

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

AVC ischémique : prise en charge à la phase aiguë

RÉSUMÉ : Les accidents vasculaires cérébraux sont une pathologie fréquente et grave dont la prise en charge à la phase aiguë est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement s'articule autour de deux éléments fondamentaux, ayant fait la preuve de leur efficacité en termes de diminution de la mortalité et du handicap post-AVC : la prise en charge en unité neurovasculaire (UNV), au sein d'une équipe multidisciplinaire spécialisée et le traitement par fibrinolyse intraveineuse par rt-PA, administré dans les moins de 4 h 30 après le début des symptômes.

Pour augmenter le nombre de patients correctement traités, il faut améliorer la connaissance du grand public, mais aussi du monde médical, aux signes d'alerte et à la conduite à tenir. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques – pour optimiser la recanalisation artérielle la plus rapide possible – fait actuellement l'objet de nombreux essais.



→ A. LÉGER

Service des Urgences
cérébrovasculaires,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) posent un problème majeur de santé publique car ce sont une pathologie fréquente avec un risque de mortalité et de handicap très élevé. Les AVC touchent plutôt les sujets âgés, avec un âge médian de 77 ans. Toutefois, 1/4 d'entre eux survient avant 65 ans. Leur incidence en France est de 120 000 à 145 000 AVC par an [1], et elle devrait continuer à augmenter dans les années à venir, compte tenu du vieillissement de la population. Les AVC constituent la première cause de décès chez la femme et la troisième chez l'homme ; ils sont la première cause de handicap acquis de l'adulte, (75 % des survivants l'étant avec séquelles), et ils représentent aussi la seconde cause de démence. Environ 80 % des AVC sont des infarctus cérébraux (IC) consécutifs à l'obstruction d'une artère cérébrale.

Sur le plan thérapeutique, l'IC a cessé d'être une fatalité brutale, imprévisible et incurable. Il doit maintenant être considéré comme l'une des plus grandes

urgences médicales, depuis l'apparition du premier traitement efficace de reperfusion artérielle cérébrale : la thrombolyse par rt-PA intraveineux.

Problématique

La prise en charge des infarctus cérébraux ressemble de plus en plus à celle des infarctus du myocarde. Elle est une urgence thérapeutique avec la nécessité d'administrer, le plus rapidement possible, un traitement pour recanaliser les artères cérébrales afin de sauver le parenchyme cérébral et d'hospitaliser immédiatement le patient dans une unité de soins spécialisées (unité neurovasculaire [UNV]). Pourtant, de nombreuses spécificités de la pathologie neurovasculaire restent un frein à une prise en charge optimale, si bien qu'actuellement moins de 5 % des patients victimes d'IC bénéficient de la fibrinolyse et seuls 45 % des patients victimes d'IC sont hospitalisés en UNV.

1. Un diagnostic méconnu du grand public

Les signes faisant suspecter un IC sont trop souvent méconnus du grand public et des professionnels de santé. L'un des objectifs du plan ministériel *AVC 2010-2014* est d'alerter la population générale et d'améliorer sa connaissance sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'AVC grâce, entre autres, à des campagnes publicitaires répétées (cf. image FAST2) avec les mots clef: *FAST* (acronyme de: *face – arm – speech – time*) (fig. 1) et "recours immédiat au numéro d'appel d'urgence" (le 15 [SAMU] ou le 18 [pompiers] en France, le 112 en Europe). Devant toute survenue brutale de malaise ou de chute avec au moins l'un des signes suivant: déformation de la bouche ou du visage (*face*), chute d'un bras (*arm*), difficulté pour parler (*speech*), le patient ou toute personne témoin doit, après avoir noté l'heure de survenue de ces symptômes (*time*), appeler immédiatement le numéro d'urgence 15 ou 18.

2. La nécessité absolue d'une imagerie cérébrale avant tout traitement spécifique

Il n'existe pas actuellement d'examen, comme l'électrocardiogramme, qui per-

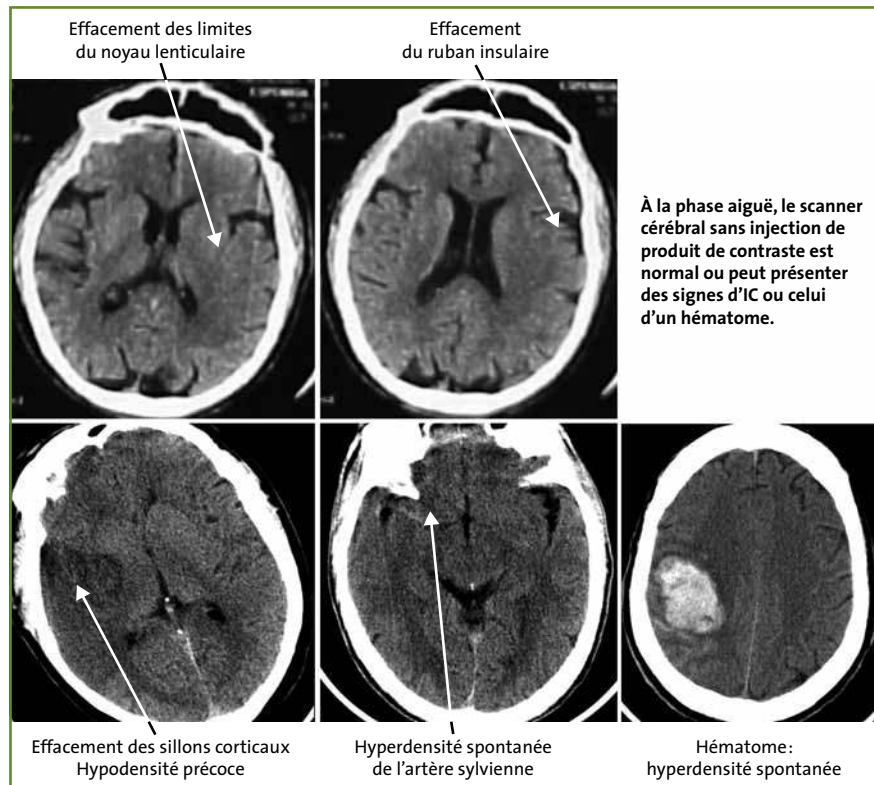


FIG. 2: Diagnostic radiologique d'AVC au scanner: à la phase aiguë, le scanner cérébral sans injection de produit de contraste est normal, ou peut présenter des signes précoces d'IC ou des signes d'hématome.

mettre de faire de façon non invasive, quasi immédiate et au domicile du patient, le diagnostic d'IC. Seule l'imagerie cérébrale permet d'éliminer une

hémorragie cérébrale, étape fondamentale et obligatoire avant de procéder à tout traitement de phase aiguë par thrombolyse ou par traitement antithrombotique. Cette imagerie cérébrale doit être réalisée le plus rapidement possible, soit par scanner cérébral, soit par IRM. Le scanner cérébral a l'avantage de la disponibilité et de la rapidité d'examen. Il permet d'éliminer une hémorragie cérébrale (fig. 2) et seulement parfois d'identifier des signes précoces d'ischémie cérébrale (réf. 146-148 AHA).



FIG. 1: Campagne de sensibilisation du grand public aux signes d'alerte de l'AVC résumé par l'acronyme FAST (*face – arm – speech – time*).

L'IRM cérébrale avec des séquences spécifiques (diffusion (DWI), FLAIR, écho de gradient T2* et ARM du polygone de Willis en 3D TOF) permet de faire le diagnostic positif d'IC, (même de petite taille ou situé dans la fosse postérieure), d'éliminer une hémorragie cérébrale, d'identifier d'autres lésions vasculaires d'âge différent

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

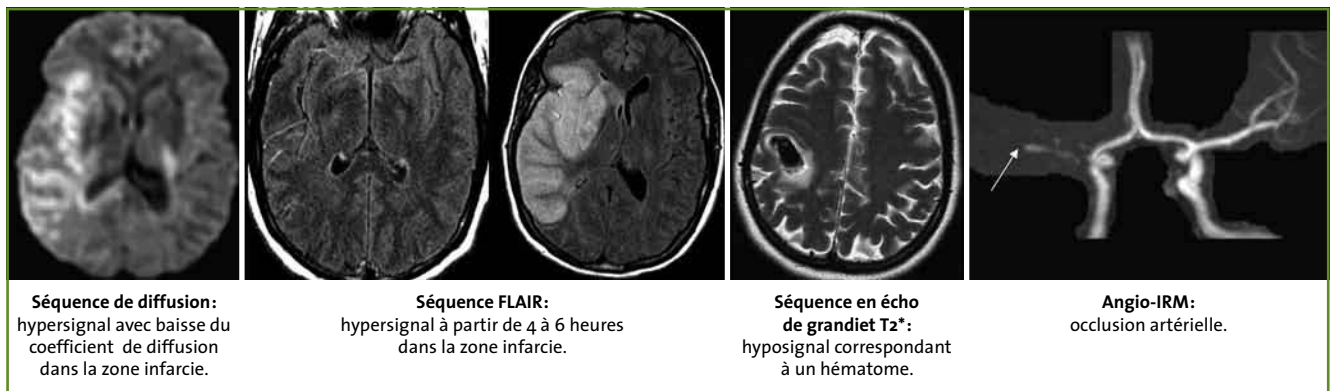


FIG. 3 : IRM cérébrale à la phase aiguë d'un AVC.

et apporte des renseignements sur le mécanisme de l'IC (fig. 3).

3. Une fenêtre thérapeutique de fibrinolyse très étroite: moins de 4 h 30

Comme nous le verrons plus loin, la fenêtre thérapeutique du seul traitement spécifique dont l'efficacité ait été démontrée par des essais randomisés multicentriques – la fibrinolyse par rt-PA intraveineux – est très étroite (maximum 4 h 30 après le début des symptômes [guideline]). Aussi, à chaque instant de la prise en charge d'un IC, les différents intervenants doivent être guidés par le leitmotiv "*time is brain*" et tenter de raccourcir au maximum tous les délais entre le début des symptômes et l'administration du traitement.

4. Un risque hémorragique cérébral important

L'un des autres obstacles majeurs face aux stratégies thérapeutiques de recanalisation à la phase aiguë des IC est le risque hémorragique lié à la fragilité et à la destruction de la barrière hémato-encéphalique.

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, l'objectif du traitement de phase aiguë est de

sauver la "pénombre ischemique" par la recanalisation artérielle afin d'éviter la croissance de l'infarctus au cours des premières heures (fig. 4). Cette recanalisation est ainsi associée à une meilleure récupération clinique à 3 mois et à une diminution de la mortalité [2].

Mais au-delà de la recanalisation artérielle, le temps pour obtenir celle-ci semble être un élément décisif pour le pronostic. Sa précocité – dans les 300 minutes suivant l'installation des symptômes – est corrélée avec une évolution favorable [3].

Prise en charge en urgence

La prise en charge de l'IC à la phase aiguë s'organise autour d'une filière de soins multidisciplinaires centrée autour de l'UNV qui accueille en particulier les patients candidats à la thrombolyse. Cette filière comprend en amont le système préhospitalier d'urgence (SAMU et pompiers en France), transversalement la neuroradiologie (afin d'avoir un accès prioritaire au plateau technique) et en aval les services de soins de suite et réadaptation. Cette organisation se justifie par l'efficacité :

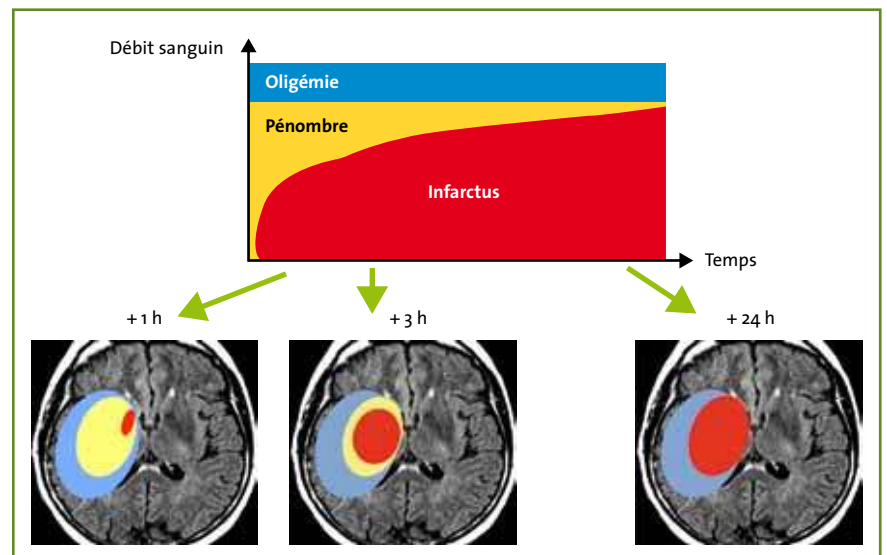


FIG. 4 : Transformation de la zone de pénombre en zone infarctée au cours du temps (d'après le Pr Y. Samson).

POINTS FORTS

- ➔ L'AVC est une urgence médicale au même titre que l'infarctus du myocarde.
- ➔ La reconnaissance des signes d'alerte se base sur le test FAST et doit faire appeler immédiatement le 15 (SAMU) qui déclenchera, si nécessaire, la procédure "d'alerte thrombolyse".
- ➔ Le traitement repose sur la prise en charge la plus rapide possible en milieu spécialisé (l'unité neurovasculaire [UNV]) et, si possible, à la recanalisation artérielle cérébrale le plus rapidement possible.
- ➔ La fibrinolyse par rt-PA IV doit être débutée avant le délai de 4 h 30 après le début des symptômes. Elle permet d'augmenter de 12 % le taux de patient autonomes à 3 mois, de baisser d'environ 5 % la mortalité, au prix d'un risque hémorragique de près de 7 %.
- ➔ La prise en charge en milieu spécialisé (UNV) avec son accès privilégié au plateau technique, le *monitoring* spécifique du patient et les mesures générales mises en place pour éviter les complications précoces. L'effet *stroke center* permet de réduire de 19 % la mortalité et de 29 % le taux de décès ou de dépendance à 3 mois.

- de l'hospitalisation en UNV que l'on appelle "effet *stroke center*";
- de la thrombolyse intraveineuse.

Ainsi, dans un monde idéal où toute la population française (66 millions d'habitants) aurait accès à une UNV, ce maillage permettrait d'éviter 7 920 décès ou dépendances par an, et la thrombolyse dans les 3 heures par le rt-PA permettrait d'en éviter 2 244 supplémentaires.

1. La phase préhospitalière

Dès qu'un déficit neurologique brutal est évoqué, le patient ou un témoin doit appeler le 15 (SAMU). Le médecin régulateur évalue la probabilité diagnostique d'AVC puis organise le transport le plus rapide, afin que le patient bénéficie d'une expertise neuroradiologique et neurovasculaire d'urgence. Il est maintenant démontré que même sans thrombolyse, plus la prise en charge en milieu spécialisé de l'IC est précoce, meilleur est le pronostic fonctionnel [4]. Au cours de ce transport, il ne faut pas entreprendre de traitement antihy-

pertenseur (sauf décompensation cardiaque) ni traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant.

En cas d'alerte thrombolyse, le transport se fera vers l'UNV la plus proche (après l'avoir contactée) ou, à défaut, une structure hospitalière proche capable de réaliser une thrombolyse par télémedecine (procédure autorisée par la circulaire ministérielle du 6 mars 2012).

2. La phase hospitalière : l'unité neurovasculaire (ou *stroke unit* pour les Anglo-Saxons)

Le concept d'UNV, apparu dans les années 1980, a pour objectif de diminuer la mortalité et le handicap post-AVC. Une UNV est constituée d'une équipe multidisciplinaire, spécialisée et formée à l'AVC. Elle comprend :

- des lits de soins intensifs, pouvant accueillir 24 h/24 et 7 j/7 les patients, où est assurée une surveillance intensive neurologique et hémodynamique par *monitoring* continu. C'est là que sont

hospitalisés les patients bénéficiant des traitements de thrombolyse ;

- des lits d'hospitalisation traditionnelle, où est réalisée la prise en charge standardisée et spécialisée des AVC ne nécessitant pas, ou plus, de *monitoring* continu. Le bilan diagnostique et étiologique y est réalisé ou complété, grâce à un accès privilégié au plateau technique.

L'efficacité des UNV pour améliorer le pronostic des AVC – appelé effet *stroke center* – a été démontrée dans de nombreuses études randomisées et une méta-analyse Cochrane actualisée en 2009. Ainsi, les UNV réduisent le risque de décès de 18 % et celui de garder un handicap invalidant de 21 % par rapport à une prise en charge non spécialisée. Ces bénéfices sont retrouvés quel que soit l'âge du patient [5].

En cas d'appel du SAMU pour un patient susceptible d'être thrombolysé, une procédure "d'alerte thrombolyse" est déclenchée par l'équipe de l'UNV afin de réduire au maximum les délais entre l'arrivée du patient à l'hôpital et l'administration de la thrombolyse. À l'arrivée du patient, une évaluation neurologique est réalisée à l'aide du score neurologique NIHSS [6] : on prélève un bilan sanguin d'urgence, on réalise le protocole d'imagerie cérébrale, on recherche l'absence de contre-indication et, au terme de ce bilan clinique, radiologique et biologique – si le NIHSS est supérieur à 4, en l'absence d'hémorragie cérébrale, si le début des symptômes date de moins de 4 h 30, si la PA est inférieure à 185/110 et qu'il n'existe pas de contre-indications générales – la thrombolyse est initiée sans retard [7].

Prise en charge thérapeutique

1. Thrombolyse intraveineuse

Le rationnel du traitement thrombolytique dans l'IC repose sur le fait que la majorité d'entre eux résulte d'une occlu-

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

sion artérielle par un mécanisme thrombotique ou thromboembolique.

Le seul produit ayant actuellement démontré un bénéfice est l'activateur recombinant du plasminogène (rt-PA) en intraveineux à la dose de 0,9 mg/kg, 10 % de cette dose étant administrée en bolus sur 1 minute puis le reste en 1 heure.

Le principal danger du rt-PA dans l'IC est la transformation hémorragique symptomatique conduisant à une aggravation de la destruction du parenchyme cérébral [8].

Suite aux résultats de l'étude NINDS, l'AMM française a été donnée pour le rt-PA dans les 3 h en 2002. Puis, l'étude ECASS-3 ayant démontré une efficacité jusqu'à 4 h 30, l'AMM a été obtenue en 2012 pour la fenêtre de 4 h 30.

Dans l'étude NINDS [9], le traitement thrombolytique diminuait le risque absolu de décès ou de dépendance à 3 mois de 10 %. Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité, et le risque de transformation hémorragique symptomatique à 7 jours était de 7,3 %.

Dans l'étude ECASS-3 [10], le bénéfice absolu en termes d'augmentation du nombre de patients totalement autonomes à 3 mois était de 7,2 %, et la mortalité était toujours identique dans les deux groupes (rt-PA : 7,7 % ; placebo 8,4 %). L'essai randomisé IST 3 publié en 2012 [11], qui a inclus 1 617 patients de plus de 80 ans, a montré le bénéfice du rt-PA administré dans les 3 heures chez les sujets âgés.

La méta-analyse récente des différents essais de thrombolyse IV administrée dans les 6 heures, portant sur 12 essais randomisés et 7 012 patients, confirme l'efficacité du rt-PA en IV dans l'IC avec 1 handicap évité tous les 7 patients traités et 1 décès évité tous les 6 patients traités malgré un risque hémorragique

d'environ 7 %. Toutefois, cette méta-analyse souligne clairement que le bénéfice de la thrombolyse est d'autant plus grand que le patient est traité précocement. Ainsi, ce traitement est trois fois plus efficace s'il est administré à moins de 1 h 30 qu'entre 3 heures et 4 h 30. Pour obtenir une récupération complète, il faut traiter 4 à 5 patients dans les 90 min alors qu'il faut en traiter 14 entre 3 heures et 4 h 30 [12].

2. Traitements de recanalisation par voie endovasculaire

L'approche endovasculaire fait partie de l'arsenal thérapeutique de la phase aiguë de l'IC, mais cette technique reste en cours d'évaluation car les résultats encourageants des cohortes de patients n'ont pas été confirmés par les essais randomisés en termes de bénéfice clinique. Plusieurs approches endovasculaires sont possibles :

● La thrombolyse intra-artérielle

Il n'y a pas d'essais randomisés comparant la thrombolyse IA à la thrombolyse IV. Dans l'étude PROACT-2 [13], incluant 180 patients randomisés, le r-pro-urokinase IA a montré son efficacité contre placebo à la phase aiguë des IC dans le territoire de l'artère sylvienne jusqu'à 6 heures, avec un bénéfice absolu en termes de patient autonome de 15 % malgré un taux d'hémorragie symptomatique de 10 %.

● La thrombolyse combinée intraveineuse et intra-artérielle

La combinaison des deux approches permet d'utiliser les avantages des deux techniques : rapidité et facilité d'administration du rt-PA IV et efficacité sur la recanalisation de l'abord endovasculaire. Des études, randomisées, multicentriques comme par exemple l'essai français THRACE sont en cours pour juger de l'efficacité clinique à moyen et long termes.

● La thrombectomie

La thrombectomie est l'extraction mécanique du thrombus. Elle a été testée dans plusieurs études pilotes, non randomisées, évaluant ces dispositifs. Depuis 2005, plusieurs dispositifs comme le dispositif MERCI, le système Penumbra, ou des stents comme le Solitaire, ont été développés spécifiquement pour extraire les thrombus dans les IC. Les taux de recanalisation allaient de 53,5 % à 90 % et celui de patients autonomes à 3 mois de 25 % à 45 %. Toutefois, ces procédures souffrent de l'absence de comparaison au traitement de référence, la thrombolyse IV et, par conséquent, ils restent en cours d'évaluation. Ils ne sont pas reconnus à la phase aiguë des IC en dehors d'essais thérapeutiques.

3. Autres traitements

● AAP

Les résultats de deux grandes études ouvertes randomisées [11, 14] montrent que l'aspirine apporte un bénéfice, bien que modeste, à la phase aiguë d'un IC. Un traitement par 160 à 325 mg/j d'aspirine est donc recommandé dès que possible [7].

L'association aspirine plus clopidogrel ou aspirine plus dipyridamole, donnée précocement, n'a été proposée que pour les IC mineurs (NIHH < 4). Dans une méta-analyse récente [15], la bithérapie semble associée à un moindre risque de récurrence sans augmentation significative du risque hémorragique.

● ATC

L'utilisation systématique d'héparine à doses curatives (héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire ou héparinoïdes) n'est pas recommandée à la phase aiguë du fait de l'augmentation du risque de complications hémorragiques.

● Traitements adjuvants généraux de la phase aiguë

Ces mesures débutent dès la phase pré-hospitalière [7]:

- monitoring neurologique et cardio-respiratoire;
- respect de la pression artérielle à la phase aiguë. Il est recommandé de respecter la pression artérielle et de ne la faire baisser que:

- en cas de thrombolyse, si PA > 185 et/ou 110 mmHg,
- en l'absence de thrombolyse, si PA > 220 et/ou 120 mmHg,
- en cas de complication de l'HTA menaçante à court terme (OAP...);

- maintien d'une saturation en O₂ > 94 %;
- traitement de l'hyperthermie si T > 38°;
- traitement de toute hypoglycémie ou hyperglycémie, cette dernière étant fortement corrélée à un mauvais pronostic [16].

[Conclusion

La prise en charge à la phase aiguë de l'IC est une urgence thérapeutique car elle permet, au prix d'une course permanente contre la montre, de diminuer la mortalité et le handicap post-AVC. La diminution des délais d'hospitalisation des patients victime d'IC reste l'un des enjeux essentiels, qui passe par l'éducation du public et des médecins aux symptômes d'alerte et par l'appel au 15 (SAMU) ou au 18 (pompiers). L'augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier des traitements thrombolytiques se fera par l'augmentation du nombre d'UNV ou de structures pouvant réaliser une thrombolyse par

télémédecine. Enfin, des essais thérapeutiques sont encore nécessaires pour tenter d'optimiser la recanalisation artérielle cérébrale la plus précoce possible, en tentant par exemple d'associer plusieurs traitements (thrombolyse intraveineuse et endovasculaire ou thrombolyse et antiagrégants...), et ce en considérant le risque majeur d'hémorragie cérébrale symptomatique.

Bibliographie

1. BARDET J. Rapport sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. 2007.
2. RHA JH, SAVER JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a metaanalysis. *Stroke*, 2007;38:967-973.
3. SAPOSNIK G, DI LEGGE S, WEBSTER F *et al.* Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*, 2005;65:1169-1174.
4. SILVESTRELLI G, PARNETTI L, PACIARONI M *et al.* Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol*, 2006;13:250-255.
5. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(4):CD000197.
6. JOSEPHSON SA, HILLS NK, JOHNSTON SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*, 2006;22:389-395. Epub 2006 Aug 4.
7. JAUCH EC, SAVER JL, ADAMS HP *et al.* American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. 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. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
8. DEREX L, NIGHOGHOSSIAN N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008;79:1093-9. doi: 10.1136/jnnp.2007.133371. Epub 2008 Jan 25.
9. NINDS: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. [No authors listed] *N Engl J Med*, 1995; 333:1581-1587.
10. HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E *et al.* ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008;359:1317-1329.
11. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. [No authors listed] *Lancet*, 1997;349:1569-1581.
12. WARDLAW JM, ZOPPO G, YAMAGUCHI T *et al.* Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003;(3):CD000213.
13. FURLAN A, HIGASHIDA R, WECHSLER L *et al.* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*, 1999;282:2003-2011.
14. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. [No authors listed] *Lancet*, 1997;349:1641-1649.
15. Geeganage CM, Diener HC, Algra A *et al.* Acute Antiplatelet Stroke Trialists Collaboration. 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.637686. Epub 2012 Jan 26.
16. AHMED N, DÁVALOS A, ERIKSSON N *et al.* SITS Investigators. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*, 2010;67:1123-30. doi: 10.1001/archneurol.2010.210.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.