université Paris Diderot – Sorbonne Paris Cité Unité Neurovasculaire et DHU Neurovasc Paris Sorbonne Service de Neurologie, APHP – Hôpital Lariboisière 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10, France Stroke Center / The Neurological Institute Columbia University Medical Center 710 West 168 Street, NI-615 New York, NY 10032, USA
Martin Ebinger	Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger Oberarzt der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie am Campus Charité Mitte- Zusatzbezeichnung Notfallmedizin - Center for Stroke Research Berlin (CSB) Charité - Universitätsmedizin Berlin CCM Charitéplatz 1 10117 Berlin Germany
François Proust	Département de Neurochirurgie, Hôpital universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France
Vianney Gilard, Sophie Curey, Éléonore Tollard, Olivier Langlois	Département de Neurochirurgie, Hôpital universitaire de Rouen, Rouen, France
Isabelle Crassard	Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France
Philippe Marque	Chef de Service de Médecine Physique et de Réadaptation, CHU Rangueil, Toulouse, France
Emmanuel Touzé	Professeur de Neurologie et Inserm U919, Université de Caen Basse Normandie, CHU Côte de Nacre, Caen, France
France Woimant	Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière Paris, France

Sommaire

AVC : nouveautés thérapeutiques

Introduction : Les accidents vasculaires cérébraux

<i>Pierre Godeau</i>	13
Traiter l'ischémie cérébrale aiguë <i>Sonia Alamowitch</i>	17
AVC : nouveautés thérapeutiques : Après 20 ans de thrombolyse, quoi de neuf ? <i>Jean-François Pinel</i>	25
Traiter l'hémorragie cérébrale <i>Christian Stapf</i>	38
Un scanner dans l'ambulance ? Thrombolyse pré-hospitalière et autres opportunités <i>Martin Ebinger</i>	45
Anévrisme rompu : clips ou microspires ? <i>Vianney Gilard, Sophie Curey, Éléonore Tollard, Olivier Langlois, François Proust</i>	53
Traiter la thrombose veineuse cérébrale <i>Isabelle Crassard</i>	65
Du nouveau en réhabilitation post-AVC ? <i>Philippe Marque</i>	74
Prévenir l'infarctus cérébral <i>Emmanuel Touzé</i>	84
Comment organiser le parcours de santé des patients victimes d'AVC ? <i>France Woimant</i>	95

AVC : nouveautés thérapeutiques



Les accidents vasculaires cérébraux

Pierre Godeau

Consacrer un colloque aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) s'inscrit légitimement dans la continuité des travaux de L'Institut Servier. En effet, la majorité des thèmes retenus dans les années récentes concerne l'étude des conséquences du vieillissement et les AVC sont d'autant plus fréquents que l'on avance en âge. Avec une incidence annuelle de 150 000 cas en France, une prévalence d'environ 500 000 cas, les AVC posent un problème de Santé Publique de la plus haute importance. En effet, leur fréquente gravité comportant un risque létal et celui de séquelles plus ou moins lourdes pouvant conduire à un handicap et à un état de dépendance fonctionnelle avec le spectre d'un séjour définitif en milieu hospitalier, représente pour la Société une charge financière considérable.

On ne peut négliger, d'autre part, le risque individuel de déficit intellectuel, voire de démence dans les années suivant un AVC, même en apparence peu sévère, et la fréquence d'état dépressif réactionnel avec le bouleversement de l'équilibre familial qui en résulte.

En regard de tous les paramètres conditionnant une évolution très variable d'un sujet à l'autre, il est rassurant de constater une amélioration importante du pronostic global reposant sur une prise en charge à la fois plus rapide et mieux adaptée, notamment dans le cadre des unités de soins spécialisées « Unités d'Urgences Neurovasculaires » ou « Stroke Units » et d'autre part d'une rééducation mieux conduite pour limiter les séquelles. Cependant, le « maillage » du territoire hexagonal reste trop irrégulier et trop lâche et les problèmes logistiques d'accès aux soins sont loin d'être résolus.

Une évaluation exacte des solutions à appliquer présuppose une classification précise des AVC comme l'a envisagé Marie-Germaine Bousser qui a été la cheville ouvrière de l'organisation de cette journée, retenant comme l'indique le titre : un AVC ou des AVC. Elle nous a rappelé qu'on pouvait classer les AVC en 5 catégories, schématiquement : 5 % d'hémorragies méningées, 15 % d'hémorragies cérébrales, 0,5 % de thromboses veineuses cérébrales et 78 % d'accidents ischémiques transitoires (AIT) et d'infarctus cérébraux ces deux états, malgré la discordance de leur évolution, étant regroupés logiquement car représentant un continuum et procédant d'une prise en charge urgente et spécifique.

Certes, il n'est guère possible dans le cadre d'une journée d'épuiser le sujet des AVC et des aspects particuliers ont été volontairement exclus de notre programme. Tel a

été le cas de la conduite à tenir en présence d'un AVC embolique, embol paradoxal par « patent foramen ovale » chez un sujet jeune. Longtemps objet de controverse, les cardiologues étant volontiers interventionnistes et les neurologues réservés. En effet, trois études prospectives avaient conclu à l'inutilité de l'occlusion de cette communication interauriculaire. En réalité, le problème est en voie de solution depuis la fin 2013 où deux études multicentriques avec méta-analyse : l'une française [1] comportant 1 224 patients versus 1 226 témoins traités médicalement et l'autre américaine [2] portant sur 1 150 patients traités versus 1 143 témoins après randomisation ont abouti aux mêmes conclusions : les études précédentes manquaient de puissance et le nombre restreint d'accidents évolutifs ne permettait pas de conclusions valables. En revanche, les deux études récentes apportent la preuve statistique de l'efficacité de la fermeture par voie percutanée du PFO avec une réduction d'environ 1/3 du risque de récurrence. Toutefois une légère augmentation du risque de fibrillation auriculaire a été objectivée dans les deux études, les conséquences n'en sont pas négligeables. C'est pourquoi l'étude française « close » se poursuit et permettra, nous l'espérons, d'aboutir à des recommandations précises dans les mois à venir.

Ceci nous conduit à quelques considérations générales sur les progrès en médecine et la communication interdisciplinaire. En cette année 2014 où l'on célèbre le centenaire de la guerre de 1914, il n'est pas inutile de revenir sur le concept de « balkanisation » de la médecine qui avait paru désuet et incompréhensible pour les jeunes générations mais remis au goût du jour. Ce vocable imagé mettait en vedette l'émiettement de la médecine en multiples spécialités concurrentes – ce qui n'est pas un défaut – mais parfois hostiles et repliées sur leur territoire restreint. Cette attitude est à distinguer de la subdivision de chaque spécialité d'organes conduisant à un approfondissement indispensable des connaissances et une adaptation idéale des multiples techniques modernes à un domaine de plus en plus étroit, phénomène irréversible et condition essentielle de progrès. Parallèlement, le retour à une globalisation de la médecine s'avère indispensable et non pas opposé mais complémentaire de l'hyperspécialisation. C'est ainsi que la meilleure prise en charge des AVC relève autant des progrès de la prévention et de la suppression des facteurs de risque – ceux-ci ont été bien identifiés dans l'étude multicentrique interstroke [3], étude cas-contrôle réalisée dans 22 pays, les facteurs ne sont pas tout à fait les mêmes que ceux d'ordre cardiaque et coronariens évalués dans l'étude interheart. Quoiqu'il en soit, les progrès seront assurés par le développement de la diabétologie, le contrôle des erreurs métaboliques et diététiques, des hyperlipémies, de l'hypertension artérielle, des vasculopathies périphériques et coronaires, des maladies systémiques, la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, des troubles du rythme cardiaque et du meilleur contrôle des troubles de l'hémostase en maintenant l'équilibre entre les risques de thrombose et d'hémorragie, ceci ne peut que faire l'objet d'une réflexion individuelle et ne saurait alourdir inutilement le programme déjà chargé de ce symposium.

Rappelons simplement que la prise en charge de la fibrillation auriculaire permettra de réduire considérablement le risque des AVC de nature thromboembolique. Selon l'Ecole cardiologique de Bordeaux dont Michel Haissaguerre est le leader, la fibrillation auriculaire affecte 1 % de la population, soit 600 000 patients en France et 4 à 5 millions en Europe. Des chiffres même supérieurs, 750 000 en France ont été récemment rapportés par Jean-Marc Davy et coll au récent congrès de la Société de Cardiologie à Barcelone [4] avec une estimation de doublement de ce chiffre d'ici 2050. Si on admet que la FA est responsable de 20 % des AVC et que 30 % des patients en FA sont asymptomatiques, il est capital de sensibiliser les médecins généralistes à la détection de la FA et à solliciter un avis cardiologique au moindre doute. Sans perdre de vue les controverses sur les nouveaux anticoagulants qui s'atténueront lorsqu'on disposera en routine d'un contrôle biologique approprié, on peut évoquer le développement des techniques ablatives dont ont bénéficié 300 000 personnes en 2013 et dont les indications augmentent de façon exponentielles (plus de 20 % par an actuellement). Un autre procédé de prévention des AVC et des embolies périphériques liées à la fibrillation auriculaire consiste en l'occlusion de l'auricule gauche par un dispositif en nickel et titane qui se déploie comme un petit parapluie après introduction sous endoscopie trans-oesophagienne par voie transeptale. Ce dispositif Watchman a fait l'objet de l'étude prospective multicentrique américaine « PROTECT AF » dont le suivi à 3,8 années vient d'être publié aujourd'hui même dans le JAMA [5] et démontre sa supériorité vis-à-vis de la warfarine dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Ces progrès qui devraient s'affirmer contribueront certainement à améliorer l'espérance de vie et particulièrement de vie en bonne santé, chère à notre ami Jean-Pierre Michel. Cependant, on ne doit pas oublier le risque croissant, mais pour le moment limité, d'AVC consécutifs à la prise de vaso-constricteurs – méphantamine d'usage heureusement limité, vaso-constricteurs nasaux d'intérêt thérapeutique incertain mais aux risques avérés, surtout prise de cocaïne qui multiplie par 6 ou 7 le risque d'AVC chez les patients de 15 à 49 ans comme l'ont signalé récemment nos confrères de Baltimore [6].

Mon propos est déjà trop long et il est temps de laisser la place à Marie-Germaine Bousser qui va évoquer rapidement le programme de cette journée avant de céder la place à Michel Haguenu qui va modérer cette matinée, Marie-Germaine lui succèdera cet après-midi et tirera in fine les conclusions de ce colloque qui sera certainement riche d'enseignements.

References

- 1 Beygui F, Labombarda F, Sabatier R, et al. A meta-analysis of randomized trials comparing percutaneous closure of patent foramen ovale to medical therapy. ESC Congrès 2013; abstract 90273.

- 2 Renfigo-Moreno P, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013;34:3342-52.
- 3 O'Donnell MJ, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
- 4 Davy JM, et al. The French screening campaign of atrial fibrillation in general practice assessment of predictive criteria for atrial fibrillation. ESC Congress, Barcelona 2014; abstract 4876.
- 5 Reddy VY, Severt H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation – A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(19):1988-98.
- 6 Cheng G(Y-C) et al. Illicit cocaine use and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young adults study. International Stroke Conference, 12-14 February 2014; abstract.

Traiter l'ischémie cérébrale aiguë

Sonia Alamowitch (Paris)

1995 : DATE DE NAISSANCE DE LA THROMBOLYSE

C'est en 1995 qu'une étude publiée par le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) a établi la preuve du bénéfice de la thrombolyse intraveineuse (IV) par l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA) dans le traitement de phase aiguë de l'infarctus cérébral. Par rapport aux patients ayant reçu le placebo, les patients traités rt-PA en IV dans les 3 heures suivant la survenue des symptômes d'accident vasculaire cérébral (AVC) avaient environ 30 % de chances de plus de récupérer sans séquelles à 3 mois. [1]

Environ 10 ans plus tard, l'étude ECASS 3 a montré que la thrombolyse IV était efficace dans une fenêtre horaire un peu plus large, allant jusqu'à 4h30 après les premiers symptômes. [2]

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFARCTUS CÉRÉBRAUX : LA ZONE DE PÉNOMBRE ISCHÉMIQUE

Les deux études citées ci-dessus ont montré que le facteur temps est un élément crucial dans l'efficacité de la thrombolyse IV. L'AVC ischémique est un phénomène dynamique. L'occlusion artérielle et le défaut d'irrigation sanguine qui s'en suit sont responsables de la souffrance du tissu cérébral dans le territoire du vaisseau concerné. Au centre de ce territoire, l'ischémie cérébrale conduit rapidement à une nécrose et à une perte de fonction irréversible. Il subsiste autour de cette lésion une zone dite de « pénombre ischémique » qui se trouve en état de sidération fonctionnelle durant quelques heures, pouvant évoluer vers la nécrose, mais restant viable si la perfusion est restaurée à temps. L'objectif de l'intervention thérapeutique est donc de tenter de reperfuser la zone d'ischémie en obtenant une désocclusion artérielle et, ainsi, de sauver la zone de pénombre ischémique. Plus cette intervention sera précoce, meilleures seront les chances de succès.

TIME IS BRAIN

Une méta-analyse portant sur près de 6 000 patients a été publiée en 2014. Elle confirme que la thrombolyse IV est efficace jusqu'à 4h30 après la survenue des symptômes d'ischémie cérébrale, mais que son bénéfice diminue au fil du temps. Ainsi, lorsque le traitement est instauré dans les 90 minutes qui suivent l'installation des symptômes, il faut traiter quatre patients pour obtenir une récupération neurologique, alors qu'il faut en traiter 14 si le traitement est instauré entre 3 heures et 4h30 après. Au-delà de 4h30, le traitement n'a pas démontré son efficacité (cf. figure 1). [3]

La thrombolyse doit donc être instaurée le plus vite possible. C'est le concept du *time is brain*. Cet impératif a des implications majeures dans l'organisation de la prise en charge de toute suspicion d'infarctus cérébral. L'alerte thrombolyse suppose la mobilisation de toute la chaîne des secours pour accélérer au maximum la prise en charge pré et per-hospitalière des patients.

Parce que chaque minute compte, les patients doivent être adressés directement en Unité spécialisée (unité neuro-vasculaire, UNV) pour une évaluation clinique rapide par une équipe expérimentée en neurovasculaire. Ils doivent avoir une imagerie cérébrale en urgence qui va permettre d'affirmer le diagnostic, de vérifier qu'il n'existe pas de contre-indication, et ainsi, d'identifier les patients qui pourront bénéficier

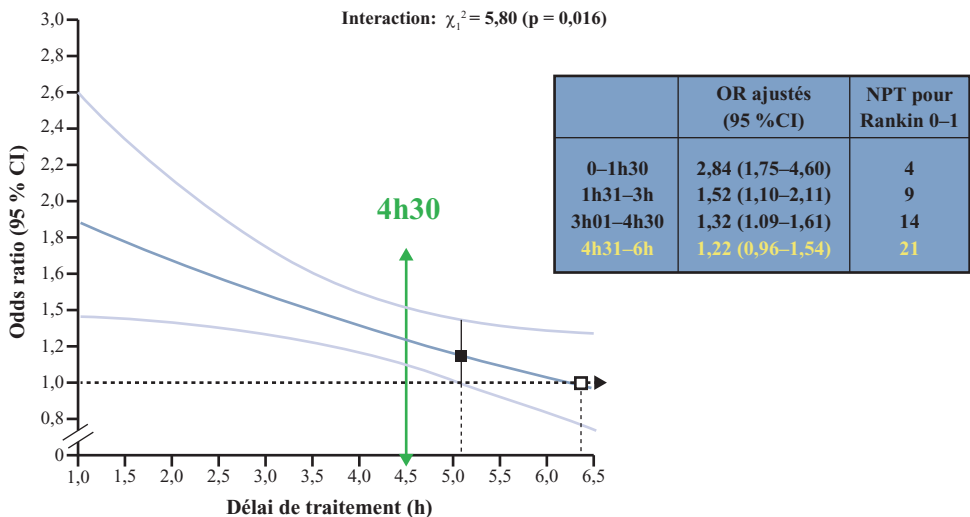


Figure 1. Effet du délai de traitement par l'alteplase sur l'évolution de l'AVC. [3]

NPT : nombre de personnes à traiter.

du traitement. L'objectif est de parvenir à un délai de moins d'une heure entre l'arrivée du patient à l'hôpital et la thrombolyse IV (le temps « porte-seringue »). Cette véritable course contre la montre suppose une articulation étroite entre les services pré-hospitaliers qui vont adresser les patients (Samu) et l'équipe experte en neurovasculaire.

D'importants efforts d'organisation intra-hospitalière et de coordination avec les services de radiologie et d'urgences restent nécessaires. Ainsi, une étude américaine parue en 2011 ayant porté sur 25 504 patients victimes d'AVC ischémiques aigus traités par rt-PA entre 2003 et 2009 a montré que le temps porte-seringue était inférieur ou égal à 60 minutes dans seulement 26,6 % des cas. L'évolution était toutefois favorable puisqu'en 2003, ils n'étaient que 19,5 % contre 29,1 % en 2009. [4]

AMÉLIORER L'ACCÈS AU TRAITEMENT

Raccourcir le délai de traitement

Il importe que les patients arrivent le plus tôt possible à l'hôpital. Dans cette perspective, ils doivent être capables d'identifier les symptômes d'AVC, et c'est tout le sens des campagnes d'alerte actuellement menées avec le message « vous ressentez brutalement une faiblesse d'un côté du corps, composez vite le 15 ». Cette injonction suppose que le secteur pré-hospitalier (Samu, pompiers sur la région parisienne) soit en mesure d'identifier ces patients et de les adresser directement aux unités neurovasculaires. Certains centres en France expérimentent la téléthrombolyse : le malade est pris en charge en service d'urgences sans UNV tandis qu'un expert neurovasculaire sur un autre site l'évalue aux plans neurologique (téléconsultation) et radiologique (télé-transfert d'image) ; le cas échéant, il donne son feu vert pour la thrombolyse, sans perte de temps dans l'administration du traitement.

Reconsidérer certaines contre-indications

Alors que l'AMM européenne du rt-PA pour l'infarctus cérébral aigu date de 2002, 5 % seulement des AVC bénéficient de ce traitement qui est le seul ayant démontré une efficacité en phase aiguë. Un des grands enjeux pour les années à venir sera de parvenir à augmenter ce pourcentage.

Une piste majeure d'amélioration serait de reconsidérer les contre-indications au rt-PA. Initialement, un grand nombre de patients a été exclu du traitement en raison de la crainte soulevée par le risque d'hémorragie cérébrale.

Avec un recul de 20 ans, et après la publication de nombreuses données, il apparaît que certaines de ces contre-indications ne sont pas pertinentes et que les reconsidérer pourrait porter à 20 % la population pouvant bénéficier du traitement. [5-8]

Patients âgés de plus de 80 ans

La thrombolyse n'est pas indiquée dans l'AMM chez les patients âgés de plus de 80 ans alors qu'ils comptent pour plus de 30 % des AVC. Ces patients ont été exclus des essais thérapeutiques initiaux en raison d'un risque d'hémorragie cérébrale plus important dans cette population avec les traitements antithrombotiques. L'essai thérapeutique randomisé IST3 (*International Stroke Trial*) comparant l'injection IV de rt-PA contre placebo incluait 3 035 patients dont 1617 de plus de 80 ans. Il a montré que le bénéfice était significativement plus important chez les plus de 80 ans traités dans les 3 heures suivant l'installation des symptômes ($p = 0,027$). [9]

Dans les guidelines américaines, la thrombolyse IV n'est plus contre-indiquée avant 3 heures chez les plus de 80 ans [10] et cela devrait également être le cas en Europe d'ici peu de temps. Il est préconisé d'être prudent dans la deuxième partie de la fenêtre horaire, entre 3h et 4h30 (contre-indication relative) et de prendre en considération les autres contre-indications relatives.

Amélioration rapide de la symptomatologie ou symptômes modérés

Trente pour cent des patients avec infarctus cérébral et amélioration spontanée de leur état dans les heures qui suivent l'installation des symptômes ou présentant des symptômes modérés ont un handicap résiduel significatif à 3 mois ($mRankin \geq 2$). Le risque de dégradation secondaire est particulièrement élevé en cas de persistance de l'occlusion artérielle car elle va être à l'origine d'une altération définitive de la zone de pénombre ischémique. [11-13]

Ainsi, s'il existe une occlusion artérielle, le traitement par rt-PA doit être instauré même en cas de $NIHSS \leq 4$ ou d'amélioration spontanée des symptômes.

Indication de la thrombolyse IV : un patient sur deux dans une zone grise

Un excellent article publié en 2013 dans *Brain* soulignait qu'un quart des patients avec infarctus cérébral en phase hyper-aiguë a une indication indiscutable à la thrombolyse alors que celle-ci est contre-indiquée chez un autre quart. Un patient sur deux se situe donc dans une « zone grise » dans laquelle il va falloir évaluer la balance bénéfique/risque de saignement en fonction de l'étude en IRM-ARM du tandem état du parenchyme cérébral/perméabilité vasculaire.

La liste des contre-indications classiques de la thrombolyse rétrécit au fil du temps et les dix suivantes devraient être révisées :

- patients âgés de plus de 80 ans et de moins de 18 ans,
- femmes enceintes,
- crise d'épilepsie au début de l'AVC,
- déficit sévère ($NIHSS > 25$) sans infarctus étendu sur l'IRM cérébrale,
- déficit mineur ou en cours d'amélioration avec occlusion artérielle à l'imagerie,
- diabète et antécédent d'AVC,

- infarctus cérébral semi-récents de petite taille,
- anévrisme intracrânien asymptomatique de petite taille,
- traitement antivitamine K et INR < 1,7,
- infarctus cérébral du réveil après horodatage de l'infarctus en IRM. [14]

Les limites de la thrombolyse

La thrombolyse IV n'est pas efficace dans toutes les situations. Il est fréquent qu'elle ne permette pas une désobstruction durable en cas d'occlusion d'une artère de gros et moyen calibre, notamment du tronc basilaire, du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne ou de la carotide interne. Dans ces situations, on observe un échec de la désocclusion ou une désocclusion initiale qui sera suivie d'une réocclusion dans 34 % des cas. [15]

La désocclusion artérielle peut être alors réalisée en allant directement, au cours d'une artériographie (neuroradiologie interventionnelle), au contact du caillot intra-artériel. Une thrombolyse chimique et/ou une thrombectomie mécanique intra-artérielles pourront alors être réalisées. Les systèmes de désobstruction mécanique font appel soit à la thrombo-aspiration, soit au retrait mécanique de caillots par *stents retriever*. La stratégie thérapeutique privilégiée actuellement, appelée « *Bridging therapy* », consiste à débiter par une thrombolyse IV suivie d'un geste de désocclusion artérielle. Cette approche séduisante a fait l'objet d'études comparatives randomisées vis-à-vis de la thrombolyse IV. [16-18] Dans un premier temps, celles-ci ont montré que le traitement de désocclusion endovasculaire ne faisait pas mieux que la thrombolyse IV mais, en 2014, l'essai randomisé CLEAN a apporté des arguments pour valider cette stratégie thérapeutique. Dans cette étude menée aux Pays-Bas, le traitement standard (rt-PA IV) était comparé à un traitement combiné thrombolyse IV + désocclusion intra-artérielle chez 500 patients bien sélectionnés et traités très précocement (< 6h). Ses résultats montrent un bénéfice clinique très net pour le traitement combiné (OR : 1,65 ; IC 95 % : 1,21–1,30). Il faut souligner que le délai médian de thrombectomie, remarquablement court, n'était que de 4h30. [19, 20] Les résultats de plusieurs autres essais thérapeutiques sont attendus pour 2015.

LES AUTRES TRAITEMENTS DE L'INFARCTUS CÉRÉBRAL EN PHASE AIGUË

Les anticoagulants

Les anticoagulants ont été en vogue il y a plus de 30 ans dans cette indication, mais les essais thérapeutiques ont montré qu'ils n'apportaient pas de bénéfice en phase aiguë et qu'ils n'ont que de rares indications (niveau de preuve faible).

Les antiagrégants plaquettaires

Aspirine seule

Des études publiées il y a plus de 10 ans ont montré que l'aspirine en phase aiguë de l'infarctus cérébral réduit légèrement le risque de récurrence dont on sait qu'il est élevé dans les premiers jours qui suivent un premier infarctus cérébral (OR : 0,77 ; IC 95 % : 0,69–0,87 ; $p \leq 0,05$). [21]

Associations d'antiagrégants plaquettaires

Une méta-analyse de 12 essais randomisés incluant 3 766 patients a comparé l'aspirine seule aux associations aspirine + dipyridamole et aspirine + clopidogrel. Par rapport à l'aspirine seule, les associations d'antiagrégants plaquettaires réduisaient légèrement le risque de récurrence (OR : 0,67 ; IC 95 % : 0,49–0,93). La bithérapie était associée à une augmentation non significative des saignements majeurs (OR : 2,09 ; IC 95 % : 0,86–5,06). [22]

Les associations d'antiagrégants plaquettaires pourraient être bénéfiques en traitement très précoce de l'accident ischémique transitoire (AIT) ou de l'infarctus cérébral mineur. Un essai mené en Chine, contrôlé, randomisé, en double aveugle, contre placebo, a inclus 5 170 patients ayant fait un infarctus mineur ou un AIT à haut risque dans les 24 heures. Ils ont reçu une association clopidogrel + aspirine (clopidogrel à la dose initiale de 300 mg, puis 75 mg par jour pendant 90 jours, + aspirine à la dose de 75 mg par jour pendant les 21 premiers jours) ou un placebo + aspirine (75 mg par jour pendant 90 jours). À 90 jours, l'association s'est révélée supérieure à l'aspirine seule pour la prévention des AVC (HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,57–0,81 ; $p < 0,001$). Des hémorragies de modérées à sévères se sont produites chez 0,3 % des patients dans les deux groupes. [23]

Cette étude a donc l'intérêt de montrer que la bithérapie en phase aiguë fait mieux que la monothérapie en prévention de la récurrence d'AVC avec un rapport bénéfice-risque favorable. Nous avons donc là une piste pour le traitement de phase aiguë des infarctus cérébraux mineurs ou des AIT. Cinq essais thérapeutiques comparant l'aspirine et des associations d'antiagrégants plaquettaires dans ces indications sont actuellement en cours.

CONCLUSION

Grâce à la thrombolyse IV, « guérir » près de 40 % des patients avec infarctus cérébral en cours de constitution est maintenant possible. La thrombolyse IV doit être instaurée très précocement. L'enjeu pour les années à venir est de parvenir à traiter plus vite et un plus grand nombre de patients. Les traitements endovasculaires ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes et constitueront probablement

demain une nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique de phase aiguë pour des patients sélectionnés. Enfin, les stratégies d'association d'antiagrégants plaquet-taires instaurées en phase aiguë dans les accidents ischémiques mineurs pourraient réduire le risque de survenue d'un infarctus cérébral.

Bibliographie

- 1 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- 2 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;359:1317-29.
- 3 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;384:1929-35.
- 4 Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011;123:750-8.
- 5 De Keyser JI, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-18.
- 6 Tong D. Are all IV thrombolysis exclusion criteria necessary? Being SMART about evidence-based medicine. *Neurology* 2011;76:1780-1.
- 7 Demaerschalk BM. Challenging the validity of imposing contraindications to thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2011;77:1862-3.
- 8 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.
- 9 IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
- 10 Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
- 11 Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:980-4.
- 12 Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-5.
- 13 Smith WS, Schwab S. Advances in stroke: critical care and emergency medicine. *Stroke* 2012;43:308-9.
- 14 Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain* 2013;136:3528-53.
- 15 Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-7.
- 16 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.
- 17 Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G, et al. Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. *J Neurol* 2014. [Epub ahead of print]

- 18 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.
- 19 Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:343.
- 20 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
- 21 Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000029.
- 22 Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66.
- 23 Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.

AVC : nouveautés thérapeutiques : Après 20 ans de thrombolyse, quoi de neuf ?

Jean-François Pinel (Rennes)

*La science du passé est le meilleur passeport pour l'avenir.
Christine de Suède (XVII^{ème} siècle)*

La thrombolyse intraveineuse ne saurait se résumer à l'injection d'une dose de 0.9 mg/kg d'alteplase (ou rtPA, Recombinant tissue Plasminogen Activator) à des patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique datant de moins de 4 heures 30. L'arrivée de cette thérapeutique a profondément modifié non seulement la neurologie vasculaire mais l'ensemble des services de neurologie dans leur structure et leur fonctionnement ; l'impact s'est étendu aux centres d'appel, aux ambulanciers, aux services d'urgence et aux services de radiologie.

Pourtant, les recommandations ne sont pas identiques dans tous les pays et les pratiques individuelles sont loin d'être homogènes ; la littérature est abondante, mais les études sur lesquelles elle s'appuie font l'objet de critiques qui pourraient aller jusqu'à remettre en question le bien-fondé des indications de la thrombolyse IV. Certaines agences nationales et sociétés savantes se proposent d'ailleurs de revoir leurs positions.

Il nous faut revisiter le passé.

LE DÉVELOPPEMENT DE LA THROMBOLYSE IV

Après presque 20 ans, depuis la publication décisive de l'étude du NINDS dans le *New England Journal of Medicine* en décembre 1995 [1], nous pouvons retracer l'histoire très particulière de cette innovation.

Dès les années 60 apparaissent quelques publications sur l'utilisation d'agents thrombolytiques dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ; en 1988, G. del Zoppo [2] compile huit études, dont la dernière de T. Abe [3] semble très prometteuse puisque sur 58 patients, 48 sont améliorés sans complication hémorragique et sans décès ; il s'agit d'une étude en double aveugle, multicentrique, sans limite d'âge, où l'inclusion se fait dans les 15 jours suivants l'événement ; le

traitement est fait d'urokinase à faible dose sur six jours ; l'évaluation se base sur un score d'amélioration globale à un mois... Nous sommes très loin de la méthodologie des études ultérieures. Mais, à l'époque, tout en considérant qu'il était prématuré d'utiliser ces agents pharmacologiques, plusieurs auteurs se montraient optimistes pour l'avenir (J.C. Grotta [4] ; M. A. Sloan [5]) en évoquant déjà l'utilisation du rtPA et la perspective de combiner à la thrombolyse des agents protecteurs. A ce jour, les études sur les agents protecteurs ont toutes été négatives.

Dans les années 90 plusieurs études d'envergure seront menées, certaines avec la streptokinase (MAST-I 1995 [6], ASK 1996 [7], MAST-E 1996 [8]) d'autres avec le rtPA (ECASS 1995 [9], ECASS II 1998 [10]) ; globalement elles seront toutes négatives ; certes, des sous analyses post-hoc ont pu montrer des tendances favorables, mais au prix d'«arrangements méthodologiques» (modification du but principal de l'analyse pour ECASS II), voire de conflits ouverts et de scission entre les investigateurs (2 présentations des résultats avec des conclusions divergentes pour MAST-I [11]).

En fait, la véritable révolution avait été publiée en 1993 par P. Langhorne ; il prouvait l'intérêt de développer des unités neurovasculaires (UNV), structures apportant un bénéfice certain à l'ensemble des patients pris en charge. Malgré des études validées, démontrant le bénéfice du regroupement des moyens médicaux et paramédicaux pour tous les AVC, c'est la thrombolyse, qui, bien que concernant un faible pourcentage de patients, a été l'argument de poids pour développer les filières conduisant aux «stroke units» ; la mise en place de ces unités qui bénéficient à l'ensemble des patients présentant un AVC, qu'il soit ou non ischémique, qu'il soit ou non thrombolysé, aurait été beaucoup plus difficile sans l'image porteuse du caillot à «dissoudre».

Peu d'avancées concernaient la prise en charge médicamenteuse des accidents vasculaires cérébraux ischémiques en aigu ; les études qui concluront à l'efficacité, certes modeste, de l'aspirine étaient en cours et ne seront publiées que 2 ans plus tard en 1997 (études IST [12]et CAST [13]) et seul l'intérêt d'une héparine de bas poids moléculaire prescrite dès les 48 premières heures [14] venait d'être publiée dans une étude sur 300 patients ; l'efficacité sur l'évolution à six mois n'a cependant pas été confirmée par la suite.

C'est donc avec enthousiasme que la communauté médicale neurologique a accueilli l'étude du NINDS [1] montrant une efficacité, sur le pronostic fonctionnel à trois mois, du rtPA injecté dans les trois heures suivant la survenue de l'AVC.

Cependant, dès la publication, les critiques de fond ont été nombreuses : c'était la seule étude positive ; il y avait eu un changement de l'objectif principal après 291 inclusions ; on notait une absence d'efficacité sur les scores à 24 h et sur la mortalité globale ; de plus, l'asymétrie des scores NIHSS à l'inclusion entre le groupe contrôle et le groupe traité pouvait expliquer à elle seule le résultat sur le score de

Rankin à 6 mois ; enfin, le «prix» à payer pour éviter 11 « morts ou dépendances » était de 6 hématomes intracrâniens et de 3 décès directement imputables au traitement, ces décès ne semblant pas toujours survenir chez les patients les plus graves. De plus, l'étude ne portait que sur 624 patients au total, alors que les cohortes de nos collègues cardiologues sur la thrombolyse étaient de 60 000 patients dans l'étude GISSI 2 dès 1990 [15] et de 41 000 patients dans l'étude GUSTO en 1993 [16], étude qui comparait déjà les thrombolytiques entre eux.

Dans les années 1996 et 1997, plusieurs auteurs, respectés dans la communauté neurovasculaire, considéraient que la preuve permettant l'utilisation large de cette thérapeutique n'était pas apportée ; J van Gijn [17], tout en se réjouissant qu'on ait entrouvert une porte, trouvait qu'il était prématuré de conclure à la validité de la thrombolyse intraveineuse ; A. Furlan et G. Kanoti [18] affirmaient qu'il était trop tôt pour utiliser la thrombolyse intraveineuse en dehors d'études, et ce, malgré un avis favorable de la FDA ; L. Caplan et J.P. Mohr [19] jugeaient le traitement trop dangereux, sa mise en œuvre à grande échelle risquant d'entraîner trop de complications, éventuellement mortelles pour un bénéfice seulement minime chez d'autres.

Pourtant, en Août 2000, les recommandations passaient d'un grade 2B à un grade 1 sans qu'il n'y ait eu d'études supplémentaires et alors que plusieurs publications remettaient de nouveau en cause les résultats de l'étude NINDS, reprenant en particulier le fait que le groupe placebo était initialement moins grave et que ce déséquilibre expliquait par lui-même les résultats de l'étude à trois mois. (Lenzer [20] ; Mann [21])

En 2002, dans le *British Medical Journal*, plusieurs auteurs (C. Warlow, J.M. Wardlaw [22] ; G.Trotter [23]) considéreront que ce qui est prouvé pour l'infarctus du myocarde ne l'est pas encore pour le cerveau, que le traitement devrait toujours être réservé à des patients très ciblés, que les bénéfices semblent avoir été exagérés dans la littérature et que d'autres études seraient nécessaires.

C'est dans ce climat que l'autorisation d'utilisation du rtPA dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de moins de trois heures a été donnée en Europe en 2003. La Société Française Neurovasculaire avait émis ses recommandations [24] sur les résultats des méta-analyses : globalement « 14 morts ou dépendances » évitées tous les 100 patients traités ; certes, le risque d'hématomes intracrâniens (10 fois plus, dont 75 % mortels) et une «balance» d'un mort pour quatre bénéfices étaient reconnus, mais globalement, sous réserve de respecter les contre-indications et en particulier le délai de mise en œuvre du traitement, celui-ci devait être largement proposé sous la responsabilité d'une équipe formée.

Plusieurs séries furent alors publiées tentant de préciser les contre-indications, soulignant les risques en cas de violation de protocole [25, 26], s'interrogeant sur l'intérêt de former ou non des médecins urgentistes [27], et discutant déjà du cas spécifique du sujet âgé [28] ; ainsi, progressivement, la thrombolyse s'est développée en France, conjointement à la mise en place des unités neurovasculaires.

Le très faible pourcentage de patients traités par la thrombolyse IV dans les 3 heures a justifié alors le déploiement d'une énergie considérable pour améliorer la phase préhospitalière, structurer la prise en charge en aigu dans les hôpitaux et revoir toutes les filières, ce dont a bénéficié l'ensemble des patients présentant un AVC, thrombolysé ou non. L'image même de la neurologie d'urgence et de la perception du neurologue s'est trouvée affectée par ces avancées ; deux références [29], dont l'une pastiche mimant la présentation d'un article du NEJM [30], resituent avec humour et bon sens la situation en 2002 et 2003 : «Thrombolysis for acute stroke has revolutionized the psychology of the specialty and this tendency has impacted on other specialties. It remains to be seen if there is an equally beneficial effect on stroke patients. Until then, preventative treatment of hypertension, diabetes, and lifestyle modifications including smoking cessation and exercise are recommended both for neurologists and the general public”.

Le principal motif d'exclusion au traitement thrombolytique restait la limitation à trois heures ; les modèles laissaient penser que l'efficacité pourrait perdurer après injection plus tardive. L'étude ECASS III [31], publiée en 2008 a répondu à cette interrogation en montrant une efficacité sur le score de Rankin à 90 jours chez les patients traités entre 3 heures et 4 heures 30.

Puis, en 2012 une étude de grande envergure, IST-3 [32], pragmatique, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, portant sur 3 035 patients s'est attachée à savoir si nous pouvions étendre l'indication à tous les patients, quel que soit l'âge et ce jusqu'à six heures ; en fait, les patients, pour lesquels le médecin était convaincu de l'indication ou de la contre-indication, étaient exclus et seuls les patients pour lesquels existait un doute étaient inclus ; l'évaluation se faisait par l'équivalent d'une échelle de Rankin, en ouvert, le patient pouvant connaître le traitement qu'il avait reçu ; les résultats, publiés en mai 2012, concluaient que la thrombolyse dans les six heures améliorait le pronostic fonctionnel et ce, quel que soit l'âge des patients ; in fine, 95 % des patients inclus n'étaient pas dans les critères d'indication approuvés dans la communauté européenne : 53 % étaient âgés de plus de 80 ans et 32 % avaient un score NIHSS supérieur ou égal à 16 (AVC graves). Le paradigme semblait dès lors s'inverser ; alors que jusqu'à présent le neurologue se posait en urgence la question de l'indication chez un patient présentant un accident vasculaire cérébral, la question devenait : quel patient ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique de moins de six heures présente une contre-indication à la thrombolyse [33] ?

LA SITUATION ACTUELLE

Ces dernières années le nombre de publications sur le sujet a continué de croître, passant de 445 publications dans PubMed en 2010 à 572, 714, 846 les années suivantes et à plus de 900 en 2014. Si l'on tente de comparer les principaux sujets

abordés entre 2004 et 2014, on s'aperçoit que les aspects organisationnels sont toujours autant évoqués, que les articles traitant de l'imagerie sont moins fréquents et que de nouveaux sujets ont émergé en particulier l'association à un geste endovasculaire, le questionnement sur l'utilisation des thrombolytiques chez les patients sous anticoagulant oraux directs, la télémédecine... Les articles cliniques restent très présents : quel risque prend-on à thrombolyser un patient dont le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique en aiguë est erroné [34-36] ? Y a-t-il des différences d'efficacité et de tolérance entre les patients caucasiens et les patients chinois [37, 38] ? Quelle est la sensibilité et la spécificité de l'I.R.M. à la phase aiguë [39] ? Quelle valeur accorder aux scores prédictifs de saignement intracrânien [40] ? Doit-on thrombolyser les patients ayant un accident vasculaire peu invalidant [41] ? La thrombolyse a-t-elle un impact plus important sur les lésions de substance blanche ou sur celles de substance grise [42] ? L'imagerie peut-elle nous expliquer l'aggravation de certains patients malgré le traitement [43] ? Quelles sont les contre-indications relatives ou absolues, variables suivant les sociétés savantes et les pays [44] ?

Malgré 20 ans de recul et l'abondante littérature, force est de constater que l'attitude du neurologue dans ces situations particulières d'urgence reste très hétérogène. Une enquête réalisée en 2013 en Bretagne [45] interrogeant 30 neurologues exerçant en unité neurovasculaire à propos de 28 situations particulières (âge, terrain, sémio-logie, contre-indications relatives, particularités à l'I.R.M.) a montré un accord professionnel fort dans seulement 10 % des situations ; sur environ un tiers des cas il y avait une majorité relative, sur un autre tiers seules des tendances se dessinaient et pour le tiers restant la réponse thérapeutique était complètement aléatoire entre les praticiens. En fait, lors d'une thrombolyse, la crainte principale reste l'aggravation du patient par une hémorragie intracrânienne ; au décours du geste, on s'enquiert en premier lieu de la tolérance puis secondairement de l'efficacité éventuelle. Les modifications de pratique ont été insidieuses, souvent le fait d'expériences individuelles car les études rigoureuses ne peuvent se faire pour toutes les situations particulières : des contre-indications sont tombées car ne reflétant que les critères d'exclusion des études initiales, les critères neuroradiologiques des images au scanner (que la thrombolyse nous a appris à lire) se sont transformés en critères IRM différents, tout au moins pour les centres qui en bénéficient en urgence, ce qui participe également aux variations de pratique.

Pourtant, les recommandations des sociétés savantes sont régulièrement actualisées [46] et la Cochrane Library a publié des synthèses en 2000, 2003, 2009 et 2014 [47-50] ; ce dernier document de plus de 160 pages s'appuie sur 27 études portant elles-mêmes sur plus de 10 000 patients. Initialement, en 2000, la Cochrane Collaboration ne semblait pas convaincue dans ses conclusions par la thrombolyse intraveineuse, malgré l'étude NINDS publiée cinq ans auparavant. En 2014

la conclusion est plus tranchée : «le traitement thrombolytique donné dans les six heures après la survenue de l'accident vasculaire cérébral réduit la proportion de décès et de dépendance. Ce bénéfice est clair malgré l'augmentation des hémorragies intracrâniennes et des décès à 10 jours et aux évaluations finales. L'âge, les modifications au scanner ou la sévérité ne sont pas des contre-indications pour administrer le traitement en particulier dans les 4.5 premières heures».

LES QUESTIONS

Bien que bénéficiant d'une aide financière par le NHS, la Cochrane Collaboration précise que ses conclusions ne sont pas nécessairement celles de l'agence gouvernementale ; ceci peut laisser penser que, malgré l'extrême rigueur méthodologique utilisée pour cette méta-analyse, il reste de la place pour des opinions plus nuancées.

Concernant l'extension de la fenêtre thérapeutique entre 3 heures et 4.5 heures suite à l'étude ECASS III, les controverses restent d'actualité ; une série d'articles parus dans *Stroke* en 2014 rappelle que la FDA n'a pas autorisé cette extension et qu'en l'absence de nouvelles études, assez peu probables, la question restera posée [51-53]. Parmi les interrogations sur cette étude, certains remarquent que le groupe placebo était un peu plus grave à l'entrée et que les patients de ce groupe avaient deux fois plus d'antécédents vasculaires cérébraux, que le pourcentage des hémorragies intracérébrales était particulièrement bas dans le groupe traité et que ceci était en partie dû à un changement spécifique de définition pour cette étude. Ces auteurs remarquent également qu'il s'agit de la seule étude positive, les autres, réalisées sur la même période montrant une surmortalité ayant conduit à leur interruption prématurée ; un travail avec la desmoteplase [54], publié en 2009, cherchant également à étendre la fenêtre thérapeutique, a été négatif ; il a fait l'objet de beaucoup moins de commentaires et de diffusion n'étant retrouvé que 7 fois dans les titres de références ultérieures alors que l'étude ECASS III était citée 113 fois.

L'étude IST-3 [32] a fait l'objet de vives critiques et un article didactique [55], reprenant les interrogations méthodologiques qu'elle suscite lui a été consacré : description des biais, du principe de l'éligibilité sur l'incertitude, du passage d'une étude en double aveugle à une étude ouverte après 276 patients, de la définition d'un centre expérimenté s'il fait seulement plus de trois thrombolyses par an, de l'analyse ordinale faite secondairement changeant a posteriori le but principal de l'étude pour l'analyse, de la surmortalité lors des sept premiers jours pour cause «cérébrale» (p à 0.0001), des conflits d'intérêts éventuels.

D'autres opinions encore plus incisives, sinon virulentes, se retrouvent sur la toile [56, 57] ; souvent très argumentés, ces avis affirment qu'on ne doit pas conclure à une étude positive quand il n'y a pas de différence sur le critère principal prédéfini de «mort et dépendance» à six mois ; ils soulignent de plus que la méthodologie d'inclusion

aurait dû favoriser le traitement dans le bras thrombolyse (puisqu'étaient exclus les patients contre-indiqués par l'expertise du médecin) et qu'il n'est donc pas sérieux d'étendre les résultats à «tous» les patients dans la «vraie vie». De plus, l'absence de relation entre l'efficacité et le délai d'administration, remet très largement en cause les résultats de l'étude ECASS III, déjà très critiquée : de fait, les auteurs d'IST-3 [32] reconnaissent qu'entre 3 heures et 4h30, le traitement semble délétère...

Toutes ces interrogations à propos de l'étude ECASS III et surtout d'IST-3 conduisent à s'interroger sur la réalité même de l'efficacité de la thrombolyse intraveineuse [58] ; globalement sur les 12 études importantes, 6 ne montrent aucun bénéfice, 4 sont arrêtées prématurément pour effets délétères et 2, bien que déclarées positives, restent très discutables dans leur conclusion au vue de la méthodologie utilisée pour analyser les données [59].

Ainsi, les critiques de l'étude pivot du NINDS de 1995 reviennent au premier plan ; une analyse argumentée par de nombreux graphiques, reprenant l'ensemble des données sources, conclut presque 15 ans après ... qu'il n'est pas possible de statuer sur une efficacité de la thrombolyse IV dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques [60] .

R. Shinton dans le Lancet en août 2014 [61] analyse à nouveau l'étude NINDS et l'étude IST-3, reprend les critiques antérieures et conclut que la preuve du bénéfice de la thrombolyse reste très précaire et que si la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux par les unités neurovasculaires est efficace, les autorités de régulation doivent revoir l'ensemble du dossier du rtPA.

C'est ce que semble annoncer D. Cohen et H. Macdonald dans le British Medical Journal en septembre 2014 concernant l'agence de régulation britannique [62] ; dans une lettre de l'Internal Medicine Journal, en août 2014 [63], D. Fatovich rapporte que le collègue américain des médecins urgentistes va revoir ses recommandations et que le collègue australien de médecine d'urgence considère que la thrombolyse IV ne fait plus partie du traitement standard de l'accident vasculaire cérébral ischémique.

C'est dans ce contexte, avec ces incertitudes, qu'il nous faut prendre en charge nos patients : décision difficile ; C. Shamy [64], à propos d'une enquête auprès de 70 neurologues de la province de l'Ontario, montre le manque d'homogénéité des attitudes, ce qu'avait reflété notre petite étude en Bretagne ; curieusement dans notre étude le fait pour le praticien de croire en un rapport bénéfice/risque élevé ou faible ne changeait pas son taux d'indication dans les 28 situations proposées ; la décision médicale reste un art sinon mystérieux, du moins difficile.

CONCLUSION

Cet article s'est attaché à étudier les éventuels bénéfices directs de la thrombolyse intraveineuse, il faut reconnaître que l'existence de cette thérapeutique a été un

formidable moteur pour la prise en charge de tous les accidents vasculaires cérébraux : le développement des unités neurovasculaires avec un personnel dédié, la mise en place de filières d'amont et d'aval, la création de postes pour des médecins neurovasculaires, la mise en place de gardes et d'astreintes pour tous les patients neurologiques, le développement de la neuroradiologie avec des scanners et des

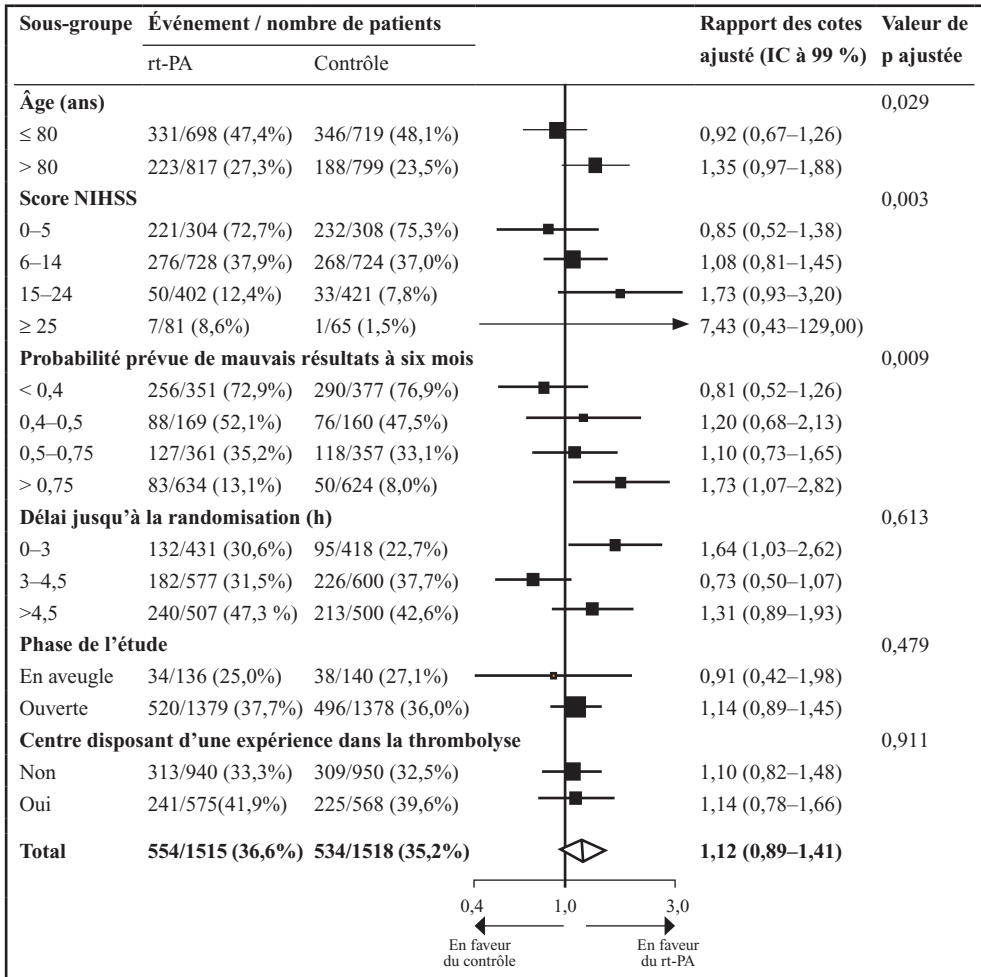


Figure 1. Etude IST-3. Effet du traitement sur le critère principal («en vie et indépendant», Oxford Handicap Score 0,1,2). Aucune significativité sur la population totale et les sous-groupes ; tendance non significative à l'aggravation chez les sujets de moins de 80 ans, les déficits mineurs, les patients traités entre 3 h et 4 h 30. [32]

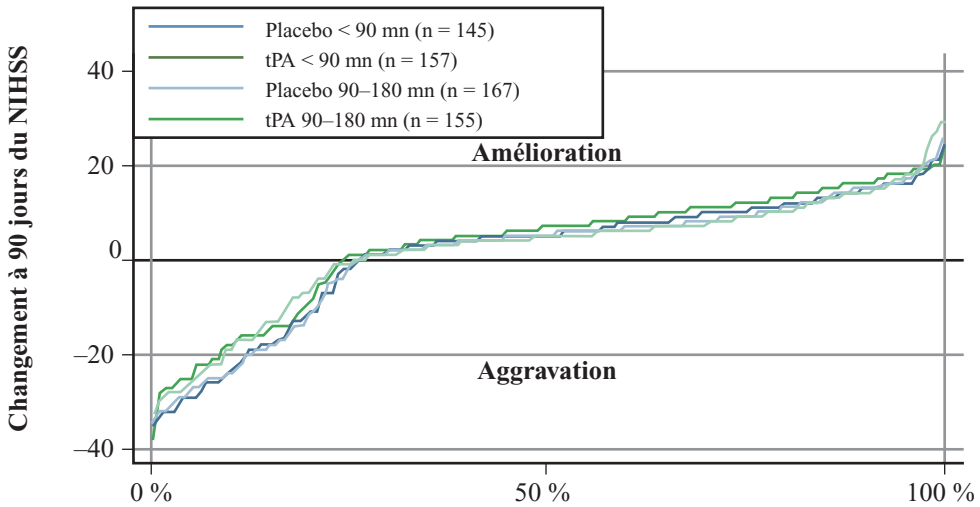


Figure 2. Données de l'étude NINDS. Distribution des variations du score NIHSS entre la randomisation et 90 jours. Les valeurs positives signifient une amélioration du score. Il n'y a aucune différence entre le groupe traité et le groupe témoin. [60]

I.R.M. disponibles 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, le développement de la neuroradiologie interventionnelle, l'impact sur l'enseignement et sur la recherche et enfin la perception de l'AVC dans la population... tout ceci est à verser en partie au crédit de la thrombolyse intraveineuse. En ce sens, l'impact positif de cette thérapeutique, qui, in fine, ne concerne toujours qu'une minorité d'AVC, a très largement dépassé le strict bénéfice des patients traités par alteplase.

Cette mise en perspective des publications passées ne saurait déboucher sur des recommandations médicales. Elle vise seulement à rappeler que notre objectivité est très relative et que la rigueur nécessaire au progrès de la science médicale n'exclut pas de s'interroger sur nos perceptions voire nos a priori. Concernant les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, force est de reconnaître la logique de la repermeabilisation en urgence du vaisseau thrombosé pour éviter l'extension de l'infarctus dans la zone de pénombre ; pour autant, il nous faut rester vigilant dans notre perception de la littérature et ne pas en faire des prophéties auto-réalisatrices ; nous devons osciller entre le strict respect de la méthodologie des études cliniques (coûteuses et difficiles à renouveler) et les analyses post-hoc pour extraire a posteriori des données. La démarche qui nous a conduit de l'étude NINDS en 1995, approuvant le traitement dans les 3 heures, à l'étude ECASS III étendant la fenêtre à 4.5 heures puis l'étude IST-3 voulant élargir cette fenêtre jusqu'à 6 heures pour tous les patients peut aussi se revisiter en remontant dans le temps... mais l'histoire

avance et si le regard vers le passé est toujours riche d'enseignement, il n'est pas envisageable de remettre tout à plat et de revenir à la période d'avant 1995.

Quelques interrogations de fond subsistent : quand les méta-analyses ont peu de sens (méthodologies différentes, déséquilibre dans le nombre de patients entre les études...), quel poids donner aux études positives et négatives (NINDS, ECASS, DIAS 2) ? Peut-on occulter les modifications de protocoles en cours d'études (NINDS, IST-3) ? Devons-nous porter autant d'intérêt aux analyses statistiques post-hoc qui font basculer le résultat des études de négatif à positif (IST-3 ; Figure 1) ou de positif à négatif (NINDS ; Figure 2) ? Comment concilier les recommandations des Sociétés Savantes et des organismes nationaux de régulation quand, à partir de la même littérature, les avis ne concordent pas (extension à 4.5 heures de la thrombolyse IV) ?

A ces questions sans réponse simple, il faudrait ajouter la problématique majeure représentée par le passage des recommandations au traitement d'un patient donné, mais ce serait ouvrir un autre débat largement discuté dans la littérature. Enfin, les techniques évoluant et la thrombolyse intraveineuse ayant montré ses limites, les interrogations concernent maintenant le champ des thrombectomies mécaniques associées à la thrombolyse IV [65]...

Le bon sens a de l'avenir.

Bibliographie

- 1 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
- 2 del Zoppo GJ. Investigational use of tPA in acute stroke. *Ann Emerg Med* 1988;17(11):1196-201.
- 3 Abe T, Kazama M, Naito I. Clinical evaluation for efficacy of tissue culture urokinase (TCUK) on cerebral thrombosis by means of multicenter double-blind study. *Blood Vessel* 1981;12:321-41.
- 4 Grotta J. Can raising cerebral blood flow improve outcome after acute cerebral infarction? *Stroke* 1987;18:264-7.
- 5 Sloan MA. Thrombolysis and stroke. Past and future. *Arch Neurol* 1987;44(7):748-68.
- 6 Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial. *Lancet* 1995;346(8989):1509-14.
- 7 Donnan GA, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996;276(12):961-6.
- 8 The Multicenter Acute Stroke Trial–Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335(3):145-50.
- 9 Hacke W, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274(13):1017-25.

- 10 Hacke W, 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(9136):1245-51.
- 11 Tognoni GR, Roncagliani MC. Dissent: an alternative interpretation of MAST-I. Multicentre Acute Stroke Trial–Italy Group. *Lancet* 1995;346:1515.
- 12 International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569-81.
- 13 CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9066):1641-9.
- 14 Kay R, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1588-93.
- 15 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1(8478):397-402.
- 16 The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82.
- 17 van Gijn J. Thrombolysis in ischemic stroke: double or quits? *Circulation* 1996;93(9):1616-17.
- 18 Furlan AJ, Kanoti G. When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A bioethical perspective. *Stroke* 1997;28(1):214-18.
- 19 Caplan LR, et al. Should thrombolytic therapy be the first-line treatment for acute ischemic stroke? Thrombolysis – not a panacea for ischemic stroke. *N Engl J Med* 1997;337(18):1309-10; discussion 1313.
- 20 Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the “brain attack” campaign. *BMJ* 2002;324(7339):723-9.
- 21 Mann J. Truths about the NINDS study: setting the record straight. *West J Med* 2002;176(3):192-4.
- 22 Warlow C, Wardlaw J. Therapeutic thrombolysis for acute ischaemic stroke. *BMJ* 2003;326(7383):233-4.
- 23 Trotter G. Why were the benefits of tPA exaggerated? *West J Med* 2002; 176(3):194-7.
- 24 Société française Neurovasculaire. Recommandations pour l'utilisation du thrombolytic treatment intra-veineux dans l'accident ischémique cérébral. *Rev Neurol* 2000;156:1178-85.
- 25 Albers GW, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283(9):1145-50.
- 26 Katzan IL, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283(9):1151-8.
- 27 Akins PT, et al. Can emergency department physicians safely and effectively initiate thrombolysis for acute ischemic stroke? *Neurology* 2000;55(12):1801-5.
- 28 Tanne D, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. *Stroke* 2000;31(2):370-5.
- 29 Brewer PV, Vadeboncoeur A. *PsychOSocial effecTs Of aCute stroke thrombolysis programs on neurologists and Emergency physicians: A proSpective comparativE cohoRt (POST 'OC IS EASIER) study.* *Can J Emerg Med* 2003;133.
- 30 Brewer PV, Vadeboncoeur A. The psycho-social effects on the Neurology community secondary to the use of tPA for stroke: A prospective cohort study. http://www.mail-archive.com/urg-l@urgences.ca/msg00340/NINDS_RAW_DATA.PDF, 2002.

- 31 Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
- 32 Sandercock P, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9834):2352-63.
- 33 Leys D, Cordonnier C. rt-PA for ischaemic stroke: what will the next question be? *Lancet* 2012; 379(9834):2320-1.
- 34 Tsvigoulis G, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. *Stroke* 2011;42(6):1771-4.
- 35 Zinkstok SM, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44(4):1080-4.
- 36 Guerrero WR, Savitz SI. Tissue-type plasminogen activator for stroke mimics: continuing to be swift rather than delaying treatment to be sure. *Stroke* 2013;44(5):1213-14.
- 37 Chao AC, et al. Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients: the Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (TTT-AIS) study. *Stroke* 2010;41(5):885-90.
- 38 Liao X, et al. Standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for stroke is better than low doses. *Stroke* 2014;45(8):2354-8.
- 39 Simonsen CZ, et al. Sensitivity of diffusion- and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5%. *Stroke* 2015;46:98-101.
- 40 Strbian D, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. *Stroke* 2014;45(3):752-8.
- 41 Greisenegger S, et al. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014;45(3):765-9.
- 42 Tisserand M, et al. Is white matter more prone to diffusion lesion reversal after thrombolysis? *Stroke* 2014;45(4):1167-9.
- 43 Tisserand M, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014;45:3527-34.
- 44 Frank B, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013;44(3):727-33.
- 45 Vannier SR, T, Pinel JF. Enquete auprès des UNV bretonnes sur la thrombolysis off-label. Poster 18eme journées de la SFNV, Paris, 2013.
- 46 Jauch EC, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3):870-947.
- 47 Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000213.
- 48 Wardlaw JM, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000213.
- 49 Wardlaw JM, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000213.
- 50 Wardlaw JM, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD000213.
- 51 Schellinger PD, Kohrmann M. 4.5-Hour time window for intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator is established firmly. *Stroke* 2014;45(3):912-13.
- 52 Wechsler LR. The 4.5-hour time window for intravenous thrombolysis with intravenous tissue-type plasminogen activator is not firmly established. *Stroke* 2014;45(3):914-15.

- 53 Selim MH, Molina CA. Thrombolysis in the 3- to 4.5-hour window: what do ECASSkeptics want? *Stroke* 2014;45(3):916-17.
- 54 Hacke W, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8(2):141-50.
- 55 Radecki RPC, YG, Press, GM. rt-PA and stroke: does IST-3 make it all clear or muddy the waters? Answers to the November 2012 Journal Club questions. *Ann Emerg Med* 2013;(4):489-98.
- 56 <http://emergencymedicineireland.com/lytics-in-stroke/>.
- 57 <http://www.smartem.org/podcasts/smart-thrombolytics-stroke-update>.
- 58 Hoffman JR, Cooper RJ. How is more negative evidence being used to support claims of benefit: The curious case of the third international stroke trial (IST-3). *Emerg Med Australas* 2012;24(5):473-6.
- 59 Fatovich DM. Believing is seeing: stroke thrombolysis remains unproven after the third International Stroke Trial (IST-3). *Emerg Med Australas* 2012;24(5):477-9.
- 60 Hoffman JR, Schriger DL. A graphic reanalysis of the NINDS Trial. *Ann Emerg Med* 2009;54(3):329-36; 336 e1-35.
- 61 Shinton R. Questions about authorisation of alteplase for ischaemic stroke. *Lancet* 2014;384(9944):659-60.
- 62 Cohen D, Macdonald H. UK drug agency announces review of use of alteplase after stroke. *BMJ* 2014;349:g5355.
- 63 Fatovich DM, Brown SG. Stroke thrombolysis remains unproven: per ardua, ad astra. *Intern Med J* 2014;44(12a):1261-2.
- 64 Shamy MC, Jaigobin CS. The complexities of acute stroke decision-making: a survey of neurologists. *Neurology* 2013;81(13):1130-3.
- 65 Fransen PS, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:343.

Traiter l'hémorragie cérébrale

Christian Stapf (Paris)

L'HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE : UN AVC À HAUT RISQUE

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité et la première cause d'invalidité dans nos sociétés. De 70 à 90 % des AVC sont de nature ischémique. Si elle est plus rare, l'hémorragie cérébrale est une forme particulièrement grave d'AVC avec une mortalité comprise entre 30 et 60 % dans les 30 premiers jours (contre 15 à 20 % dans les infarctus cérébraux) et de lourds déficits neurologiques à long terme.

Avec le vieillissement de la population, et en partie secondairement à la prescription de plus en plus fréquente d'anticoagulants, le taux annuel d'hémorragies cérébrales augmente progressivement. Les facteurs de risque d'hémorragie cérébrale les plus fréquents sont l'hypertension artérielle (60–70 % des cas), l'abus d'alcool, le tabagisme et d'autres prédispositions comme l'angiopathie amyloïde.

Au cours des 24 premières heures d'une hémorragie cérébrale spontanée, le volume de l'hématome progresse d'au moins un tiers dans 38 % des cas. Cette progression de l'hématome constitue un facteur associé à un plus mauvais pronostic en termes de mortalité à la phase aiguë et de morbidité à long terme.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Toute hémorragie cérébrale a une cause sous-jacente

Au cours des 40 dernières années, plusieurs classifications ont été proposées pour les AVC ischémiques, permettant de catégoriser les infarctus cérébraux en fonction de leur étiologie selon les classifications de l'*Harvard Stroke Registry / NINDS Stroke Databank*, de l'*Oxford Community Stroke Project classification (OCSP)*, de la classification TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) ou de l'*a-s-C-o (Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac source, Other cause)*.

En revanche, les classifications des hémorragies cérébrales se limitent à la prise en compte de leur localisation (intracérébrale / sous-arachnoïdienne / intraventriculaire ou lobaire / profonde) et à une catégorisation étiologique sommaire qui oppose les

hémorragies cérébrales « primitives » aux hémorragies cérébrales « secondaires » ou « hypertensives ». Il importe ici de souligner qu'il y a toujours une cause structurelle sous-jacente à l'hémorragie cérébrale. Il n'existe donc a priori que des hémorragies secondaires. De plus, le concept d'hémorragie hypertensive confond facteur de risque et cause : un facteur de risque peut favoriser des causes sous-jacentes ou les déclencher, mais le facteur de risque ne constitue pas une cause structurelle à l'origine du saignement. Par conséquent, la prise en charge de l'hémorragie cérébrale impose l'identification de la pathologie sous-jacente et passe d'abord par un bilan étiologique minutieux.

Les pathologies vasculaires sous-jacentes possibles sont variées et peuvent se situer au niveau artériel (microangiopathie cérébrale, anévrisme, syndrome de vasoconstriction cérébral réversible, Moya-Moya, etc.), au niveau 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 une maladie systémique (troubles de l'hémostase, endocardite, etc.) (cf. tableau 1). [1]

Tableau 1. Hémorragie cérébrale aiguë : sous-groupes étiologiques [1]

<p>Microangiopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> Artériolosclérose / lipohyalinose Angiopathie amyloïde Génétique <p>Malformation vasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> Malformation artérioveineuse Cavernome <p>Anévrisme intracrânien</p> <p>Maladie veineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> Thrombose veineuse cérébrale Fistule durale <p>Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible</p>	<p>Syndrome / maladie de Moya-Moya</p> <p>Inflammation</p> <ul style="list-style-type: none"> Vascularite Anévrisme mycotique <p>Néoplasie</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumeur cérébrale Métastase cérébrale <p>Coagulopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> Génétique Acquise / iatrogène <p>Toxiques</p> <p>Infarctus hémorragique</p> <p>Traumatisme</p>
--	--

Vers une classification des hémorragies cérébrales

L'imagerie diagnostique moderne inclut le scanner et l'angio-scanner cérébral, l'IRM et l'ARM cérébrales, ainsi que l'artériographie cérébrale par cathétérisme artériel.

La sensibilité et la spécificité des différents examens radiologiques sont les sujets de plusieurs études actuellement en cours. En collaboration avec notre collègue, le

Pr Charlotte Cordonnier (CHRU Lille), nous travaillons actuellement avec plusieurs centres européens, à une première classification étiologique, et nous essayons de définir les critères diagnostiques permettant d'établir une étiologie « possible », « probable » ou « définitive ».

Hierarchiser les examens d'imagerie

D'après des données issues d'une cohorte de 152 patients prospectifs, l'imagerie scannographique nous a permis de porter un diagnostic étiologique chez 3 % des patients, l'imagerie par IRM/ARM chez 63 %, et la réalisation d'une artériographie chez 6 % des patients, soit un total de 72 % de diagnostics étiologiques précis pour des hémorragies cérébrales normalement classifiées en « primitives » ou « hypertensives ».

Il faut souligner que 21 % de ces diagnostics modifiaient immédiatement les modalités de prise en charge des patients.

Les examens d'imagerie ont été répétés 3 à 4 mois plus tard chez les patients demeurés sans diagnostic étiologique, après résorption de l'hématome (il peut arriver que ce dernier masque la cause du saignement). Ainsi, alors qu'une artériographie initiale d'apparence normale, une seconde artériographie effectuée après résorption de l'hématome pourra, par exemple, révéler une malformation artérioveineuse ou un cavernome cérébral pouvant être traité et guéri.

En résumé, notre pratique doit être définie par le fait qu'il n'existe que des hémorragies secondaires et les notions d'hémorragies « primaires » ou « hypertensives » doivent être évitées. Le bilan d'imagerie a pour but de permettre la visualisation de la cause de l'hémorragie. Certains diagnostics étiologiques doivent être portés en urgence car ils vont influencer sur la décision thérapeutique aiguë (anévrismes, infarctus hémorragique, maladies veineuses, maladies systémiques...). En outre, toute cause identifiée a des implications à long terme comme l'éradication de la lésion lorsque cela est possible (anévrisme, MAV, cavernome, fistule durale...) et la prise en charge des facteurs de risque lorsqu'ils sont présents (hypertension, tabagisme...).

Vers une prise en charge thérapeutique ciblée

Le spot-sign

Un diagnostic de maladie des petites artères va être porté chez la grande majorité des patients. Ces patients sont à risque d'aggravation rapide selon la cascade d'événements suivante : augmentation de volume (effet de masse), inondation ventriculaire, hydrocéphalie secondaire, hypertension intracrânienne et, au pire, engagement cérébral entraînant le décès du patient. Il importe, en conséquence, de stopper ce processus. Un signe radiologique appelé « *spot-sign* » est actuellement évalué en tant que facteur prédictif d'expansion hémorragique. [2] Une étude observationnelle multicentrique publiée en 2012, menée chez 268 patients avec hémorragie

cérébrale, a ainsi montré la présence du *spot-sign* dans les hématomes aigus chez un quart des patients (23 %). La présence du *spot-sign* était prédictive de l'expansion de l'hématome avec une sensibilité de 51 % et une spécificité de 85 %. La mortalité à 3 mois était de 43,4 % chez les patients *spot-sign* positifs contre 19,6 % chez les patients *spot-sign* négatifs (HR : 2,4, intervalle de confiance à 95 % : 1,4–4,0 ; $p = 0,002$). [3]

La prise en charge

Correction des facteurs de risque

Une atteinte des petites artères cérébrales est souvent consécutive à l'effet des facteurs de risque vasculaire qui ont entraîné la dégénérescence et finalement la rupture de la paroi artérielle. Le contrôle de ces facteurs de risque et, plus particulièrement, de l'hypertension artérielle est primordial pour éviter la progression de l'atteinte des petites artères et des complications hémorragiques. Pour rappel, il a été montré qu'une diminution de 10 mmHg de la pression systolique ou de 5 mmHg de pression diastolique permet de prévenir 80 % des hémorragies cérébrales sur cinq ans.

Stopper l'extravasation et la croissance de l'hématome

– *Hémostase locale*

Des résultats prometteurs de l'administration très précoce (< 4 heures après le début des signes cliniques) d'un facteur hémostatique, le facteur VII activé recombinant (FVIIa), ont été rapportés dans une étude de phase II randomisée évaluant la tolérance et l'efficacité. La progression du volume de l'hématome cérébral était nettement moindre dans le groupe traité que dans le groupe placebo avec une efficacité significative sur les critères cliniques de dépendance ou de mortalité. [4]

Néanmoins, une étude de phase III de confirmation n'a pas retrouvé d'effet favorable sur l'évolution clinique. [5]

D'autres traitements hémostatiques sont actuellement en cours d'évaluation, y compris la transfusion de plaquettes chez les patients victimes d'une hémorragie cérébrale aiguë dans un contexte de traitement antiplaquettaire en vigueur (étude PATCH). En attendant les résultats des études en cours, le traitement hémostatique ne peut pas être recommandé dans l'hémorragie cérébrale aiguë.

– *Évacuation neurochirurgicale*

L'évacuation chirurgicale de l'hématome est réalisée au cas par cas, mais sans preuve scientifique quelle que soit la méthode : évacuation par craniotomie ouverte ou par voie endoscopique sous contrôle stéréotaxique. L'étude internationale STICH (*Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage*) a inclus un total de plus de 1000 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 sous-jacente). La méthode chirurgicale était laissée à l'appréciation des neurochirurgiens qui ont opté pour une craniotomie dans la grande majorité des cas (77 %). L'étude n'a pas permis de montrer de différence entre la chirurgie et le traitement médical des hémorragies cérébrales sus-tentorielles (toutes localisations confondues), sur la mortalité, ni sur la dépendance évaluée à 6 mois. [6]

De la même façon, l'étude STICH II (n = 597 patients avec hématome lobaire de moins de 12 heures) n'a montré aucune différence de morbi-mortalité entre les modalités de prise en charge avec ou sans chirurgie. Une étude évaluant la chirurgie « minimalement invasive » sur l'hématome est actuellement en cours et une évaluation de l'hémicraniectomie décompressive après une hémorragie sus-tentorielle est en préparation. [7]

– *Traitement antihypertenseur*

Plusieurs études non contrôlées ont suggéré l'existence d'une corrélation négative entre la pression artérielle et la détérioration neurologique chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs neurovasculaires (USINV) pour hémorragie intracérébrale spontanée. Les résultats de l'étude randomisée pilote INTERACT (*Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial*) ont ainsi montré que chez 404 patients traités par antihypertenseur moins de 6 heures après la survenue des symptômes de l'hémorragie cérébrale (tension artérielle systolique cible < 140 mmHg), la progression du volume de l'hématome était moindre par rapport au groupe contrôle. [8]

Finalemt, l'étude INTERACT 2, un essai randomisé international incluant 2 839 patients, a mis en évidence une forte tendance à l'amélioration de la morbi-mortalité (odds ratio 0,87 ; IC 95 % : 0,75–1,01 ; p = 0,006) chez des patients traités par abaissement rapide de la tension artérielle systolique (tension cible < 140 mmHg en moins de 60 minutes) et une amélioration significative de l'évolution neurologique sur l'échelle de Rankin à 3 mois (odds ratio 0,87 ; IC 95 % : 0,77–1,00 ; p = 0,04). [9]

Dans l'attente des résultats d'un autre essai randomisé en cours, les recommandations actuelles en cas d'hémorragie cérébrale aiguë favorisent l'application immédiate d'un traitement antihypertenseur ciblant une tension systolique inférieure à 140 mmHg en moins de 40 minutes. [10]

Implications pratiques

- Il convient de garder à l'esprit que toute hémorragie cérébrale a une cause structurelle sous-jacente qu'il faut dépister par un bilan adéquat. Des facteurs de risque favorisent et ou modifient certaines causes, mais il importe de ne

pas confondre causes et facteurs de risque. Les notions d'hémorragies « primitives » ou « hypertensives » doivent donc être évitées.

- Le bilan diagnostique a pour but de permettre la visualisation étiologique et la mise en œuvre d'une prise en charge thérapeutique ciblée. La présence du *spot-sign* peut servir de facteur prédictif de l'expansion de l'hématome.
- L'hémostase locale et l'évacuation chirurgicale de l'hématome n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.
- En revanche, il apparaît aujourd'hui clairement que le traitement antihypertenseur aigu permet une amélioration de la morbi-mortalité. Il doit être intense (traitement IV en bolus puis en continu) pour permettre une baisse de la pression artérielle systolique en dessous de 140 mmHg en moins d'une heure. Il doit être administré sous une surveillance tensionnelle étroite (mesure de la pression artérielle toutes les 15 minutes durant une heure). Le protocole appliqué doit être bien défini et connu de toute l'équipe soignante. Comme dans la thrombolyse, la rapidité est un facteur déterminant et il faut éviter les délais entre l'imagerie et la mise en œuvre du traitement antihypertenseur. Dans cette situation, l'esprit d'équipe est crucial.
- Le traitement doit être administré au sein d'une USINV et il faut que le contrôle des chiffres tensionnels soit durable, pendant les premières 24 heures (bénéfices en phase aiguë < 24 h), puis les premiers jours (bénéfices en phase post-aiguë < 7 jours) et enfin, à vie (bénéfices à long terme : prévention).
- La mise à jour des recommandations de l'AHA/ASA est en cours de rédaction. Les recommandations européennes (ESO) ont été publiées en 2014. [11] Un comité français du nom de SFNV vient de se constituer dans le but d'émettre des recommandations.

Bibliographie

- 1 Al-Shahi Salman R1, Labovitz DL, Stapf C. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *BMJ* 2009; 339:b2586.
- 2 Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:1257-62.
- 3 Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intraHemorrhagic stroke using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2012;11:307-14.
- 4 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
- 5 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127-37.
- 6 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 IntraHemorrhagic stroke (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-97.
- 7 Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382:397-408.
 - 8 Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Hemorrhagic stroke Trial (INTERACT). *Stroke* 2010;41:307-12.
 - 9 Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-65.
 - 10 Manning L, Hirakawa Y, Arima H, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intraHemorrhagic stroke: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:364-73.
 - 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.

Un scanner dans l'ambulance ? Thrombolyse pré-hospitalière et autres opportunités

Martin Ebinger (Berlin)

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont une cause majeure de mortalité et d'invalidité dans le monde [1]. La thrombolyse par administration intraveineuse d'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) est un traitement largement disponible, scientifiquement fondé et légalement autorisé, qui réduit le risque d'invalidité permanente après un AVC ischémique [2, 3]. Toutefois, les effets de la thrombolyse dépendent fortement du temps [4]. A chaque minute de retard du traitement, les chances d'un bon résultat s'amenuisent [5-7]. Par conséquent, le tPA doit être administré le plus tôt possible après le début des symptômes. Dans l'idéal, le traitement sera entamé immédiatement dès le premier contact avec le patient, c'est-à-dire quand l'ambulance arrive pour emmener le patient à l'hôpital. Étant donné que le tableau clinique ne permet pas de distinguer avec fiabilité un AVC ischémique d'un AVC hémorragique, une tomodensitométrie (TDM) est requise avant le traitement [8]. D'autre part, le traitement par tPA est associé au risque redouté d'hémorragie intra-cérébrale symptomatique (HICs). Cela exige une grande expérience clinique si l'on choisit cette option thérapeutique. Un neurologue habitué au traitement des AVC aigus, capable de traiter correctement les complications possibles et formé à la médecine d'urgence réunit toutes les qualités requises dans un contexte pré-hospitalier. En 2012, le Dr Silke Walter et ses collègues de Hombourg, dans la Sarre (Allemagne), ont été les premiers à publier sur des traitements par tPA au moyen d'une "Unité Mobile AVC", qui est une ambulance équipée d'un scanner et d'un laboratoire embarqué. Ces pionniers de l'équipe du Pr Klaus Fassbender ont démontré d'excellents gains de temps par rapport aux soins classiques [9].

THROMBOLYSE PRÉ-HOSPITALIÈRE

La thrombolyse pré-hospitalière, dans une ambulance spécialisée dans le traitement des AVC, est réalisable, sûre, et réduit le délai entre l'alerte et le traitement. Cela a été démontré récemment par une étude prospective, appelée PHANTOM-S [10]. Dans cette étude, conçue et supervisée par le Pr Heinrich Audebert de la Charité (Allemagne), les semaines ont été randomisées par blocs au STEMO ou aux soins habituels. «STEMO» (*Stroke Emergency Mobile*) désigne le Mobile d'Urgence AVC (Figure 1), ambulance équipée d'un scanner, d'un laboratoire embarqué et d'une connexion de télé-médecine. Une équipe spécialisée est à son bord. Cette équipe se compose d'un neurologue urgentiste, d'un technicien en radiologie et d'un paramédical. Par UMTS, le STEMO est relié à un neuro-radiologue par téléphone. Au centre d'orientation de Berlin, régi par le Département des Pompiers de Berlin, un algorithme précédemment développé et validé pour la reconnaissance des AVC a été employé pendant les appels d'urgence [11]. Si l'orienteur suspectait un AVC dans les 4 heures suivant le début des symptômes ou lorsque le début des symptômes était inconnu, l'alerte AVC était activée. Cela entraînait la mobilisation du STEMO



Figure 1. Le Mobile d'Urgence AVC (STEMO) devant la porte de Brandebourg à Berlin (Allemagne) (par sbdsng.de; avec l'aimable autorisation de MEYTEC GmbH, Werneuchen, Allemagne).

pendant les semaines STEMO et la mobilisation d'une ambulance ordinaire pendant les semaines témoins. Etant donné qu'il n'y avait qu'un seul STEMO dans le secteur prédéfini de tournée à Berlin (comptant en gros 1 million d'habitants) et que des alertes AVC simultanées avaient lieu, le STEMO n'a pas pu être mobilisé pour tous les AVC pendant les semaines STEMO (n = 3213, avec documentation sur 46 semaines). En fait, 44 % de l'ensemble des cas pendant les semaines STEMO n'ont pu être traités par l'équipe du STEMO pendant les semaines STEMO. Pendant les semaines témoins, on a recensé 2969 alertes AVC documentées. Pour le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le délai entre l'alerte et le traitement, un gain de 25 minutes a été observé (STEMO : 51,8, IC 95 % 49,0–54,6 min vs Semaines témoins : 76,3, IC 95 % 73,2–79,3 min). Dans les analyses corrigées, la mobilisation du STEMO n'a pas augmenté le risque d'hémorragie intracérébrale secondaire (RC 0,42, IC 95 % 0,18–1,03) ou de mortalité (à 7 jours : 0,76, IC 95 % 0,31–1,82 ; à 90 jours : 1,02, IC 95 % 0,58–1,82). L'étude PHANTOM-S n'avait pas la puissance requise pour détecter des effets sur le résultat fonctionnel [12].

Dans une sous-étude publiée par la suite, les effets de la thrombolyse dans les 60 minutes suivant le début des symptômes ont été évalués. La thrombolyse dite «dans l'heure d'or» s'est produite près de 10 fois plus souvent après la mobilisation du STEMO, en comparaison avec les soins ordinaires (10,1 % vs 1,1 % de l'ensemble des AVC ischémiques, $p < 0,01$; Figure 2). Parmi les patients recevant le tPA, il y avait encore 6 fois plus de thrombolyse dans « l'heure d'or » après mobilisation du STEMO qu'avec les soins ordinaires (31 % vs 4,9 % ; $p < 0,01$). Si l'on compare l'ensemble des patients qui ont fait l'objet d'une thrombolyse dans

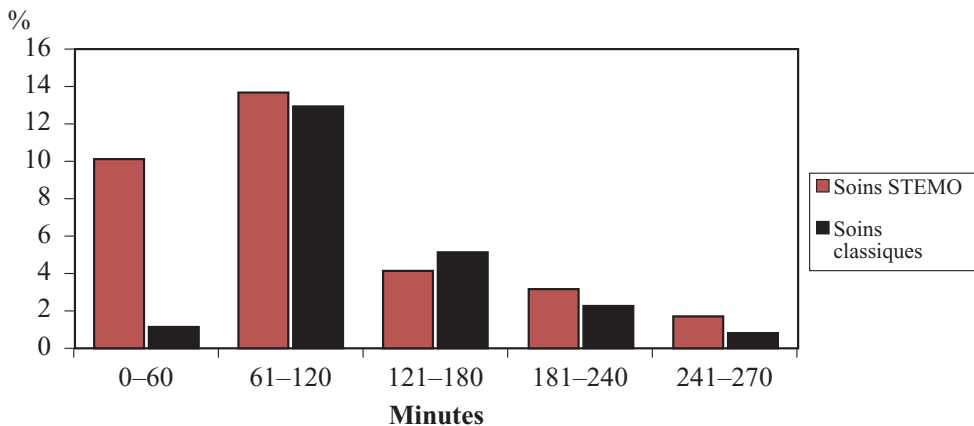


Figure 2. Proportion de patients en AVC ischémique recevant une thrombolyse dans différents intervalles de temps. Noter la différence de presque 10 fois entre les soins STEMO et les soins classiques dans la première heure (dite «heure d'or»). [19]

« l'heure d'or » aux patients traités plus tardivement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'hémorragie intracérébrale secondaire et de mortalité à 7 jours ou 90 jours. Toutefois, les analyses corrigées de l'âge, du sexe, de la fibrillation auriculaire et du NIHSS ont révélé un RC de 1,93 (IC 95 % 1,09–3,41) pour le retour au domicile après mobilisation du STEMO [13]. Bien que ce ne soit là que le résultat d'une analyse exploratoire utilisant un paramètre indirect (le retour au domicile), il correspond bien à l'association solidement établie entre la précocité du traitement et la qualité des résultats [4, 5, 7]. D'autres études, ayant la puissance requise pour détecter des différences de résultats fonctionnels entre les groupes, sont nécessaires pour démontrer les effets d'une thrombolyse pré-hospitalière dans « l'heure d'or » (et après) sur le résultat fonctionnel.

TRIAGE

Le triage est une importante tâche pré-clinique, qui permet de s'assurer que les patients reçoivent le traitement optimal tout en utilisant au mieux les ressources. Habituellement, les patients sont orientés vers l'hôpital le plus proche. Dans l'idéal, ils sont admis dans l'hôpital adéquat le plus proche. Dans le cas d'un AVC ischémique aigu, l'hôpital adéquat est celui qui dispose d'une unité spécialisée dans l'AVC. Dans le cas d'un AVC hémorragique, un hôpital doté d'un service de neurochirurgie serait souhaitable et, de plus en plus, les patients présentant une oblitération des grosses artères sont transférés dans des centres capables de réaliser une revascularisation mécanique après le début d'un traitement IV par tPA.

Le concept de STEMO augmente le taux de reconnaissance des AVC, facilite l'admission d'un patient donné dans l'hôpital adéquat et permet d'instaurer un temps de traitement critique pendant le transport. Par exemple, les patients sous anticoagulants oraux présentant une hémorragie intra-cérébrale peuvent faire l'objet d'un diagnostic fiable dans le contexte pré-hospitalier et l'inversion de l'anti-coagulation peut démarrer avant l'arrivée à l'hôpital. Une réduction énergétique de la pression artérielle peut être obtenue pendant le transport. Les résultats de l'essai INTERACT2 tendent à prouver qu'un traitement plus précoce procure là encore le plus grand bénéfice dans les AVC hémorragiques [14]. Si l'angiographie par TDM à bord du STEMO révèle une oblitération des grosses artères (p. ex. AIC ou M1), le patient peut être amené au laboratoire de cathétérisation le plus proche pour une revascularisation mécanique après la mise en œuvre d'un traitement par tPA. Le Dr Matthias Wendt, l'un des neurologues urgentiste du STEMO, a récemment conduit une étude formelle des effets de la mobilisation du STEMO sur les hospitalisations. Comparant les admissions après mobilisation du STEMO aux admissions pendant les soins ordinaires, il a observé des différences significatives en faveur du STEMO pour les admissions des victimes d'un AVC ischémique dans des hôpitaux

dotés d'unités AVC et les admissions des victimes d'un AVC hémorragique dans des hôpitaux dotés d'un service de neurochirurgie, (Wendt et al., manuscrit soumis à publication).

UNE PLATE-FORME DE RECHERCHE PRÉ-HOSPITALIÈRE

Le STEMO est plus qu'un outil pour accélérer la thrombolyse, avoir des aperçus sur les effets de la thrombolyse dans « l'heure d'or » ou améliorer le triage des patients. C'est une plate-forme de recherche idéale. Plusieurs agents neuroprotecteurs n'ont pas réussi jusqu'ici l'épreuve des essais cliniques. L'une des raisons à cela pourrait être l'utilisation tardive d'agents potentiellement thérapeutiques par rapport à l'application réussie dans les études chez l'animal. Le STEMO pourrait offrir l'opportunité d'une rencontre très précoce entre les victimes d'un AVC et les experts, permettant le démarrage de traitements expérimentaux. Bien que son résultat soit neutre, l'essai FAST-Mag du Pr Jeff Saver, de l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), est un excellent exemple de la conduite d'un essai à grande échelle sur les neuroprotecteurs dans un contexte pré-hospitalier [15, 16]. L'utilisation d'ambulances équipées d'un scanner peut accroître la puissance de telles études à l'avenir, en sélectionnant les patients appropriés sur la base de critères d'imagerie. Outre l'essai de nouveaux médicaments ou de nouvelles interventions, comme le refroidissement précoce, le STEMO a déjà mis en évidence certains bio-marqueurs qui pourraient être utiles ou non pour étayer le diagnostic d'AVC. Par exemple, Michal Rozanski, un autre neurologue à bord du STEMO de Berlin, a récemment étudié la sensibilité et la spécificité de la protéine acide fibrillaire gliale (PAFG) pour distinguer les AVC ischémiques des hémorragies intra-cérébrales. Alors que les données préliminaires suggéraient que la sensibilité était plutôt faible, la présence de taux de PAFG supérieurs à 0,29 ng/ml s'avère être un indicateur fiable d'un AVC hémorragique [17]. D'autre part, la copeptine, extrémité N-terminale de la vasopressine, ne s'est pas révélée utile pour distinguer les AVC ischémiques des pseudo-AVC, des urgences vasculaires et non-vasculaires ou des fenêtres temporelles précoces et tardives après un AVC (Wendt, manuscrit soumis à publication).

RAPPORT COÛT/EFFICACITÉ

Les nouvelles avancées ont toujours un certain prix, et il est plus que justifié de se demander quels sont les coûts générés par les concepts de thrombolyse pré-hospitalière. Ces coûts doivent alors être pesés au regard des bénéfices attendus et réellement obtenus. Jusqu'ici, les analyses coût/efficacité du concept STEMO se sont appuyées sur des extrapolations. Néanmoins, les premières analyses ont été menées et elles

suggèrent un incrément du ratio coût/efficacité (ICER) raisonnable pour chaque année de vie (corrigée de la qualité, QALY) gagnée avec le STEMO. Ces analyses ont été conduites en collaboration avec une équipe de recherche danoise d'Odense, et publiées récemment par Dorte Gyrd-Hansen et al. [18]. En se basant sur la collecte de tous les reçus disponibles, le coût annuel net du concept STEMO était de 963 954 €. A partir des données d'essais randomisés contre placebo du tPA, les nombres de sujets à traiter pour éviter une invalidité ont été utilisés pour calculer l'effet que pourrait avoir la thrombolyse pré-hospitalière sur le résultat fonctionnel. Selon cette approche, la plus haute fréquence des thrombolyse et la plus haute proportion de patients traités précocement pourraient éviter 18 cas d'invalidité par an. Ces 18 cas s'élèvent à 29,7 QALY gagnées, soit un ICER de 32 456 € par QALY. Que ce prix à payer soit acceptable ou non, cela ne relève pas de la recherche médicale : cela dépend de la volonté d'une société à financer la prévention des invalidités. Cette décision politique dépend en outre de la disponibilité de contre-mesures alternatives concurrentes, qui nécessitent également un financement. En général, cependant, les ICER situés au-dessous de 50 000–100 000 \$US (aux Etats-Unis) ou de 30 000 £ (au Royaume-Uni) semblent acceptables dans de nombreux pays occidentaux. Etant donné que la seule analyse coût/efficacité, à ce jour, du concept de thrombolyse pré-hospitalière repose sur des extrapolations (d'abord, du nombre d'invalidités évitées, et ensuite, de l'équation de +1,77 QALY pour chaque invalidité évitée), il est clair que d'autres études sont nécessaires pour constituer un terrain solide pour les décideurs. Ces études devront tenir compte non seulement des effets de la thrombolyse pré-hospitalière, mais aussi de traitements tels que la réduction de la pression artérielle en cas d'AVC hémorragique, comme l'a souligné le Pr Marie-Germaine Bousser lors du *Colloque de L'Institut Servier, AVC : nouveautés thérapeutiques*, à Paris (France), le 20 novembre 2014.

CONCLUSION

La thrombolyse pré-hospitalière dans les ambulances équipées d'un scanner est faisable, sûre, réduit le délai entre l'alerte et le traitement, augmente le nombre de thrombolyse et renforce les chances de thrombolyse dans « l'heure d'or ». L'imagerie dans l'ambulance permet une hospitalisation "sur mesure" dans les différents établissements et un traitement d'urgence spécifique pendant le transport. Le STEMO est une intéressante plate-forme de recherche "sur le front" qui, d'un point de vue sociétal, est sans doute un sage investissement. Cela dit, le domaine de la thrombolyse pré-hospitalière est en pleine évolution et d'autres études sont nécessaires pour prouver le bénéfice en termes d'invalidités épargnées et de rentabilité. L'intégration des concepts de thrombolyse pré-hospitalière dans les soins courants exige des recherches d'accompagnement pour répondre à ces questions

et pour identifier l'usage optimal d'ambulances spécialisées pour le traitement des AVC. Dans le monde entier, les chercheurs préparent différents projets dans divers contextes. Ainsi, à Paris (France), le Dr Guillaume Turc et le Pr Jean- Louis Mas ont fait une demande de crédits pour lancer leur projet de thrombolyse pré-hospitalière, appelé ASPHALT [Acute stroke: prehospital vs. inhospital intravenous thrombolysis (*AVC aigu : thrombolyse par administration intraveineuse, pré-hospitalière vs hospitalière*)] – superbe acronyme pour *ouvrir la route* d'un meilleur traitement des AVC !

Références

- 1 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383(9913):245-54.
- 2 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
- 3 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(13):1317-29.
- 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;384(29):1929–1935.
- 5 Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 2013;309(23):2480-8.
- 6 Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006;37(1):263-6.
- 7 Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke* 2014;45(4):1053-8.
- 8 Runchey S, McGee S. Does this patient have a hemorrhagic stroke?: clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *JAMA* 2010;303(22):2280-6.
- 9 Walter S, Kostopoulos P, Haass A, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(5):397-404.
- 10 Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, et al. PHANTOM-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients – study. *Int J Stroke* 2012;7(4):348-53.
- 11 Krebes S, Ebinger M, Baumann AM, et al. Development and validation of a dispatcher identification algorithm for stroke emergencies. *Stroke* 2012;43(3):776-81.
- 12 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(16):1622-31.
- 13 Ebinger M, Wendt M, Rozanski M, et al. Golden hour-thrombolysis by starting treatment before hospital arrival: the Pre-Hospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical care in Stroke study (PHANTOM-S). *Stroke* 2014;45(Suppl 1):A104.
- 14 Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368(25):2355-65.
- 15 Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Methodology of the Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial: Part 1 – rationale and general methods. *Int J Stroke* 2014;9(2):215-19.
- 16 Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Methodology of the Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial: Part 2 – prehospital study methods. *Int J Stroke* 2014;9(2):220-5.

- 17 Rozanski M, Waldschmidt C, Kunz A, et al. Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein(GFAP) for differentiation between hemorrhagic and ischemic strokes in pre-hospital stroke care. 9th World Stroke Congress, 22-25 October 2014, Poster 399.
- 18 Gyrd-Hansen D, Olsen KR, Bollweg K, et al. Cost-Effectiveness of Pre-hospital Thrombolysis. Results of the Pre-hospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical care in Stroke (PHANTOM-S) Study. accepted. *Neurology* 2015;84(11):1090-1097.
- 19 Ebinger M, Kunz A, Wendt M, et al. Effects of Golden Hour Thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol* 2015;72(1):25-30.

Anévrisme rompu : clips ou microspires ?

Vianney Gilard¹, Sophie Curey¹, Éléonore Tollard¹, Olivier Langlois¹, François Proust² (¹Rouen, ²Strasbourg)

INTRODUCTION

Au cours des trois dernières décennies, les modalités du traitement endovasculaire se sont largement imposées dans le domaine de la pathologie neurovasculaire [1]. Les premiers résultats de l'étude ISAT (*International Study Aneurysm Trial*) confirment le rôle prédominant des microspires endovasculaires dans le traitement des anévrismes intracrâniens (IC) rompus [2, 3]. Différentes sociétés internationales ont par la suite formulé des prises de position favorisant ainsi une discussion entre les radiologues interventionnistes et les neurochirurgiens afin d'aboutir à une décision thérapeutique [4-8]. La dernière publication de l'ISAT [9], portant sur le risque tardif d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) récidivante, confirme l'intérêt de ces nouvelles stratégies avec un haut niveau de preuve. Ce changement dans la pratique médicale conduit à d'importantes conséquences pour le neurochirurgien vasculaire, mais également pour la neurochirurgie dans son ensemble.

Une meilleure compréhension de la place précise de la neurochirurgie vasculaire dans le traitement des anévrismes IC est essentielle pour développer des stratégies visant à préserver l'expertise chirurgicale dans nos services et à déterminer le cursus de la formation. L'objectif de cet article est d'analyser les enseignements et les limites de l'étude ISAT afin de préciser la place des clips microchirurgicaux dans le traitement des anévrismes cérébraux.

QUELS SONT LES ENSEIGNEMENTS DES ÉTUDES RANDOMISÉES ?

Le traitement comparatif des anévrismes IC rompus a été analysé dans quatre études randomisées [3, 9-11], ISAT constituant la principale étude internationale. L'objectif de toutes ces études a été de désigner la procédure la plus sûre entre la mise en place de microspires endovasculaires et celle de clips microchirurgicaux.

Dépendance et décès post-thérapeutiques

Après une phase pilote entre mai 1997 et avril 2002, la cohorte ISAT, publiée pour la première fois en 2002 [2], a été composée de 2 143 patients en bon état général lors de l'admission (94 % de grades 1 à 3 sur l'échelle WFNS), qui présentaient des anévrismes rompus de petite taille dans la circulation antérieure (97,3 %), et qui ont été randomisés dans un groupe endovasculaire (n = 1 073) et un groupe microchirurgical (n = 1 070). Cette étude, qui a recruté 2 500 patients, afin d'atteindre une puissance statistique de 90 % à un niveau de signification de 0,01 % pour la détection d'une amélioration de 25 % à un an, a été interrompue lors d'une analyse intermédiaire programmée. Les résultats définitifs ont montré une réduction du risque relatif de dépendance ou de décès à un an de 23,9 % ($p < 0,001$) et une réduction du risque absolu de 7,4 % après un traitement endovasculaire, par rapport au clippage microchirurgical. Les décès à un an ont atteint respectivement 7 % et 7,9 % chez les patients des groupes endovasculaire et microchirurgical. Après un suivi moyen de neuf ans de la cohorte ISAT [9], le taux de mortalité à cinq ans a été significativement réduit dans la cohorte ayant reçu les microspires, et la proportion de patients autonomes a été similaire dans les deux bras. Les derniers résultats de l'étude ISAT portant sur le suivi à long terme (patients vivants à 10 ans), publiés en 2014 [12], ont montré que la probabilité d'être encore en vie et en bon état général (score sur l'Échelle de Rankin modifiée [*modified Rankin Scale*, mRS] 0 à 2), par rapport au décès ou à la dépendance, a été significativement supérieure pour le groupe ayant reçu le traitement endovasculaire, comparativement au clippage neurochirurgical.

Plus récemment, l'étude BRAT (*Barrow Ruptured Aneurysm Trial*), réalisée par des experts en neurochirurgie vasculaire cérébrale, a comparé une exclusion par clip (288 patients) à une embolisation par microspires (233 patients) [11]. Après un an, une réduction du risque absolu de 10,7 % ($p = 0,03$) a été observée après occlusion endovasculaire par rapport au clippage microchirurgical. À trois ans, cette réduction du risque absolu a été réduite à 5,8 %, sans signification statistique.

La section vasculaire française du département de neurochirurgie vasculaire a inclus 41 patients âgés de plus de 70 ans dans une étude randomisée comparant les deux procédures indiquées. À six mois, le résultat n'a pas été significativement différent entre les deux bras ($p = 0,18$), bien que la proportion de résultats favorables ait été supérieure après la mise en place de microspires endovasculaires.

Renseignement

L'objectif principal des différents traitements des anévrismes rompus vise à prévenir une HSA récidivante, entraînant un taux de mortalité connu de 57 % chez ces patients [13].

L'étude ISAT a fourni un excellent éclairage sur les HSA récidivantes, en fractionnant leur survenue en trois périodes : avant le traitement, au cours de la première année suivant le traitement et au-delà [3, 9]. Le risque relatif de resaignement à partir de l'anévrisme cible au cours de la première année a été de 1,15 (IC à 95 % : 0,75 à 1,75) après la mise en place de microspires endovasculaires par rapport au clippage neurochirurgical. Ce résultat non significatif a pris en compte toutes les HSA récidivantes avant et après l'exclusion procédurale.

Au cours de la période pré-interventionnelle, des HSA récidivantes sont survenues plus fréquemment dans le bras du clippage (17 dans le bras des microspires vs 28 dans le bras du clippage), sans signification statistique (risque relatif : 0,6 ; IC 95 % : 0,33–1,1]. Dans la mesure où les caractéristiques initiales des deux groupes de traitement étaient appariées, la seule différence significative a été le délai entre la randomisation et l'exclusion de l'anévrisme (1,1 jour pour les microspires vs 1,7 jour pour le clippage) [2]. Cette augmentation du taux de récurrence des HSA proportionnellement au délai avant l'exclusion a confirmé le risque majeur des reprises de saignements (qui atteignent environ 2 à 4 % par jour) au cours des quatre premières semaines suivant l'HSA initiale [14].

Après la procédure, le taux de resaignement à un an a augmenté de manière significative dans le bras endovasculaire (test du χ^2 de Pearson, $p = 0,004$) par rapport au bras du clippage. Ce taux de resaignement élevé peut être lié au taux d'occlusions incomplètes après traitement endovasculaire, survenues chez 66 % des patients, contre un taux d'occlusions complètes de 82 % après traitement neurochirurgical, malgré seulement 49 % d'angiographies de contrôle pratiquées dans ce bras.

Au-delà d'un an, le ratio global des HSA récidivantes a diminué. Après un suivi à long terme des séries de l'étude ISAT (minimum de six ans et maximum de 14 ans), 17 patients ont présenté un resaignement dans le bras endovasculaire par rapport à sept dans le bras du clippage, c'est-à-dire une incidence respective de 0,21 %/an et de 0,09 %/an [9].

Après un suivi de 10 ans, le risque cumulé de resaignement à partir de l'anévrisme cible (anévrisme rompu initial) a été de 0,0216 pour les patients traités par des microspires endovasculaires et de 0,0064 pour ceux ayant bénéficié d'un clippage neurochirurgical [12].

L'étude BRAT n'a pas recherché les récurrences d'hémorragie au cours de la première année suivant le traitement de l'anévrisme, mais aucune récurrence d'HSA n'a été observée au cours de la deuxième ou de la troisième année dans les deux groupes de traitement [11].

Autres résultats de l'étude ISAT

Depuis 2005, les résultats des objectifs secondaires ont été rapportés pour les cohortes ISAT, notamment les résultats cognitifs, le sous-groupe de sujets

âgés, les coûts et enfin l'extrapolation d'une stratégie globale pour les deux traitements.

L'analyse neuropsychologique a porté sur le sous-groupe N-ISAT issu des populations ISAT de huit centres britanniques participant à ce protocole d'évaluation [15]. Ce sous-groupe a été représentatif des principales cohortes ISAT [16]. Les résultats ont confirmé l'existence commune d'une altération cognitive chez 32,1 % des patients présentant des résultats favorables (échelle modifiée de Rankin : 0–2). En effet, une réduction du risque relatif d'altération cognitive à un an de 31 % ($p < 0,005$) et une réduction du risque absolu de 12 % ont été observées après traitement endovasculaire comparativement au clippage microchirurgical. En outre, un plus grand nombre de domaines cognitifs a été altéré dans le groupe neurochirurgical par rapport au groupe endovasculaire, principalement dans les domaines suivants : mémoire verbale, vitesse de traitement et aptitudes exécutives. Cette étude, qui a inclus des tests neuropsychologiques validés, a été la plus importante jamais effectuée comprenant une évaluation cognitive complète, contrairement à la sélection abrégée classique pratiquée dans les études randomisées.

L'analyse du sous-groupe des patients âgés de plus de 70 ans a suggéré de façon surprenante que l'avantage était moins élevé avec les microspires qu'avec le clippage [3]. Cette question est pertinente pour plusieurs raisons : l'allongement de l'espérance de vie entraîne l'inclusion d'un nombre significatif de patients âgés présentant une HSA, l'incidence de l'HSA augmente avec l'âge [17], un traitement curatif a été bénéfique dans cette tranche d'âge par rapport à un traitement conservateur, malgré un risque majeur de résultats défavorables [18]. Néanmoins, le sous-groupe n'a pas été préspecifié dans le protocole ISAT, un sous-groupe de 278 patients randomisés âgés de plus de 65 ans a été l'objet d'une deuxième analyse secondaire [19]. Aucune différence n'a été observée en termes de taux d'autonomie fonctionnelle entre le bras endovasculaire (60,1 %) et le bras neurochirurgical (56,1 %). Toutefois, les patients âgés présentant un anévrisme de l'artère cérébrale moyenne (ACM) et ayant bénéficié d'un clippage neurochirurgical ont montré une autonomie fonctionnelle significativement meilleure à un an que les patients ayant reçu des microspires. Pour les autres localisations, un test du χ^2 (artère cérébrale antérieure et artère communicante antérieure, $p = 0,7$; artère carotide interne [ACI] et artère communicante postérieure, $p = 0,06$) n'a pas mis en évidence de différence significative au niveau de l'autonomie fonctionnelle entre les deux bras. De plus, en ajoutant les patients présentant une occlusion de l'artère initiale, une migration des microspires et des problèmes thrombo-emboliques, le taux d'événements thrombo-emboliques a augmenté de manière significative après traitement endovasculaire ($p = 0,01$), bien qu'un taux inférieur de cas d'épilepsie et de pneumonie ait été observé. Ces résultats suggèrent que le clippage neurochirurgical devrait être le traitement privilégié pour les patients âgés présentant un anévrisme rompu de l'artère

cérébrale moyenne. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme provenant d'une étude randomisée valide, car le sous-groupe n'était pas initialement spécifié. C'est la raison pour laquelle un groupe de collaboration français a mis en œuvre une étude randomisée (www.clinicaltrial.gov) comparant des traitements endovasculaire et neurochirurgical chez des patients âgés (≥ 70 ans) présentant des anévrismes rompus [20].

En ce qui concerne le coût du traitement, aucune différence significative à 12 mois n'a été observée entre les deux bras en Australie [21], au Canada [22] ou au Royaume-Uni [23]. Ces trois pays, sur la base des données de leurs patients enrôlés dans l'étude ISAT, ont fait état des mêmes observations : les patients ayant reçu des microspires ont généré des coûts supérieurs pour ce qui concerne les dépenses médicales, mais celles-ci ont été compensées par la réduction des coûts liés à la durée du séjour de la première procédure. Des observations similaires ont déjà été effectuées à la suite d'études rétrospectives [24, 25]. Par conséquent, un changement de paradigme du clippage neurochirurgical vers la mise en place de microspires endovasculaires ne modifie pas les coûts du traitement.

En résumé, l'étude ISAT s'est avérée être bien faite et puissante sur le plan statistique. Sa large population randomisée a fourni un certain nombre de résultats robustes permettant de proposer des recommandations pour la prise en charge de certains types d'anévrismes rompus. Ces différentes publications confirment le rôle essentiel du traitement endovasculaire dans la prise en charge des anévrismes cérébraux rompus. Il apparaît clairement qu'il doit être proposé en première intention, aux patients et à leurs proches, une mise en place précoce de microspires, lorsque le sac anévrisimal peut encore être traité par les deux procédures.

En résumé

Au cours des 20 dernières années, des études randomisées ont confirmé que les microspires endovasculaires constituaient une procédure de référence pour le traitement des anévrismes, dans la mesure où cette modalité diminue de manière significative le risque de morbidité et de mortalité par rapport au clippage microchirurgical. De plus, le risque de resaignement à partir de l'anévrisme cible après 10 ans de suivi reste faible, et n'a pas été responsable d'une augmentation de la morbidité. La recommandation, formulée par une équipe multidisciplinaire composée de neuroradiologues interventionnels et de neurochirurgiens, consistait à proposer en première intention la mise en place de microspires endovasculaires lorsque le sac anévrisimal pouvait être traité par les deux procédures [8]. L'impact mondial de l'étude ISAT sur la prise en charge des anévrismes IC explique la prédominance actuelle (47 à 81 %) des microspires endovasculaires [26-29]. La nouvelle génération de médecins en Europe et en Amérique du Nord est donc moins familière de la prise en charge chirurgicale de ces lésions.

Néanmoins, après un suivi de 5 et 10 ans, aucune différence significative n'a été observée au niveau du taux de survivants autonomes entre le groupe endovasculaire (82 %) et le groupe de neurochirurgie (81 %). Malgré les prédictions alarmistes annonçant la disparition du clippage, censé être remplacé en 2014 par les microspires endovasculaires pour tous les anévrismes IC [30], en 2014 l'exclusion microchirurgicale reste une modalité thérapeutique appropriée largement proposée à travers le monde [31], et elle est toujours considérée comme faisant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des anévrismes IC, permettant ainsi de proposer une procédure adaptée à chaque patient. La prise en charge future des anévrismes IC nécessite le développement d'un programme de formation.

AVANCÉES DANS L'EXCLUSION MICROCHIRURGICALE

Depuis le travail neurochirurgical fondamental décrivant le lambeau ptérial fronto-temporal permettant une approche de la partie antérieure du polygone de Willis [32], la procédure microchirurgicale s'est enrichie du concept d'approche mini-invasive et de la surveillance peropératoire par vidéo-angiographie au vert d'indocyanine (ICG). En outre, les procédures de revascularisation cérébrale doivent être intégrées à la prise en charge des anévrismes IC complexes comme étant une technique protectrice et préventive des complications ischémiques.

Craniotomie mini-invasive

La craniotomie mini-invasive est une réponse de moyen terme entre un accès par cathéter fémoral et la craniotomie. Le concept de craniotomie en trou de serrure, décrit par Pernansky et coll. [33], peut s'adapter aux anévrismes IC. Plusieurs options de craniotomie (mini-ptériale, latérale supra-orbitaire et orbito-ptériale) ont favorisé le développement de l'approche supra-orbitaire sous-frontale [34]. L'approche supra-orbitaire est suffisante pour exposer les anévrismes de l'artère communicante antérieure, de l'artère carotide interne et de l'artère cérébrale moyenne ne présentant que peu ou pas de rétraction [35]. La difficulté a été d'obtenir une exposition adéquate des anévrismes IC. Naturellement, cette craniotomie réduite reste indiquée en l'absence d'hypertension intracrânienne. Après une dissection limitée de la scissure latérale de Sylvius, facilitée par un coton, une chirurgie exovasculaire douce sous grossissement optique permet une incision par clivage de l'anévrisme. Outre cette approche supra-sourcilière, l'approche transcaverneuse transzygomatique prétemporale a été présentée par Krisht et coll. [36] chez 50 patients atteints d'anévrismes basilaire complexes. Leurs résultats ont été impressionnants, estimant le traitement microchirurgical comme étant dépourvu de mortalité liée à la procédure et conduisant à un pourcentage de 92 % de patients présentant un score de 0–2 sur l'échelle

de Rankin modifiée à 6 mois. La dissection du sac nécessite de grandes compétences techniques pour ajouter plusieurs mesures, notamment la résection de la circonvolution orbitaire interne, une craniotomie étendue, une dissection interhémisphérique et le contrôle des déchirures du collet de l'anévrisme par la technique du clippage avec coton (*cotton-clipping*) [37]. En ce qui concerne les techniques de clippage, les procédures ont évolué. Un nouveau concept de clip, basé sur un mécanisme d'ouverture inversé, permet une ouverture plus large des mâchoires du clip et une meilleure vision chirurgicale [38]. L'utilisation d'un clip fenêtré peut s'avérer plus sûre dans la mesure où elle minimise la rétraction de la microvascularisation avant le clippage [39].

Vidéo-angiographie peropératoire

La surveillance peropératoire concerne le vaisseau parent, mais également la microcirculation. Une angiographie numérique peropératoire constitue la méthode de choix pour les diagnostics peropératoires de perméabilité vasculaire ou d'occlusion anévrismale, mais il n'est pas réaliste de proposer cette technique à tous les patients sans effectuer une sélection. Ce procédé ne peut pas devenir une méthode standard en raison de son coût élevé, de sa durée, de la nécessité d'un soutien logistique important et de son caractère invasif comportant un risque de complications (0,4 à 2,6 %) [40, 41]. Pour toutes ces raisons, la vidéo-angiographie microscopique au vert d'indocyanine est devenue un examen peropératoire de routine. La vidéo-angiographie au vert d'indocyanine apporte des informations sur la perméabilité du vaisseau parent et l'existence de résidus anévrismaux. Raabe et coll. [42] ont montré que la sensibilité de la vidéo-angiographie était de 100 % et sa spécificité de 95 % pour le diagnostic d'une sténose de l'artère parent. En outre, cet examen apporte des informations sur les artères perforantes à l'intérieur des champs opératoires et contribue à vérifier leur perméabilité [43]. Enfin, elle a été utilisée pour contrôler la perméabilité d'un pontage extracrânien-intracrânien [44]. Cette procédure de contrôle peropératoire est facile à mettre en œuvre, ne prenant en moyenne que deux minutes, et permet une évaluation sûre du résultat post-clippage. Le Doppler microvasculaire peropératoire est une technique fiable permettant d'analyser la vitesse et la turbulence du débit sanguin au cours de la mise en place du clip [45-47]. La débitmétrie Doppler, efficace grâce à sa rapidité et à son faible coût, permet immédiatement de reposer un clip en moins de deux minutes. Une analyse de contraste à granularité laser (*laser speckle*) permet d'évaluer immédiatement le débit sanguin cortical relatif [48, 49]. Ces procédures d'évaluation sont encore en développement. Enfin, un enregistrement électrophysiologique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne permet de vérifier la microperfusion corticale et l'absence de conséquences ischémiques, son efficacité apparaissant essentiellement dans les

clippages temporaires [50, 51]. Toutes ces procédures peropératoires doivent être considérées comme complémentaires, et non pas concurrentes [52].

Procédures de revascularisation cérébrale

Ces procédures doivent évoluer vers une protection conceptuelle contre l'ischémie au cours de la prise en charge d'anévrismes IC complexes. Le pontage chirurgical a évolué du pontage extracrânien-intracrânien (EC-IC) vers le pontage intracrânien-intracrânien (IC-IC). Depuis le pontage entre l'artère temporale superficielle et l'artère cérébrale moyenne [32], il s'est développé une deuxième génération de pontage qui utilise des greffons d'interposition veineux ou artériels en réponse aux limitations de flux. Une troisième génération de pontage est entièrement intracrânienne, et utilise d'autres artères intracrâniennes sans mettre à contribution des artères donneuses extracrâniennes. La procédure de revascularisation cérébrale actuellement développée pour l'anévrisme géant ou les tumeurs de la base du crâne repose sur la technique ELANA afin d'éviter un clampage temporaire [53-57].

INDICATION ACTUELLE DU CLIPPAGE

L'indication du clippage doit être envisagée dans le cadre de la collaboration d'une équipe neurovasculaire, proposant un équilibre des compétences dans les procédures endovasculaires et microchirurgicales. Pour chaque patient, le traitement doit être discuté afin de proposer les modalités optimales adaptées à chaque anévrisme, mais les résultats de l'étude ISAT et les habitudes européennes actuelles ont privilégié les microspires endovasculaires lorsque l'efficacité des deux procédures semble équivalente. Dans ces conditions, le clippage microchirurgical est réservé à l'hypertension intracrânienne liée à un hématome intraparenchymateux anévrisimal, à des anévrismes complexes, à une dysplasie des bifurcations artérielles, à des anévrismes traités par microspires avec recanalisation ainsi qu'à des anévrismes de grande taille voire géants.

Néanmoins, l'association de critères morphologiques et de certaines caractéristiques des patients peut contribuer à la prise de décision. Les critères morphologiques concernent l'approche vasculaire et les caractéristiques de l'anévrisme. L'approche vasculaire peut être problématique en cas d'athérosclérose ou de vaisseaux tortueux ajoutant une difficulté d'accès au sac anévrisimal. Les caractéristiques de l'anévrisme peuvent conduire à privilégier l'approche endovasculaire ou microchirurgicale en fonction de la taille du collet ou de la projection contre le fond microvasculaire [58]. Les caractéristiques des patients sont également déterminées par l'âge et les comorbidités. Intuitivement, les microspires endovasculaires devraient préserver les fonctions cognitives dans le segment souche artériel et les artères perforantes,

notamment l'artère communicante antérieure ou l'artère basilaire. Le clippage pourrait être plus adapté aux anévrismes à base large de l'artère cérébrale moyenne. Enfin, les patients de moins de 40 ans devraient toujours être pris en charge par craniotomie et clippage.

La préservation de l'excellence et le développement de ces stratégies complexes imposent un effort significatif au niveau de la formation des médecins et du personnel paramédical. La section cérébrovasculaire des principales sociétés de neurochirurgie doit mettre en valeur plusieurs approches de formation, notamment la simulation, le partage des compétences, les réseaux de formation internationaux et l'élaboration d'un programme de formation commun avec nos confrères neuroradiologues interventionnels.

Références

- 1 Prestigiacomo CJ. Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurgery* 2006;59(5 Suppl 3):S39-47; discussion S3-13.
- 2 Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360 (9342):1267-74.
- 3 Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366(9488):809-17.
- 4 Derdeyn CP, Barr JD, Berenstein A, et al. The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): a position statement from the Executive Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(7):1404-8.
- 5 Dormont D, Bonafe A, Cognard C, et al. [What about the ISAT results?]. *J Neuroradiol* 2003;30(5):286-8.
- 6 Kirkpatrick PJ, Kirollos RW, Higgins N, Matta B. Lessons to be learnt from the International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). *Br J Neurosurg* 2003;17(1):5-7.
- 7 Raabe A, Schmiedek P, Seifert V, Stolke D. German Society of Neurosurgery Section on Vascular Neurosurgery: Position Statement on the International Subarachnoid Hemorrhage Trial (ISAT). *Zentralbl Neurochir* 2003;64(3):99-103.
- 8 Albucher JF, Morin-Surroca M. Recommendation about treatment of ruptured cerebral aneurysm: endovascular coiling versus microsurgical clipping. Paris: French National Authority for Health; 2009.
- 9 Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8(5):427-33.
- 10 Vanninen R, Koivisto T, Saari T, et al. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrothetically detachable coils – a prospective randomized study. *Radiology* 1999;211(2):325-36.

- 11 Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 2013;119(1):146-57.
- 12 Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 2014.
- 13 Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008;39(1):120-5.
- 14 Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009;40(3):994-1025.
- 15 Scott RB, Eccles F, Lloyd A, Carpenter K. From multidimensional neuropsychological outcomes to a cognitive complication rate: the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Trials* 2008;9:13.
- 16 Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, et al. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2010;41(8):1743-7.
- 17 de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1365-72.
- 18 Proust F, Gerardin E, Derrey S, et al. Interdisciplinary treatment of ruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg* 2010;112(6):1200-7.
- 19 Ryttefors M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke* 2008;39(10):2720-6.
- 20 Proust F, Bracad S, Thines L, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly subject. Should this patient participate in a randomized clinical trial?]. *Neurochirurgie* 2010;56(1):67-72.
- 21 Bairstow P, Dodgson A, Linto J, Khangure M. Comparison of cost and outcome of endovascular and neurosurgical procedures in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Australas Radiol* 2002;46(3):249-51.
- 22 Javadpour M, Jain H, Wallace MC, et al. Analysis of cost related to clinical and angiographic outcomes of aneurysm patients enrolled in the international subarachnoid aneurysm trial in a North American setting. *Neurosurgery* 2005;56(5):886-94; discussion 94.
- 23 Wolstenholme J, Rivero-Arias O, Gray A, et al. Treatment pathways, resource use, and costs of endovascular coiling versus surgical clipping after aSAH. *Stroke* 2008;39(1):111-19.
- 24 Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke* 2000;31(1):111-17.
- 25 Ballet AC, Guerin J, Berge J, et al. [Neurosurgical and endovascular treatment of intracranial aneurysms: a cost analysis of two different strategies at the University Hospital of Bordeaux (France)]. *Neurochirurgie* 2002;48(5):419-25.
- 26 Mejdoubi M, Gigaud M, Tremoulet M, et al. Initial primary endovascular treatment in the management of ruptured intracranial aneurysms: a prospective consecutive series. *Neuroradiology* 2006;48(12):899-905.
- 27 Crocker M, Corns R, Hampton T, et al. Vascular neurosurgery following the International Subarachnoid Aneurysm Trial: modern practice reflected by subspecialization. *J Neurosurg* 2008;109(6):992-7.
- 28 Cowan JA, Jr., Ziewacz J, Dimick JB, et al. Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 2007;107(3):530-5.

- 29 O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, et al. The impact of therapeutic modality on outcomes following repair of ruptured intracranial aneurysms: an administrative data analysis. *J Neurosurg* 2010;113(4):795-801.
- 30 Maurice-Williams RS. Aneurysm surgery after the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):807-8.
- 31 Alshafai N, Cusimano MD, Falenchuk O. Global differences in the present and future management of cerebral aneurysms. *World Neurosurgery* 2013;80(6):717-22.
- 32 Krayenbuhl HA, Yasargil MG, Flamm ES, Tew JM, Jr. Microsurgical treatment of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1972;37(6):678-86.
- 33 Reisch R, Pernecky A. Ten-year experience with the supraorbital subfrontal approach through an eyebrow skin incision. *Neurosurgery* 2005;57(4):242-55 10.1227/01.NEU.0000178353.42777.2C.
- 34 Figueiredo EG, Deshmukh V, Nakaji P, et al. An anatomical evaluation of the mini-supraorbital approach and comparison with standard craniotomies. *Neurosurgery* 2006;59(4 Suppl 2):ONS212-20; discussion ONS20.
- 35 Park J, Woo H, Kang DH, et al. Superciliary keyhole approach for small unruptured aneurysms in anterior cerebral circulation. *Neurosurgery* 2011;68(2 Suppl Operative):300-9; discussion 309.
- 36 Krisht AF, Krayenbuhl N, Sercl D, et al. Results of microsurgical clipping of 50 high complexity basilar apex aneurysms. *Neurosurgery* 2007;60(2):242-50; discussion 50-2.
- 37 Barrow DL, Spetzler RF. Cotton-clipping technique to repair intraoperative aneurysm neck tear: A technical note. *Neurosurgery* 2011;68(2 Suppl Operative):294-9; discussion 299.
- 38 Krammer MJ, Lumenta CB. The new aneurysm clip system for particularly complex aneurysm surgery: technical note. *Neurosurgery* 2010;66(6 Suppl Operative):336-8.
- 39 Zada G, Christian E, Liu CY, Giannotta SL. Fenestrated aneurysm clips in the surgical management of anterior communicating artery aneurysms: operative techniques and strategy. *Clinical article. Neurosurg Focus* 2009;26(5):E7.
- 40 Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, et al. Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2002;96(6):988-92.
- 41 Tang G, Cawley CM, Dion JE, Barrow DL. Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy. *J Neurosurg* 2002;96(6):993-9.
- 42 Raabe A, Nakaji P, Beck J, et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005;103(6):982-9.
- 43 de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, et al. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery* 2007;61(3 Suppl):63-72; discussion 73.
- 44 Woitzik J, Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Intraoperative control of extracranial-intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. *J Neurosurg* 2005;102(4):692-8.
- 45 Marchese E, Albanese A, Denaro L, et al. Intraoperative microvascular Doppler in intracranial aneurysm surgery. *Surg Neurol* 2005;63(4):336-42; discussion 42.
- 46 Holscher T, Ozgur B, Singel S, et al. Intraoperative ultrasound using phase inversion harmonic imaging: first experiences. *Neurosurgery* 2007;60(4 Suppl 2):382-6; discussion 6-7.
- 47 Amin-Hanjani S, Meglio G, Gatto R, et al. The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe. *Neurosurgery* 2008;62(6 Suppl 3):1346-53.
- 48 Hecht N, Woitzik J, Dreier JP, Vajkoczy P. Intraoperative monitoring of cerebral blood flow by laser speckle contrast analysis. *Neurosurg Focus* 2009;27(4):E11.

- 49 Klein KU, Stadie A, Fukui K, et al. Measurement of Cortical Microcirculation during Intracranial Aneurysm Surgery by Combined Laser-Doppler Flowmetry and Photo-Spectrometry. *Neurosurgery* 2011.
- 50 Friedman WA, Chadwick GM, Verhoeven FJ, et al. Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery* 1991;29(1):83-8.
- 51 Penchet G, Arne P, Cuny E, et al. Use of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials to prevent ischaemic stroke after surgical exclusion of middle cerebral artery aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149(4):357-64.
- 52 Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, et al. Prospective comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2011;68(3):657-73; discussion 73.
- 53 Abla AA, Lawton MT. Anterior cerebral artery bypass for complex aneurysms: an experience with intracranial-intracranial reconstruction and review of bypass options. *Journal of Neurosurgery* 2014;120(6):1364-77.
- 54 Bremmer JP, Verweij BH, Klijn CJ, et al. Predictors of patency of excimer laser-assisted nonocclusive extracranial-to-intracranial bypasses. *Journal of Neurosurgery* 2009;110(5):887-95.
- 55 Vajkoczy P, Korja M, Czabanka M, et al. Experience in using the excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis nonocclusive bypass technique for high-flow revascularization: Mannheim-Helsinki series of 64 patients. *Neurosurgery* 2012;70(1):49-54; discussion 55.
- 56 van Doormaal TP, van der Zwan A, Redegeld S, et al. Patency, flow, and endothelialization of the sutureless Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis (ELANA) technique in a pig model. *Journal of Neurosurgery* 2011;115(6):1221-30.
- 57 van Doormaal TP, van der Zwan A, van der Tweel I, et al. Optimization of the excimer laser assisted non-occlusive anastomosis (ELANA) flap retrieval rate. *Lasers in Surgery and Medicine* 2010;42(5):418-24.
- 58 Proust F, Debono B, Hannequin D, et al. Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures. *J Neurosurg* 2003;99(1): 3-14.

Traiter la thrombose veineuse cérébrale

Isabelle Crassard (Paris)

La thrombose veineuse cérébrale a longtemps été considérée comme une pathologie rare, de cause souvent infectieuse, de diagnostic très difficile (souvent porté à l'autopsie) et de pronostic extrêmement sombre. Cette perception a beaucoup évolué ces dernières années avec le développement des techniques de neuroradiologie et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

BREF RAPPEL SUR LES THROMBOSES VEINEUSES CÉRÉBRALES

Données épidémiologiques

La thrombose veineuse cérébrale atteint des personnes de tous âges, du nouveau-né au vieillard, avec une moyenne d'environ 39 ans dans les grandes séries. Son *sex ratio* est de 2 à 3 femmes pour un homme avec un pic d'incidence chez la femme jeune en raison de facteurs de risque comme la contraception œstroprogestative et la grossesse.

Son incidence a récemment été évaluée aux Pays-Bas à 1,32 pour 100 000 personnes/an, soit un taux similaire à celui de la méningite bactérienne. [1] Elle est par conséquent beaucoup plus fréquente que ne l'affirmaient les données classiques. En témoignent également les grandes séries récentes pour l'hôpital Lariboisière (inclusion de 450 patients) et la grande étude *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis* (ISCVT) (inclusion de 624 cas dans 89 centres et 21 pays). Sa fréquence reste probablement sous-estimée, notamment pour les formes sans AVC.

La thrombose

Siège et étendue variables

La thrombose veineuse cérébrale présente des particularités vis-à-vis de la pathologie artérielle. Son siège et son étendue sont très variables. Dans les séries ISCVT (n = 624) et Lariboisière (n = 450), l'atteinte concerne fréquemment les sinus latéraux (73 %) et le sinus sagittal supérieur (62–65 %), plus rarement les veines corticales (17–21 %), le système veineux profond (7–11 %) et, exceptionnellement, le sinus caverneux (2 %).

Il est très fréquent (plus de la moitié des cas) que plusieurs sinus et/ou veines soient thrombosé(e)s.

Enfin, en raison de la minceur de leurs parois, les veines corticales peuvent se dilater en cas de thrombose, ce qui entraîne fréquemment une inversion de flux et le développement d'une circulation collatérale.

Causes et facteurs favorisants

Les thromboses veineuses cérébrales peuvent survenir dans de nombreuses pathologies. Dans la série de Lariboisière, les causes peuvent être locales (traumatismes, malformations vasculaires, tumeurs... [9 %]), infectieuses (infections de voisinage ou générales telles que septicémie ou méningite [6,5 %]), liées à des maladies générales (lupus érythémateux systémique, maladie de Behcet, thrombophilies congénitales, coagulopathies, cancers, hémopathies, médicaments... [42 %]) et gynéco-obstétricales (grossesse, post-partum, contraception orale [22,5 %]).

Plusieurs causes ou facteurs favorisants peuvent être associés et un bilan complet est donc nécessaire. Malgré cela, aucun facteur favorisant n'est retrouvé dans 15 à 20 % des cas.

Polymorphisme clinique et évolutif

Les thromboses veineuses cérébrales se caractérisent par leur polymorphisme clinique et évolutif. Contrairement aux infarctus artériels, le mode d'installation est le plus souvent variable, sur quelques jours, et débute par une céphalée, présente dans 90 % des cas et pouvant s'associer à un œdème papillaire en cas d'hypertension intracrânienne. Plusieurs grandes présentations cliniques émergent : syndrome focal dans 50 à 80 % des cas, hypertension intracrânienne isolée dans 10 à 40 %, encéphalopathie subaiguë dans 10 à 20 %. Une atteinte du sinus caverneux va donner des signes locaux neuro-ophtalmologiques.

Les formes inhabituelles représentent 15 à 20 % des présentations cliniques de thromboses veineuses cérébrales avec, par exemple, des signes neurologiques transitoires ou des céphalées isolées.

Diagnostic

Les thromboses veineuses cérébrales étant caractérisées par la diversité de leur étiologie et de leurs présentations cliniques, associant de façon variable céphalée, déficit focal, crise d'épilepsie, trouble de la conscience, leur diagnostic repose sur les techniques de neuroradiologie, en particulier l'IRM cérébrale associée à l'angio-IRM. L'IRM cérébrale montre des modifications de signal du sinus thrombosé. Celui-ci n'est pas visualisé sur les séquences d'AngioRM (cf. figure 1).

Des lésions du parenchyme (œdème diffus, œdème localisé, lésions hémorragiques plus ou moins importantes) sont présentes dans 40 à 50 % des cas. Elles

sont le plus souvent aspécifiques, rarement évocatrices et l'imagerie du parenchyme apporte surtout une aide au diagnostic différentiel. En revanche, des lésions comme l'atteinte bithalamique en cas de thrombose du système veineux profond et les petites

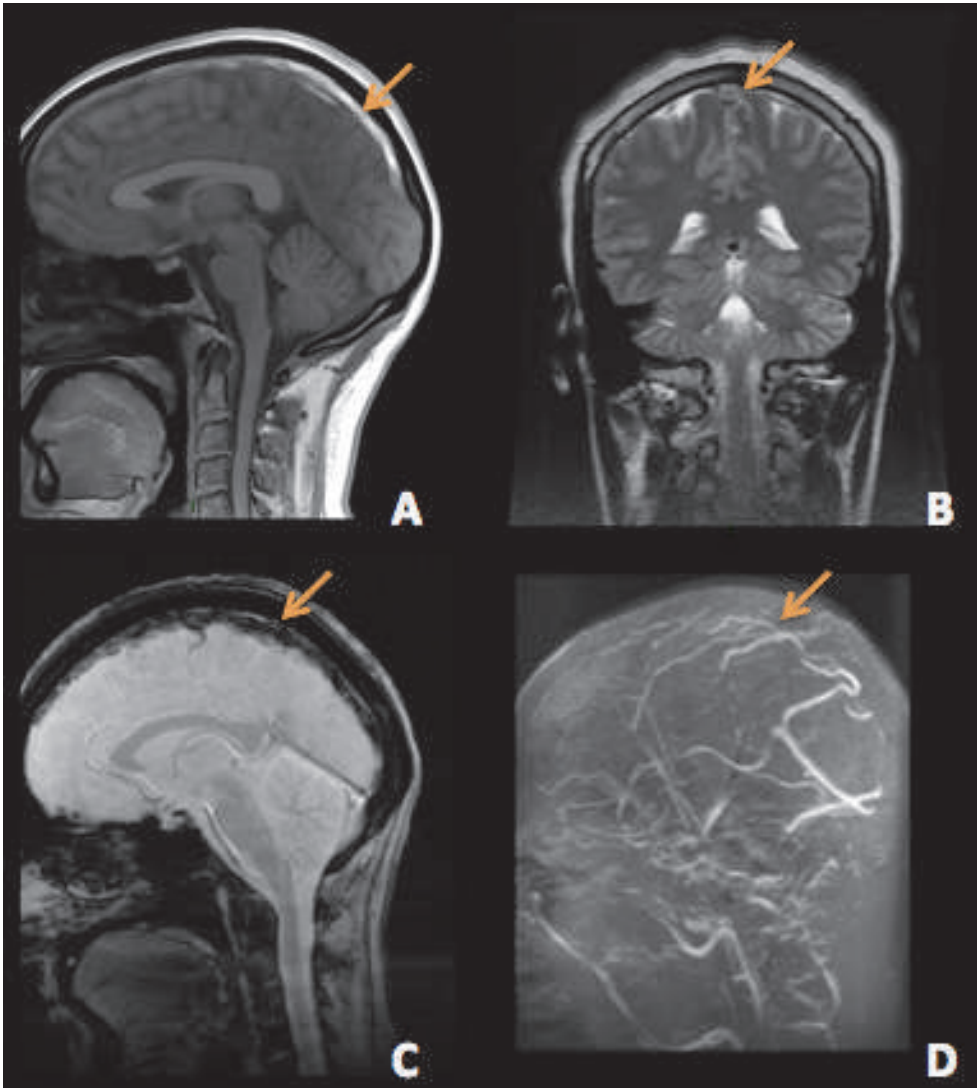


Figure 1. Thrombose du sinus sagittal supérieur. Hypersignal du thrombus en séquence T1 (A) et T2 (B); hyposignal en séquence T2* (C); non visualisation du sinus sur l'Angio-RM (D).

hémorragies juxtacorticales, souvent bilatérales, sont très évocatrices de thrombose veineuse cérébrale.

Pronostic à 6 mois

Dans les séries Lariboisière et ISCVT, à 6 mois, une guérison complète est observée dans 75 et 46 % des cas respectivement, des séquelles mineures dans 16 et 40 %, des séquelles sévères dans 6 et 7 % et un décès dans 3 et 7 % des cas.

Le pronostic fonctionnel apparaît donc bon chez la majorité des patients et le taux de décès est beaucoup moins élevé que ne l'affirmaient les données classiques. Le décès est principalement causé par l'engagement consécutif à une lésion cérébrale importante, par une complication comme l'état de mal ou l'embolie pulmonaire, ou par la cause sous-jacente comme un cancer, une hémopathie ou une infection grave.

L'évolution à la phase aiguë est extrêmement variable et imprévisible. Un quart des patients s'aggrave à la phase aiguë dans la série ISCVT. Il importe donc d'évoquer le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale de façon à mettre en route le traitement en urgence en cas de confirmation.

LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA THROMBOSE VEINEUSE CÉRÉBRALE

Nous disposons à présent de recommandations européennes, publiées en 2010, et nord-américaines, publiées en 2011. [2, 3] Le traitement repose sur trois piliers : le traitement antithrombotique par l'héparine, le traitement symptomatique (céphalées, hypertension intracrânienne et épilepsie) et le traitement étiologique si besoin (infections, maladies générales).

Le traitement antithrombotique

Place de l'héparine

Le traitement de la thrombose veineuse cérébrale par héparine a été longtemps controversé en raison des craintes suscitées par l'existence de formes hémorragiques. Depuis, des séries prospectives et rétrospectives et deux études randomisées ont clairement établi que ces patients doivent pouvoir bénéficier d'un traitement par héparine.

L'étude Einhäupl publiée en 1991 a évalué l'anticoagulation par héparine intra-veineuse pour le traitement de la thrombose veineuse cérébrale aseptique dans un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, incluant 20 patients (10 héparine, 10 placebo). Il a été arrêté prématurément. Après trois mois, huit des patients traités par héparine avaient complètement récupéré et deux présentaient des déficits neurologiques résiduels légers. Dans le groupe placebo, un patient seulement était

complètement rétabli, six avaient des déficits neurologiques et trois étaient décédés ($p < 0,01$). Une étude rétrospective supplémentaire a été menée chez des patients atteints de thrombose veineuse cérébrale avec hémorragie intracrânienne. Le taux de décès chez les patients traités par héparine a été de 15 % contre 69 % chez ceux qui n'avaient pas eu le traitement. [4]

L'autre essai multicentrique, contrôlé contre placebo, en double aveugle, publié en 1999, a été mené par le *Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group*. Il incluait 59 patients qui ont reçu soit une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), soit un placebo pendant 3 semaines. Le traitement par HBPM a été suivi d'une anticoagulation orale pendant 3 mois.

Vingt-quatre pour cent des patients du groupe HBPM ont eu une évolution défavorable définie comme la mort ou un indice de Barthel inférieur à 15 (différence de risque : -4 % ; IC 95 % : -25-17 % ; NS). Après 12 semaines, 13 % des patients du groupe HBPM et 21 % du groupe placebo avaient eu une évolution défavorable définie comme la mort ou un score de handicap d'Oxford supérieur ou égal à 3 (différence de risque : -7 % ; IC 95 % : -26-12 % ; NS). Il ne s'est pas produit de nouvelles hémorragies cérébrales symptomatiques. [5]

La méta-analyse des études évaluant l'héparine dans la thrombose veineuse cérébrale montre une réduction de 14 % du risque de décès (IC 95 % : -6-36 %) et de 16 % du risque de décès ou de handicap (IC 95 % : -6-37 %).

En conséquence, les recommandations proposent de traiter les patients atteints de thrombose veineuse cérébrale par héparine, héparine non fractionnée ou HBPM. [2, 3]

Comparaison de l'héparine non fractionnée et des HBPM

Une petite étude randomisée a comparé l'HBPM ($n = 34$) et l'héparine non fractionnée (HNF, $n = 32$) dans le traitement de la thrombose veineuse cérébrale. Le taux de décès a été de 19 % dans le groupe HNF contre 0 % dans le groupe HBPM. La récupération à trois mois a été plus importante dans le groupe HBPM (88 % vs 62,5 %) et le taux d'hémorragies sévères a été de 9,5 % dans le groupe HNF contre 0 % dans le groupe HBPM. [6]

Malgré certaines faiblesses de l'étude, ces résultats apparaissent donc en faveur des HBPM.

Dans la série ISCVT, 302 patients ont été mis sous HNF et 119 sous HBPM. La récupération a été meilleure chez les patients traités par HBPM et les taux de décès et de nouvelles hémorragies intracrâniennes tendaient à être plus importants chez les patients sous HNF (cf. tableau 1). [7]

Les données disponibles incitent donc à préférer un traitement par HBPM en l'absence de contre-indication majeure (insuffisance rénale ou indication à un traitement chirurgical rapide).

Tableau 1. Comparaison de l'effet des HNF et HBPM dans le traitement de la thrombose veineuse cérébrale, données ISCVT [7]

	HNF (n = 302)	HBPM (n = 119)	OR
Récupération (mRS à-2) à 6 mois	84 %	92 %	2,4 (IC 95 % 1,0–5,7) p = 0,04
Récupération complète (mRS 0–1)	78 %	78 %	0,94 (IC 0,55–1,9) p = 0,94
Décès	8 %	6 %	0,81 (IC 0,29–2,3) p = 0,70
Nouvelle Hémorragie IC	16 %	10 %	0,29 (IC 95 % 0,07–1,3) p = 0,10

HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; IC : intracrânienne ; OR : odds ratio.

Antivitamine K et nouveaux anticoagulants oraux en relai de l'héparine

Le traitement par héparine est suivi d'un relai par antivitamine K (AVK) dès que la situation clinique est stabilisée. La durée du traitement est fonction de la cause sous-jacente. En l'absence de facteur nécessitant un traitement anticoagulant au long cours, elle est de 6 à 12 mois.

La place des nouveaux anticoagulants oraux n'est toujours pas définie et les données de la littérature se limitent à la description de quelques cas : deux patients traités par dabigatran [8] et comparaison de 7 patients traités par rivaroxaban contre 9 patients traités par AVK [9]. Dans tous les cas, l'évolution clinique a été bonne, mais les données disponibles restent trop rares.

Les traitements symptomatiques

Traitement des céphalées

Les céphalées peuvent être sévères dans les thromboses veineuses cérébrales. Elles s'améliorent le plus souvent après quelques jours de traitement par héparine. Les antalgiques simples sont donc habituellement suffisants et il est très rare d'avoir besoin de recourir aux morphiniques.

Dans le cas particulier de l'hypertension intracrânienne isolée, une ponction lombaire avec soustraction de LCR associée à la prescription d'acétazolamide avant la mise sous héparine entraîne habituellement une amélioration des céphalées et un contrôle suffisant de la fonction visuelle.

Traitement des crises épileptiques

Le traitement anticomitial est systématique en cas de crises épileptiques avérées. Le choix thérapeutique doit prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses avec l'AVK. Il y a un consensus pour l'arrêt du traitement après un an en l'absence de nouvelle crise associée à un EEG normal.

Le traitement étiologique

Le traitement étiologique est adapté à la cause sous-jacente lorsque cela est possible. Il est particulièrement important dans les formes septiques nécessitant une antibiothérapie adaptée à la porte d'entrée, parfois associée à un traitement chirurgical. De même, un traitement spécifique sera nécessaire au cours de certaines maladies générales associées, cancer, hémopathies ou maladies systémiques par exemple.

PRISE EN CHARGE DES FORMES GRAVES

La prise en charge décrite ci-avant est suffisante dans 90 % des cas. Il subsiste toutefois 10 % de formes graves dont la prise en charge est beaucoup plus difficile.

La gravité de ces formes peut être liée à leur étiologie, par exemple une maladie hématologique grave ou une anémie sévère par saignements chroniques.

Les thromboses veineuses cérébrales peuvent également prendre d'emblée des formes neurologiques graves ou s'aggraver secondairement avec un état de mal épileptique, une embolie pulmonaire...

Traitement chirurgical

Ce traitement peut être proposé chez des patients présentant à la phase aiguë des risques d'engagement cérébral dus soit à une importante lésion du parenchyme cérébral, soit à un œdème cérébral malin.

La décompression chirurgicale a été évaluée dans une étude rétrospective incluant 12 patients. Les formes malignes de thrombose veineuse cérébrale étaient définies comme suit : 1) présence de lésions corticales supratentorielles, 2) signes d'engagement clinique (altération de la conscience et dilatation pupillaire) et/ou radiologique, 3) d'emblée ou après aggravation malgré traitement par héparine.

Lors de l'aggravation maligne, tous les patients, sauf un, présentaient des lésions hémorragiques ; la déviation médiane du septum pellucidum était de 12 mm, cinq patients (dont trois ayant été opérés) présentaient une mydriase unilatérale et quatre (dont deux ayant été opérés) une mydriase bilatérale. Huit patients ont subi une décompression chirurgicale, externe (n = 4), externe et interne (n = 3) ou interne (n = 1). Les quatre patients n'ayant pas bénéficié de la décompression chirurgicale sont décédés dans les cinq jours suivant le diagnostic. Un patient opéré est décédé

d'une embolie pulmonaire. Les sept autres ont survécu avec une bonne récupération à 23,1 mois en médiane. [10]

Dans une étude incluant 69 patients (dont 31 cas de la littérature), une hémicraniectomie décompressive a été effectuée chez 45 patients, une évacuation d'hématome chez 7 et les deux chez 17. Au dernier suivi (médiane, 12 mois), 37 % avaient un score de 0 à 1 à la *modified Rankin Scale* (mRS) et 56,5 % avaient un score mRS de 0 à 2, ce qui est un très bon résultat fonctionnel chez des patients initialement dans un état clinique gravissime. À cette date, 5,8 % étaient vivants avec un score de 4 à 5 et 15,9 % étaient décédés. Trois des neuf patients avec pupilles fixes bilatérales avaient complètement récupéré. [11]

La décompression chirurgicale apparaît ainsi pouvoir sauver des vies avec de bons résultats fonctionnels dans les thromboses veineuses cérébrales malignes.

Thrombolyse endovasculaire

L'utilisation des fibrinolytiques a été proposée dès 1971. Une méta-analyse publiée en 2003 a inclus 72 études, dont aucun essai contrôlé, pour un total de 169 patients. Les patients avaient été traités par urokinase (n = 127) ou activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA, n = 37). Une thrombectomie avait été associée chez 16 patients. Leur état clinique était grave (coma : 28 %, encéphalopathie : 52 %, syndrome focal : 7 %, hypertension intracrânienne : 13 %). Trente-trois pour cent avaient une hémorragie à l'imagerie initiale et 31 % une atteinte du système veineux profond. Le pourcentage de patients décédés n'a été que de 6 % seulement et une bonne récupération clinique a été constatée dans 58 % des cas. [12]

Une nouvelle méta-analyse publiée en 2010 a inclus 15 études rétrospectives et prospectives de 5 à 20 patients chacune, pour un total de 156 patients dont 30 % présentaient une hémorragie à l'imagerie initiale. Ils ont été traités par urokinase dans 71 % des cas et par rt-PA dans 29 %. Les auteurs se sont plus particulièrement intéressés aux complications du traitement : hémorragies sévères (9,8 %), nouvelle hémorragie intracrânienne symptomatique (7,6 %), décès (9,2 %) dont la moitié liée à une nouvelle hémorragie. [13]

La place de ce traitement reste donc toujours à évaluer ; il reste réservé aux patients qui s'aggravent ou comateux malgré le meilleur traitement médical. Une étude randomisée est en cours, l'étude TO-ACT, dont les résultats devraient être disponibles en 2018. [14]

CONCLUSION

La thrombose veineuse cérébrale est une maladie rare, mais son pronostic est bien meilleur que celui des infarctus artériels. Elle a de nombreuses causes possibles et

une clinique peu spécifique. Le diagnostic doit être très souvent évoqué. Le traitement doit être débuté dès confirmation du diagnostic par l'imagerie. La prise en charge repose essentiellement sur l'héparine, même en cas d'hémorragie, associée aux mesures symptomatiques et étiologiques si nécessaire. Des traitements plus agressifs, comme la chirurgie décompressive, peuvent être proposés en cas d'œdème malin. Le traitement endovasculaire peut parfois être discuté mais sa place reste à évaluer.

Bibliographie

- 1 Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012;43:3375-7.
- 2 Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17:1229-35.
- 3 Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
- 4 Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- 5 de Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Anticoagulant Treatment With Low-Molecular-Weight Heparin for Cerebral Sinus Thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8.
- 6 Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2012;19:1030-6.
- 7 Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010;41:2575-80.
- 8 Hon SF, Li HL, Cheng PW. Use of direct thrombin inhibitor for treatment of cerebral venous thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:915.e11-5.
- 9 Geisbüscher C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke* 2014;45:2469-71.
- 10 Théaudin M, Crassard I, Bresson D, et al. Should decompression surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke* 2010;41:727-31.
- 11 Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Decompression surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011;42:2825-31.
- 12 Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:159-66.
- 13 Dentali F, Squizzato A, Gianni M, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost* 2010;104:1055-62.
- 14 Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke* 2013;8:135-40.

Du nouveau en réhabilitation post-AVC ?

Philippe Marque (Toulouse)

Cette présentation portera essentiellement sur le volet moteur de la réhabilitation post-AVC et plus particulièrement sur l'hémiplégie qui est la manifestation la plus habituelle dans cette situation.

EFFICACITE DE LA REEDUCATION APRES AVC

Une méta-analyse récente [1] a compilé les essais contrôlés randomisés portant sur la rééducation motrice en post-AVC. Les études sélectionnées incluaient un total de 25 373 patients.

En premier lieu, cette méta-analyse montrait que la qualité des essais s'est améliorée au cours du temps avec un score médian de PEDro (échelle en 11 items utilisée pour évaluer la validité interne d'un essai) qui est passé de 4 avant 2004 à 6 pour les essais publiés après cette date.

En second lieu, il en ressort qu'aucun effet indésirable associé à la rééducation motrice en post-AVC n'a été signalé et que nous disposons de preuves solides de son efficacité pour la récupération de la marche, de la fonction motrice de la main et du bras et de l'autonomie (activités quotidiennes). Des résultats similaires sont retrouvés de façon constante dans toutes les méta-analyses depuis plus de 2 décennies [2].

La précocité de la rééducation motrice, son intensité et sa pluridisciplinarité sont des facteurs d'efficacité constamment retrouvés. L'intérêt de la rééducation motrice en première semaine post-AVC reste toutefois discuté en raison de la présence de phénomènes œdémateux vasogéniques. Un PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) évaluant l'intérêt de l'exercice physique dans les premières heures suivant l'AVC est actuellement en cours.

L'intensité optimale de la rééducation de la motricité n'est pas totalement déterminée. Néanmoins, les données de la littérature montrent que la pratique quotidienne d'un exercice est préférable à un exercice trois fois par semaine ; que 3 heures d'exercice par jour sont préférables à trente minutes par jour, mais, dans le même temps, que 3 heures par jour sont plus efficaces que 6 heures de prise en charge quotidienne. [1, 3] L'intensité de prise en charge est donc un facteur essentiel de l'efficacité de la rééducation, mais il existerait un effet plafond : des durées trop prolongées, une intensité trop importante peuvent avoir un effet contreproductif.

Enfin, ces grandes méta-analyses insistent sur l'effet d'équipe. Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire pour permettre l'abord de tous les aspects de la rééducation motrice. Elle implique, de façon coordonnée, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, neurologues et médecins de médecine physique et de réadaptation. [4]

QUELLE EST LA BONNE TECHNIQUE DE RÉÉDUCATION POST-AVC ?

Les techniques de rééducation motrice classiques

Avant les années 2000, la rééducation motrice reposait sur plusieurs techniques empiriques (Bobath, Brunnstrom, Perfetti...) dont les concepts sont très différents et parfois même opposés. Ainsi, les techniques de Bobath et de Brunnstrom découlent d'approches radicalement opposées. Les efforts physiques, et donc le renforcement musculaire, sont prohibés dans la technique de Bobath, car ils sont supposés renforcer la spasticité. Les réactions réflexes sont inhibées et considérées comme archaïques. À l'inverse, les réactions réflexes sont utilisées et renforcées dans la technique de Brunnstrom car elles sont perçues comme de la motricité élémentaire dans cette méthode. Le renforcement de la spasticité qui peut en résulter est considéré comme transitoire et sans retentissement néfaste sur la motricité. Onze essais ont comparé ces différentes méthodes sans qu'aucune n'apparaisse supérieure à l'autre. [3, 5]

De même, le renforcement musculaire, qui est pénalisé dans la technique Bobath, a montré son efficacité chez le sujet hémiplégique avec un gain de force et des bénéfices fonctionnels. [6-8] Il a été démontré dans le même temps qu'il était bien toléré et qu'il n'aggravait pas la spasticité des patients. Cette dernière peut augmenter temporairement avec la fatigue au cours de l'exercice, mais cette majoration ne persiste pas au long cours. [9, 10]

En conséquence, s'il existait un consensus des méta-analyses cliniques autour de l'effet positif de la rééducation motrice après AVC, ces différents résultats montraient que le type d'exercice ou de technique de rééducation permettant d'obtenir cet effet restait largement méconnu.

Les modèles animaux

Modèle d'environnement enrichi chez le rat

Le modèle d'environnement enrichi consiste à élever des animaux en groupe, dans des cages spacieuses, disposant d'objets divers stimulant la curiosité, les manipulations, etc. Un tel milieu, où l'animal peut interagir socialement, favorisant l'exploration et un large éventail d'expériences, contribue à augmenter l'activité physique spontanée. Un dispositif de distribution imposant l'utilisation de la patte pour saisir

une boulette de nourriture peut être employé pour renforcer l'utilisation du membre antérieur parétique (cf. figure 1).

Il a été montré que la réadaptation dans un tel milieu après lésion ischémique focale favorise l'amélioration de la fonction motrice des membres antérieurs et s'associe sur le plan anatomique à un bourgeonnement synaptique des neurones plus important que celui observé chez des animaux placés dans des cages individuelles. [11]

Thérapie induite par la contrainte

Des techniques de cartographie par microstimulation intracorticale ont été utilisées pour établir des cartes détaillées de la représentation corticale de la main et du membre supérieur chez le singe. Après AVC induit par électrocoagulation de la zone motrice de la main, Nudo et al. ont observé l'apparition d'aires de représentation de la main et du poignet au niveau du cortex sain adjacent à la lésion. En l'absence d'utilisation du membre parétique, la surface de ces aires diminuait progressivement au fil du temps. À l'inverse, une rééducation intensive passant par la contrainte de la main saine, et obligeant donc l'animal à se servir de sa main déficitaire, a été suivie d'une augmentation de la surface des aires du poignet et de la main et d'une meilleure récupération clinique (cf. figure 2). La récupération des fonctions après un AVC s'accompagne ainsi de mécanismes de plasticité cérébrale tels que la réorganisation des cartes sensorimotrices dépendants de l'usage selon un mécanisme de compétition : en l'absence d'usage, ces nouvelles aires de représentation de la main sont envahies par des représentations de l'épaule et du coude. [13-15]

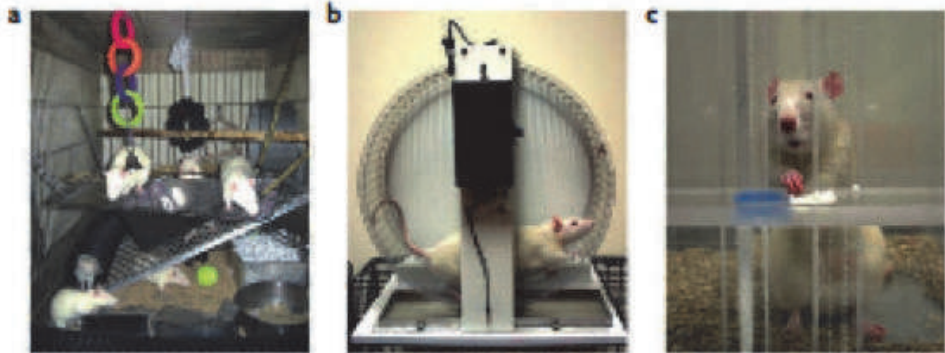


Figure 1. Exemples de milieu enrichi.
Reproduit de Murphy TH & Corbett D [12].

Les applications chez l'homme

Les observations faites chez l'animal concordent avec les résultats de travaux menés chez l'homme qui ont montré l'existence de phénomènes de compétition des représentations corticales. Par exemple, chez un sujet amputé du membre supérieur, l'aire de représentation de la main du côté désafférenté est envahie progressivement par les représentations de l'épaule. [16] Ces phénomènes de compétition des représentations

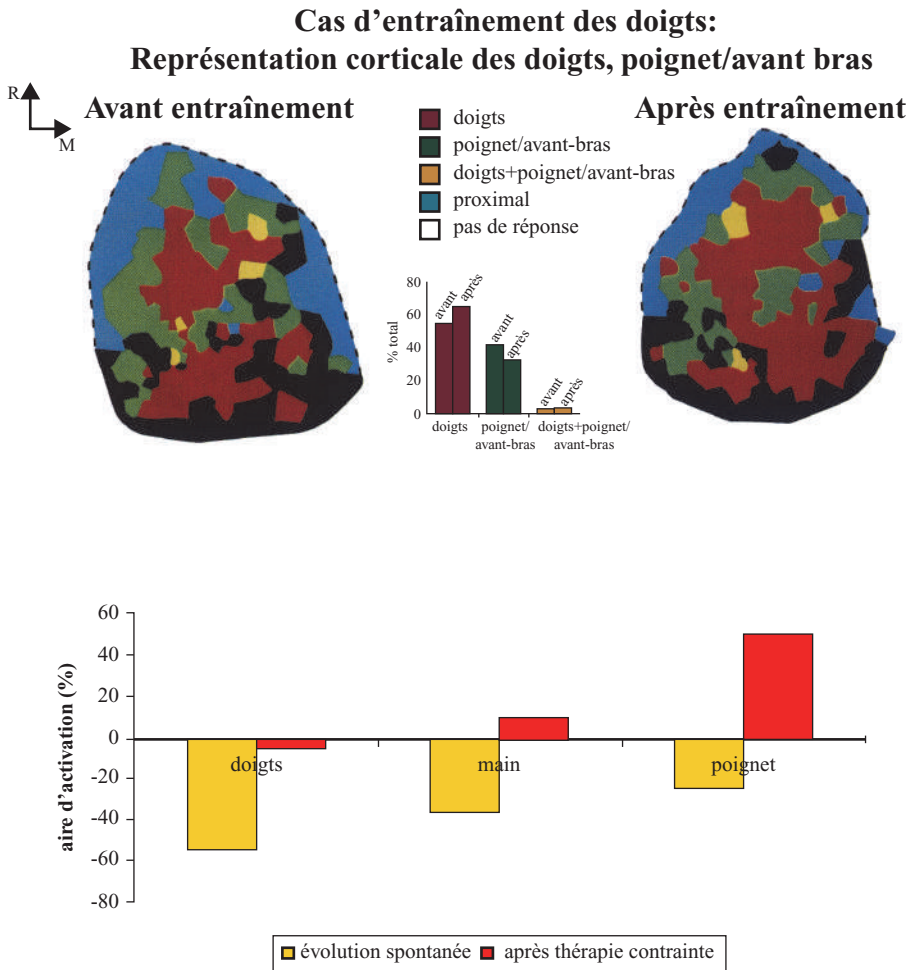


Figure 2. Évolution des aires de représentation corticale des doigts, de la main et du poignet en thérapie contrainte.

Reproduit de Nudo RJ et al. [13, 14].

corticales s'installent très rapidement. Les potentiels évoqués moteurs (PEM) au niveau des muscles du bras de sujets normaux avant, pendant et après blocage par ischémie grâce à un garrot de l'avant-bras et de la main ont été enregistrés en vue d'étudier la chronologie des modifications. Les amplitudes des PEM du deltoïde ont rapidement augmenté avec l'installation de l'ischémie puis sont revenues à leur niveau antérieur à l'ablation du garrot. L'augmentation de la taille du PEM du deltoïde était inversement proportionnelle à la diminution de celui de l'abducteur du pouce induite par l'ischémie sous garrot. Dans le même temps, les PEM du bras controlatéral n'ont pas été affectés. [17]

Depuis ces travaux, la thérapie induite par la contrainte est largement employée en réhabilitation post-AVC. Cette méthode a été validée sur des effectifs importants de patients. Ainsi, la cohorte de Taub, randomisée contre placebo, incluant plusieurs centaines de patients, montre une utilisation plus importante dans les activités de la vie quotidienne du membre supérieur parétique dans le groupe traité. [18] Parallèlement, et par mimétisme avec les études chez l'animal, les effets du traitement peuvent être objectivés par les techniques de cartographie par TMS. [19]

Les autres techniques

Le biofeedback par électromyogramme

Le biofeedback par électromyogramme est une technique faisant appel à des électrodes positionnées sur les muscles du patient pour générer un signal (visuel ou sonore) de feedback en réponse à l'activation du muscle. Elle bénéficie d'un bon niveau de validation et a un impact démontré sur la récupération après un AVC. [1]

Les robots de rééducation

La principale limite de la thérapie induite par la contrainte est de ne pouvoir s'adresser qu'à des malades conservant une fonction motrice résiduelle de bonne qualité, c'est-à-dire incluant une pince pouce index. Des outils permettant de mobiliser le membre paralysé sont nécessaires chez les autres patients. Les robots de rééducation ont ainsi pris une place croissante dans la littérature de réhabilitation au cours de ces quinze dernières années (cf. figures 3 et 4).

Pour les membres supérieurs, les méta-analyses montrent une amélioration du déficit moteur et de la fonction motrice dans les activités de la vie quotidienne. [20]

L'intérêt des robots de rééducation dans la récupération de la marche reste, toutefois, controversé et les résultats des méta-analyses sont discordants. Les publications les plus récentes montrent que le bénéfice des robots de rééducation est faible chez les patients ayant conservé une déambulation résiduelle. En revanche, le bénéfice est significatif chez les patients totalement privés de marche et ayant bénéficié d'un traitement précoce. [21]



Figure 3. Robot de rééducation employé dans la réhabilitation motrice des membres supérieurs [Société Médimex, Sainte-Foy-lès-Lyon, France].



Figure 4. Robot de rééducation employé dans la réhabilitation motrice des membres inférieurs [Société Médimex, Sainte-Foy-lès-Lyon, France].

LA PÉRIODE CRITIQUE

Chez le nouveau-né, il existe des périodes critiques pour les apprentissages (lecture, langage, praxies) au-delà desquelles ceux-ci sont beaucoup plus difficiles. Ces observations peuvent être transposées chez le patient ayant fait un AVC.

Dans un travail clinique faisant appel à un paradigme expérimental utilisant des stimulations magnétiques transcrâniennes qui permettent d'évaluer la plasticité cérébrale chez le sujet hémiplégique, nous avons montré que le cerveau possède de fortes capacités plastiques trois mois après l'AVC, mais que ces capacités diminuent fortement à un an. [22]

Une étude menée chez le rat a évalué l'efficacité sur le résultat fonctionnel et les modifications neuromorphologiques de cinq semaines de réadaptation enrichie initiée au 5^{ème}, 14^{ème} ou 30^{ème} jour après une ischémie focale. L'administration du traitement dès le 5^{ème} jour a été suivie des meilleurs résultats et les possibilités de récupération étaient très diminuées au-delà de 15 jours. Ces données suggèrent qu'en post-AVC, le cerveau possède une sensibilité accrue au traitement de réadaptation précoce, mais que celle-ci diminue avec le temps. Ce phénomène mettrait en jeu des mécanismes facilitateurs et inhibiteurs de la plasticité cérébrale, les mécanismes facilitateurs entrant en action bien plus précocement que les mécanismes inhibiteurs. [23]

Au-delà de cette période, ces résultats ne signifient pas que plus aucune plasticité n'est possible mais que l'on retombe sur les mécanismes de régulation de ce phénomène et donc sur ces limites chez l'adulte.

QUE FERONS-NOUS DEMAIN ?

Les stimulations cérébrales

On distingue la stimulation magnétique transcrânienne dite répétitive (rTMS ; *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) et la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS ; *transcranial Direct Current Stimulation*).

L'utilisation des stimulations électriques s'inscrit dans une approche récente des prises en charge chez le cérébrolésé. L'existence d'une inhibition interhémisphérique a été démontrée non seulement au repos [24] mais aussi au cours d'un mouvement [25]. Murase et al. [25] ont montré que la levée de l'inhibition interhémisphérique observée chez des sujets sains dans les 20 ms qui précèdent le mouvement était diminuée ou absente chez des sujets hémiplégiques. Ce type de résultats rejoint certaines observations d'imagerie fonctionnelle qui, dans les 15 jours suivant une lésion vasculaire sous-corticale mettaient en évidence une augmentation d'activation du cortex moteur du côté sain et une désactivation du cortex du côté lésé. [26]. Une hypothèse est proposée pour expliquer ces résultats. L'hyperactivation de l'hémisphère sain serait le résultat de la lésion de l'hémisphère controlatéral et de la

diminution d'inhibition interhémisphérique qui en résulte. En retour, l'hémisphère sain hyperactivé serait responsable d'une augmentation de l'inhibition de l'hémisphère lésé et d'une majoration du déficit moteur. Le concept de plasticité inadaptée est proposé pour décrire cette rupture de la balance interhémisphérique.

Si l'on accepte cette hypothèse, les interventions thérapeutiques chez l'hémiplégique, que ce soit par rééducation ou par stimulations cérébrales, doivent s'attacher à stimuler l'hémisphère lésé et/ou à inhiber l'hémisphère sain pour restaurer la balance interhémisphérique. Les stimulations cérébrales non invasives sont particulièrement adaptées à ce type de programme.

La rTMS consiste à émettre une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné de façon à modifier durablement l'activité de la région visée. Les post-effets sur l'amplitude des PEM et donc sur l'excitabilité du cortex dépendent de la fréquence, de la durée et du nombre de stimulations appliquées : les stimulations par rTMS à basse fréquence (1 Hz) ont un effet inhibiteur, alors que les stimulations à haute fréquence ont un effet facilitateur.

La tDCS consiste à appliquer un courant continu de faible intensité au travers de 2 électrodes polarisées : l'électrode positive ou anode et l'électrode négative ou cathode. L'évaluation par PEM permet d'observer une augmentation de l'excitabilité corticale sous l'anode et une diminution de cette excitabilité sous la cathode. [27]

Hummel a mené une étude croisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en vue de tester l'hypothèse selon laquelle la stimulation non-invasive du cortex moteur pourrait améliorer la fonction motrice dans la main parétique des patients avec AVC en phase chronique. La fonction motrice de la main a été mesurée à l'aide du test *Jebesen Taylor hand function Test* (JTT). Le JTT de la main parétique a été nettement amélioré avec la tDCS alors qu'il ne l'était pas dans le groupe placebo. Cet effet s'est prolongé au-delà de la période de stimulation. Il a été retrouvé chez tous les patients et était corrélé à une augmentation de l'excitabilité motrice corticale au sein de l'hémisphère atteint, exprimée sous forme de courbes de recrutement accrues et d'une réduction de l'inhibition intracorticale à court intervalle. [28]

De nombreux essais faisant appel à la rTMS ou à la tDCS ont été menés. Un certain nombre d'entre eux sont décevants et n'ont pas montré les bénéfices attendus. Il subsiste de nombreuses questions auxquelles il faudra apporter une réponse comme le type de neuromodulation corticale pouvant être employé (rTMS facilitatrice ou inhibitrice, stimulation magnétique transcrânienne, stimulation associative pairée, tDCS) et les modalités de son utilisation.

Interface cerveau-machine et rééducation

Les interfaces cerveau-machine dites non invasives utilisent l'électro-encéphalogramme (EEG) dans la suppléance des patients avec un grand handicap. Ces dispositifs enregistrent l'activité cérébrale produite par une tâche mentale et fournissent

aux sujets un retour quantitatif et qualitatif de leur activité cérébrale pouvant leur permettre d'apprendre à la contrôler en vue de piloter différentes aides techniques.

L'équipe de Birbaumer, un pionnier de l'interface cerveau-machine, a mené une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, pour évaluer le bénéfice d'un entraînement quotidien avec l'interface cerveau-machine par rapport à la physiothérapie seule chez les patients souffrant de parésie sévère.

Trente-deux patients chroniques avec une faiblesse sévère du bras et de la main ont été inclus. Ils devaient tenter d'activer par l'imagination un mouvement d'extension du coude ou des doigts. Deux groupes étaient constitués : le groupe intervention où l'augmentation des fréquences β et μ dans l'activité EEG déclenchaient le fonctionnement d'un robot permettant de réaliser le geste choisi et un groupe SHAM où les mouvements du robot étaient indépendants des modifications de l'activité EEG. Les résultats ont été encourageants avec une amélioration du score moteur de Fugl-Meyer du membre supérieur et de l'index de latéralisation en IRMf correspondant à une meilleure activation de l'hémisphère lésé. [29]

L'utilisation des interfaces cerveau-machine en rééducation motrice apparaît comme une voie prometteuse.

CONCLUSION

Les modalités de la réhabilitation en post-AVC évoluent profondément avec une remise en cause des techniques traditionnelles portées par les équipes de kinésithérapie. Aujourd'hui, le maître-mot est *use it or loose it* et de nouveaux outils sont d'ores et déjà ou vont être disponibles.

Bibliographie

- 1 Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, et al. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e87987.
- 2 Ottenbacher KJ, Jannell S. The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. Arch Neurol 1993;50:37-44.
- 3 Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. Stroke 2004;35:2529-39.
- 4 Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. Lancet 2011;377:1693-702.
- 5 Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, et al. The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? Stroke 2009;40:e89-97.
- 6 Logigian MK, Samuels MA, Falconer J, Zagar R. Clinical exercise trial for stroke patients. Arch Phys Med Rehabil 1983;64:364-7.
- 7 Engardt M, Knutsson E, Jonsson M, Sternhag M. Dynamic muscle strength training in stroke patients: effects on knee extension torque, electromyographic activity, and motor function. Arch Phys Med Rehabil 1995;76:419-25.
- 8 Sharp SA, Brouwer BJ. Isokinetic strength training of the hemiparetic knee: effects on function and spasticity. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:1231-6.

- 9 Brown DA, Kautz SA. Increased workload enhances force output during pedaling exercise in persons with poststroke hemiplegia. *Stroke* 1998;29:598-606.
- 10 Smith GV, Silver KH, Goldberg AP, Macko RF. "Task-oriented" exercise improves hamstring strength and spastic reflexes in chronic stroke patients. *Stroke* 1999;30:2112-18.
- 11 Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischaemic injury. *J Neurosci* 2001;21:5272-80.
- 12 Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:861-72.
- 13 Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996;16:785-807.
- 14 Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischaemic infarct. *Science* 1996;272:1791-4.
- 15 Milliken GW, Plautz EJ, Nudo RJ. Distal forelimb representations in primary motor cortex are redistributed after forelimb restriction: a longitudinal study in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 2013;109:1268-82.
- 16 Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, et al. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 1994;72:2517-24.
- 17 Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, et al. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:1302-6.
- 18 Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys* 2006;42:241-56.
- 19 Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31:1210-16.
- 20 Mehrholz J, Hädrich A, Platz T, et al. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006876.
- 21 Mehrholz J, Elsner B, Werner C, et al. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006185.
- 22 Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:366-72.
- 23 Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischaemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-54.
- 24 Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992;453:525-46.
- 25 Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-9.
- 26 Loubinoux I, Carel C, Pariente J, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003;20:2166-80.
- 27 Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-9.
- 28 Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490-9.
- 29 Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol* 2013;74:100-8.

Prévenir l'infarctus cérébral

Emmanuel Touzé (Caen)

QUAND ET COMMENT PRÉVENIR L'INFARCTUS CÉRÉBRAL ?

Soixante-quinze pour cent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des premiers événements. La prévention primaire est donc essentielle, mais la prévention secondaire est également nécessaire avec un risque de récurrence d'environ 3 % à 30 jours, 10 % à un an, 25 % à 5 ans et 40 % à 10 ans. [1]

La prévention doit être adaptée à la cause de l'infarctus cérébral. Les accidents ischémiques (infarctus et accident ischémique transitoire [AIT]) comptent pour 85 % des AVC. Leurs principales causes sont l'athérosclérose (20 %), la maladie des petites artères (25 %) et l'embolie d'origine cardiaque (20 %). Si la prise en charge de ces différents types d'AVC présente de nombreux points communs, elle va toutefois nécessiter la prise en compte de leurs spécificités.

Que l'on se situe en prévention primaire ou secondaire, quelle que soit l'origine de l'événement, la prévention repose sur trois piliers : 1) la prise en charge des facteurs de risque vasculaires, 2) les médicaments anti-agrégants plaquettaires et anticoagulants, 3) les techniques de revascularisation chirurgicales ou endovasculaires.

IMPORTANCE DES FACTEURS DE RISQUE

Les études épidémiologiques ont montré que dix facteurs de risque expliquent 90 % des infarctus cérébraux : l'hypertension, le tabagisme actif, l'obésité abdominale, l'inactivité physique, le diabète, la prise d'alcool, le stress psychologique, la dépression, des cardiopathies (fibrillation atriale [FA], flutter, infarctus du myocarde, maladie valvulaire rhumatismale, prothèse valvulaire) et le rapport apo B/A1. [2]

On distingue classiquement les facteurs de risque non modifiables et modifiables. Les premiers sont l'âge, l'origine ethnique, les facteurs génétiques, le sexe masculin, un petit poids à la naissance. Les seconds sont notamment l'hypertension artérielle (HTA), les cardiopathies, le diabète, les dyslipidémies, la sténose carotidienne, le tabagisme, l'obésité abdominale, l'inactivité physique.

La pression artérielle

L'hypertension artérielle, principal facteur de risque d'AVC

Les études épidémiologiques nous montrent que le facteur de risque majeur des AVC est l'HTA. Le risque augmente de façon continue avec le niveau de pression artérielle (PA). Une méta-analyse de 61 études en population générale incluant un total d'un million de sujets a montré que le risque de premier événement double pour chaque augmentation de 20 mmHg de la PA systolique (cf. figure 1). Une relation identique a été retrouvée pour la PA diastolique. Elle reste valide, quel que soit l'âge, sans qu'un seuil ait été véritablement identifié. [3]

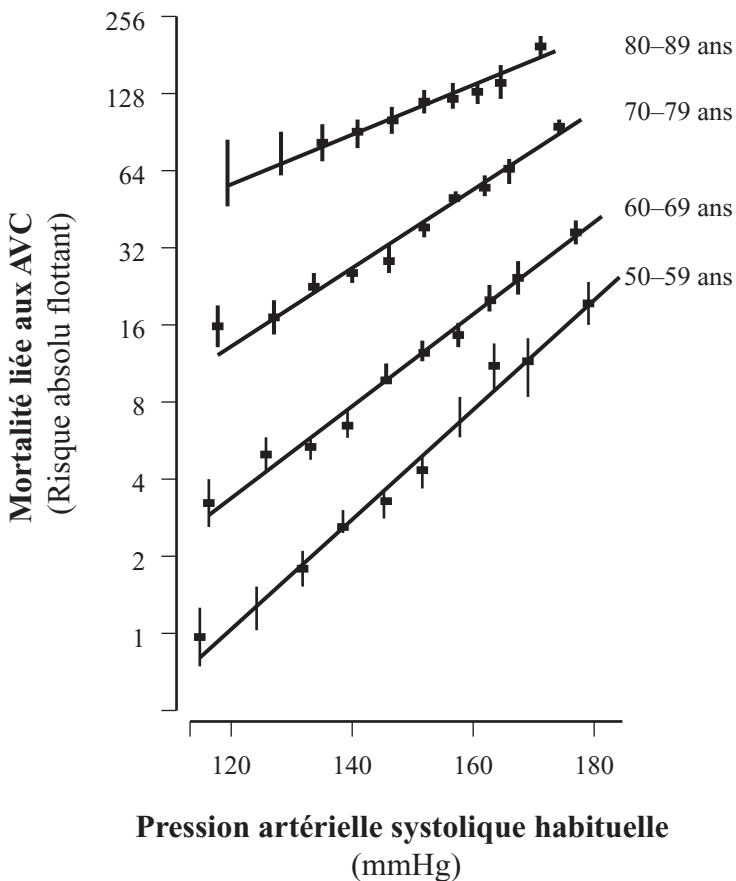


Figure 1. Relation entre la pression artérielle et le risque d'AVC. [3]

La même relation est retrouvée après un premier AVC et, dans cette situation encore, le niveau de risque de récurrence augmente avec le niveau de PA systolique ou diastolique. [4]

Les essais thérapeutiques ont, quant à eux, très largement démontré qu'en prévention primaire, faire baisser la PA permet une diminution continue du risque d'AVC : plus la baisse est importante, plus le risque diminue. [5]

Une réduction, même modeste, de la PA au niveau de la population au moyen de l'application systématique de mesures très simples (vigilance pondérale, diminution de la consommation de sel, activité physique, hygiène alimentaire [fruits, légumes, aliments riches en potassium], diminution de la consommation d'alcool) aurait un effet bénéfique très important. Une simple baisse de 5 mmHg de la PA systolique en population générale permettrait d'y réduire de 14 % le risque d'AVC.

En prévention secondaire, il est également largement démontré que faire baisser la PA après un AVC diminue le risque de récurrence. [6, 7]

Quel niveau de pression artérielle en prévention secondaire ?

Dans la maladie coronaire, il semble que l'association entre niveau de PA et niveau de risque ait la forme d'une courbe en J avec, pour les pressions artérielles les plus basses, une possible augmentation du risque d'événement. Cette relation ne semblait pas retrouvée avec les AVC et les anciennes recommandations préconisaient, en prévention secondaire, de faire baisser la PA même chez des sujets normotendus, c'est-à-dire dont la PA est inférieure à 140/90 mmHg. Une analyse secondaire d'un grand essai thérapeutique incluant 20 330 patients, PROFESS TRIAL, a toutefois montré qu'en prévention secondaire, il existe une augmentation du risque d'AVC chez les patients ayant une pression artérielle inférieure à 120 mmHg, sans que l'on puisse affirmer un lien de causalité. [8]

Les résultats d'autres études sont cependant en faveur d'une baisse de la pression artérielle chez les sujets ayant une PA normale en prévention secondaire. Ainsi, l'étude SPS3, qui incluait 3 020 patients avec infarctus lacunaires objectivés à l'IRM, a évalué deux niveaux de pression artérielle cible (130–139 mmHg et < 130 mmHg) en prévention secondaire. Ses résultats montrent une diminution (non significative) de l'incidence des récurrences d'AVC chez les patients du groupe de PA cible < 130 mmHg (HR : 0,81 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,64–1,03 ; p = 0,08). En revanche, le taux d'hémorragie intracérébrale a été considérablement réduit (HR : 0,37 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,15–0,95, p = 0,03). Faire baisser la PA en dessous de 130 mmHg pourrait ainsi être bénéfique dans certaines situations. [9]

Ces résultats sont corroborés par ceux de l'étude ACCORD qui a évalué deux PA cible, inférieure à 120 mmHg et inférieure à 140 mmHg, chez 4 733 diabétiques de type 2. La fréquence annuelle des AVC a été de 0,32 % et 0,53 % respectivement (HR, 0,59 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,39–0,89 ; p = 0,01). En revanche, les

taux annuels de décès toutes causes confondues étaient de 1,28 % et de 1,19 % respectivement (HR : 1,07 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,85–1,35 ; p = 0,55). [10]

En conséquence, les nouvelles recommandations de l'*American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) préconisent, en prévention secondaire, une baisse de la PA en dessous de 140 mmHg, mais considèrent qu'il est possible, dans certains types d'infarctus cérébraux comme l'accident lacunaire, d'abaisser les chiffres tensionnels en dessous de 130 mmHg. [11]

Les dyslipidémies

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le cholestérol est un facteur de risque d'infarctus cérébral. Les essais thérapeutiques évaluant les statines ont permis de montrer très clairement qu'en prévention primaire, plus le LDL-cholestérol est abaissé, plus le risque d'événement vasculaire en général, dont les infarctus cérébraux, est diminué. Une méta-analyse récente a ainsi montré que pour chaque diminution de 1 mmol/l de LDL-cholestérol, le risque d'infarctus cérébral est abaissé de 21 %, quel que soit l'âge et le niveau de risque initial de la personne. [12]

En prévention secondaire, l'étude SPARCL, qui incluait 4 731 patients ayant fait un AVC ou un AIT dans les six mois précédant leur entrée dans l'étude, a également démontré que la diminution du LDL-cholestérol était associée à une baisse de l'ordre de 16 % du risque de récurrence d'AVC à six ans (cf. figure 2). [13]

Le bénéfice de la diminution du LDL-cholestérol est donc bien démontré, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

En conséquence, les guidelines de l'AHA/ASA préconisent, en prévention primaire, de traiter par des statines tous les patients à haut risque. En prévention secondaire, les statines sont également recommandées chez les patients dont le LDL-cholestérol est à plus de 1 g/l, notamment si l'accident a une origine athéroscléreuse. [11]

De la même façon, la HAS préconise un traitement par statine en cas d'infarctus cérébral ou d'AIT non cardioembolique associé à un LDL-cholestérol supérieur ou égal à 1 g/l. La cible de LDL-cholestérol recommandée est inférieure à 1 g/l. Les patients diabétiques et les patients ayant un antécédent coronarien doivent bénéficier d'un traitement par statine quel que soit le taux de LDL-cholestérol.

Ce traitement est envisageable chez les patients ayant un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l et un infarctus cérébral ou un AIT associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique. [14]

Le diabète

Il est aujourd'hui clair que le contrôle de la glycémie chez le diabétique diminue le risque de complications microvasculaires, cependant le bénéfice sur les complications macrovasculaires reste à démontrer, notamment pour ce qui concerne les AVC.

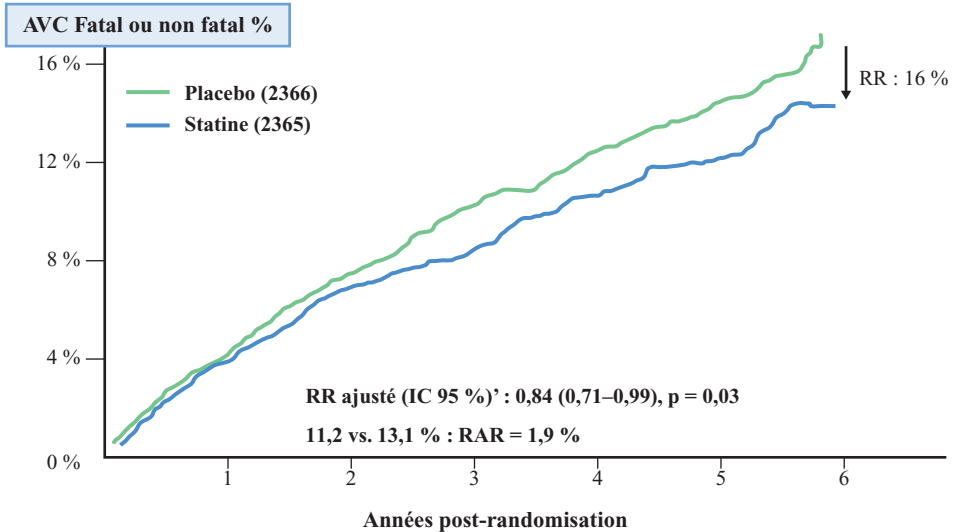


Figure 2. Bénéfice du traitement hypocholestérolémiant en prévention secondaire des AVC. [13]

Dans cette population, il a été jusqu'à récemment recommandé d'abaisser les chiffres tensionnels en dessous de 120/80 mmHg. À présent, les recommandations préconisent seulement une diminution en dessous de 140/90 mmHg. L'intérêt des statines chez ces patients doit être rappelé. [15]

L'inactivité physique et l'alimentation

Nous disposons d'un grand nombre de données issues d'études observationnelles montrant que l'activité physique intervient dans la prévention de l'AVC. Les guidelines américaines de 2008 recommandent que les adultes pratiquent une activité physique d'intensité modérée (par exemple, de la marche rapide) au moins 150 minutes par semaine ou une activité physique aérobie d'intensité élevée (par exemple, courir) 75 minutes par semaine ou une association équivalente d'activité physique aérobie d'intensités modérée et élevée.

Les recommandations 2013 de l'AHA/ASA sur les habitudes de vie en prévention du risque cardiovasculaire préconisent la pratique d'une activité physique aérobie pendant au moins 40 minutes au moins 3 à 4 jours par semaine dans le but de réduire la tension artérielle et d'améliorer le profil lipidique.

Pour les patients ayant subi un AVC ischémique ou un AIT et qui en sont capables, au moins trois à quatre séances par semaine d'exercice physique aérobie d'intensité

modérée à élevée permettent de réduire les facteurs de risque d'AVC. Les séances devraient durer 40 minutes en moyenne.

Pour les personnes souffrant d'un handicap après un AVC ischémique, la supervision par un professionnel de santé tel qu'un physiothérapeute ou un professionnel de la réadaptation cardiaque, au moins à l'initiation du programme d'exercice, peut être envisagée.

Pour ce qui concerne l'alimentation, nous disposons également de nombreuses données issues d'études épidémiologiques et, dans une moindre mesure, d'essais randomisés. Les recommandations 2014 de l'AHA/ASA pour la prévention primaire de l'AVC précisent ainsi que :

- La réduction de la consommation de sodium et l'augmentation de l'apport en potassium sont recommandées pour abaisser la PA (classe I, niveau A).
- Un régime de type DASH, qui met l'accent sur les fruits, les légumes et les produits laitiers peu gras et la réduction des graisses saturées, est recommandé pour abaisser la tension artérielle (classe I, niveau A).
- Une alimentation riche en fruits et légumes, et ainsi riche en potassium, est bénéfique et peut réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (classe I, niveau B).
- Un régime méditerranéen complété par des noix peut être envisagé pour la réduction du risque d'AVC (classe IIa, niveau B). [16]

LES MÉDICAMENTS ANTITHROMBOTIQUES

Le deuxième pan de la prévention des AVC est représenté par deux grandes familles de médicaments : les antiagrégants plaquettaires pour les accidents non cardioemboliques, et les anticoagulants pour les accidents cardioemboliques.

Les antiagrégants plaquettaires

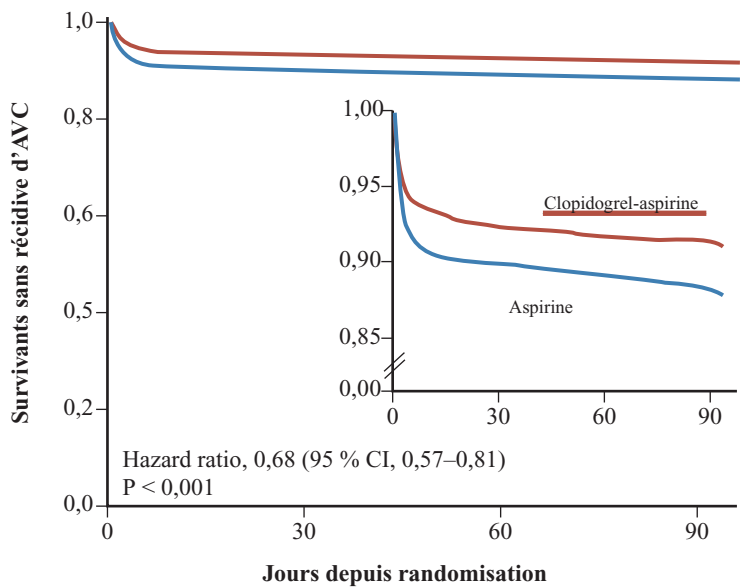
Le bénéfice des antiagrégants plaquettaires dans la prévention des infarctus cérébraux chez les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT est largement démontré. La question du choix de l'antiplaquettaire se pose toutefois. En prévention secondaire, nous disposons de trois options qui peuvent être considérées comme équivalentes : l'aspirine, le clopidogrel et l'association aspirine-dipyridamole. [17]

Des études d'association d'antiplaquettaires ont démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice à associer l'aspirine au clopidogrel en raison d'une augmentation du risque hémorragique. En revanche, l'intérêt de cette association en phase aiguë d'accident mineur ou transitoire pour la prévention des récurrences est débattu. Les résultats de plusieurs études sont favorables à cette stratégie, notamment une étude chinoise récemment publiée, menée chez 5 170 patients ayant fait un AIT ou un

infarctus cérébral mineur dans les 24 heures. Ils ont reçu une association clopidogrel + aspirine (clopidogrel à la dose initiale de 300 mg, puis 75 mg par jour pendant 90 jours, plus aspirine à la dose de 75 mg par jour pendant les 21 premiers jours) ou un placebo plus aspirine (75 mg par jour pendant 90 jours). À 90 jours, l'association s'est révélée supérieure à l'aspirine seule pour la prévention des AVC (HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,57–0,81 ; $p < 0,001$) (cf. figure 3). [18] Le traitement est préconisé par les recommandations 2014 de l'AHA/ASA pour la prévention des AVC chez les patients avec AVC et AIT. Il pourrait être proposé sur une courte période mais pas sur le long terme. [11]

Les anticoagulants

Les anticoagulants sont essentiellement prescrits dans le contexte de la fibrillation atriale (FA). Cette dernière multiplie par cinq le risque d'infarctus cérébral. C'est une maladie du sujet âgé, la FA touchant moins de 0,5 % des sujets avant 50 ans



Nb à risque				
Aspirine	2586	2307	2287	1906
<u>Clopidogrel-aspirine</u>	2584	2376	2361	1989

Figure 3. Intérêt d'une association aspirine + clopidogrel en phase aiguë d'un AIT ou d'un infarctus cérébral mineur. [18]

contre 5 à 15 % après 80 ans. [19] Après 70 ans, 30 % des patients ayant un AVC ischémique sont en FA contre 20 % tous âges confondus. [20] Les infarctus cérébraux liés à la FA sont associés à une mortalité à un mois de 32,5% contre 16,2 % sans FA. [21] Le handicap induit est plus sévère en cas d'infarctus cérébral avec FA *versus* sans FA. [20]

Nous disposons cependant d'un traitement très efficace avec les anticoagulants oraux. Les nombreuses études réalisées montrent que le traitement anticoagulant diminue de deux tiers (12 % *vs* 4 %) le risque d'événements emboliques cérébraux (RRR : 66 % ; IC 95 % : 43–80). [22]

Les nouveaux anticoagulants oraux ont été évalués dans de très larges études incluant plus de 10 000 patients. [23, 24] Ils s'avèrent non inférieurs aux AVK pour la prévention des AVC et certains auraient même une petite supériorité vis-à-vis des AVK en termes de prévention des infarctus cérébraux, mais ils présentent surtout le grand avantage d'être associés à un moindre risque d'hémorragie cérébrale. [25-29]

LA REVASCULARISATION

La revascularisation concerne principalement la sténose carotidienne extracrânienne. Celle-ci peut être asymptomatique en situation de prévention primaire, ou symptomatique dans un contexte de prévention secondaire.

La sténose carotidienne est dépistée chez des patients ayant une maladie vasculaire (maladie coronaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, maladie de l'aorte), étant diabétiques ou ayant fait un AVC ou un AIT dans un autre territoire. La sténose carotidienne est qualifiée de symptomatique, si l'infarctus cérébral ou l'AIT est récent et est survenu dans le territoire de cette sténose.

Les deux situations sont totalement différentes. Grâce aux traitements médicaux disponible (statines, meilleure prise en charge des facteurs de risque en général), le risque d'événement dans le territoire de la sténose est extrêmement faible, inférieur à 1 %, en cas de sténose carotidienne asymptomatique. [30] Celle-ci constitue avant tout un marqueur de risque d'événements vasculaires (événement coronarien, décès d'origine vasculaire supérieur à 2 % par an). Le traitement est essentiellement médical et le bénéfice de la chirurgie est extrêmement faible dans cette situation.

La sténose carotidienne symptomatique est en revanche associée à un risque très élevé de récurrence d'événement dans les jours ou semaines qui suivent ce premier événement. [31-33] Dans cette situation, le bénéfice de la chirurgie est important, notamment en cas de sténose supérieure à 70 %. L'angioplastie *stenting* est une stratégie alternative. Elle est associée à un sur-risque de complications (AVC, décès) à court terme mais son efficacité à moyen et long terme est probablement équivalente à celle de la chirurgie.

L'ASPIRINE EN PRÉVENTION PRIMAIRE

L'aspirine a montré un bénéfice dans la prévention des événements vasculaires, notamment coronariens. [34] Curieusement, l'aspirine est associée à un bénéfice en prévention des événements coronaires chez l'homme alors que ce n'est pas le cas chez la femme. À l'inverse, l'aspirine est associée à un bénéfice en prévention primaire chez la femme, mais pas chez l'homme. En conséquence, les recommandations de l'AHA/ASA pour la prévention primaire des AVC précise qu'il est possible de donner de l'aspirine chez les patients dont le risque vasculaire à 10 ans est supérieur à 10 % et qu'elle peut être proposée chez la femme en prévention d'un premier accident ischémique cérébral, en particulier chez les diabétiques. [11]

SPÉCIFICITÉS DES AVC CHEZ LA FEMME

Chez la femme, les AVC sont plus nombreux (en raison de leur plus grande longévité), la morbi-mortalité associée est accrue avec une institutionnalisation plus fréquente. L'HTA est plus souvent en cause chez les plus de 60 ans. [35] Les femmes présentent des facteurs de risque spécifiques (grossesse, facteurs hormonaux, contraception, traitements hormonaux, ménopause précoce, migraine avec aura) et des causes spécifiques comme l'éclampsie. Ces spécificités chez la femme sont à la base de la campagne mondiale menée en 2014 « Je suis une femme, l'AVC me concerne ».

Qu'il s'agisse de patients de sexe masculin ou féminin, la prévention ne présente pas de grosse différence. Le bénéfice de la chirurgie prophylactique est très clairement plus faible chez la femme que chez l'homme en cas de sténose carotidienne asymptomatique. La contraception œstroprogestative et le traitement hormonal substitutif sont contre-indiqués après un infarctus cérébral ou un AIT, mais les progestatifs purs sont possibles. L'aspirine peut être proposée en prévention primaire.

CONCLUSION

Les moyens de prévention d'un premier événement ou d'une récurrence sont globalement identiques, mais le bénéfice absolu va être différent en prévention primaire et en prévention secondaire.

Les progrès dans la prévention ont été majeurs au cours des 30 à 40 dernières années et ont permis une réelle réduction de l'incidence de la maladie, même si le nombre absolu de personnes touchées continue d'augmenter en raison du vieillissement de la population.

Les nombreux facteurs de risque d'AVC sont des variables continues et cela a des implications pour la pratique. Ainsi, il peut être utile de faire baisser les chiffres tensionnels en dessous de la PA cible de façon à réduire encore le risque.

Si les avancées les plus récentes sont modestes, l'application rigoureuse des recommandations actuelles permettrait de réduire le risque d'événement.

Bibliographie

- 1 Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42:1489-94.
- 2 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
- 3 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 4 Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313:147.
- 5 Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
- 6 Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009;32:1032-40.
- 7 Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
- 8 Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137-44.
- 9 SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-15.
- 10 ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- 11 Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
- 12 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- 13 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- 14 HAS. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation. Juillet 2014, mise à jour février 2015.
- 15 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
- 16 Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832.
- 17 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 18 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.

- 19 Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
- 20 Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.
- 21 Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-19.
- 22 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 23 Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:155-65.
- 24 Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273-84.
- 25 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 26 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
- 27 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
- 28 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 29 RCP Rivaroxaban, 2013.
- 30 Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:116-24.
- 31 Blaser T, Hofmann K, Buerger T, et al. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-62.
- 32 Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;65:371-5.
- 33 Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, et al. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology* 2011;77:738-43.
- 34 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 35 Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-88.

Comment organiser le parcours de santé des patients victimes d'AVC ?

France Woimant (Paris)

Organiser le parcours de santé des personnes victimes d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) est un véritable challenge. Il s'agit de planifier la prise en charge d'une pathologie à la fois urgente et chronique, et de plus, extrêmement fréquente et touchant tous les âges. En effet, si l'AVC est plus fréquent après 75 ans, il n'épargne pas l'enfant. Le parcours de santé doit pouvoir s'organiser dans la proximité, au mieux sur le territoire de santé du patient et/ou de son entourage, et ce depuis les actions ciblées de prévention, la phase hospitalière, jusqu'au retour au domicile.

UNE PATHOLOGIE FRÉQUENTE, GRAVE ET COÛTEUSE

En France, presque 110 000 personnes sont hospitalisées chaque année pour un AVC [1]. Le nombre de personnes ayant des antécédents d'AVC a été estimé en France à 780 000, à partir des enquêtes déclaratives handicap – santé - ménages et handicap – santé - institution 2008–2009 [2]. Ces enquêtes montrent que deux-tiers des personnes victimes d'AVC gardent des séquelles qui, une fois sur deux, ne leur permettent plus d'effectuer une ou plusieurs activités de la vie quotidienne (telles que manger, marcher, se laver, s'habiller) [2]. Le score de Rankin modifié a été comparé chez les enquêtés selon qu'ils avaient ou non des antécédents d'AVC. Il était supérieur à 2 (correspondant à un handicap qui restreint significativement le mode de vie et/ou empêche une existence totalement indépendante) chez 34,4 % des personnes ayant un antécédent d'AVC (28 % des personnes vivant au domicile et 87,8 % de ceux en institution), *versus* 3,9 % des personnes sans antécédents d'AVC (3,1 % de ceux vivant à domicile et 71,6 % de ceux vivant en institution) [3]. Ces enquêtes montrent également que les personnes lourdement dépendantes avec un Rankin à 5 (correspondant à un Handicap sévère entraînant une dépendance totale et nécessitant une supervision permanente) ont dans presque un quart des cas un antécédent d'AVC. Ces quelques chiffres montrent la sévérité de l'AVC qui reste la première cause de handicap acquis de l'adulte.

Ces séquelles participent largement au poids financier de l'AVC pour l'assurance maladie et la société. Les dépenses sanitaires et médicosociales annuelles liées à

l'AVC sont considérables, estimées en 2007 à 8,3 milliards d'euros : 5,9 milliards pour le secteur de soins (3 % des dépenses totales) et 2,4 milliards d'euros pour le secteur médico-social. En 2004, la dépense moyenne annuelle par patient en affection de longue durée (ALD) « accident vasculaire cérébral invalidant » était estimée à 9 642 euros (soit 14 % de plus qu'un patient sous ALD pour maladie d'Alzheimer) [4]. En 2007, le coût moyen des cas incidents d'AVC était estimé à 16 686 euros par patient durant la première année et le coût annuel des cas prévalents à 8 099 euros par patient, ce coût variant avec l'importance des séquelles et du handicap [5].

UN PARCOURS DE SANTÉ DES PATIENTS QUI DÉBUTE PAR LA PRÉVENTION

La prévention reste la meilleure stratégie pour réduire l'incidence et les conséquences des AVC. Le dépistage et le traitement des facteurs de risque sont les principaux éléments de cette prévention de l'AVC et de l'ensemble des maladies vasculaires (maladie coronarienne, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, insuffisance rénale...). Les actions de prévention concernent tous les âges, depuis les enfants (actions dans les écoles) jusqu'aux personnes âgées et doivent être multiculturelles pour s'adapter à tous. Les actions ciblées de prévention de l'AVC peuvent être aidées par des actions d'éducation thérapeutique menées en ambulatoire (par exemple sur l'hypertension artérielle, principal facteur de risque de l'AVC) ; ces actions sont d'autant plus aisées à mettre en place, que proposées à proximité du domicile du patient.

LE PARCOURS HOSPITALIER DES AVC

A la phase aiguë, où chaque minute compte, l'organisation de la prise en charge doit également se faire dans la proximité, au mieux au sein des unités neuro-vasculaires (UNV). Cent-quarante UNV sont programmées dans le cadre du plan AVC 2010–2014 ; elles ne seront, malheureusement pas toujours localisées à moins de 30 minutes du lieu de survenue de l'AVC. Aussi, la prise en charge initiale des AVC peut également être réalisée dans des établissements disposant de services d'urgences, situés à proximité du lieu de survenue de l'AVC. Ces établissements doivent disposer de personnel formé à l'AVC au sein des services d'urgences et de radiologie, d'un plateau de neuro-imagerie disponible en urgence 24h/24 et 7j/7 et d'outils de télémédecine adaptés [6]. Dans ces établissements disposant de services d'urgences mais n'ayant pas d'UNV, le traitement initial est décidé par urgentiste et neurologue après une visio-consultation et un transfert de la neuro-imagerie. Une fois le traitement initié, le patient est transféré en UNV.

Après la phase aiguë, 30 % des patients sont transférés en soins de suite et de réadaptation [7] ; cette période qui dure le plus souvent plusieurs semaines est particulièrement difficile psychologiquement et ne doit donc pas éloigner le patient de son entourage [8]. De plus, le retour au domicile sera plus facile à organiser par un établissement de proximité qui aura une meilleure connaissance des ressources médico-sociales et sociales locales. Le retour au domicile, appuyé sur une hospitalisation de jour, ne peut s'organiser que si l'établissement est à proximité du domicile du patient.

LE RETOUR AU DOMICILE

La prise en charge de l'AVC ne s'arrête pas à la sortie de l'hôpital, mais doit prendre en compte le retour et le maintien du patient au domicile ce qui amène à considérer la coordination ville – hôpital. Le retour au domicile est un moment difficile pour le patient et son entourage, qui réalisent le bouleversement qu'a entraîné l'AVC dans la vie quotidienne, dans la vie familiale et professionnelle.

De nombreux éléments vont conditionner le maintien au domicile des patients. Parmi eux :

- le degré de handicap physique et cognitif,
- la survenue de complications,
- la participation de l'entourage,
- la formation des aidants,
- le soutien psychologique du patient et des différents intervenants.

Il est indispensable au décours de l'AVC d'organiser un suivi coordonné entre les acteurs de recours et les professionnels de proximité afin de prévenir les récurrences, les complications et la perte d'autonomie. Une coopération est donc nécessaire entre les professionnels de soins et d'accompagnement [9] :

- professionnels de santé libéraux (médecin généraliste, neurologue, infirmier, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, assistante sociale ...),
- professionnels de santé des centres experts,
- professionnels :
 - des structures et services pour personnes handicapées : services d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH), services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS), maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)... ;
 - des structures et services pour les personnes âgées dont les maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA), les centres

- locaux d'information et de coordination (CLIC), les équipes médico-sociales de l'allocation personnalisée d'autonomie (APA) ;
- des organismes compétents dans la réorganisation du domicile,
- auxiliaires de vie, aides ménagères,
- aidants...

DE NOUVELLES ORGANISATIONS SE METTENT EN PLACE POUR FACILITER LE MAINTIEN AU DOMICILE :

Les équipes d'évaluation pour améliorer l'interface ville – hôpital

- Les évaluations pluriprofessionnelles post AVC hospitalières permettent de réaliser à distance de l'accident une évaluation pluriprofessionnelle par une équipe spécialisée dans la pathologie neuro-vasculaire et ce, en lien avec les professionnels libéraux. Les objectifs de cette évaluation sont :
 - faire le point sur la maladie vasculaire, les facteurs de risque vasculaire et assurer la meilleure prévention secondaire ;
 - réaliser un bilan physique afin de définir un programme de suivi personnalisé ;
 - dépister les troubles de l'humeur (la dépression est très fréquente au décours de l'AVC) ;
 - déterminer les capacités de réinsertion sociale et professionnelle ;
 - apprécier la qualité de vie du patient, celle de l'entourage et voir si les aidants ont besoin d'un soutien ;
 - proposer, si nécessaire, un programme d'éducation thérapeutique ;
 - informer sur les associations de patients.

Ces évaluations s'adressent donc à tous les patients, y compris ceux n'ayant pas ou peu de séquelles afin de repérer des déficiences passées jusqu'alors inaperçues, mais pouvant être sources de handicaps et d'une désadaptation professionnelle et/ou sociale.

- Les équipes mobiles de soins de suite et réadaptation AVC, mises en place à titre expérimental dans quelques régions dont l'Île-de-France, interviennent principalement pour des prises en charge ponctuelles, dans des situations où les difficultés rencontrées peuvent compromettre le maintien au domicile. Elles sont composées de médecin, ergothérapeute, assistante sociale intervenant au domicile ou en institution. Leurs missions sont d'améliorer le maintien au domicile (évaluation des patients et des aidants), de préparer si nécessaire les hospitalisations et de prévoir ensuite le retour à domicile voire d'éviter des hospitalisations inutiles. Les évaluations sont réalisées en lien avec les professionnels libéraux et les structures médico-sociales

Les équipes de soins coordonnées au domicile par une équipe hospitalière

Une méta-analyse basée sur des données individuelles de 11 essais montre que les services permettant une prise en charge précoce et coordonnée au domicile réduisent chez certains patients AVC le risque de dépendance à long terme et d'institutionnalisation [10]. L'effet bénéfique sur la réalisation des activités quotidiennes peut se maintenir jusqu'à 5 ans après l'AVC [11]. L'objectif principal de ces soins coordonnés de réadaptation au domicile est l'acquisition ou l'amélioration de l'autonomie dans le milieu de vie habituel, en poursuivant la rééducation et en assurant le transfert des acquis en situation de vie quotidienne. La coordination hospitalière permet la poursuite d'une rééducation pluridisciplinaire dans le but d'un gain fonctionnel et d'une optimisation des acquis dans leur cadre de vie ; elle met à disposition des patients des professionnels de rééducation n'exerçant pas en ville tels les ergothérapeutes, les psychologues cliniciens ou neuropsychologues ainsi que les assistantes sociales ayant la pratique du handicap. Elle permet de plus de former les aidants, l'entourage et le patient dans son lieu de vie. Des expériences sont menées en France dans ce domaine : unité mobile d'évaluation et de suivi des handicaps à Mulhouse, hospitalisation à domicile de réadaptation et de réinsertion en Île-de-France. Il faut toutefois garder à l'esprit le risque potentiel d'une charge psychologique excessive pour la famille et les soignants informels ou aidants.

LA PRÉVENTION DES RÉCIDIVES

Adaptée au type et à l'étiologie de l'accident, la prévention des récurrences est primordiale. Pourtant, une étude réalisée en France, à partir des bases SNIIR-AM sur 69 262 patients hospitalisés pour AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) durant le premier semestre 2008, montre que seulement 75 % des patients victimes d'infarctus cérébral et 70 % de ceux ayant présenté un AIT achètent un traitement antithrombotique [12].

LES PARCOURS DE SOINS DOIVENT S'ADAPTER À L'ÂGE DES PATIENTS ET À LA SÉVÉRITÉ DU DÉFICIT

L'organisation des parcours de soins des patients victimes d'AVC doit également tenir compte

- De l'âge du patient. Pour un enfant, le parcours de soins ne sera pas le même si l'AVC survient avant la naissance, au cours de premiers jours de vie, chez un enfant ou chez un adolescent. Le suivi de ces enfants lorsqu'ils deviennent adultes est également à organiser. Pour les personnes âgées, on estime qu'en

2020, presque 30 % des personnes hospitalisées pour AVC auront plus de 85 ans, les parcours s'organisent en lien avec les filières gériatriques

- De la sévérité des AVC : l'organisation de la prise en charge des accidents ischémiques transitoires est bien différente de celle des AVC sévères [13]. Pour les AVC sévères admis initialement en réanimation, peuvent se discuter des décisions :
 - de limitations de soins,
 - de prélèvements d'organes (l'AVC est la cause principale de décès en mort encéphalique),
 - d'admissions en services de soins palliatifs,
 - d'admissions en services de rééducation post réanimation,
 - d'admissions en unités de soins de longue durée,
 - d'hébergements permanents ou temporaires en structures médicosociales : maison d'accueil spécialisé (MAS), foyer d'accueil médicalisé (FAM), en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

COMMENT COORDONNER ET ANIMER CE PARCOURS DE SANTÉ DES AVC

Les infirmières «coordinatrices» dans le parcours des AVC sont encore trop peu nombreuses. Pourtant, leur rôle est primordial lors du retour au domicile des patients victimes d'AVC. Leurs principales missions sont d'améliorer l'observance au traitement (médicamenteux et de rééducation), d'apprendre aux patients et à leur entourage les symptômes évocateurs de complications, qui lorsqu'elles surviennent, majorent encore le handicap. Ces infirmières appellent les patients après leur retour au domicile et/ ou participent à la consultation de suivi du neurologue. Elles sont un lien entre les professionnels de ville et de l'hôpital [14].

En cohérence avec le plan AVC 2010–2014, les animateurs de filières AVC contribuent à construire un parcours de santé de qualité pour les victimes d'AVC. Leurs principales missions sont de :

- développer et coordonner la filière AVC autour des UNV, afin d'assurer la continuité des soins, en améliorant les circuits hospitaliers et en organisant les liens avec la ville, le secteur médico-social et les associations de patients ;
- accroître la formation de l'ensemble des professionnels intervenant dans la filière ;
- mener sur chaque territoire des actions d'information pour le grand public.

En conclusion, la prise en charge du patient atteint d'accident vasculaire cérébral ne se limite pas à l'hospitalisation en phase aigüe en unité neuro vasculaire puis,

si nécessaire, en services de soins de suites et de réadaptation. C'est l'ensemble du parcours de santé du patient victime d'un AVC qu'il faut organiser et planifier avec le malade, son entourage et de nombreux professionnels. Ce parcours doit pouvoir s'organiser dans la proximité, au mieux sur le territoire de santé. Structurer l'organisation territoriale de la prise en charge des AVC permet d'éviter des «ruptures» dans le parcours de santé des personnes victimes d'AVC, ruptures qui se soldent trop souvent par une hospitalisation en urgence dans un établissement peu adapté pour prendre en charge le problème. De nouvelles organisations se mettent en place dont l'enjeu est d'augmenter le nombre de patients pris en charge dans les filières AVC, en lien avec les professionnels libéraux, l'objectif étant de réduire le handicap post-AVC, et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Sans oublier la prévention, qui reste la meilleure stratégie pour réduire le handicap lié aux AVC.

Références

- 1 de Peretti C, Nicolau J, Tuppin P, et al. Evolutions de la prise en charge hospitalière des accidents vasculaires cérébraux en court séjour et en soins de suite et de réadaptation entre 2007 et 2009 en France. *Presse Med* 2012;41:491-503.
- 2 de Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, et al. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne: apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;1:1-6.
- 3 Schnitzler A, Woimant F, Tuppin P, de Peretti C. Prevalence of self-reported stroke and disability in the French adult population: a transversal study. *PLoS One* 2014;9(12):e115375.
- 4 Fery-Lemonnier E. Rapport ministériel sur la prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Juin 2009.
- 5 Chevreul K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, et al. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol* 2013;20: 1094-100.
- 6 Circulaire N°DGOS/R4/R3/PF3/2012/106 du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'accident vasculaire cérébral (CVA).
- 7 de Peretti C, Nicolau J, Holstein J, et al. Hospitalisations en soins de suite et de réadaptation en France après un accident vasculaire cérébral survenu en 2007. *BEH* 2010; 49-50:501-6.
- 8 Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *European Stroke Initiative. Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 2):1-14.
- 9 Gache K, Leleu H, Nitenberg G, et al. Main barriers to effective implementation of stroke care pathways in France: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2014;14:95.
- 10 Langhorne P, Taylor G, Murray G, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-6.
- 11 Thorsén AM, Holmqvist LW, de Pedro-Cuesta J, von Koch L. A randomized controlled trial of early supported discharge and continued rehabilitation at home after stroke: five-year follow-up of patient outcome. *Stroke* 2005;36:297-303.
- 12 Moysan TV, de Peretti S, Woimant F. Caractéristiques et traitements des assurés du régime général hospitalisés pour accident vasculaire cérébral au cours du premier semestre 2008. *Rev Neurol* 2008;169:126-35.

- 13 Woimant F, Biteye Y, Chainé P, Crozier S. Severe stroke: which medicine for which results? *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:102-9.
- 14 Cortes E, Woimant F. L'éducation du patient post-accident vasculaire cérébral. *STV* 2007;19:492-4.