



RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**Prise en charge initiale
des patients adultes
atteints d'accident vasculaire cérébral**

- Aspects médicaux -

Argumentaire

SEPTEMBRE 2002

Service des recommandations professionnelles

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2002. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) - Service des Relations institutionnelles et communication
- 2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine cedex - Tél. : 01 55 93 70 00 - Fax : 01 55 93 74 00
© 2003. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

SOMMAIRE

PARTICIPANTS	5
MÉTHODE DE TRAVAIL.....	8
I. MÉTHODE SUIVIE PAR L'ANAES POUR L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE	8
II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	10
II.1. Sources d'informations	10
II.2. Stratégie de recherche.....	10
ARGUMENTAIRE	13
I. INTRODUCTION	13
II. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DE L'AVC AIGU	15
II.1. Reconnaître l'accident vasculaire cérébral et l'accident ischémique transitoire.....	15
II.2. Confirmation du diagnostic d'AVC, de sa nature et de son territoire.....	16
II.2.1. Imagerie cérébrale	16
II.2.2. Déterminer la cause de l'AVC.....	17
III. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	23
III.1. Surveillance neurologique et des paramètres vitaux.....	23
III.1.1. Surveillance neurologique	23
III.1.2. Surveillance des paramètres vitaux	24
III.2. Prise en charge des complications générales.....	24
III.2.1. Pression artérielle	24
III.2.2. Fonction respiratoire.....	28
III.2.3. Fièvre et infection.....	28
III.2.4. Troubles de la déglutition et nutrition	29
III.2.5. Troubles hydro-électrolytiques et hyperglycémie	30
III.2.6. Prévention des complications thrombo-emboliques veineuses.....	31
III.2.7. Prévention d'une hémorragie digestive	37
III.2.8. Troubles thyroïdiens	38
III.2.9. Autres mesures thérapeutiques	38
III.3. Prise en charge des complications neurologiques de l'AVC	39
III.3.1. Œdème cérébral	39
III.3.2. Épilepsie	42
III.4. Traitement de l'AVC ischémique artériel.....	43
III.4.1. Antithrombotiques.....	43
III.4.2. Fibrinolyse.....	50
III.4.3. Autres traitements.....	66
III.5. Traitement des thromboses veineuses cérébrales	69
III.5.1. Traitement anticoagulant	69
III.5.2. Fibrinolyse.....	71
III.6. Indications du traitement neurochirurgical.....	71
III.6.1. Hémorragies cérébrales	72

III.6.2. AVC ischémique	74
III.7. Indications de la prise en charge en réanimation	76
III.7.1. Facteurs pronostiques	77
IV. UNITÉS NEURO-VASCULAIRES	80
V. ORGANISATION DE LA FILIÈRE DE SOINS – PRISE EN CHARGE PRÉ-HOSPITALIÈRE.....	81
V.1. Rôle des professionnels de santé.....	81
V.2. Informer le public.....	81
V.3. Réduire les délais de transfert des patients	81
V.4. Gestes à faire et à ne pas faire au cours de la phase préhospitalière	82
PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES	83
ANNEXE 1. CONTRE-INDICATIONS DU RT-PA RETENUES DANS L'AMM DE L'ACTILYSE®	84
ANNEXE 2. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES PATIENTS AYANT UN AVC D'ORIGINE ISCHÉMIQUE POUR UN TRAITEMENT PAR RT-PA (SELON L'AMERICAN STROKE ASSOCIATION)	86
ANNEXE 3. RECOMMANDATIONS EXISTANTES SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES AVC	87
ANNEXE 4. ÉCHELLES	89
I. ÉCHELLE DE GLASGOW.....	89
II. ÉCHELLE NEUROLOGIQUE POUR INFARCTUS SYLVIEN (SCORE D'ORGOGOZO)	90
III. ÉCHELLE DU NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)	93
IV. CANADIAN NEUROLOGICAL SCALE (ÉCHELLE NEUROLOGIQUE CANADIENNE).....	99
V. ÉCHELLE D'AVC SCANDINAVE	100
RÉFÉRENCES.....	101

PARTICIPANTS

L'élaboration de recommandations professionnelles sur le thème de la « prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC) » a été demandée à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé par la Société française neuro-vasculaire, la Fédération de neurologie (regroupant le Collège des enseignants de neurologie, l'Association des neurologues libéraux de langue française et le Collège des praticiens de neurologie des hôpitaux généraux), l'Association pour la promotion de l'expertise et de la recherche en soins infirmiers, l'Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie et l'Association nationale des kinésithérapeutes salariés.

En raison de son volume, le thème a été traité en 4 parties complémentaires, avec la collaboration de groupes de travail différents. Il s'agit :

- d'une évaluation de l'imagerie au cours de la phase aiguë de l'AVC, définissant les stratégies diagnostiques ;
- de recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge médicale initiale des patients adultes atteints d'AVC, objet du présent rapport ;
- d'une évaluation de la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients adultes atteints d'AVC ;
- de recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge paramédicale initiale des patients adultes atteints d'AVC.

La méthode utilisée a été celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D^r Nafissa ABDELMOUMÈNE, chef de projet, sous la direction du D^r Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été réalisée par M^{me} Nathalie DUNIA et M^{me} Emmanuelle BLONDET, documentalistes, avec l'aide de M^{lle} Sylvie LASCOLS, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI.

Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Catherine SOLOMON-ALEXANDER.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres de son Conseil scientifique qui ont collaboré à ce travail.

COMITÉ D'ORGANISATION

P^f Pierre Ambrosi, cardiologue, Marseille
M^{me} Françoise Bizouard, masseur
kinésithérapeute, Paris
M^{me} Anne-Marie Bonnery, infirmière, Narbonne
M^{me} Martine Cacheux, infirmière, Maignelay-
Montigny
D^r Pascal Clerc, médecin généraliste, Issy-les-
Moulineaux
M^{me} Annie Compagnon, infirmière, Créteil
M^{me} Anne-Marie David, infirmière, Paris
D^r Philippe Decq, neurochirurgien, Créteil
D^r Ghislaine Deklunder, cardiologue, Lille
D^r Catherine Denis, AFSSAPS, Saint-Denis
P^f Didier Dormont, neuroradiologue, PARIS
P^f Maurice Giroud, neurologue, Dijon
M^{me} Françoise Gomez, kinésithérapeute,
Bordeaux

D^r Hubert Isnard, médecin de santé publique,
InVS, Saint-Maurice
M. Alain Leroy, kinésithérapeute, Villejuif
M^{me} Martine Lesny, infirmière, Nancy
P^f Didier Leys, neurologue, Lille
P^f Jean-Louis Mas, neurologue, Paris
M. Franck Medina, orthophoniste, Nîmes
M. Patrick Perignon, orthophoniste, Châlons-en-
Champagne
M^{me} Dominique Piveteau, infirmière, La Roche-
sur-Yon
D^r Jean Sengler, médecine physique et
réadaptation, Mulhouse
D^r Denise Strubel, gériatre, Nîmes
D^r France Woimant, neurologue, Paris
D^r Danielle Yatim, médecin urgentiste, Nantes

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Jean-Louis Mas, neurologue, Paris – Président
du groupe de travail
D^r Guy Amah, cardiologue, Paris – Chargé de
projet
D^r Nafissa Abdelmoumène, chef de projet,
ANAES, Paris

D^r Jean-François Albucher, neurologue, Toulouse
D^r Caroline Auriche-Burstein, AFSSAPS, Saint-
Denis
P^f Gilles Brassier, neurochirurgien, Rennes
D^r Thomas Debroucker, neurologue, Saint-Denis
P^f Jean-Dominique De Korwin, interniste, Nancy

P^f Didier Dormont, neuroradiologue, Paris
P^f Robert Launois, économiste, Paris
P^f Didier Leys, neurologue, Lille
D^r Hervé Outin, réanimateur médical et
neurologue, Poissy-Saint-Germain-en-Laye
D^r Suzel Ravaux, radiologue, Roanne
D^r Gilles Rodier, neurologue, Mulhouse
D^r Thierry Rusterholz, médecin urgentiste,
Strasbourg
D^r Rémy Sebbah, médecin généraliste, Marseille
D^r Denise Strubel, gériatre, Nîmes
D^r Jean-Michel Verret, neurologue, Le Mans

GROUPE DE LECTURE

D^r Catherine Adnet-Bonte, neurologue, Roubaix
P^f Pierre Ambrosi, cardiologue, Marseille
P^f Benoit Bataille, neurochirurgien, Poitiers
P^f Joël Belmin, gériatre, Ivry-sur-Seine
D^r Maurice Benhamou, chirurgien vasculaire,
Neuilly-sur-Seine
M^{me} Marie-Laure Berthaud, infirmière, Limoges
M^{me} Françoise Bizouard, masseur
kinésithérapeute, Paris
D^r Marie-Ange Blanchon, gériatre, Saint-Étienne
M. Jean-Pierre Bleton, kinésithérapeute, Paris
P^f Pierre-Édouard Bollaert, réanimateur médical,
Nancy
P^f Jacques Bouget, thérapeute, Rennes
D^r Jacques Boulliat, neurologue, Bourg-en-Bresse
D^r Philippe Bourrier, urgentiste, Le Mans

M^{lle} Christine Bousquet, consultante en santé
communautaire, Mirandol
P^f Marie-Germaine Bousser, neurologue, Paris
D^r Frédérique Brudon, neurologue, Villeurbanne
P^f Michel Carsin, radiologue, Rennes
D^r Enrique Casalino, médecin urgentiste, Le
Kremlin-Bicêtre
D^r François Chedru, neurologue, Meaux
P^f Thierry Civit, neurochirurgien, Nancy
D^r Jean-Noël Dautreppe, neurologue, Bainville-
sur-Madon
D^r Jean-Michel De Bray, neurologue, Angers
D^r Philippe Decq, neurochirurgien, Créteil
D^r Ghislaine Deklunder, cardiologue, Lille
D^r Claude Depriester, neuroradiologue, Lille

D^f Aude-Emmanuelle Develay, médecin de santé publique, Saint-Maurice - Conseil scientifique de l'ANAES

D^f Joëlle Dien, neurologue, Saint-Brieuc

D^f Éric Drahi, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye

D^f Christian Dualé, anesthésiste-réanimateur, Clermont-Ferrand

P^f Pierre Dudognon, médecine physique et réadaptation, Limoges

D^f Nathalie Dumarcet, AFSSAPS, Saint-Denis

M^{me} Marie-José Gaillard, orthophoniste, Rouen

D^f Jean-Bernard Gauvain, gériatre, Orléans

P^f Maurice Giroud, neurologue vasculaire, Dijon

P^f Gilles Grateau, interniste, Paris

M^{me} Patricia Guiot, aide-soignante, Grenoble

P^f Marc Hommel, neurologue, Grenoble

D^f Christine Maryse Lafont, médecine physique et réadaptation, Toulouse

D^f Yves Lambert, anesthésiste-réanimateur, Versailles

M^{me} Catherine Lamy, kinésithérapeute, Castres

D^f Jean-Pierre Laroche, médecine vasculaire, Avignon

P^f Vincent Larrue, neurologue, Toulouse

D^f Philippe Loirat, réanimateur médical, Suresnes - Conseil scientifique de l'Anaes

D^f Christian Lucas, neurologue, Lille

M. Cédric Mabire, infirmier, Toulouse

D^f Guillaume Madinier, neurologue, Dijon

D^f Marie-Hélène Mahagne, neurologue, Nice

P^f Claude Marsault, neuroradiologue, Paris

D^f Catherine Martin-Hunyadi, gériatre, Strasbourg

D^f Jean-Pierre Mattei, neurologue, Ajaccio

D^f Claude Mekies, neurologue, Toulouse

D^f Jean-Marc Minguet, urgentiste, Draguignan

M^{lle} Nathalie Morin, orthophoniste, Lay-Saint-Christophe

P^f Dominique Mottier, professeur de thérapeutique, Brest

P^f Thierry Moulin, neurologue, Besançon

D^f François Mounier-Véhier, neurologue, Lens

P^f Jean-Philippe Néau, neurologue, Poitiers

P^f Jean-Marc Orgogozo, neurologue, Bordeaux

M. Patrick Pérignon, orthophoniste, Châlons-en-Champagne

D^f Christian Peyroche, généraliste, Lyon

D^f Jean-Marc Philippe, urgentiste, Aurillac

D^f Jean-François Pinel, neurologue, Rennes

D^f Alain Prigent, généraliste, Évian

P^f Jean-Pierre Pruvo, neuroradiologue, Lille

P^f Muriel Rainfray, gériatre, Pessac

P^f Gérald Rancurel, urgences cérébro-vasculaires, Paris

D^f Geneviève Reinhardt, radio diagnostic, Haguenau

D^f Frédérique Thiennot, urgentiste, Saint-Jean-de-Verges

P^f Alain Tournade, neuroradiologue, Colmar

P^f Alain Vergnenègre, santé publique, Limoges - Conseil scientifique de l'ANAES

D^f Alain Viard, médecine vasculaire, Foix

D^f France Woimant, neurologue, Paris

MÉTHODE DE TRAVAIL

I. MÉTHODE SUIVIE PAR L'ANAES POUR L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique¹. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Au terme de la synthèse des données publiées, le groupe de travail a formulé une première version des recommandations.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction de la question traitée, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langues française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

¹ Ce chapitre résume la méthode de réalisation des recommandations pour la pratique clinique. L'ensemble de la méthode est détaillé dans le guide « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié par l'ANAES en 1999.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Recherche documentaire » ci-après.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations reposent sur un accord professionnel entre les membres des groupes de travail et de lecture.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1	A
<ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	Preuve scientifique établie
Niveau 2	B
<ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	Présomption scientifique
Niveau 3	
<ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoins 	
Niveau 4	C
<ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas 	Faible niveau de preuve

Des propositions d'études et d'actions futures ont également été formulées par le groupe de travail.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment* - INAHTA)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a été limitée à l'adulte et a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

II.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Sujets/types d'études		Période	Résultats par banque de données *
	Termes utilisés		
	Recommandations, conférences de consensus	1990-2001	M : 47 E : 53
Équation 1	<i>Cerebrovascular Accident(s)</i> (texte libre) OU <i>Cerebral Vascular Accident</i> OU <i>Stroke</i> (texte libre) OU <i>Brain Infarction</i> OU <i>Cerebral Infarction</i> OU <i>Hypoxia-Ischemia, Brain</i> OU <i>Brain Ischemia</i> OU <i>Cerebral Ischemia</i> OU <i>Intracranial Embolism and Thrombosis</i> OU <i>Intracranial Hemorrhage</i> OU <i>Intracranial Hemorrhage, Hypertensive</i> OU <i>Brain Hemorrhage</i> OU <i>Cerebral Hemorrhage</i> OU <i>Ischemic Attack, Transient</i> OU <i>Transient Ischemic Attack</i>		
	ET <i>Acute disease</i> OU <i>Acute Stroke</i> (texte libre)		
ET			

Équation 2	<i>Practice Guideline(s)</i> (descripteur, type de document) OU <i>Guideline(s)</i> (descripteur, type de document, titre) OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Recommendation(s)</i> (titre) OU <i>Consensus Development Conferences</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus Development Conferences, NIH</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus Conference(s)</i> (titre, résumé) OU <i>Consensus Statement(s)</i> (titre, résumé)		
Revues de littérature, méta-analyses		1990-2001	M : 59 E : 41
Équation 1 ET			
Équation 3	<i>Meta-Analysis</i> (descripteur, type de document, titre) OU <i>Review Literature</i> (descripteur, type de document) OU <i>Systematic Review</i> (titre) OU <i>Review of Effectiveness</i> (titre)		
Analyses de décision médicale		1990-2001	M : 16 E : 10
Équation 1 ET			
Équation 4	<i>Medical Decision Making</i> OU <i>Decision Support Techniques</i> OU <i>Decision Trees</i> OU <i>Decision Analysis</i> (titre) OU <i>Patient Selection</i>		
Traitements médicamenteux		1995-2001	M : 199 E : 98
Équation 1 ET			
Équation 5	<i>Drug Therapy</i>		
ET			
Équation 6	<i>Randomized Controlled Trial(s)</i> (en descripteur ou en type de publication) OU <i>Random Allocation</i> OU <i>Random</i> (titre)		
Diagnostic clinique		1995-2001	M : 33 E : 23
Équation 1 ET			
Équation 7	<i>Physical Examination</i> OU <i>Clinical Examination</i> OU <i>Physical Diagnostic</i> (texte libre) OU <i>Clinical Diagnostic</i> (texte libre)		
Réanimation		1995-2001	M : 20 E : 28
Équation 1 ET			
Équation 8	<i>Resuscitation</i> OU <i>Cardiopulmonary Resuscitation</i> OU <i>Respiration, Artificial</i> OU <i>Ventilators, Mechanical</i> OU <i>Artificial Ventilation</i> OU <i>Assisted Ventilation</i> OU <i>Ventilator</i> OU <i>Respiratory Insufficiency</i> OU <i>Acute Respiratory Failure</i> OU <i>Seizure(s)</i> OU <i>Unconsciousness</i> OU <i>Coma</i>		
Neurochirurgie		1995-2001	M : 19 E : 25
Équation 1 ET			
Équation 9	<i>Neurosurgery</i> OU <i>Neurosurgical Procedures</i> OU <i>Brain Surgery</i> OU <i>Cerebral Revascularization</i> OU <i>Cerebrovascular Surgery</i> OU <i>Decompression, Surgical</i> OU <i>Decompression Surgery</i>		
Neuroradiologie interventionnelle		1990-2001	M : 21 E : 7
Équation 1 ET			

Équation 10	<i>Radiology, Interventional OU Interventional (neuro)radiology OU Therapeutic Neuroradiology</i>		
Hypertension		1995-2002	M : 70
Équation 1 ET			
Équation 11	<i>Blood Pressure OU Hypertension</i>		
Troubles du rythme cardiaque		1990-2002	M : 21
Équation 1 ET			
Équation 12	<i>Arrhythmia/epidemiology OU Electrocardiography OU Heart Rate</i>		
Diabète		1990-2002	M : 36
Équation 1 ET			
Équation 13	<i>Hyperglycemia OU Diabetes Mellitus OU Blood Glucose</i>		
Solutés de perfusion		1990-2002	M : 17
Équation 1 ET			
Équation 14	<i>Saline Solution (titre) OU Saline Infusion (titre) OU Solutions OU Glucose/Therapeutic Use OU Glucose/Administration et Dosage</i>		
Oxygénothérapie		1991-2002	M : 16
Équation 1 ET			
Équation 15	<i>Oxygen Therapy OU Oxygen (titre)</i>		
Données économiques françaises et européennes		1990-2001	P : 60
Équation 1 ET			
Équation 16	<i>Cost OU Coût OU Econom? OU Socioeconom? OU Pharmacoconom?</i>		

Nombre total de références obtenues sur les banques de données	1 006
Nombre total d'articles analysés	542
Nombre d'articles cités	254

*Résultats par banque de données

- Les recherches ont été actualisées régulièrement par l'interrogation des banques de données jusqu'en **juin 2002** et par la consultation des sommaires des revues suivantes : *Neurology (American Academy of Neurology)*, *Stroke (American Stroke Association)*, *Cerebrovascular Diseases*, *Revue Neurologique (Paris)*.

ARGUMENTAIRE

I. INTRODUCTION

L'élaboration de recommandations professionnelles sur le thème de la prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC) a été demandée à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé par la Société française neuro-vasculaire, la Fédération de neurologie (qui regroupe le Collège des enseignants de neurologie, l'Association des neurologues libéraux de langue française et le Collège des praticiens de neurologie des hôpitaux généraux), l'Association pour la promotion de l'expertise et de la recherche en soins infirmiers, l'Association française pour la recherche et l'évaluation en kinésithérapie et l'Association nationale des kinésithérapeutes salariés.

En raison de son volume, ce travail a été réalisé en 4 parties complémentaires, avec la collaboration de groupes de travail différents. Il s'agit :

- d'une évaluation de l'imagerie au cours de l'AVC aigu, définissant les stratégies diagnostiques ;
- de recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge médicale initiale des patients adultes atteints d'AVC, objet du présent rapport ;
- d'une évaluation de la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients atteints d'AVC ;
- de recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge paramédicale initiale des patients adultes atteints d'AVC.

En se fondant sur des études épidémiologiques récentes, Hankey et Warlow (1) ont estimé que chaque année, dans une population de 1 million d'habitants d'un pays développé, 2 400 patients avaient recours à une structure de soins du fait d'un premier AVC (n = 1 800) ou d'un AVC récidivant (n = 600) et que 500 patients supplémentaires présentaient un accident ischémique transitoire (AIT).

En France, le registre dijonnais des AVC (2), qui recense depuis 1985 les AVC survenant chez les patients domiciliés dans la commune de Dijon, fait état d'une incidence annuelle globale, standardisée pour l'âge sur la population européenne, de 1 377 AVC pour 1 million d'habitants entre 1995 et 1997. Durant l'année 1999, 169 843 AVC incluant les AIT (GHM² 11, 12, 18, 20, 21, et 40) ont été recensés dans la base nationale PMSI réunissant les patients hospitalisés dans les établissements publics et privés³.

Dans la plupart des pays industrialisés, les AVC représentent la 3^e cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la 1^{re} cause de handicap non traumatique chez l'adulte.

L'incidence des AVC augmente avec l'âge : 75 % surviennent après 65 ans (2-4). En France, selon les données de l'année 1999 de la base nationale PMSI publique et privée, l'âge moyen des patients hospitalisés pour AVC est de 74 ans. Dans l'étude de Framingham, l'incidence des AVC doublait à chaque décennie successive (3). Compte tenu du

² GHM = groupe homogène de malades.

³ Ces données sont détaillées dans le rapport « Place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients atteints d'accident vasculaire cérébral ».

vieillesse de la population en Europe et malgré les progrès thérapeutiques, une augmentation du nombre d'AVC est attendue dans les décennies à venir.

Les AVC sont en fait un groupe d'affections dont il faut distinguer 2 grandes catégories (5) :

- les AVC ischémiques (ou infarctus cérébraux) qui représentent 80 à 85 % de l'ensemble des AVC ;
- les AVC hémorragiques, eux-mêmes subdivisés en hémorragies cérébrales (10 %) et méningées (5 %).

Le terme « accident ischémique cérébral » (AIC) regroupe les infarctus cérébraux et les AIT. Ces derniers correspondent à une ischémie réversible dont les symptômes régressent en moins de 24 heures. Ils constituent le meilleur signe avant-coureur de l'infarctus cérébral, dont ils partagent les causes. Ils sont donc une cible privilégiée pour la prévention.

Les AVC exposent à un risque élevé de décès au cours du 1^{er} mois, chiffré dans une étude anglaise sur la période 1981-86 à 13 % pour les AVC ischémiques et 50 % pour les AVC hémorragiques (5). En France, durant l'année 1999, ce taux était de 12,6 % pour l'ensemble des AVC, selon les données de la base nationale PMSI⁴ publique et privée.

À côté du risque de décès précoce, le patient est exposé à un risque de séquelles qui peuvent être tragiques par leurs conséquences physiques, neuro-psychologiques, familiales ou professionnelles. À long terme, un handicap sévère touche près du tiers des survivants et le risque relatif d'institutionnalisation est en Europe de 2,8 (intervalle de confiance à 95 % - IC 95 % : 2,6-4,5) (6).

Passée la phase aiguë, le pronostic est également grevé d'un risque de récurrence qui est d'environ 30 % à 5 ans et d'une surmortalité à 5 ans qui est presque doublée par rapport à la population générale (6). La mortalité est en grande partie d'origine cardiaque (5).

Ce mauvais pronostic global doit cependant être nuancé en fonction de différents facteurs, parmi lesquels figurent la comorbidité cardio-vasculaire et la cause de l'AVC.

Malgré des coûts humains et financiers élevés, peu d'attention a été accordée, jusqu'à une période récente, au traitement de l'AVC à la phase aiguë. De nombreuses études ont pourtant démontré qu'une prise en charge précoce dans des services spécialisés (unités neuro-vasculaires) permet de diminuer la mortalité et la morbidité de ces affections. Des traitements efficaces, comme la fibrinolyse, ont parallèlement été développés.

L'AVC doit désormais être considéré comme une urgence médicale et le système français de soins doit s'adapter pour donner aux patients les meilleures chances de récupération. Le développement de ce concept en France reste encore lent. Ainsi, dans le rapport de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris sur la prise en charge des AVC à la phase aiguë, on note que moins de 5 % des AVC sont pris en charge dans les unités neuro-vasculaires (7).

La prise en charge des AVC en France n'est pas actuellement standardisée, ce qui justifie l'établissement de recommandations professionnelles sur ce sujet. Après un rappel de la stratégie diagnostique de l'AVC, le présent rapport propose une synthèse des connaissances et des recommandations pour la prise en charge thérapeutique initiale des patients atteints

⁴ PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information. Source : www.le.pmsi.fr

d'AVC. La phase initiale inclut la phase préhospitalière et l'admission à l'hôpital, c'est-à-dire environ les 15 premiers jours après l'AVC (définition proposée par le groupe de travail). L'hémorragie méningée est exclue de ce travail. Les recommandations concernent l'ensemble des professionnels de santé impliqués à cette étape, en dehors de l'hôpital et à l'hôpital.

II. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DE L'AVC AIGU

II.1. Reconnaître l'accident vasculaire cérébral et l'accident ischémique transitoire

Le diagnostic d'AVC est évoqué devant des troubles neurologiques focaux d'installation soudaine, éventuellement associés à des troubles de la vigilance. Le déficit neurologique peut être maximum d'emblée ou s'accroître, parfois par à-coups, sur quelques minutes ou quelques heures, beaucoup plus rarement sur quelques jours. L'évolution ultérieure se fait vers une récupération plus ou moins complète ou vers le décès.

Des difficultés diagnostiques peuvent exister lorsque manquent les données anamnestiques (ex. : patient aphasique ou comateux) ou lorsque la symptomatologie est atypique (ex. : syndrome confusionnel, mouvements anormaux, etc.).

La soudaineté d'installation, bien que très évocatrice, n'est pas spécifique d'un AVC, car des déficits focaux soudains peuvent parfois être observés dans d'autres affections comme une tumeur (surtout en cas d'hémorragie intratumorale), un hématome sous-dural, voire une sclérose en plaques. Mais le contexte, les examens complémentaires et l'évolution permettent le plus souvent de trancher rapidement.

Le territoire artériel est précisé grâce à la confrontation des données cliniques et de l'imagerie cérébrale.

Les difficultés les plus grandes sont rencontrées avec les AIT dont le diagnostic ne repose, dans la grande majorité des cas, que sur l'interrogatoire. Seule l'analyse sémiologique permet, d'une part, de reconnaître l'AIT parmi de nombreux symptômes non spécifiques (ex. : flou visuel, paresthésies) ou relevant d'autres mécanismes (ex. : migraine) et, d'autre part, de préciser le territoire, carotidien ou vertébro-basilaire, de l'ischémie cérébrale. La plupart des AIT sont des phénomènes très brefs qui durent moins d'une heure dans 60 % des cas et souvent n'inquiètent pas le malade.

La symptomatologie des AIT est extrêmement diverse (en particulier dans le territoire vertébro-basilaire), mais tous les symptômes n'ont pas la même spécificité diagnostique. C'est la raison pour laquelle il est habituel de distinguer certains symptômes, qui relèvent le plus souvent d'une ischémie transitoire, d'autres symptômes dont la spécificité est beaucoup plus faible, en particulier lorsqu'ils surviennent de façon isolée.

Les symptômes les plus évocateurs d'AIT sont :

- la cécité monoculaire transitoire, l'aphasie et les symptômes moteurs ou sensitifs unilatéraux dans le territoire carotidien ;
- les symptômes moteurs ou sensitifs bilatéraux ou à bascule, les troubles visuels bilatéraux, l'ataxie et les troubles de l'équilibre d'origine cérébelleuse, pour le territoire vertébro-basilaire.

De nombreux autres symptômes (vertiges, diplopie, dysarthrie, dysphagie, perte d'équilibre, trouble sensitif d'une partie d'un membre ou de la face, scotome scintillant, amnésie, *drop attacks*) peuvent traduire une ischémie cérébrale transitoire, en particulier dans le territoire vertébro-basilaire. Mais ces symptômes ont une spécificité beaucoup plus faible et il est convenu de ne pas les considérer d'emblée comme des AIT s'ils sont isolés, car, dans ce cas, ils relèvent souvent d'autres mécanismes que l'ischémie cérébrale transitoire. L'association de ces symptômes entre eux ou à des symptômes plus évocateurs, moteurs, sensitifs ou visuels, et l'absence d'autre cause permettent en revanche de les considérer comme de possibles AIT.

Enfin, il existe toute une série d'autres symptômes non focaux (perte de connaissance, étourdissement, sensation vertigineuse, faiblesse généralisée, confusion mentale, perte de vision associée à une baisse de vigilance, incontinence urinaire ou fécale). Bien que pouvant exceptionnellement être observés dans l'ischémie cérébrale focale, ils ne doivent jamais être considérés d'emblée comme des AIT, au risque de négliger la pathologie réellement responsable (comme une affection cardiaque en cas de syncopes) et de conduire à des investigations inutiles ou à des traitements potentiellement dangereux.

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) sont beaucoup plus rares. Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué devant les symptômes et signes suivants, survenant de façon isolée ou diversement combinés : céphalées, œdème papillaire, crises comitiales focales ou généralisées, déficits moteurs focaux, troubles de la vigilance (8). Le mode d'installation de ces troubles neurologiques peut être aigu (moins de 48 heures), subaigu ou chronique (> 1 mois), ce qui explique que les diagnostics différentiels sont nombreux (AVC d'origine artérielle, tumeur, abcès, encéphalite et hypertension intracrânienne bénigne) (8,9).

Le pourcentage de faux diagnostics positifs chez les patients admis pour un AVC est de 13 % (10,11). L'établissement d'un diagnostic précis est pourtant primordial avant la mise en route rapide de mesures thérapeutiques adéquates. La meilleure efficacité diagnostique revient aux médecins expérimentés dans ce domaine (10,11) ; cela évite des examens complémentaires ou des traitements inutiles, voire dangereux, et permet l'accès rapide aux soins pour les patients ayant un AVC.

II.2. Confirmation du diagnostic d'AVC, de sa nature et de son territoire

II.2.1. Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale⁵ (IRM, scanner) est nécessaire sans délai pour affirmer le diagnostic et préciser la nature ischémique ou hémorragique de l'AVC.

Actuellement, l'IRM-séquences écho-planar (méthode permettant d'obtenir une coupe IRM dans un temps d'acquisition de l'ordre de 100 ms) est l'examen le plus performant car elle permet le diagnostic très précoce (au cours de la 1^{re} heure) de l'ischémie et de l'hémorragie cérébrale, ainsi que l'évaluation du caractère récent ou ancien, de l'étendue et de la sévérité des lésions. Elle permet, en outre, l'étude des vaisseaux.

Le scanner cérébral sans injection de contraste permet, en urgence, le diagnostic d'hémorragie cérébrale. Les signes précoces d'ischémie cérébrale sont inconstants et d'interprétation difficile.

⁵ Seules les principales conclusions du rapport « Imagerie de l'accident vasculaire cérébral aigu » sont reprises ici.

Pour le diagnostic de TVC, l'examen non invasif le plus performant est l'IRM avec séquences d'angioRM (ARM) veineuse. La place de l'angioscanner est en cours d'évaluation. Quant au scanner, qui est souvent le premier examen réalisé en urgence, il peut permettre de suspecter le diagnostic, mais rarement de l'affirmer à lui seul.

II.2.2. Déterminer la cause de l'AVC

Le diagnostic étiologique est une étape fondamentale qui conditionne à la fois la prise en charge immédiate et la prévention secondaire.

— *Accident ischémique cérébral artériel*

Causes

Les causes des AIC sont extrêmement nombreuses (*tableau 1*), mais 3 d'entre elles dominent par leur fréquence, rendant compte d'environ 2/3 de l'ensemble des AIC : l'athérosclérose, les petits infarctus profonds liés à une microangiopathie et les embolies d'origine cardiaque. La fréquence relative des différentes causes est difficile à évaluer car elle dépend des critères de définition de certaines pathologies et de la place accordée aux affections dont le lien de causalité avec l'AIC est difficile à affirmer. Une autre source de variation concerne les différences de moyens mis en œuvre pour déterminer la cause de l'AIC, notamment en ce qui concerne l'étendue des explorations cardiaques et angiographiques cérébrales.

L'**athérosclérose** est la principale cause d'AIC. Cette maladie atteint principalement les artères de gros et moyen calibre, avec des sièges de prédilection, comme l'origine de l'artère carotide interne, le siphon carotidien, l'origine et la terminaison de l'artère vertébrale et la crosse aortique. La proportion des AIC attribués à l'athérosclérose varie largement d'une étude à l'autre selon les critères retenus pour porter ce diagnostic (en particulier le degré de sténose). Dans l'étude de Framingham, 70 % des infarctus cérébraux étaient considérés comme d'origine athérotrombotique (12), alors que, dans le registre de la *Stroke Data Bank* (13), les auteurs ne retiennent ce diagnostic que dans 9 % des cas (avec des critères très stricts et probablement trop restrictifs). Lorsqu'on exige la présence d'une sténose d'au moins 50 % dans le territoire approprié, la fréquence de cette cause est d'environ 30 %.

La deuxième cause en fréquence (environ 20 %) est une **maladie des petits vaisseaux** (la **lipohyalinose**) qui touche les artères perforantes de quelques centaines de micromètres de diamètre. L'occlusion de ces artères est responsable des **lacunes** cérébrales.

Les **cardiopathies emboligènes** rendent compte d'environ 20 % des AIC, la fibrillation auriculaire étant la cardiopathie le plus souvent en cause (50 % des cas), suivie par les cardiopathies ischémiques et les valvulopathies (14). L'estimation de la fréquence des AIC cardio-emboliques reste toutefois imprécise, car il n'existe pas de critères diagnostiques de certitude. Le diagnostic repose donc principalement sur l'identification d'une cause cardiaque d'embolie. Il est d'autant plus probable qu'il n'existe pas d'autre cause potentielle d'AIC et que la source identifiée est connue pour son risque embolique élevé. C'est la raison pour laquelle il est devenu habituel de séparer les cardiopathies potentiellement emboligènes en 2 catégories (*tableau 1*).

Les causes majeures sont associées à un risque absolu élevé d'AIC dont le mécanisme cardio-embolique est bien documenté. À l'inverse, d'autres anomalies cardiaques, qualifiées de causes mineures, souvent fréquentes dans la population générale et dont le mécanisme emboligène est souvent mal élucidé, ne comportent qu'un risque absolu faible ou inconnu.

Le lien de causalité avec l'AIC est ici beaucoup plus incertain et ne se discute qu'après exclusion de toutes les autres causes.

De nombreuses autres affections peuvent être responsables d'un AIC (*tableau 1*), comme les dissections artérielles, diverses artériopathies de nature dysplasique, inflammatoire ou infectieuse, des affections hématologiques ou des anomalies de la coagulation (9). Mises à part les dissections qui constituent une cause fréquente (environ 20 %) d'AIC chez l'adulte jeune, les autres affections ne sont en cause que dans une très faible proportion de cas. De façon générale, la recherche de ces causes rares doit être d'autant plus poussée que le sujet est jeune et que l'enquête à la recherche des 3 principales causes (athérosclérose, maladie des petits vaisseaux et cardiopathie emboligène) est négative.

La dernière situation est celle où l'AIC reste inexpliqué. On peut distinguer ici 2 cas :

- le premier est celui où l'enquête étiologique met en évidence *plusieurs causes potentielles*, en général une lésion artérielle et une cardiopathie potentiellement emboligène. Il est alors souvent très difficile de dire laquelle a été responsable de l'AIC ;
- le deuxième est celui où l'enquête est *entièrement négative* ou n'identifie qu'une des causes d'imputabilité incertaine. La fréquence de cette situation est diversement appréciée, allant de 10 % à plus de 50 % selon les études, ce qui s'explique par les différences de critères diagnostiques et par la place accordée aux affections dont le lien de causalité avec l'AIC est difficile à affirmer.

Tableau 1. Principales causes des accidents ischémiques cérébraux.

ARTÉRIOPATHIES

- **Athérosclérose**
- **Maladie des petits vaisseaux/lacunes**
- **Angiopathies non inflammatoires**
 - ◇ Dissection
 - ◇ Dysplasies artérielles (dolicho-ectasies, dysplasie fibromusculaire, hypoplasie), artériopathie post-radique, syndrome de Moya-Moya, syndrome de Sneddon, syndromes cutanéovasculaires, etc.
- **Angiopathies inflammatoires**
 - ◇ Angéite isolée du système nerveux central
 - ◇ Angéites systémiques : artérite de Takayasu, artérite de Horton, PAN, etc.
 - ◇ Angéites associées à des maladies de système : lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Behçet, etc.
 - ◇ Angéites associées à des cancers
 - ◇ Angéites associées à la prise de médicaments ou drogues
- **Angiopathies infectieuses**
 - ◇ Syphilis, tuberculose, méningites bactériennes, endocardites, neuroboréliose
 - ◇ Zona, sida, cytomégalovirus, varicelle
 - ◇ Cysticercose, rickettsiose, mycoplasme, malaria
- **Angiopathie cérébrale réversible**

CARDIOPATHIES EMBOLIGÈNES

- **Risque emboligène élevé**
 - ◇ Fibrillation auriculaire (sauf « fibrillation auriculaire isolée »)
 - ◇ Prothèses valvulaires mécaniques
 - ◇ Rétrécissement mitral avec fibrillation auriculaire
 - ◇ Infarctus du myocarde antérieur récent
 - ◇ Endocardites infectieuses
 - ◇ Cardiomyopathies dilatées
 - ◇ Myxome
 - ◇ Thrombus de l'oreillette ou du ventricule gauches
- **Risque emboligène faible**
 - ◇ Prolapsus valvulaire mitral
 - ◇ Foramen ovale perméable
 - ◇ Anévrisme du septum interauriculaire
 - ◇ Calcifications de l'anneau mitral
 - ◇ Rétrécissement aortique calcifié

AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET ÉTATS PROTHROMBOTIQUES

- Polyglobulies
 - Drépanocytose
 - Thrombocytémie essentielle
 - Leucémies, syndrome hyperéosinophilique
 - Coagulopathies congénitales (ex. : déficit en AT3)
 - Coagulopathies acquises (ex. : CIVD)
 - Anticorps antiphospholipides
 - Dysglobulinémies monoclonales
 - États prothrombotiques divers de cause incertaine ou multifactorielle : grossesse, cancers, contraceptifs oraux, alcool
-

Tableau 1 (suite). Principales causes des accidents ischémiques cérébraux.

CAUSES DIVERSES

- Drogues (cocaïne, etc.) et médicaments
 - Iatrogène : peropératoire, angiographie, etc.
 - Hypotension systémique
 - Traumatisme
 - Migraine
 - Embolies de matériel non thrombotique : embolies tumorale, graisseuse, gazeuse, amniotique, fibro-cartilagineuse, particule étrangère (iatrogène)
 - Maladies métaboliques rares : homocystinurie, maladie de Fabry, MELAS
 - Maladies pulmonaires : fistule artério-veineuse pulmonaire, maladie de Rendu-Osler-Weber, thrombose des veines pulmonaires, tumeur pulmonaire ou médiastinale
-

Enquête étiologique

La conduite de l'enquête étiologique nécessite une bonne connaissance des différentes causes d'infarctus cérébral et de leurs circonstances de survenue. Cette étape repose en grande partie sur les examens complémentaires, mais l'interrogatoire, l'examen clinique, notamment cardio-vasculaire (auscultation des artères et du cœur, pression artérielle, ECG), et la sémiologie neurologique fournissent souvent des indications sur le mécanisme et l'étiologie. Toute la difficulté réside dans le choix de la stratégie diagnostique qui permet d'arriver aux diagnostics utiles, en minimisant les risques pour le patient et les coûts.

L'enquête étiologique doit être faite dans les meilleurs délais (dans les 48 heures), parfois en urgence, en fonction du contexte clinique et des implications thérapeutiques.

• **Recherche d'une anomalie des artères à distribution cérébrale**

Les méthodes d'exploration par les ultrasons (écho-doppler, doppler transcrânien) constituent l'examen de première intention pour détecter des lésions artérielles et évaluer leur retentissement sur la circulation cérébrale. D'autres explorations, non ou peu invasives (ARM, angioscanner), fournissent une exploration de plus en plus précise des artères de gros et moyen calibre à distribution cérébrale. L'association de ces différentes techniques complémentaires est particulièrement performante.

L'angiographie numérisée avec injection intra-artérielle (IA) d'un produit de contraste iodé reste encore l'examen de référence pour le diagnostic des diverses artériopathies. Bien qu'elles soient devenues rares, les complications de l'angiographie expliquent que cet examen ne soit envisagé que si les résultats attendus peuvent avoir une incidence thérapeutique. Dans le cas de l'athérosclérose, cet examen est principalement indiqué dans l'optique d'un traitement chirurgical, si les examens non invasifs n'ont pas fourni des renseignements suffisamment précis. Les progrès de l'imagerie artérielle non invasive devraient permettre de se dispenser de l'angiographie diagnostique par cathéter.

• **Explorations cardiaques**

Un ECG doit être réalisé dès l'admission. Les investigations cardiaques complémentaires, en particulier l'échocardiographie transthoracique, éventuellement complétée par une échographie transœsophagienne (en particulier chez le sujet jeune ou en cas d'AIC inexplicé), permettent, d'une part, de préciser une anomalie cardiaque préalablement connue ou suspectée, d'autre part, de découvrir des anomalies occultes. Dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent d'anomalies cardiaques dont la responsabilité dans la survenue de l'AIC est incertaine (ex. : foramen ovale perméable).

Le monitoring cardiaque est recommandé à la phase aiguë. La rentabilité de l'enregistrement électrocardiographique continu (holter ECG) pour dépister un trouble du rythme cardiaque emboligène est très faible. Cet examen ne semble devoir être réalisé que dans des cas sélectionnés (palpitations, anomalies ECG, mécanisme cardio-embolique présumé de l'AIC). Quant aux explorations électrophysiologiques endocavitaires pour dépister une hypervulnérabilité auriculaire, leurs indications restent à valider.

- **Autres examens**

Le groupe de travail propose le bilan biologique minimal suivant : NFS, VS, CRP, ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, cholestérol total, taux de prothrombine, TCA. Il permet : 1) de dépister certaines affections générales susceptibles de se compliquer d'un AIC (polyglobulie, thrombocytémie, anomalie de la coagulation, maladie inflammatoire, infectieuse, etc.) ; 2) de faire le bilan des facteurs de risque vasculaire biologique ; 3) de rechercher d'éventuelles contre-indications aux traitements. D'autres examens sont demandés en fonction du contexte : analyses immunologiques, étude du LCR, étude détaillée de l'hémostase, recherche de toxiques, etc. Le rendement de l'étude détaillée de l'hémostase (recherche d'une thrombophilie) étant très faible, elle semble devoir être réservée principalement aux patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombotiques.

— **Hémorragies cérébrales**

Causes

Les principales causes des hémorragies cérébrales sont répertoriées dans le *tableau 2*. L'âge du patient est un facteur important permettant de déterminer la probabilité *a priori* d'une cause particulière. Ainsi, les malformations artério-veineuses représentent la principale cause chez le sujet jeune, alors que la maladie des petites artères (favorisée par l'HTA chronique) domine chez le sujet d'âge moyen et l'angiopathie cérébrale amyloïde chez le sujet très âgé.

En conjonction avec l'âge, le siège de l'hémorragie est un facteur à prendre en compte dans l'enquête étiologique. Les hémorragies liées à une maladie des petites artères ont pour siège de prédilection les régions profondes du cerveau : ganglions de la base, thalamus, cervelet et tronc cérébral. Bien que la substance blanche des hémisphères cérébraux soit moins souvent le siège de lésions de maladie des petites artères, les hémorragies lobaires du sujet âgé sont aussi, le plus souvent, en rapport avec cette artériopathie (14).

Tableau 2. Principales causes d'hémorragies intracrâniennes, d'après Warlow *et al.*, 2001 (14).

LÉSIONS OU MALFORMATION DES VAISSEAUX CÉRÉBRAUX

- Maladie des petites artères
- Angiopathie amyloïde
- Anévrisme sacculaire
- Malformation artério-veineuse
- Angiomes caverneux, angiomes veineux, télangiectasie
- Fistuleurale
- Transformation hémorragique d'un infarctus cérébral
- Thrombose veineuse cérébrale
- Artérite septique et anévrisme mycotique
- Syndrome de Moya-Moya
- Dissection artérielle
- Fistule carotido-caverneuse

HYPERTENSION ARTÉRIELLE CHRONIQUE OU AIGUË

TROUBLES DE L'HÉMOSTASE

- Traitement anticoagulant, antiagrégant plaquettaire ou thrombolytique
- Anomalies des facteurs de coagulation
- Leucémie
- Thrombocytopénie

AUTRES CAUSES

- Tumeurs cérébrales
 - Alcool
 - Amphétamines, cocaïne et autres drogues sympathomimétiques
 - Traumatisme
-

Examens paracliniques

En l'absence d'arguments indirects, issus des antécédents, de l'examen clinique, du bilan biologique usuel et de l'imagerie cérébrale, la principale difficulté est de poser l'indication d'une angiographie cérébrale par cathétérisme artériel, afin de ne pas méconnaître une malformation vasculaire, susceptible de bénéficier d'un traitement spécifique (14). Dans la mesure où cet examen n'est pas dénué de risque, la décision doit être prise au cas par cas, en sachant que la probabilité de trouver à l'angiographie une lésion traitable est la plus élevée lorsque les trois caractéristiques suivantes sont réunies :

- sujet jeune ;
- absence d'antécédents d'hypertension artérielle (HTA) ;
- siège lobaire de l'hémorragie.

La probabilité diminue d'autant plus qu'une ou plusieurs de ces caractéristiques font défaut, mais un âge relativement avancé ne doit pas contre-indiquer cette exploration s'il existe une suspicion de malformation vasculaire.

La négativité du premier bilan angiographique ne permet pas d'éliminer complètement une malformation vasculaire, car celle-ci peut être initialement masquée par l'hématome (compression par effet de masse) : environ 10 à 20 % des malformations artério-veineuses ne sont découvertes qu'en répétant l'angiographie. Un nouveau bilan angiographique à distance (quelques semaines à quelques mois) doit donc être envisagé lorsque la suspicion est forte. Les progrès de l'imagerie artérielle non invasive devraient à l'avenir limiter les indications de l'angiographie par cathéter.

— **Thromboses veineuses cérébrales**

Causes

Les principales causes des TVC sont représentées dans le *tableau 3*.

Tableau 3. Étiologie des thromboses veineuses cérébrales, d'après Milandre et Labbé, 1998 (9).

ÉTATS PROTHROMBOTIQUES (54 %)

- Grossesse et *post-partum*
- Anomalies constitutionnelles de l'hémostase (déficit en antithrombine III, protéine C, protéine S, mutation du facteur V Leiden, facteur II, etc.)
- Syndromes myéloprolifératifs
- Affections systémiques (maladie de Behçet, lupus, antiphospholipides)
- Cancer
- Médicaments (contraception œstroprogestative, corticoïdes, etc.)

TROUBLES DE LA CIRCULATION VEINEUSE (3 %)

- Hypoperfusion (déshydratation, insuffisance cardiaque, etc.)
- Malformations artério-veineuses (fistules durables)

LÉSIONS DIRECTES DES VEINES ET DES SINUS DURAUX (16 %)

- Infections de voisinage (sphère ORL)
- Tumeurs solides de voisinage (méninge, boîte crânienne)
- Leucémies et lymphomes
- Méningite chronique
- Traumatismes crâniens ouverts ou fermés

AUTRES CAUSES (6 %)

CAUSES INDÉTERMINÉES (21 %)

Examens paracliniques

Les examens paracliniques (explorations de la coagulation, etc.) sont effectués en fonction du contexte clinique.

III. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

De nombreuses recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique des patients ayant un AVC aigu ont été publiées (voir *annexe 3*).

L'AVC doit être considéré comme une **urgence diagnostique et thérapeutique**. C'est aussi le cas de l'AIT, car il peut annoncer à très brève échéance un infarctus cérébral.

La prise en charge thérapeutique de l'AVC aigu comporte plusieurs aspects : 1) surveillance des paramètres vitaux et mesures générales ; 2) traitement des complications neurologiques ; 3) traitement spécifique de l'AVC ischémique ; 4) indications de la neurochirurgie ; 5) indications de l'admission en réanimation.

III.1. Surveillance neurologique et des paramètres vitaux

III.1.1. Surveillance neurologique

L'état de vigilance et l'état neurologique doivent être notés le plus tôt possible par le médecin qui prend en charge le patient.

L'évolution de la vigilance et de l'état neurologique (jusqu'à stabilisation du déficit) doit être surveillée à un rythme déterminé par prescription médicale en fonction de l'état du patient, et transcrite dans son dossier⁶. L'utilisation d'échelles du type suivant est recommandée :

- pour l'état de vigilance, une échelle simple du type de celle proposée par Orgogozo (15) : vigilance normale/éveil spontané, somnolence/obnubilation, réaction (éveil) à l'ordre verbal, stupeur/réaction à la douleur, coma/aucune réaction adaptée. Le score de Glasgow, plus adapté aux comas traumatiques qu'aux AVC (16), peut aussi être utilisé (*annexe 4*) ;
- pour l'état neurologique, plusieurs échelles spécifiques à l'AVC sont utilisées, en langue française ou anglaise ou traduites de l'anglais en français (*annexe 4*) : échelle d'Orgogozo (15), échelle canadienne (17), échelle scandinave (18), échelle du *National Institutes of Health* (NIH). L'échelle du NIH (19) dont quelques qualités métrologiques ont été validées dans la version originale anglaise est l'échelle de référence en cas de fibrinolyse.

III.1.2. Surveillance des paramètres vitaux

La pression artérielle doit être régulièrement surveillée à un rythme déterminé par prescription médicale, de façon d'autant plus rapprochée que l'AVC est récent.

Un ECG doit être réalisé dès le début de la prise en charge. Une surveillance continue par cardioscope au cours des 48 premières heures de l'AVC permet de dépister une arythmie paroxystique ou une autre pathologie cardiaque associée. La fibrillation auriculaire concerne 17 % des patients ayant un AVC (18 % en cas d'AVC ischémique et 11 % d'hémorragies cérébrales primaires) selon Sandercock *et al.* (20).

La fonction respiratoire et la température corporelle doivent être surveillées à un rythme déterminé par prescription médicale.

III.2. Prise en charge des complications générales

Des complications générales surviennent chez environ 50 % des patients hospitalisés pour AVC (21). Elles peuvent compromettre le pronostic vital et aggraver les lésions ischémiques, d'où l'importance de leur prévention.

III.2.1. Pression artérielle

Une HTA (supérieure à 160/95 mmHg) existe chez 75 % des patients admis à la phase aiguë de l'AVC (22). Elle préexiste à l'AVC dans 1 cas sur 2 (22-25). Les chiffres reviennent spontanément à leurs valeurs antérieures en quelques jours (26-28). Une HTA sévère est de mauvais pronostic (22,25,29), en particulier au cours de l'hémorragie cérébrale (30,31).

L'hypotension artérielle est rare et doit faire rechercher des comorbidités (insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire) ou une complication (déshydratation, embolie pulmonaire), notamment une hypovolémie (32). Dans l'étude IST (33) (cf. sections III.2.6. et III.4.1), l'hypotension artérielle était associée à une évolution défavorable y compris après ajustement sur la sévérité de l'AVC.

⁶ Voir aussi les recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'AVC – Aspects paramédicaux ».

— *AVC ischémique*

Les avantages théoriques d'un abaissement des chiffres de pression artérielle à la phase aiguë d'un AVC ischémique sont de réduire l'œdème cérébral (28) et le risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral, en particulier chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou thrombolytique (34,35) (cf. section III.4.2). Cependant, en raison de la perte de l'autorégulation cérébrale dans la zone ischémique, la baisse de la pression artérielle systémique pourrait avoir un effet délétère en réduisant la pression de perfusion cérébrale dans la zone ischémique.

Une étude chez les rats spontanément hypertendus a montré que le traitement de l'HTA augmente la taille de l'infarctus avec aggravation de l'évolution neurologique (36).

L'étude randomisée INWEST (37), comparant la nimodipine intraveineuse (IV) (2 mg et 1 mg/h) à un placebo, chez 600 patients atteints d'un AVC ischémique de moins de 24 heures, a été interrompue pour raison de sécurité après inclusion de 295 patients, car la nimodipine était à l'origine d'une aggravation neurologique corrélée à la baisse des chiffres tensionnels. Une étude sur 265 des 295 patients inclus dans INWEST a montré une corrélation significative ($p = 0,048$) entre la baisse de la pression diastolique induite par la nimodipine IV à forte dose (2 mg/h) et l'aggravation clinique (38). Une étude (39) comparant un autre inhibiteur calcique, la lifarazine, et des publications de cas (40) suggèrent également que la baisse de la pression artérielle pourrait induire une aggravation clinique.

Toutes les recommandations publiées sont concordantes pour respecter l'HTA modérée à la phase aiguë de l'AVC, à l'exception des cas où elle met en jeu le pronostic vital (ex. : dissection aortique). Ces recommandations reposent cependant sur des arguments indirects et non sur de grandes études contrôlées. Dans le cadre du traitement des AVC ischémiques par fibrinolyse IV, un consensus d'experts existe pour abaisser la pression artérielle en dessous de 185/110 mmHg préalablement au traitement (34,35,41). Le *tableau 4* résume les propositions de traitement de l'HTA en cas d'AVC ischémique.

Tableau 4. Propositions dans la littérature d'algorithmes de traitement de l'hypertension artérielle au cours de la phase aiguë de l'AVC ischémique.

Brott et MacCarthy, 1989 (43)			
PA diastolique > 140 mmHg	Nitroprussiate	0,5-10µg/kg/min IV	
PA systolique > 230 et/ou PA diastolique 121 à 140 mmHg	Labétalol	20 mg IV	
PA systolique 180-230 mmHg	Labétalol	200-300 mg <i>per os</i>	
Krieger et Hacke, 1998 (44)			
PA systolique 180 à 230 et/ou PA diastolique < 120 mmHg	NE PAS TRAITER SAUF SI FIBRINOLYSE		
PA systolique > 230 et PA diastolique 120-140 mmHg	Labétalol	10 mg IV	
	Nifédipine	10 mg SL	
	Urapidil	12,5 mg IV	
PA diastolique > 140 mmHg	Nitroprussiate	0,5-10µg/kg/min IV	
Wijdicks, 1996 (45)			
PA moyenne > 130 mmHg	Labétalol	20 mg IV	
	Esmolol	500 µg/kg/min IV	
	Énalapril	1 mg IV	
Ringleb <i>et al.</i> , 1998 (42)			
PA systolique < 220 mmHg, PA diastolique < 120 mmHg	NE PAS TRAITER		
PA systolique > 220 mmHg et/ou PA diastolique 110-120 mmHg à des mesures répétées	espacées de 15 minutes :		
<i>Per os</i>	Nifédipine	5-10 mg	Risque hypotension, tachycardie
	Captopril	6,25-12,5 mg	Risque hypotension par déshydratation
Parentérale	Clonidine SC/IV	0,075 mg	Élévation initiale de PA, sédation
	Urapidil IV	12,5 mg	Risque d'hypotension profonde
	Labétalol IV	10 mg	Risque de vomissement, hypotension orthostatique
	Urapidil 100 mg/50 ml	2-8 ml/h	
	Clonidine 1,5 mg/50 ml	1-8 ml/h	Sédation
	Dihydralazine 50 mg +	2-8 ml/h	À combiner à métoprolol pour éviter la tachycardie
	Métoprolol 10 mg/50 ml		

PA : pression artérielle ; SC : sous-cutanée ; IV. : intraveineuse ; SL : sublinguale.

— Hémorragie cérébrale

Dans les suites d'une hémorragie cérébrale, la pression artérielle est plus élevée qu'au cours de l'infarctus cérébral et l'HTA est associée à un mauvais pronostic (30). Il n'est pas formellement établi que l'élévation de la pression artérielle prédispose à une expansion de l'hématome. Seules des études cas-témoins ont été publiées et préconisent l'abaissement de la pression artérielle (46). Les recommandations de l'*American Heart Association* (47) proposent d'instaurer un traitement antihypertenseur par voie IV lorsque la pression artérielle moyenne atteint ou dépasse 130 mmHg (cf. *tableau 5*).

Tableau 5. Prise en charge de l'hypertension artérielle dans la phase aiguë de l'AVC hémorragique aigu d'après Broderick *et al.*, 1999 (47).

Labétalol : 50 à 100 mg/h en bolus intermittents de 10 à 40 mg ou en perfusion continue de 2 à 8 mg/min

Esmolol : 500 µg/kg en dose de charge, puis 50 à 200 µg/kg/min

Nitroprussiate de sodium : 0,5 à 10 µg/kg/min

Hydralazine : 10 à 20 mg toutes les 4 à 6 heures

Énalapril : 0,625 à 1,2 mg toutes les 6 heures

Algorithme thérapeutique

PAS > 230 mmHg ou PAD > 140 mmHg sur deux mesures séparées de 5 minutes : nitroprussiate.

PAS entre 180 et 230 mmHg ou PAD entre 105 et 140 mmHg ou PAM ≥ 130 mmHg sur deux mesures séparées de 20 minutes : labétalol, ou esmolol ou énalapril ou autres antihypertenseurs en IV (diltiazem, lisinopril ou vérapamil en débutant par la dose la plus faible).

PAS < 180 mmHg et PAD < 105 mmHg : différer le traitement antihypertenseur.

Le choix des médicaments dépend des contre-indications.

En cas de surveillance de la pression intracrânienne : la maintenir au-dessus de 70 mmHg.

Recommandations

Il est recommandé de respecter l'HTA contemporaine de la phase aiguë d'un AVC ischémique (grade C) ou par hémorragie cérébrale, sauf dans les cas suivants :

• AVC ischémique

- **Un traitement fibrinolytique est envisagé. Dans ce cas, la pression artérielle doit être abaissée en dessous de 185/110 mmHg avant de débiter le traitement fibrinolytique (accord professionnel à partir des critères d'inclusion dans les études de référence) ;**
- **Un traitement fibrinolytique n'est pas envisagé :**
 - **persistance d'une pression artérielle supérieure à 220/120 mmHg (accord professionnel) ;**
 - **complication de l'HTA menaçante à court terme (ex. : dissection aortique, insuffisance cardiaque décompensée, encéphalopathie hypertensive).**

• Hémorragie cérébrale

Bien que certains proposent l'abaissement à 185/110 mmHg du seuil tensionnel d'intervention thérapeutique, il n'existe pas de preuve scientifique à l'appui de cette différence de seuil.

En cas de traitement de l'HTA, il est recommandé d'utiliser préférentiellement la perfusion IV pour un ajustement tensionnel précis (accord professionnel). Les voies intramusculaire et sublinguale sont à éviter. L'utilisation préférentielle de l'urapidil ou du labétalol ou de la nicardipine est recommandée, en évitant les doses de charge (accord professionnel).

La pression artérielle doit être abaissée progressivement et maintenue en dessous de 220/120 mmHg, en surveillant l'état neurologique afin de dépister une aggravation du déficit. Il n'existe pas d'étude permettant de définir un objectif tensionnel précis.

Il est recommandé de maintenir le traitement antihypertenseur préexistant. Il n'existe pas d'étude permettant de définir un seuil tensionnel précis en dessous duquel un traitement antihypertenseur préexistant devrait être arrêté.

III.2.2. Fonction respiratoire

Le maintien d'une fonction respiratoire efficace et d'une oxygénation adéquate est théoriquement nécessaire pour préserver les chances de réversibilité des lésions ischémiques. Ceci passe par la prévention et le traitement des complications pulmonaires (encombrement bronchique), la libération des voies aériennes supérieures (corps étrangers, débris alimentaires) et une ventilation et une oxygénation suffisantes.

Sulter *et al.* ont étudié l'intérêt du monitoring de l'oxymétrie de pouls pour détecter les diminutions de SaO₂ (48). Sur 49 patients successifs ayant un AVC de moins de 12 heures, 63 % avaient une diminution de la SaO₂ (SaO₂ < 96 % plus de 5 minutes) nécessitant une oxygénothérapie. Tous les patients ayant des antécédents cardiaques ou pulmonaires avaient une diminution de SaO₂. La survenue d'une désaturation était corrélée à la sévérité de l'AVC ($p < 0,024$), à la présence de troubles de la déglutition ($p < 0,047$) et à l'âge ($p < 0,037$).

Les effets de l'oxygénothérapie dans l'AVC aigu ont été évalués (*tableau 6*) dans une étude quasi randomisée, sur 550 patients vus moins de 24 heures après un AVC aigu (AIT et hématome sous-dural exclus), comparant l'oxygénothérapie (100 % O₂ à la pression atmosphérique, débit de 3 l/min, par sonde nasale) à l'absence d'oxygénothérapie (49). Il n'a pas été trouvé de différence en termes de mortalité à 1 an (OR = 0,82 ; IC 95 % : 0,57-1,19 ; $p = 0,30$), de score neurologique selon l'échelle scandinave de l'AVC (54 *versus* 55, $p = 0,67$) ou d'invalidité selon l'index de Barthel (95 *versus* 100, $p = 0,07$) à 7 mois.

Tableau 6. Étude contrôlée évaluant l'oxygénothérapie dans l'AVC aigu.

Auteur, étude, année	Intervention	Contrôle	Critères de jugement	Résultats
Rønning et Guldvog, 1999 (49) N = 550 AVC < 24 heures	O ₂ 100 % à la pression atmosphérique, débit de 3 l/min, par cathéter nasal N = 292	Pas d'O ₂	Survie Troubles neurologiques par l'échelle scandinave d'AVC (SSS) et index de Barthel	Pas de différence de la survie à 1 an (69 % des patients traités par O ₂ <i>versus</i> 73 %, $p = 0,30$) ou des 2 scores à 7 mois

Recommandations

La liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée. L'encombrement bronchique et les pneumopathies d'inhalation doivent être prévenus. L'oxygénothérapie systématique n'est pas recommandée (grade B).

III.2.3. Fièvre et infection

La présence d'une hyperthermie à la phase aiguë d'un AVC est associée à un pronostic plus sévère (50-53). La majorité des études publiées concernaient des patients ayant à l'admission une température axillaire ou rectale > 37,5 °C. Une méta-analyse (52) portant sur 9 études et 3 790 patients ayant un AVC avec hyperthermie suggère une augmentation de la mortalité (OR = 1,19 ; IC95 % : 0,99-1,43) dans le groupe des patients hyperthermiques par rapport aux normothermiques. Une étude prospective de 725 patients n'a pas confirmé ces résultats sur l'évolution des patients à 3 mois (54).

Il n'existe pas d'étude des effets du traitement de l'hyperthermie sur l'évolution de l'AVC à la phase aiguë. Les experts recommandent de traiter toute hyperthermie supérieure à 37,5 °C par un antipyrétique type paracétamol (55-57).

Toute hyperthermie doit faire l'objet d'une enquête étiologique. Les complications infectieuses sont surtout pulmonaires et urinaires. Les infections pulmonaires sont avant tout dues aux inhalations et à un encombrement bronchique. Elles doivent être combattues par la kinésithérapie respiratoire avec aspirations régulières et la pose d'une sonde naso-gastrique en cas de troubles de la déglutition. Le sondage vésical doit, chaque fois que possible, être évité.

Recommandations

En l'absence d'étude définissant un seuil d'intervention, il est recommandé de traiter toute hyperthermie au-dessus de 37,5 °C par un antipyrétique type paracétamol (accord professionnel). Les infections documentées doivent être traitées par une antibiothérapie adaptée.

III.2.4. Troubles de la déglutition et nutrition

Près de 1 patient sur 2 ayant un AVC a des troubles de la déglutition détectés cliniquement et 2/3 des patients ont des troubles détectés par vidéofluoroscopie (58,59). Il est recommandé de rechercher des troubles de la déglutition⁷ systématiquement avant la première alimentation, car ils entraînent un risque, d'une part, d'infection pulmonaire par inhalation dans 20 % des cas (59), d'autre part, de dénutrition (60).

La mise en évidence des troubles de la déglutition au lit du patient repose sur l'observation de la déglutition sèche sur demande et après ingestion d'aliments semi-liquides ou de liquides en très petites quantités. La palpation de l'os hyoïde au cours de la déglutition permet de vérifier son ascension. Une toux liée à une fausse route, la persistance d'aliments dans la bouche, une stase salivaire et le reflux de liquide par le nez indiquent des troubles de la déglutition. La recherche d'une paralysie uni ou bilatérale de la langue, l'étude de la contraction du voile du palais et de la contractilité du pharynx, ainsi que celle de la sensibilité buccale, du voile du palais et du pharynx doivent compléter ce bilan. L'absence de réflexe nauséux ou la présence d'un signe du rideau ne sont pas obligatoirement synonymes de troubles de la déglutition. Les troubles de la déglutition sont aggravés par les troubles de la vigilance ou par des facteurs locaux tels qu'un mauvais état dentaire ou une sécheresse buccale.

La prévention des fausses routes est faite par le positionnement correct du patient, l'adaptation des modalités d'alimentation et la rééducation de la déglutition. En cas de troubles de la déglutition, il est impératif d'interrompre l'alimentation orale. L'hydratation peut se faire par perfusion de solutés IV. La méthode d'alimentation a fait l'objet de rares études, de faible puissance, qui donnent l'avantage à la gastrostomie par rapport à la sonde naso-gastrique sur les critères de mortalité et de statut nutritionnel (61-64). Une méta-analyse (61) ne concernant que 49 patients inclus 1 à 3 semaines après un AVC est en faveur de la gastrostomie percutanée, qui réduit la mortalité comparativement à la sonde naso-gastrique (OR = 0,28 ; IC 95 % : 0,09-0,89) et améliore l'état nutritionnel, évalué sur le poids ou le taux d'albumine sérique.

En pratique, la pose d'une sonde naso-gastrique est habituelle et doit être rapidement envisagée pour permettre l'administration d'un régime adapté. Cette sonde n'évite pas toujours la survenue des complications infectieuses pulmonaires, observées chez 13,4 % des

⁷ Voir aussi les recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'AVC – Aspects paramédicaux ».

patients dans une étude (65). En cas de troubles prolongés de la déglutition, une gastrostomie chirurgicale ou perendoscopique ou une jéjunostomie peuvent être envisagées.

Parallèlement, la rééducation par un orthophoniste est l'un des éléments clés de la prise en charge à ce stade. Elle consiste en des exercices de posture, des manœuvres de protection laryngée et de vidange pharyngée, tout en adaptant la texture et la température de l'alimentation aux possibilités de déglutition. En cas de sécrétions salivaires importantes, des anticholinergiques ou des bêtabloquants sont parfois prescrits, de façon empirique.

Un état de dénutrition protéique a été observé chez 16,3 % des patients admis moins de 24 heures après un AVC (66). La dénutrition protéique 1 semaine après l'AVC aigu est un facteur de morbi-mortalité à 1 mois, indépendamment de l'âge et de l'état nutritionnel à l'admission (66). Il est donc recommandé d'instituer une hydratation et un apport calorique adéquats avec une supplémentation protéique de l'alimentation, par voie orale ou entérale (67).

Recommandations

Les troubles de la déglutition doivent être recherchés systématiquement avant la première alimentation car ils exposent au risque de pneumopathie d'inhalation (grade B). En cas de troubles de la déglutition, l'alimentation orale doit être interrompue et remplacée par une alimentation par sonde naso-gastrique, adaptée à l'état nutritionnel. En l'absence d'alimentation orale, un apport calorique adéquat est fourni par voie entérale, à partir de la 48^e heure (accord professionnel).

III.2.5. Troubles hydro-électrolytiques et hyperglycémie

Les troubles hydro-électrolytiques majeurs sont rarement observés après un AVC ischémique. Ils apparaissent plus fréquemment après les AVC hémorragiques massifs et les hémorragies sous-arachnoïdiennes (55). La surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique est recommandée afin notamment d'éviter une hémococoncentration, responsable d'une altération des propriétés rhéologiques sanguines (55).

Il est recommandée qu'une voie veineuse soit disponible au niveau du membre supérieur opposé au déficit (68). En cas de volumes de perfusion plus importants ou d'utilisation de solutions hyperosmolaires, la mise en place d'une voie veineuse centrale est recommandée (55).

Une perfusion IV de sérum physiologique avec un débit de 50 ml par heure peut être instituée (68) sous surveillance du fait du risque de surcharge, cause de décompensation d'une insuffisance cardiaque ou de majoration d'un œdème cérébral (55).

L'hyperglycémie, définie par une glycémie mesurée au hasard dans la journée supérieure à 8 mmol/l ou mesurée à jeun supérieure à 6,7 mmol/l, concerne environ 20 à 43 % des patients atteints d'AVC (69-71). Dans une étude, parmi les patients hyperglycémiques dans les 24 heures suivant un AVC, un quart étaient des diabétiques connus, un autre quart avaient une élévation de l'hémoglobine glycosylée témoignant d'un diabète méconnu et la moitié avait une hémoglobine glycosylée normale suggérant l'installation très récente du trouble de la glycorégulation et sa relation probable avec l'AVC (71).

Comme l'hyperthermie, l'hyperglycémie à la phase aiguë d'un AVC est associée significativement à un pronostic plus sévère en termes de survie et de récupération fonctionnelle (69,72-78), en particulier dans les AVC non lacunaires (79), toutes les études

étant des études d'observation ou rétrospectives. Deux études (74,76) ont montré que l'hyperglycémie à l'admission était un facteur d'aggravation de l'évolution, indépendamment de la sévérité initiale de l'AVC ou d'autres caractéristiques initiales des patients. Une autre étude (80) n'a pas retrouvé d'association entre la glycémie à l'admission et la survie (RR 1,02 ; 0,94-1,09) ou l'évolution fonctionnelle à 1 mois (corrélation - 0,36 ; - 1,08 à 0,27) en analyse univariée et multivariée, à partir d'une cohorte de 146 patients.

Dans le cadre du traitement par fibrinolyse IV par rt-PA moins de 3 heures après l'AVC, 2 études rétrospectives (81,82), portant respectivement sur 139 et 1 205 patients, ont rapporté que l'hyperglycémie à l'admission était le seul ou un des seuls marqueurs indépendants à la fois du risque hémorragique global et d'hémorragie cérébrale symptomatique. Une glycémie $\geq 11,1$ mmol/l était associée à un taux d'hémorragies symptomatiques de 25 % (81).

Concernant l'évaluation des effets de la correction de l'hyperglycémie à l'admission sur l'évolution clinique, une étude randomisée sur 53 patients ayant un AVC aigu et une hyperglycémie entre 7 et 17 mmol/l a comparé la perfusion d'insuline-glucose-potassium permettant de contrôler la glycémie à celle de chlorure de sodium 9 %. La mortalité à 4 semaines n'était pas différente dans les deux groupes (83). Une autre étude randomisée chez 154 patients dont la glycémie à l'admission était entre 6,1 et 17 mmol/l a montré que le traitement par insuline-glucose-potassium comparativement au chlorure de sodium 9 % améliorait le statut neurologique mesuré par la médiane des scores totaux de l'échelle européenne d'AVC (84). D'autres études à grande échelle des effets de la correction de l'hyperglycémie initiale sur l'évolution de l'AVC sont nécessaires, permettant d'évaluer également le risque d'hypoglycémie.

Seuls les arguments indirects cités plus haut suggèrent que la correction de l'hyperglycémie devrait améliorer l'évolution de l'AVC. Par analogie à la situation de l'infarctus du myocarde où il a été démontré que le contrôle strict de la glycémie en phase aiguë et de récupération améliorait la survie (étude randomisée DIGAMI) (85), l'*European Stroke Council* préconise l'insulinothérapie en cas de glycémie ≥ 10 mmol/l (55).

Recommandations

L'équilibre hydro-électrolytique et glycémique doit être surveillé et les anomalies corrigées.

Si une perfusion IV est nécessaire, il est recommandé d'utiliser du sérum physiologique.

En l'absence d'étude définissant un seuil d'intervention, il est recommandé de traiter par insulinothérapie les patients dont la glycémie est ≥ 10 mmol/l (accord professionnel).

III.2.6. Prévention des complications thrombo-emboliques veineuses

— *AVC ischémique*

Chez les patients hémiplésiques, une thrombose veineuse profonde (TVP) est identifiée par phlébographie dans 30 % des cas et 15 % des décès à la phase aiguë sont dus à une embolie pulmonaire (EP) (86). Les TVP siègent dans 90 % des cas sur le membre inférieur paralysé.

La prévention des TVP et de l'EP chez les patients alités ou présentant un déficit moteur du membre inférieur repose sur la mobilisation précoce et les moyens pharmacologiques dont l'efficacité et la sécurité sont analysées dans les études comparatives suivantes :

- héparines de bas poids moléculaire (HBPM), héparinoïdes, héparine non fractionnée *versus* placebo ;
- HBPM *versus* héparine non fractionnée ;
- aspirine *versus* placebo, *versus* héparine non fractionnée et *versus* HBPM ;
- contention des membres inférieurs.

Une méta-analyse (87) portant sur 21 études randomisées a évalué les effets des différents anticoagulants dans l'AVC ischémique aigu (cf. paragraphe III.4.1.) ; seules les données concernant la prévention des TVP et des EP sont présentées ici. Les données d'une méta-analyse plus ancienne (88) sont incluses dans cette méta-analyse récente et ne seront pas détaillées.

Héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire et héparinoïdes *versus* placebo

Prévention des thromboses veineuses profondes

Parmi les 21 études, 10 seulement, totalisant 916 patients, ont pris en compte systématiquement l'effet des anticoagulants sur la survenue d'une TVP, symptomatique ou non, à la fin de la période de traitement. Les méthodes de détection étaient le fibrinogène marqué, l'écho-doppler ou la phlébographie.

En dépit du faible nombre de patients, le traitement anticoagulant était associé à une réduction très significative du risque de TVP (OR = 0,21 ; IC 95 % : 0,15-0,29). Il faut noter que la majorité de ces TVP étaient asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Cet effet correspond à 281 (IC 95 % : 230-332) thromboses veineuses évitées pour 1 000 patients traités.

Prévention des embolies pulmonaires

Dans 13 des 21 études, totalisant 22 424 patients, l'existence d'une EP fatale ou symptomatique non fatale a été signalée. La recherche systématique d'une EP asymptomatique par scintigraphie à la fin de la période de traitement n'a été réalisée dans aucune étude.

Le traitement anticoagulant était associé à une réduction du risque d'EP (OR = 0,6 ; IC 95 % : 0,45-0,83). Cet effet correspond à 4 EP évitées pour 1 000 patients traités. Ce bénéfice est probablement sous-estimé compte tenu de la recherche non systématique de cette complication.

Il faut noter que les patients inclus dans cette méta-analyse (87) avaient généralement un AVC responsable d'une paralysie du membre inférieur. Ces résultats ne sont donc pas applicables directement aux patients ayant un AVC mineur non immobilisés.

Ce bénéfice de l'héparinothérapie sur la prévention des TVP et des EP doit être mis en balance avec le risque hémorragique de ce traitement. Dans la même méta-analyse, le traitement anticoagulant (toutes formes confondues) s'accompagnait d'une augmentation du risque d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques (OR = 2,52 ; IC 95 % : 1,92-3,30) et

extracrâniennes graves (OR = 2,99 ; IC 95 % : 2,24-3,99). Pour 1 000 patients traités, 281 TVP et 4 EP étaient évitées au prix de 9 hémorragies extracrâniennes supplémentaires.

La différence bénéfique/risque de faibles doses d'héparine dans la prévention des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, comparativement à l'aspirine ou à des méthodes non pharmacologiques, reste à étudier.

Héparines de bas poids moléculaire et héparinoïdes *versus* héparine non fractionnée

Une méta-analyse d'études randomisées a comparé l'efficacité et la sécurité des HBPM et des héparinoïdes à celle de l'héparine non fractionnée dans la prévention des TVP au cours de l'AVC ischémique aigu (89) (*tableau 7*).

Cette méta-analyse (89) a porté sur 5 études totalisant 705 patients. Les HBPM ou les héparinoïdes étaient associés à une réduction du risque de TVP par rapport à l'héparine non fractionnée (OR = 0,52 ; IC 95 % : 0,35-0,79) : 93 TVP étaient évitées pour 1 000 patients traités par HBPM ou héparinoïdes. Le nombre d'EP et d'hémorragies intra et extracrâniennes pendant la période de traitement était trop faible pour permettre une analyse du rapport bénéfique/risque.

Tableau 7. Comparaison de l'efficacité et de la sécurité des HBPM ou des héparinoïdes et de l'héparine non fractionnée dans la prévention des thromboses veineuses profondes au cours de l'AVC ischémique aigu (méta-analyse d'études randomisées).

Auteurs, année, étude	Modalités de traitement	Intervention	Contrôle	Résultats
Counsell et Sandercock, 2002 (89) N = 705	Début par rapport à l'AVC < 72 heures Durée : 9-14 jours	HBPM (enoxoparine) ou héparinoïdes (danaparoïde) IV ou sous-cutané N = 414	Héparine non fractionnée 5 000 UI x 2 (4 études) ou x 3 (1 étude) /jour N = 291	Réduction des thromboses veineuses profondes sous HBPM ou héparinoïdes <i>versus</i> héparine non fractionnée (OR = 0,52 ; IC 95 % : 0,56-0,79) Les nombres d'embolies pulmonaires, de décès et d'hémorragies intra ou extracrâniennes étaient trop faibles pour être analysés.

IM : intramusculaire. IV : intraveineuse.

Aspirine *versus* placebo

La prévention par l'aspirine des TVP et des EP au cours de l'AVC aigu ischémique était un objectif secondaire des 2 grandes études randomisées CAST (90) et IST (33). Leur protocole est décrit au paragraphe III.5.1 et leurs résultats concernant cet objectif particulier sont résumés dans le *tableau 8*. Une méta-analyse (91) portant sur 8 études randomisées a évalué les effets des traitements antiplaquetaires dans l'AVC ischémique (cf. paragraphe III.4.1) ; seules les données concernant la prévention des TVP et des EP sont présentées ici (*tableau 8*).

À partir de 2 études totalisant 136 patients, la méta-analyse (91) ne met pas en évidence l'efficacité (OR = 0,78 ; IC 95 % : 0,36-1,67) des traitements antiplaquetaires (aspirine plus dipyridamole dans la 1^{re} étude ou ticlopidine dans la 2^e) dans la prévention des TVP, détectées par le fibrinogène marqué à l'iode 125. Mais les études étaient hétérogènes en termes de délai de traitement (4 semaines et 6 jours) par rapport à la date de l'AVC.

Dans CAST (90), le nombre d'EP observées était faible (32 au total) sans différence significative entre le groupe aspirine et le groupe placebo (0,1 *versus* 0,2 %, $p > 0,1$). Dans IST (33), l'aspirine n'était pas efficace dans la prévention des EP par rapport au groupe non traité (0,6 % *versus* 0,8 % des cas, non significatif).

La méta-analyse (91), portant cette fois sur 8 études et 40 872 patients, est en faveur de l'efficacité des traitements antiplaquettaires (aspirine, aspirine plus dipyridamole, ticlopidine, inhibiteur de la thromboxane synthétase) par rapport au placebo dans la prévention des EP symptomatiques (OR = 0,71 ; IC 95 % : 0,53-0,96) ; 1 cas d'embolie (0 à 3) était évité pour 1 000 patients traités par antiplaquettaires.

Tableau 8. Comparaison de l'aspirine à l'absence de traitement (études CAST et IST) ou à l'héparine à 2 posologies différentes ou à la combinaison de l'aspirine et de l'héparine (IST), dans la prévention de l'embolie pulmonaire au cours de l'AVC aigu ischémique (études randomisées).

Auteurs, année, étude	Intervention <i>versus</i> contrôle	Résultats
<i>Chinese Acute Stroke Trial Collaborative group</i> (CAST), 1997 (90) étude randomisée N = 21 106 Scanner avant randomisation dans 87 % des cas	Aspirine 160 mg/j/4 semaines, débutée moins de 48 heures après l'AVC, N = 10 335 <i>versus</i> placebo N = 10 320	Faible nombre total d'embolies pulmonaires pendant le traitement et absence de différence entre les deux groupes : 12 cas sous aspirine (0,1 %) et 20 sous placebo (0,2 %) (ns)
<i>International Stroke Trial Collaborative Group</i> (IST), 1997 (33) étude ouverte N = 19 435 Scanner avant randomisation dans 67 % des cas	Aspirine 300 mg /j, N = 4 858 ou aspirine 300 mg/j plus héparine 12 500 U x 2/j, N = 2 430 ou aspirine 300 mg/j plus héparine 5 000 U x 2/j, N = 2 432 ou héparine 12 500 U x 2/j, N = 2 426 ou héparine 5 000 U x 2/j, N = 2 429 ou ni aspirine ni héparine, N = 4 860	Pendant les 14 premiers jours de traitement : pas de différence du nombre d'embolies pulmonaires sous aspirine et dans le groupe contrôle (0,6 % <i>versus</i> 0,8 %, $p = 0,08$)
Gubitz, 2002 (91) Revue systématique de 2 études randomisées N = 136 AVC ischémique	Aspirine plus dipyridamole débutés moins de 4 semaines après l'AVC <i>versus</i> contrôle dans une étude (N = 80) et dans l'autre étude ticlopidine débuté moins de 6 jours après l'AVC <i>versus</i> contrôle (N = 53)	Pas d'effet significatif des antiplaquettaires <i>versus</i> le groupe contrôle sur la prévention des thromboses veineuses profondes symptomatiques et asymptomatiques détectées par fibrinogène marqué à l'iode 125 : OR = 0,78 ; 0,36-1,67 ($p = 0,5$)
Gubitz, 2002 (91) Revue systématique de 8 études randomisées N = 40 872 AVC ischémique	Aspirine <i>versus</i> contrôle : N = 40 397 (3 études IST, CAST, MAST-I) Aspirine plus dipyridamole <i>versus</i> contrôle N = 80 Ticlopidine <i>versus</i> contrôle N = 112 Inhibiteur de la thromboxane synthétase <i>versus</i> contrôle N = 283	Les antiplaquettaires ont un effet significatif dans la prévention de l'embolie pulmonaire symptomatique OR = 0,71 ; 0,53-0,96 ($p = 0,03$)

Aspirine *versus* héparine non fractionnée ou HBPM

L'étude *Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke* (TAIST) (92) est une étude randomisée de 2 posologies d'une HBPM, le tinzaparine (175 ou 100 UI anti-Xa/kg/j), *versus* l'aspirine (300 mg par jour), débutés moins de 48 heures après la survenue d'un AVC ischémique et

administrés pendant 10 jours chez 1 486 patients (*tableau 9*). La tinzaparine à forte posologie est supérieure à l'aspirine dans la prévention des TVP symptomatiques (0 cas *versus* 9), au prix d'un risque supérieur d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques (7 cas *versus* 1).

Tableau 9. Comparaison de l'efficacité et de la sécurité d'une HBPM, le tinzaparine, à 2 posologies *versus* l'aspirine dans la prévention des thromboses veineuses profondes dans l'AVC ischémique aigu ; étude randomisée TAIST (*Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke*) d'après Bath *et al.*, 2001 (92).

Critère de jugement	ODDS RATIO (IC 95 %)	
	Tinzaparine à forte posologie (N = 486) <i>versus</i> aspirine (N = 491)	Tinzaparine à posologie moyenne (N = 507) <i>versus</i> aspirine (N = 491)
5 jours après l'arrêt du traitement Thrombose veineuse profonde	0 (0-9,29)	0,32 (0,07-1,14)
Embolie pulmonaire	0,50 (0,06-2,85)	0,97 (0,22-4,31)
Accident thrombo-embolique veineux	0,15 (0,03-0,68)	0,44 (0,17-1,17)

L'étude randomisée *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial* (HAEST) (93) a comparé une HBPM, le dalteparine (100 UI/kg en sous-cutané 2 fois par jour) à l'aspirine (160 mg/j), débutés moins de 30 heures après un AVC aigu ischémique avec fibrillation auriculaire chez 449 patients (*tableau 10*). Il n'a pas été mis en évidence de différence du risque thrombo-embolique, et le taux d'hémorragies et de décès était supérieur sous HBPM.

Tableau 10. Comparaison de l'efficacité et de la sécurité d'une HBPM, le dalteparine, à l'aspirine dans l'AVC d'origine embolique : événements après 14 jours ; étude randomisée *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial* (HAEST) d'après Berge *et al.*, 2000 (93).

	Dalteparine (N = 224)	Aspirine (N = 225)	OR (IC 95 %)	p
Accidents thrombo-emboliques veineux	1 (0,4 %)	5 (2,2 %)	0,20 (0,02-1,70)	0,22

Bas de contention

Seules 2 petites études, comportant des biais liés à la brièveté du suivi (10 jours), à une randomisation peu claire ou à taux élevé de sorties d'étude dans les 2 groupes, sont disponibles (94). Ces 2 études ont évalué respectivement les bas de contention et la compression pneumatique intermittente *versus* l'absence de contention ou de compression. Les 123 patients, étudiés moins de 72 heures après un AVC ischémique ou hémorragique, étaient non comateux et indemnes de pathologies sévères des membres inférieurs (artériopathie ischémique, troubles dermatologiques ou neuropathie diabétique). La contention ou la compression intermittente n'entraînaient pas une réduction significative des TVP (OR = 0,59 ; IC 95 % : 0,24-1,48).

Hydratation

Une méta-analyse (95) des études randomisées évaluant les effets de l'hémodilution (dextran 40 ou amidon - *hydroxyethyl starch* - ou albumine) moins de 72 heures après un AVC aigu, le plus souvent ischémique, montre que l'hémodilution par diverses méthodes tend à réduire le nombre de TVP et d'EP entre 3 et 6 mois de suivi (OR = 0,59 ; IC 95 % : 0,33-1,06). Certains auteurs prescrivent des cristalloïdes en IV à la plupart des patients ayant un AVC et immobilisés, en partie car ils sont incapables d'avoir une ration hydrique orale adéquate (96).

Conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP)

Au cours de la 6^e conférence de consensus de l'ACCP (97), en 2001, concernant les traitements antithrombotiques, une synthèse des études ayant évalué la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse à la phase aiguë de l'AVC ischémique a été présentée (tableau 11). Les recommandations de cette conférence ont été les suivantes :

- toutes les héparines (non fractionnée, de bas poids moléculaire ou les héparinoïdes) sont recommandées dans la prévention de TVP au cours de l'AVC aigu ischémique (grade A) ;
- les HBPM et le danaparoïde sont plus efficaces que l'héparine non fractionnée dans la prévention des TVP asymptomatiques. Dans les études, le traitement préventif est maintenu pendant les 10 à 14 jours suivant l'AVC. Le maintien de la prévention devrait dépendre de l'existence de facteurs de risque tels que la paralysie, l'alitement, la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque congestive ;
- chez les patients ayant un AVC ischémique et immobilisés, l'utilisation en routine de l'héparine non fractionnée à dose préventive, des HBPM, d'héparinoïdes, du danaparoïde est recommandé en prévention des TVP (grade A). En cas de contre-indication au traitement anticoagulant préventif, la prévention mécanique par contention élastique ou par compression pneumatique intermittente est préconisée.

Tableau 11. Prévention des thromboses veineuses profondes dans l'AVC ischémique aigu : synthèse des résultats des études randomisées où l'efficacité de la prévention était mesurée à l'aide du fibrinogène marqué ou de la phlébographie d'après Geerts *et al.*, 2001 (97).

Situation évaluée	Études, auteurs	N patients	Thromboses veineuses profondes % (IC 95 %)	Réduction du risque relatif %
Contrôles	7 études*	346	55 (49-60)	-
Héparine non fractionnée à faibles doses	5 études*	364	24 (20-29)	56
Héparines de bas poids moléculaire	3 études***	158	23 (17-30)	58
Danaparoïde	4 études†	203	10 (6-15)	82

* (98-104) ; *** (98,101-104) ; ***(103-105) ; † (99,102,106,107)

— Hémorragie cérébrale

Les patients ayant un AVC hémorragique ont un risque de développer une TVP évalué entre 30 à 70 % selon les examens réalisés pour la rechercher (108), en fonction de la sévérité de l'AVC et du degré d'immobilisation. Le risque d'EP est de 1 à 5 % (108). Le problème est celui de l'utilisation ou non des anticoagulants chez des patients ayant une hémorragie cérébrale.

Héparine

Une étude randomisée (109) portant sur un faible nombre de patients (n = 46) ayant une hémorragie cérébrale a comparé l'effet préventif de l'héparine (5 000 UI, 2 ou 3 fois par jour par voie sous-cutanée) débutée 4 jours et 10 jours (groupe contrôle) après l'hémorragie. Une EP a été diagnostiquée (par scintigraphie pulmonaire de perfusion) dans 40 % des cas (9 patients sur 23) dans le groupe contrôle et dans 22 % des cas (5 patients sur 22) dans le

groupe traité au 4^e jour. Cette étude ne permet pas une conclusion formelle sur l'efficacité et l'innocuité de l'héparine en cas d'hémorragie.

Une étude non randomisée (110) a comparé chez 68 patients hémorragiques l'héparine sous-cutanée à la même posologie que précédemment utilisée à partir du 2^e, 4^e ou 10^e jour. Le taux d'embolies pulmonaires était significativement plus faible dans le groupe traité le 2^e jour après l'hémorragie sans récurrence hémorragique.

Aspirine

Les bénéfices et les risques de l'aspirine en prévention des complications thrombo-emboliques veineuses chez les patients ayant un AVC hémorragique n'ont pas été évalués.

Compression élastique des membres inférieurs.

D'après la méta-analyse (94) citée plus haut et sous réserve des biais identifiés, la contention ou la compression intermittente débutée moins de 72 heures après l'AVC ischémique ou hémorragique n'étaient pas associées à une réduction significative des TVP (OR = 0,59 ; IC 95 % : 0,24-1,48).

Recommandations

Le lever précoce est recommandé, sauf en cas de situation hémodynamique cérébrale précaire se manifestant par une aggravation à l'orthostatisme.

Un traitement préventif des complications thrombo-emboliques veineuses par HBPM à faibles doses est recommandé, dès les 24 premières heures, chez les patients ayant un AVC ischémique aigu responsable d'une immobilisation ou d'un déficit du membre inférieur (accord professionnel). Cette indication doit cependant être discutée en fonction du risque hémorragique intra et extracrânien.

Il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander, en routine, la contention des membres inférieurs en prévention des complications thrombo-emboliques veineuses chez les patients ayant un AVC ischémique. Elle peut néanmoins être recommandée en cas de contre-indication à l'utilisation des héparines.

La sécurité d'utilisation de l'héparine étant mal connue chez les patients ayant un AVC hémorragique, l'utilisation d'une contention élastique des membres inférieurs immédiate, éventuellement suivie d'une héparinothérapie à doses préventives après 24-48 heures, est recommandée, bien que cette attitude ne repose sur aucune évaluation.

III.2.7. Prévention d'une hémorragie digestive

La prévalence de l'hémorragie digestive est très variable selon les études et selon les moyens diagnostiques mis en œuvre ; ainsi, des chiffres variant de 3 à 36 % sont rapportés à la phase aiguë d'un AVC (32). Aucun essai thérapeutique n'a évalué le bénéfice d'un traitement antiulcéreux préventif. Une prévention médicamenteuse des ulcères de stress peut être utilisée en cas d'accident sévère.

Recommandation

En l'absence d'étude spécifique concernant l'AVC, l'utilisation à titre préventif d'anti-ulcéreux n'est pas recommandée, sauf en cas d'antécédent ulcéreux (accord professionnel).

III.2.8. Troubles thymiques

Les troubles thymiques sont difficiles à reconnaître à la phase aiguë de l'AVC, en raison notamment des troubles cognitifs liés à l'AVC. Certains symptômes comme des réactions d'indifférence, une labilité émotionnelle, une désinhibition, l'absence de prise de conscience de la maladie (anosognosie) et des difficultés d'expression des émotions (aprosodie) peuvent être imputables à la lésion cérébrale (111).

La prévalence de la dépression selon les critères DSM-III-R est de 6 % au cours de la phase aiguë de l'AVC, puis augmente progressivement jusqu'à 11 % à 1 an (112).

Un traitement préventif précoce de la dépression par miansérine administré pendant une année a été étudié en phase aiguë comparativement à un placebo chez 100 patients successifs ayant un AVC aigu ischémique, sans résultat significatif sur la récupération fonctionnelle après 12 ou 18 mois (112).

Toutes les autres études identifiées n'ont pas été sélectionnées car elles concernaient une population de patients inclus plus de 2 semaines après le début des premiers symptômes d'AVC ; elles étaient en plus de faible puissance.

Recommandation

Le traitement des troubles anxio-dépressifs n'a pas été suffisamment évalué à la phase aiguë de l'AVC.

III.2.9. Autres mesures thérapeutiques

Les recommandations sont détaillées dans la RPC « Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'AVC - Aspects paramédicaux ».

— ***Kinésithérapie, orthophonie, nursing***

Ces mesures doivent être débutées précocement pour prévenir les complications de décubitus (encombrement broncho-pulmonaire, TVP, escarres, rétractions tendineuses, etc.) et faciliter la récupération.

Un bon positionnement des membres paralysés doit être assuré. Toute compression des membres doit être évitée, et dès le stade initial, des changements de position réguliers doivent être réalisés (prévention des escarres et confort du patient).

La mobilisation du patient doit tenir compte du risque de subluxation du membre atteint. L'utilisation d'un matelas spécifique doit être prévue dès l'admission et doit être signalée au moment du transfert dans une autre unité de soins. L'alitement pour tout patient admis pour AVC n'est pas systématique. Le lever au fauteuil et la kinésithérapie doivent être le plus précoces possible (56).

— ***Complications urinaires***

Une sonde vésicale ne doit être posée qu'en cas de rétention urinaire (56).

— ***Complications cutanées***

Les complications cutanées surviennent chez 21 % des patients (113). Il est recommandé d'utiliser un instrument d'évaluation pour apprécier tout changement d'intégrité de la peau sur les zones d'appui et à risque. Le massage et la friction de ces zones doivent être évités. Les lits doivent être équipés de matelas spéciaux. La prévention des escarres exige des

changements de position fréquents (changements de position au lit toutes les 2 à 3 heures si l'état du malade le permet), en planifiant la mobilisation passive et active (114). L'installation au fauteuil doit être effectuée le plus tôt possible.

— **Soutien psychologique du malade et de son entourage**

L'information demandée par l'entourage concerne surtout le pronostic. Cette information n'étant pas disponible avec certitude à la phase aiguë, il est difficile de rassurer le malade et son entourage. L'importance de la notion de maintien en observation du malade doit être expliquée à l'entourage (56).

III.3. Prise en charge des complications neurologiques de l'AVC

III.3.1. Œdème cérébral

— **AVC ischémique**

Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un infarctus cérébral développent un œdème cérébral responsable d'une détérioration clinique. L'œdème cérébral atteint son maximum 3 à 5 jours après l'infarctus et peut être responsable d'un décès par engorgement cérébral. (56). Différentes mesures thérapeutiques ont été proposées. Aucune étude n'a démontré le bénéfice des traitements utilisés, mais il existe un consensus pour penser que ces traitements permettent parfois de passer une période critique.

Mesures générales

Il faut éviter toute hyperhydratation, notamment intracellulaire. Si une restriction hydrique est indiquée, elle doit être modérée, de l'ordre de 1 000 ml/j.

Les facteurs pouvant augmenter la pression intracrânienne (hypoxie, hypercapnie, hyperthermie) doivent être évités.

La surélévation modérée de 30° du tronc du patient est habituelle. A noter qu'une étude, réalisée chez des patients ayant un AIC étendu (occlusion totale ou subtotale de l'artère cérébrale moyenne), a montré que les pressions de perfusion cérébrale et intracrânienne étaient maximales lorsque la tête était en position horizontale et qu'elles diminuaient lorsque la tête était surélevée de 30° (115). Cette étude pourrait amener à rediscuter le positionnement habituellement recommandé du tronc du patient.

L'élévation de la pression artérielle peut représenter un mécanisme compensateur et doit être respectée ; il faut éviter les médicaments antihypertenseurs provoquant une vasodilatation artérielle cérébrale.

Agents hyperosmolaires

Mannitol

La revue de synthèse des études randomisées et des études ouvertes évaluant l'efficacité du mannitol dans l'AVC ischémique ou hémorragique, réalisée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration*, n'est pas concluante (116). Une seule étude comparant le mannitol à un placebo a été retenue ; elle a inclus 36 patients traités et 41 patients contrôles. Elle ne montrait pas de différence entre les 2 groupes (117).

Bien qu'il n'existe pas de preuve scientifique de son bénéfice, le mannitol est largement utilisé en pratique clinique pour diminuer l'œdème cérébral des AVC ischémiques.

Le *Stroke Council* de l'*American Heart Association* (118), la Société française neuro-vasculaire (56), l'*European Stroke Council* (55) recommandent l'utilisation du mannitol en cas d'aggravation liée à un œdème cérébral avec signes cliniques faisant suspecter un engagement. Une perfusion rapide de 20 minutes du mannitol 20 à 25 %, pouvant être répétée toutes les 6 heures, et pendant moins de 5 jours, est préconisée.

Glycérol

Une méta-analyse (119) de 10 études randomisées, portant sur 945 patients ayant un AVC aigu ischémique ou hémorragique a montré un faible effet favorable à court terme du glycérol à 10 % dans 500 ml de sérum salé, utilisé pendant 4 à 6 jours chez les patients ayant un AVC ischémique (OR = 0,65 ; IC 95 % : 0,44 -0,97), sans effet à long terme sur la mortalité ou l'évolution fonctionnelle (*tableau 12*). Ces résultats doivent être pris avec réserve en raison de l'ancienneté des études qui sont antérieures à l'utilisation du scanner et d'un biais possible dans 6 études lié à l'utilisation d'une solution de glucose comme contrôle. Aucun bénéfice du glycérol n'est noté dans l'AVC hémorragique, mais aucune conclusion fiable n'est possible en raison de la faible puissance des études.

Tableau 12. Évaluation du glycérol dans l'AVC aigu ischémique ou hémorragique.

Auteurs, année, étude	Intervention	Contrôle	Critère de jugement	Résultats
Righetti <i>et al.</i> , 2002 (119) Méta-analyse de 11 études randomisées AVC aigu ischémique ou hémorragique	Glycérol 10 % dans 500 ml de sérum salé pendant 4 à 6 heures pendant 6 jours N = 482	N = 463	Décès Évolution fonctionnelle mesurée dans 2 études	Dans le groupe traité par glycérol et après exclusion des études associant la dexaméthasone (N = 440 <i>versus</i> 444) : différence marginale de la mortalité (OR = 0,73 ; IC 95 % : 0,53-1,00) Dans l'AVC ischémique, réduction de la mortalité pendant le traitement (OR = 0,65 ; IC 95 % : 0,44-0,97) mais pas de différence à la fin du suivi Dans l'AVC hémorragique, pas de bénéfice du glycérol sur les 2 critères, mais étude de faible puissance en raison de petits effectifs Pas de différence du taux de bonne récupération fonctionnelle (OR = 0,73 ; IC 95 % : 0,37-1,42)

Corticoïdes

Aucune étude ayant un niveau de preuve élevé ne permet de recommander les corticostéroïdes pour traiter l'œdème cérébral au cours de l'AVC ischémique aigu. Une méta-analyse (120) (*tableau 13*) d'études randomisées anciennes (en majorité des années 70 et 80 à un moment où le scanner cérébral était peu pratiqué), contrôlées par placebo, ne retrouve aucun bénéfice des corticoïdes administrés dans les 48 heures sur la mortalité (OR = 1,08 ; IC 95 % : 0,68-1,72) ou sur le devenir fonctionnel des patients (inconstamment évalué) (grade B). Le risque d'effets secondaires tels que les hémorragies gastro-intestinales, les infections et la perturbation de l'équilibre glycémique est souligné dans ces études anciennes où l'information sur la prescription ou non d'antiulcéreux n'était pas fournie.

Tableau 13. Évaluation des corticoïdes dans le traitement des AVC ischémiques à la phase aiguë.

Auteurs, année, étude	Intervention	Contrôle	Critère de jugement	Résultats
Qizilbash <i>et al.</i> , 2002 (120). N = 453 Méta-analyse 7 études randomisées anciennes AVC aigu ischémique Scanner non disponible dans toutes les études	Corticoïdes dexaméthasone le plus souvent IV, IM puis <i>per os</i> débutée à forte dose (10 à 40 mg/j), durée totale de 10 à 21 jours N = 222	Placebo N = 231	Taux de mortalité	Pas de différence significative de la mortalité sous corticoïdes <i>versus</i> placebo (OR = 1,08 ; IC 95 % : 0,68-1,72) Augmentation sous corticoïdes des hémorragies gastro-intestinales, infections et déséquilibres glycémiques

Hyperventilation mécanique

Une hyperventilation mécanique visant à abaisser la PCO₂ et la pression intracrânienne peut être utilisée dans des indications sélectionnées (cf. section VII). Une réduction de la PCO₂ de 5 à 10 mmHg diminue la pression intracrânienne de 25 à 30 % (56). L'hypocapnie conseillée se situe entre 30 et 35 mmHg (56). Le bénéfice de cette technique sur l'hypertension intracrânienne au cours de l'AVC aigu n'est pas bien établi.

Un rebond de l'hypertension intracrânienne est possible si la normoventilation est rétablie trop rapidement (effet rapporté dans les traumatismes crâniens sévères) (121).

Hypothermie externe

L'hypothermie externe a été évaluée uniquement dans de petites études non contrôlées (122,123). Dans ces études, l'hypothermie externe (33 °C) pendant les 2 à 3 premiers jours d'un AVC ischémique massif avec œdème au scanner réduisait de façon significative la pression intracrânienne, mais augmentait, lors du réchauffement, le risque de décès (122,123) (*tableau 14*). La revue systématique du groupe *Cochrane* n'a identifié aucune étude contrôlée, randomisée ou non, de l'hypothermie dans l'AVC aigu ischémique ou hémorragique (124).

Tableau 14. Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'hypothermie dans l'ischémie aiguë massive avec œdème (études non contrôlées).

Auteur, année, étude	Intervention	Résultats
Schwab <i>et al.</i> , 2001 (122) N = 50 Étude prospective	Hypothermie débutée 22 ± 9 heures après le début de l'AVC et maintenue pendant 1 à 3 jours	Pendant l'hypothermie : réduction significative de la pression intracrânienne, 4 décès par coagulopathie sévère, insuffisance cardiaque et hypertension intracrânienne Effets secondaires : thrombocytopénie (70 %), bradycardie (62 %), pneumonie (48 %) Pendant le réchauffement : 15 décès (30 %) par rebond de l'hypertension intracrânienne et engagement
Schwab <i>et al.</i> , 1998 (123) N = 25 Étude prospective	Hypothermie 33 °C pendant 2 à 3 jours, débutée moins de 14 ± 7 heures après le début de l'AVC Si pression intracrânienne > 20 mmHg : bolus de mannitol	Pendant l'hypothermie : réduction significative de la pression intracrânienne Intervention <i>versus</i> contrôles historiques : 44 % de décès <i>versus</i> 80 % À 4 semaines, score de 29 (25 à 37) et à 3 mois de 38 (28 à 48) sur échelle scandinave de l'AVC de 58 points Tous les décès dus à un engagement pendant le réchauffement Autre effet secondaire : pneumonie dans 40 % des cas

Traitement chirurgical

Voir paragraphe III.6.

— *Hémorragie cérébrale*

Bien qu'il n'existe aucune preuve scientifique de leur efficacité, le mannitol et, dans des cas sélectionnés, l'hyperventilation mécanique sont utilisés dans le traitement des hémorragies cérébrales responsables d'un œdème cérébral menaçant.

La sécurité d'utilisation du mannitol peut être obtenue par le schéma thérapeutique suivant : 0,75 à 1 g/kg initialement, puis 0,25 à 0,5 g/kg toutes les 3 à 5 heures, en fonction de l'état clinique et de l'osmolarité (l'objectif étant de 295 à 305 mosm/l initialement et si nécessaire, 310 à 320 mosm/l ensuite) (108). Avec ce schéma thérapeutique, la pression veineuse centrale devrait être surveillée et maintenue entre 5 et 12 mmHg afin de prévenir la survenue d'une hypovolémie (108).

Seules 2 études sont disponibles pour évaluer l'effet des corticoïdes en cas d'hémorragie cérébrale (125,126). Les corticoïdes ne semblent pas diminuer le risque de décès dans les 2-3 premières semaines (OR = 1,0 ; IC 95 % : 0,5-2,1). Les effets secondaires (infection, diabète, saignements) surviennent chez 50 % des patients. Comme pour les AVC ischémiques œdémateux, l'utilisation des corticoïdes n'est pas recommandée au cours des hémorragies cérébrales.

Recommandations

Il faut éviter toute hyperhydratation, notamment intracellulaire. Si une restriction hydrique est indiquée, elle doit être modérée, de l'ordre de 1 000 ml/j.

Bien qu'il n'existe pas de preuve scientifique de leur efficacité, les agents hyperosmolaires (ex. : mannitol, glycérol) peuvent être utilisés pendant moins de 5 jours chez les patients dont l'état clinique se détériore du fait d'un œdème cérébral, notamment en cas de signes d'engagement cérébral.

Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés dans la prise en charge de l'œdème cérébral, car ils sont inefficaces et dangereux (grade B).

Le traitement des AVC ischémiques massifs par chirurgie de décompression ou par hypothermie externe est en cours d'évaluation. L'hypothermie ne peut actuellement être recommandée.

Le bénéfice des techniques de réanimation (hyperventilation mécanique, thiopental) n'est pas démontré.

III.3.2. Épilepsie

Des crises épileptiques surviennent chez 2 à 8 % des patients à la phase aiguë de l'AVC (127-137). Elles sont environ 2 fois plus fréquentes dans les hémorragies cérébrales que dans les accidents ischémiques (128-130,132). La majorité d'entre elles survient durant les 24 premières heures (129,130,133). Les crises épileptiques précoces ne semblent pas constituer un facteur indépendant de mauvais pronostic (128,129,133,135,138). L'évolution vers l'état de mal épileptique concerne 19 % des patients ayant présenté des crises d'épilepsie post-AVC (139).

Il n'existe aucune preuve du bénéfice du traitement antiépileptique prophylactique à la phase aiguë d'un AVC (129). En revanche, en cas de crise, l'administration d'un traitement antiépileptique est recommandée en prévention des récurrences, selon l'*European Stroke Initiative* (140) et l'*American Heart Association* (118).

Il n'existe pas d'études contrôlées ayant comparé l'efficacité des différents antiépileptiques dans cette indication. L'administration d'une benzodiazépine (clonazépam ou diazépam) suivie d'un traitement par phénytoïne ou carbamazépine est classiquement préconisée (118). Les autres médicaments antiépileptiques utilisés pour le traitement des crises partielles peuvent aussi être employés. Les facteurs déclenchants (fièvre, troubles hydro-électrolytiques, sevrage médicamenteux ou alcoolique) doivent être recherchés et traités. La durée optimale du traitement n'est pas connue.

Bien que la survenue d'une crise épileptique à la phase aiguë d'un AVC semble être un facteur de risque de survenue de crises tardives (127,133,137), il n'existe actuellement pas de preuve du bénéfice d'un traitement antiépileptique chronique chez les patients ayant eu une crise épileptique à la phase aiguë de l'AVC. En revanche un traitement antiépileptique chronique doit être envisagé en cas de crise épileptique tardive (crise spontanée survenant après un délai variable selon les études, le plus souvent 7 à 14 jours après l'AVC) en raison du risque élevé de récurrences (127,130,133). Il n'existe aucune étude contrôlée ayant comparé l'efficacité des différents antiépileptiques dans cette indication.

Recommandations

Le traitement antiépileptique n'est pas recommandé en prophylaxie des crises. En cas de crise à la phase aiguë, un traitement antiépileptique est recommandé pour prévenir les récurrences de crises. Les différents médicaments n'ont pas été évalués spécifiquement dans le contexte de l'AVC, y compris en cas d'état de mal. La durée optimale du traitement n'a pas été évaluée. Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement au long cours.

III.4. Traitement de l'AVC ischémique artériel

III.4.1. Antithrombotiques

— *Aspirine*

Deux études randomisées (33,90) portant sur de larges effectifs de patients ont évalué les effets de l'aspirine dans l'AVC ischémique aigu, comparativement au placebo ou à l'absence de traitement par aspirine.

L'étude IST (33) a concerné près de 20 000 patients répartis selon un plan factoriel en 4 groupes : 1) héparine sous-cutanée à la dose soit de 5 000 UI x 2 par 24 h, soit de 12 500 UI x 2 par 24 h ; 2) aspirine (300 mg) ; 3) héparine + aspirine ; 4) ni aspirine, ni héparine. Le traitement a été débuté dans les 48 heures suivant l'AVC et poursuivi pendant 14 jours.

L'aspirine (300 mg) n'avait pas d'effet significatif sur la mortalité à 14 jours (9 % *versus* 9,4 %). Il y avait une tendance en faveur de l'aspirine pour l'autre critère de jugement principal : mortalité ou dépendance à 6 mois (62,2 % *versus* 63,5 %, $p = 0,07$ et $0,03$ après ajustement sur les variables pronostiques).

Il existait une diminution des récurrences ischémiques précoces (14 jours) sous aspirine (2,8 % *versus* 3,9 %, $p < 0,001$), sans augmentation significative du risque hémorragique cérébral (0,9 % *versus* 0,8 %), ainsi qu'une diminution du risque précoce d'AVC non mortels ou de décès (11,3 % *versus* 12,4 %, $p < 0,02$). Le risque d'hémorragies extracrâniennes sévères était significativement augmenté par l'aspirine (1,1 % *versus* 0,6 %, $p < 0,0004$), soit un excès de 5 cas d'hémorragies extracrâniennes mortelles ou ayant nécessité une transfusion pour 1 000 patients traités.

Dans l'étude CAST (90) portant sur 21 106 patients, l'aspirine (160 mg/j) a été comparée au placebo. Parmi ces patients, 87 % ont eu un scanner avant l'inclusion dans l'étude. Le traitement (aspirine 160 mg ou placebo) a été débuté dans les 48 heures et a été poursuivi pendant 4 semaines.

Il existait dans le groupe traité par aspirine une diminution de la mortalité précoce (4 semaines) (3,3 % *versus* 3,9 %, $p = 0,04$) et une réduction non significative du nombre de patients décédés ou dépendants à la sortie (30,5 % *versus* 31,6 %, $p = 0,08$), correspondant à 11 ± 6 décès ou dépendances évités pour 1 000 patients traités par aspirine. Parmi les critères de jugement secondaires, l'aspirine a diminué le risque de récurrence précoce d'AVC ischémique (1,6 % *versus* 2,1 %, $p = 0,01$), sans augmentation significative des AVC hémorragiques (1,1 % *versus* 0,9 %), ainsi que le risque précoce d'AVC non mortels et de décès (5,3 % *versus* 5,9 %, $p = 0,03$).

La méta-analyse sur les agents antiplaquettaires dans les AVC ischémiques (91), portant sur 8 études (*tableau 15*), totalisant 41 325 patients (98 % provenant des études CAST et IST) a montré qu'un traitement antiagrégant plaquettaire débuté dans les suites d'un AVC ischémique réduit significativement le nombre de décès ou de dépendances à la fin de la période de suivi (OR = 0,94 ; IC 95 % : 0,91-0,98) (suivi maximum de 6 mois). En termes absolus, 13 décès ou dépendances étaient évités pour 1 000 patients traités. Il existait aussi une augmentation des chances de récupération complète (OR = 1,06 ; IC 95 % : 1,01-1,11), 10 patients récupérant complètement pour 1 000 patients traités. Le traitement antiplaquettaire était associé à une légère augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique (2 pour 1 000 patients traités), mais ce risque était plus que compensé par la diminution des récurrences d'AVC ischémiques (7 pour 1 000 patients traités).

Tableau 15. Évaluation des traitements antiagrégants plaquettaires *versus* placebo dans l'AVC aigu ischémique présumé, d'après Gubitz *et al.*, 2002 (91).

Risque étudié	Nombre d'études	Nombre de patients	OR	IC 95 %
Décès ou dépendance à la fin du suivi	4	40 680	0,94	0,91-0,98
Décès toutes causes confondues pendant la durée du traitement	8	40 872	0,92	0,85-1,00
Décès toutes causes confondues pendant le suivi	8	40 872	0,92	0,87-0,98
Récidive d'AVC (de cause ischémique ou de cause inconnue) pendant le traitement	8	40 872	0,77	0,69-0,87
Hémorragie intracrânienne symptomatique pendant le traitement	8	40 872	1,23	1,00-1,50
Récidive d'AVC ou hémorragie intracrânienne pendant le traitement	8	40 872	0,87	0,78-0,96
Hémorragie extracrânienne majeure pendant le traitement	8	40 872	1,68	1,34-2,09
Récupération complète de l'AVC (<i>a posteriori</i>)	2	40 088	1,06	1,01-1,11

— Anticoagulants

Héparine non fractionnée *versus* placebo

L'étude IST (33) (voir méthodologie ci-dessus) n'a pas montré de bénéfice significatif de l'héparine sur les critères de jugement principaux : décès dans les 2 premières semaines (9 % *versus* 9,3 %) et décès ou dépendance à 6 mois (62,9 % dans les 2 groupes). Parmi les critères de jugement secondaires, il existait (toutes doses d'héparine confondues) une réduction des récurrences précoces d'AVC ischémique (2,9 % *versus* 3,8 %, $p = 0,005$), qui était contrebalancée par une augmentation significative des AVC hémorragiques (1,2 % *versus* 0,4 %, $p < 0,00001$). Le risque d'hémorragies extracrâniennes graves (mortelles ou nécessitant des transfusions) était lui aussi augmenté, avec un excès de 9 hémorragies graves pour 1 000 patients traités par héparine. Le risque hémorragique, cérébral ou extracérébral, était significativement plus important chez les patients traités par les plus fortes doses d'héparine, amenant les auteurs à conclure que la dose d'héparine ne devrait pas dépasser 5 000 UI x 2 par 24 h.

Les faibles doses d'héparine étaient associées à une diminution des décès et AVC précoces, de même amplitude que celle observée avec l'aspirine, sans excès significatif du risque hémorragique extracrânien.

Enfin, cette étude suggère que l'association de faibles doses d'héparine (5 000 UI x 2 par 24 h) et d'aspirine (300 mg) pourrait avoir un meilleur rapport bénéfice/risque à court terme que l'aspirine ou l'héparine seule.

La méthodologie de cette étude mérite certains commentaires. Le critère d'inclusion principal étant l'incertitude de l'investigateur quant à l'indication de l'aspirine ou de l'héparine ; on peut penser que des patients jugés à haut risque n'ont pas été inclus et traités par l'héparine. Il est possible aussi que la détection des hémorragies ait été biaisée, car l'étude a été réalisée en ouvert. Enfin, cet essai pragmatique n'a pas réellement pris en compte l'hétérogénéité physiopathologique des infarctus cérébraux.

Tableau 16. Évaluation de l'efficacité de l'héparine non fractionnée *versus* placebo dans l'AVC ischémique aigu.

Auteurs, année, étude	Intervention	Contrôle	Résultats
<i>International Stroke Trial Collaborative Group</i> (IST), 1997 (33) N = 19 435 AVC ischémique aigu Autres groupes de comparaison dans les tableaux spécifiques	Héparine 12 500 U x 2/j ou héparine 5 000 U x 2/j N = 9 716	Patients non traités par héparine : N = 9 718	Héparine <i>versus</i> absence d'héparine À 14 jours, pas de réduction des décès (9,0 % <i>versus</i> 9,3 % ; p = NS) mais augmentation des décès par AVC hémorragique (28 <i>versus</i> 15, p = 0,04) et par hémorragie extracrânienne (12 <i>versus</i> 3, p = 0,02) Réduction du nombre de récurrences d'AVC ischémiques dans les 14 jours (2,9 <i>versus</i> 3,8 %, p = 0,005) mais augmentation des AVC hémorragiques (1,2 <i>versus</i> 0,4 %, p < 0,00001)

Héparines ou héparinoïdes de bas poids moléculaire *versus* placebo

En 1995, une étude chinoise avait montré un bénéfice d'une héparine de bas poids moléculaire par rapport au placebo (141). Dans cette étude randomisée en double insu, contrôlée par placebo, portant sur un nombre relativement faible de patients (n = 312), les patients traités par une HBPM (nadroparine 4 100 UI x 2 par 24 h, pendant 10 jours) dans les 48 heures suivant un infarctus cérébral avaient un meilleur pronostic à 6 mois que les patients recevant le placebo : diminution de 31 % du risque relatif d'évolution défavorable sous nadroparine (RR = 0,69 ; IC 95 % : 0,54-0,90).

Ces résultats n'ont pas été répliqués par une étude européenne similaire, mais portant sur un nombre plus important de patients (142), ni par les études utilisant d'autres HBPM ou héparinoïdes.

Dans l'étude TOAST (143), par exemple, le danaparoïde (héparinoïde de bas poids moléculaire), a été évalué chez 1 281 patients ayant un AVC ischémique datant de moins de 24 heures. Le traitement était administré sous forme d'un bolus IV, suivi d'une perfusion continue de 7 jours. La posologie était ajustée en fonction de l'activité anti-X. Le relais était pris par un agent antiplaquettaire (80 %) ou un traitement anticoagulant (30 %). À 3 mois, aucune différence n'a été observée sur le taux d'évolution favorable défini par la combinaison d'un score de Glasgow de 1 ou 2 et d'un index de Barthel modifié compris entre 12 et 20 (75,2 % *versus* 73,7 % ; p = 0,49). Le danaparoïde augmentait significativement le risque d'hémorragie intracrânienne.

Héparine de bas poids moléculaire *versus* aspirine

L'étude TAIST (92) a comparé deux posologies de tinzaparine (175 UI anti-Xa/kg/j et 100 UI anti-Xa/kg/j) à l'aspirine (300 mg/j), chez 1 486 patients victimes d'un AVC ischémique aigu. Les traitements étaient débutés dans les 48 heures de l'AVC ischémique et poursuivis pendant 10 jours. À 10 jours, le taux de récurrences d'AVC n'était pas significativement différent dans les 3 groupes. Le taux de patients indépendants (score de Rankin de 0 à 2) à 6 mois était similaire dans les 3 groupes : 41,5 % sous tinzaparine à dose forte, 42,4 % sous dose moyenne et 42,5 % sous aspirine. Il existait une augmentation significative des hémorragies intracrâniennes symptomatiques chez les patients recevant les fortes doses de tinzaparine (7 *versus* 1 sous aspirine).

Tableau 17. Efficacité et sécurité à 10 jours de suivi de la tinzaparine *versus* aspirine, administrés dans les 48 heures d'un AVC ischémique aigu, d'après l'étude TAIST, 2001 (92).

Résultats	Odds ratio (IC 95 %)	
	Tinzaparine à forte dose (175 UI) <i>versus</i> aspirine	Tinzaparine à dose moyenne (100 UI) <i>versus</i> aspirine
Fin du traitement + 5 jours		
Récidive d'AVC (ischémique ou de nature inconnue)	1,08 (0,53-2,21)	1,58 (0,82-3,04)
Hémorragie intracrânienne symptomatique	7,15 (1,10-163)	2,91 (0,31-77,0)
Hémorragie extracrânienne majeure	2,03 (0,36-15,9)	0,97 (0,10-9,33)
non majeure	1,65 (0,97-2,80)	0,88 (0,49-1,60)
Thrombocytopénie	0 (0-2,18)	0,97 (0,10-9,33)
Mortalité à 10 jours	1,07 (0,55-2,11)	1,63 (0,88-3,02)

Association héparine non fractionnée et aspirine

Comme mentionné plus haut, l'étude IST (33) suggérait que l'association de faibles doses d'héparine (5 000 UI x 2 par 24 h) et d'aspirine (300 mg) pourrait avoir un meilleur rapport bénéfice/risque à court terme que l'aspirine ou l'héparine seule. Ce résultat doit cependant être validé sur un large échantillon de patients.

Méta-analyse

Une méta-analyse (87) sur 21 études randomisées, totalisant 23 427 patients, a évalué l'effet des différents traitements anticoagulants dans l'AVC ischémique aigu (*tableau 18*). Les anticoagulants utilisés dans les études étaient l'héparine non fractionnée par voie sous-cutanée (6 études) ou IV (2 études), les HBPM (6 études), les héparinoïdes par voie sous-cutanée (2 études) ou IV (1 étude), les anticoagulants oraux (2 études) et les antithrombines (2 études). Seules les études dans lesquelles le traitement était débuté dans les 14 jours suivant l'AVC étaient retenues.

Le traitement anticoagulant à la phase aiguë d'un AVC ischémique permet d'éviter 9 récurrences d'AVC ischémique pour 1 000 patients traités, mais ce bénéfice est contrebalancé par une augmentation de 9 hémorragies intracrâniennes symptomatiques pour 1 000 patients traités et 9 hémorragies extracrâniennes graves supplémentaires pour 1 000 patients traités.

Cette méta-analyse ne montre pas de différence selon le type ou l'intensité de l'anticoagulation et n'a pas identifié de catégories de patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant.

Tableau 18. Évaluation du traitement anticoagulant dans l'AVC aigu ischémique, d'après Gubitzi *et al.*, 2002 (87).

Risque étudié	Nombre d'études	Nombre de patients	OR	IC 95 %
Décès ou dépendance à la fin du suivi (> 1 mois)	5	21 846	0,99	0,94-1,05
Décès toutes causes confondues pendant le traitement	19	22 356	0,99	0,90-1,09
Décès toutes causes confondues à la fin du suivi (> 1 mois)	8	22 450	1,05	0,98-1,12
Récidive d'AVC ischémique ou d'une autre cause pendant le traitement	11	21 605	0,76	0,65-0,88
Hémorragie intracrânienne symptomatique pendant le traitement	15	22 794	2,52	1,92-3,30
AVC toutes causes confondues durant le traitement et jusqu'à la fin du suivi	11	21 605	0,97	0,85-1,11
Hémorragie extracrânienne majeure pendant le traitement	16	22 049	2,99	2,24-3,99

Anticoagulants en fonction du mécanisme de l'AVC ischémique

L'AVC ischémique étant extrêmement hétérogène sur le plan étiologique, l'efficacité des anticoagulants pourrait être différente selon sa cause et son mécanisme. Ils ont été particulièrement utilisés à la phase aiguë de l'AVC dans des situations à haut risque de récurrence (ex. : cardiopathie emboligène) ou d'aggravation des phénomènes thromboemboliques (ex. : sténose serrée du tronc basilaire). Les études disponibles n'ont pas clairement identifié de sous-groupes étiologiques dans lesquels les anticoagulants seraient particulièrement efficaces.

Dans l'étude IST (33), il n'existait pas de différence significative quant au bénéfice des anticoagulants, en fonction du sous-type d'AVC (antérieur total ou partiel, circulation postérieure, lacune) ou de la présence d'une fibrillation auriculaire. Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire, le risque de récurrence précoce d'AVC ischémique était diminué par l'héparine (2,8 *versus* 4,9 %, $p < 0,01$), mais ce bénéfice était annulé par une augmentation des AVC hémorragiques (2,1 *versus* 0,4 %, $p < 0,001$). L'aspirine diminuait de façon non significative, par rapport au groupe sans aspirine, le risque de récurrence précoce d'AVC ischémique (3,3 *versus* 4,5 %), sans augmentation des AVC hémorragiques (1,4 *versus* 1,1 %).

Dans l'étude TOAST (143), le bénéfice du danaparotide a été examiné dans les groupes étiologiques de la classification TOAST : athérosclérose des artères de gros calibre, cardiopathie emboligène, maladie des petites artères, autres causes, et cause inconnue. Le taux d'évolution favorable était significativement plus élevé sous danaparotide chez les patients ayant une athérosclérose des artères de gros calibre (OR = 1,77 ; IC 95 % : 1,04-3,03), mais pas dans les autres groupes.

Dans l'étude TAIST (92), il n'existait aucun bénéfice de la tinzaparine comparée à l'aspirine, quel que soit le sous-type d'infarctus (antérieur total ou partiel, circulation postérieure, lacune) ou le sous-groupe étiologique, basé sur la classification utilisée dans TOAST.

L'étude HAEST (93) s'est intéressée spécifiquement aux patients ayant un AVC ischémique associé à une fibrillation auriculaire. Cette étude randomisée en double insu a comparé l'effet d'une HBPM, la dalteparine (100 UI/kg par voie sous-cutanée 2 fois par jour), à

l'aspirine (160 mg/j) chez 449 patients dont le traitement a été débuté moins de 30 heures après un AVC ischémique associé à une fibrillation auriculaire. Dans les 14 premiers jours, la fréquence des récurrences d'AVC ischémique sous dalteparine était de 8,5 % contre 7,5 % sous aspirine (OR = 1,13 ; IC 95 % : 0,57-2,24). Il n'a pas été noté de différence significative sur les autres critères, à l'exception d'une différence marginale au plan de la signification statistique sur le critère combiné « récurrences, progression des symptômes, décès ou hémorragies cérébrales symptomatiques » (tableau 19).

Tableau 19. Étude HAEST. Comparaison des effets de la dalteparine et de l'aspirine chez des patients ayant un AVC associé à une fibrillation auriculaire, d'après Berge *et al.*, 2000 (93).

	OR (IC 95 %)	p
AVC ischémique récidivant	1,13 (0,57-2,24)	0,73
Hémorragie cérébrale symptomatique	1,52 (0,42-5,46)	0,54
Hémorragies cérébrales symptomatiques et asymptomatiques	0,79 (0,44-1,43)	0,41
Progression des symptômes	1,47 (0,77-2,82)	0,26
Mortalité toutes causes confondues	1,35 (0,69-2,66)	0,40
Récidive, progression des symptômes ou décès	1,55 (0,96-2,49)	0,074
Récidive, progression des symptômes, décès ou hémorragies cérébrales symptomatiques	1,60 (1,01-2,54)	0,048

Au total, il n'existe pas actuellement de preuve scientifique du bénéfice des anticoagulants dans un sous-groupe particulier de patients ayant un AVC ischémique aigu. Il faut toutefois noter que, dans la majorité des études, le bénéfice potentiel des anticoagulants dans un sous-groupe étiologique particulier n'était pas l'objectif principal de l'étude. Une des principales critiques des études sur les anticoagulants à la phase aiguë des AVC ischémiques reste de ne pas avoir suffisamment pris en compte l'hétérogénéité physiopathologique des AVC. D'autres études portant sur des groupes de patients homogènes, tenant compte notamment du mécanisme physiopathologique présumé de l'AVC ischémique, sont donc nécessaires.

Ceci explique que, malgré l'absence de preuves scientifiques, certains utilisent l'héparine à doses « efficaces » à la phase aiguë de l'AVC ischémique dans certaines situations considérées à haut risque de récurrences précoces ou d'aggravation des phénomènes thromboemboliques : cardiopathie à haut risque embolique ; sténose serrée des artères à distribution cérébrale en attente d'intervention ou inopérable ; thrombus intraluminal ; AIT récents (en particulier s'ils sont répétitifs) ; accidents progressifs.

Lorsqu'un traitement anticoagulant est envisagé, l'indication doit toujours être mise en balance avec les bénéfices potentiels et les risques (en particulier hémorragiques cérébraux) de ce traitement. Le risque hémorragique cérébral est augmenté en cas de troubles de la vigilance, de signes d'ischémie précoce ou étendue au scanner.

Hémorragie cérébrale chez un patient préalablement traité par anticoagulant

Lorsqu'un antivitamine K peut être interrompu sans risque de complications thromboemboliques majeures, la première étape consiste, après l'arrêt du traitement, à administrer par voie IV de la vitamine K à la posologie de 10 à 20 mg avec un débit ne dépassant pas 5 mg/min, suivie de la perfusion d'un concentré de facteurs II, VII, IX et X, voire, en l'absence de concentré spécifique disponible, de plasma frais congelé (108).

Ce problème peut être particulièrement compliqué si le maintien de l'anticoagulation est formel (par exemple, prothèse valvulaire mécanique cardiaque). Aucune étude et aucun consensus n'existent actuellement permettant de guider la conduite à tenir dans cette situation.

Recommandations

Un traitement antiplaquettaire par aspirine (à la posologie de 160 à 300 mg/j) est recommandé dès que possible après un AVC ischémique (grade A), sauf si un traitement thrombolytique est envisagé.

L'utilisation systématique d'héparine (héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, ou héparinoïdes) à doses curatives n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'AVC ischémique, y compris dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (grade A).

Les essais thérapeutiques n'ayant pas ciblé toutes les situations étiologiques, l'héparine à doses curatives peut être utilisée dans des indications sélectives, présumées à haut risque de récurrence ou d'extension, telles que les cardiopathies à haut risque embolique, les sténoses artérielles sévères, la présence d'un thrombus intraluminal ou les dissections artérielles extracrâniennes (accord professionnel). Le bénéfice potentiel doit être mis en balance avec le risque hémorragique cérébral qui est particulièrement élevé en cas d'infarctus cérébral de grande taille responsable de troubles de la vigilance, de signes précoces d'ischémie étendue à l'imagerie ou d'hypertension artérielle non contrôlée.

III.4.2. Fibrinolyse

— *Fibrinolyse par voie intraveineuse*

Études avec la streptokinase

Elles ont été réglementairement interrompues en raison d'une augmentation de la mortalité et des hémorragies intracrâniennes symptomatiques dans le groupe traité par streptokinase.

Étude MAST-I (*Multicentre Acute Stroke Trial-Italy*)

MAST-I est une étude randomisée ouverte (144) comportant 4 groupes de traitement chez des patients ayant un AVC ischémique datant de moins de 6 heures : streptokinase IV 1,5 MU en 1 heure, aspirine *per os* 300 mg/j pendant 10 jours, aspirine plus streptokinase ou placebo. L'étude a été interrompue après inclusion de 62 patients en raison d'une forte mortalité chez les patients traités par streptokinase ou l'association de streptokinase et d'aspirine (*tableau 20*).

Étude MAST-E (*Multicentre Acute Stroke Trial-Europe*)

MAST-E est une étude randomisée en double insu (145) comparant la streptokinase IV (1,5 MU) au placebo chez des patients ayant un AVC ischémique, modéré à sévère, datant de moins de 6 heures. Le comité de sécurité a ordonné l'arrêt des inclusions après analyse des données des 270 premiers patients inclus, en raison d'une augmentation de la mortalité aiguë et de l'incidence des hémorragies intracrâniennes dans le groupe streptokinase. À 6 mois, il n'y avait pas de bénéfice clinique du traitement chez les 310 patients inclus (*tableau 20*).

Étude ASK (Australian StreptoKinase Study)

ASK (146) est une étude randomisée comparant la streptokinase IV (1,5 MU) au placebo chez des patients ayant un AVC datant de moins de 4 heures. L'étude a été interrompue après 340 inclusions, en raison d'une augmentation de la mortalité et de l'invalidité à 3 mois chez les patients traités avant la 3^e heure (*tableau 20*).

Tableau 20. Résultats des études randomisées de la streptokinase associée ou non à l'aspirine *versus* placebo: MAST-I (*Multicentre Acute Stroke Trial-Italy*, 1995) (144), MAST-E (*Multicentre Acute Stroke Trial Thrombolysis Study*, 1993) (145), ASK (*Australian StreptoKinase Study*, 1996) (146).

	MAST-E	ASK	MAST-I
Mortalité aiguë (%)			
Streptokinase	34*	-	19
Placebo	18	-	13
Streptokinase plus aspirine	-	-	34 [□]
Aspirine	-	-	10
Hémorragie symptomatique (%)			
Streptokinase	21 [□]	-	6 [°]
Placebo	3	-	0,6
Streptokinase plus aspirine	-	-	10 [□]
Aspirine	-	-	2
Mortalité totale (%)			
Streptokinase	47	43 [□]	28
Placebo	38	22	29
Streptokinase plus aspirine	-	-	44 [□]
Aspirine	-	-	20
Mortalité totale ou invalidité (%)			
Streptokinase	80	62 [#]	62
Placebo	82	43	68
Streptokinase plus aspirine	-	-	63
Aspirine	-	-	61

L'invalidité est définie par un score de Rankin < 3 dans MAST-E et MAST-I et par un index de Barthel modifié < 120 (fonction normale 200), dans ASK. *p = 0,002 ; [□]p < 0,001 ; [°]p < 0,01 ; [#]p < 0,005.

Études avec le rt-PA**ECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study) (147)**

ECASS I a évalué le rt-PA à la dose de 1,1 mg/kg en 1 heure chez 620 patients ayant un AVC de moins de 6 heures. Les patients dont le scanner montrait une atténuation de densité ou un effet de masse dans plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne ont été exclus (*tableau 21*). L'utilisation de l'héparine IV, d'un anticoagulant oral et de tout agent hémorhéologique était interdite pendant les 24 premières heures. La pression artérielle basale était inférieure à 200 mmHg.

L'analyse en intention de traiter n'a pas montré d'effet positif du rt-PA. À 3 mois, le taux de décès dans le groupe rt-PA était supérieur à celui sous placebo.

Cette étude est caractérisée par un fort taux de violations de protocole (109/620) liées à des erreurs d'appréciation de l'étendue de l'ischémie au scanner. La mortalité chez les patients inclus à tort était de 30 % dans le groupe rt-PA et de 19 % dans le groupe placebo. Les causes de décès étaient l'œdème cérébral (10 décès dans le groupe rt-PA *versus* 7 sous placebo) et les hémorragies cérébrales (9 décès dans le groupe rt-PA *versus* 0 sous placebo). L'analyse des patients traités selon le protocole (après exclusion des 109 patients) est en faveur d'un effet positif du rt-PA sur le handicap à 3 mois sans augmentation significative de la mortalité.

Seulement 40 des 307 patients du groupe placebo et 52 des 313 du groupe rt-PA avaient été traités dans les 3 heures de l'AVC.

Tableau 21. ECASS I (*European Cooperative Acute Stroke Study*, 1995) (147) : étude randomisée en double insu du rt-PA IV 1,1 mg/kg ; dose totale ≤ 100 mg (N = 313) *versus* placebo (N = 307) ; 109 violations de protocole dues à l'inclusion de patients ayant un infarctus cérébral étendu sur le scanner initial.

Critères de jugement principaux à 3 mois	Ensemble de l'effectif (N = 610)		Effectif cible (N = 511)	
	Placebo	rt-PA	Placebo	rt-PA
Index de Barthel				
Score médian	75	85	80	90
p	0,99		0,16	
Score de Rankin modifié				
Score médian	3	3	3	2
p	0,41		0,035	
Mortalité %	15,8	22,4	14,8	19,4
p	0,04		0,17	

Étude ECASS II (*European Cooperative Acute Stroke Study*) (148)

ECASS II a évalué le rt-PA à la dose de 0,9 mg/kg chez 800 patients ayant un AVC de moins de 6 heures, avec une stratification de 0-3 heures et 3-6 heures (*tableau 22*). Comme dans ECASS I (147), les patients devaient avoir au scanner une hypodensité ou un effet de masse inférieur au tiers du territoire de la cérébrale moyenne. Compte tenu des difficultés rencontrées dans ECASS I, les investigateurs d'ECASS II ont suivi une formation spécialisée. L'héparine sous-cutanée (sans dépasser 10 000 U) était autorisée pendant les 24 premières heures en prévention d'une TVP. La pression artérielle basale était inférieure à 185 mmHg.

Aucune différence significative n'a été notée à 3 mois sur la mortalité et l'état fonctionnel jugé sur un score de Rankin modifié inférieur à 2, que le traitement ait été débuté avant ou après la 3^e heure. Les hémorragies symptomatiques étaient plus fréquentes (8,8 % *versus* 3,4 %) dans le groupe rt-PA.

Une analyse *post hoc* définissant un résultat favorable par un score de Rankin modifié inférieur à 3 donnait l'avantage au rt-PA (54,3 % *versus* 46,0 % dans le groupe placebo, p = 0,024), ce qui représente 83 décès ou dépendances en moins pour 1 000 patients traités par rt-PA.

Tableau 22. ECASS II (*European Cooperative Acute Stroke Study*, 1998) (148) : étude randomisée du rt-PA 0,9 mg/kg IV (dose max 90 mg en 2 heures), *versus* placebo, moins de 6 heures après le début des symptômes d'un AVC ischémique aigu.

Critères de jugement à 3 mois	Ensemble de l'effectif (N = 800)	
	Placebo N = 391	rt-PA N = 409
Score de Rankin modifié		
Score 0 ou 1 (%)	36,6 (31,8-41,6)	40,3 (35,6-45,4)
Mortalité (%)	10,3	10,5
Hémorragies intracrâniennes symptomatiques (%)	3,4	8,8

Étude NINDS (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke) (34)

L'étude NINDS a évalué le rt-PA à la dose de 0,9 mg/kg en 1 heure (10 % en bolus, le reste en perfusion ; dose maximale : 90 mg) chez 624 patients ayant un AVC (carotidien ou vertébro-basilaire) de moins de 3 heures.

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- un antécédent d'hémorragie cérébrale ou d'AVC dans les 3 mois précédents ;
- une pression artérielle > 185/110 mmHg ;
- un AVC mineur ou rapidement résolutif ;
- une hémorragie digestive ou une hématurie dans les 3 semaines précédentes ;
- une ponction artérielle à un site difficilement compressible dans la semaine précédente ;
- une crise convulsive au début de l'AVC ;
- la prise d'anticoagulants.

Les patients ne recevaient pas d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires pendant les premières 24 heures.

L'étude **NINDS A**, qui a concerné 291 patients, n'a pas montré, à 24 heures, d'effet bénéfique du rt-PA, jugé sur le score du NIH.

L'étude **NINDS B**, qui a concerné 353 patients, a montré, à 3 mois, un effet bénéfique du rt-PA, jugé sur un score composite de 4 échelles (index de Barthel, score de Rankin modifié, score de Glasgow, et score du NIH) : OR = 1,7 ; IC 95 % : 1,2-2,6 ; p = 0,008. Chacun des 4 scores était également amélioré significativement dans le groupe rt-PA (*tableau 23*). En valeur absolue, le nombre de patients ayant, à 3 mois, une dépendance minime ou nulle (index de Barthel de 95 ou 100) augmentait de 12 % dans le groupe rt-PA et celui des patients ayant un déficit neurologique minime (score du NIH de 0 ou 1) de 11 %.

Les hémorragies intracrâniennes symptomatiques dans les 36 premières heures de traitement étaient plus fréquentes dans le groupe traité par rt-PA (6,4 % *versus* 0,6 %, p < 0,001, résultat combiné des 2 études). Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité à 1 mois (13 % *versus* 15 %, p = 0,42), à 2 mois (16 % *versus* 17 %, p = 0,74) ou à 3 mois (17 % *versus* 21 %, p = 0,359) dans le groupe rt-PA.

Tableau 23. NINDS (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, 1995) (34) : étude randomisée en double insu du rt-PA 0,9 mg/kg IV (dose totale < 90 mg en 1 heure) dans une fenêtre thérapeutique de 3 heures *versus* placebo. Étude NINDS A : évaluation à 24 heures [rt-PA (N = 144) *versus* placebo (N = 147)]. Étude NINDS B évaluation à 3 mois [rt-PA (N = 188) *versus* placebo (N = 165)].

Critère de jugement	Résultats
NINDS A Amélioration neurologique à 24 heures, définie par une réduction de 4 points au moins du score du NIH Les critères secondaires de jugement à 3 mois sont les critères évalués dans NINDS B	Échec du rt-PA sur le critère amélioration neurologique à 24 h du score du NIH, probablement dû à la précocité de cette évaluation. Mais résultat significatif à 3 mois sur le score du NIH (chance relative de récupération OR = 2,2 ; IC 95 % : 1,3-3,7 ; p = 0,002) et le score composite des 4 échelles (chance relative de récupération OR = 2,1 ; IC 95 % : 1,3-3,2 ; p = 0,001)
NINDS B Bonne récupération neurologique et fonctionnelle à 3 mois mesurée par un score composite incluant index de Barthel 95 ou 100, score de Rankin modifié de 0 ou 1, score de Glasgow de 1 et score du NIH de 0 ou 1 Taux de mortalité à 1 et 3 mois Taux d'hémorragies intracrâniennes dans les 36 heures	Résultat très significatif à 3 mois sous rt-PA sur le score composite (OR = 1,7 ; IC 95 % : 1,2-2,6 ; p = 0,008) avec augmentation de 11-13 % du nombre de patients améliorés selon ce critère composite : augmentation de 32 % des chances d'évolution sans séquelles ou avec séquelles minimales Pas de différence significative de la mortalité à 1, 2 ou 3 mois. Taux significatif d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques avec le rt-PA (6,4 %) <i>versus</i> placebo (0,6 %) (p < 0,001)

Étude ATLANTIS (*Alteplase ThromboLysis for Acute Non interventional Therapy in Ischemic Stroke*) (149)

L'étude ATLANTIS a évalué, contre placebo, le rt-PA à la dose de 0,9 mg/kg IV (dose totale maximale 90 mg en 1 heure) administré dans les 6 premières heures après un AVC ischémique. Dans **ATLANTIS A**, le rt-PA était administré entre 0 et 6 heures après l'AVC et dans **ATLANTIS B** (qui a débuté après la publication de l'étude NINDS), il était administré entre 3 et 5 heures. Les patients qui présentaient une ischémie supérieure au tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne étaient exclus. L'héparine, les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires ou autres agents hémorhéologiques étaient interdits pendant les 24 premières heures. La pression artérielle était maintenue à moins de 185/110 mmHg.

Dans **ATLANTIS B**, 306 patients ont reçu du rt-PA et 307 un placebo (respectivement 272 et 275 patients ont effectivement reçu le rt-PA et le placebo dans la fenêtre 3-5 heures, mais l'analyse a été faite en intention de traiter). ATLANTIS B n'a pas montré d'effet bénéfique significatif du rt-PA à 1 ou 3 mois, sur le taux de guérison neurologique (score du NIH de 0 à 1) ou le score composite utilisé dans l'étude NINDS. Il existait, dans le groupe rt-PA, une augmentation des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (7,0 % *versus* 1,1 % ; $p < 0,001$), asymptomatiques (11,4 % *versus* 4,7 % ; $p = 0,004$) et mortelles (3 % *versus* 0 % ; $p = 0,005$). La mortalité n'était pas différente dans les 2 groupes à 1 et 3 mois.

Le *tableau 24* résume les résultats des 4 études de référence avec le rt-PA. Le rt-PA a été enregistré aux États-Unis en 1996, au Canada en 1999, en Allemagne en 2000. L'obtention de l'AMM pour le rt-PA dans l'indication « AVC ischémique aigu » vient d'être obtenue au niveau européen ; sa mise à disposition en France est imminente, selon des modalités qui seront prochainement précisées.

Tableau 24. Résultats des 4 études randomisées de référence, évaluant le rt-PA contre placebo dans l'AVC aigu ischémique.

Étude	N	Dose rt-PA (mg/kg)	Fenêtre thérapeutique par rapport aux 1 ^{ers} symptômes	Décès à 3 mois (%)		Décès ou dépendance OR (IC 95 %)	Hémorragies intracrâniennes symptomatiques à 36 heures (%)	
				rt-PA	Placebo		rt-PA	Placebo
NINDS A+B, 1995 (34)	624	0,9	0-3 heures	17,4 %	20,6 %	0,49 (0,35-0,69)	6,4 %	0,6 %
ECASS I, 1995 (147)	620	1,1	1- 6 heures	22 %	15,6 %	0,68 (0,55-0,95)	19,8 %	6,5 %
ECASS II, 1998 (148)	800	0,9	0- 6 heures	10,5 %	10,7 %	0,72 (0,55-0,95)	8,8 %	3,4 %
ATLANTIS B, 1999 (149)	547	0,9	3- 5 heures	11,0 %	6,9 %	1,04	7,0 %	1,1 %

— Fibrinolyse par voie artérielle

La fibrinolyse par voie artérielle (IA) a pour inconvénient de nécessiter une logistique plus lourde que la fibrinolyse par voie IV.

Étude PROACT I (*PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism*)

L'étude PROACT I (150) est une étude nord-américaine, randomisée, en double insu, de la r-pro-urokinase à la dose de 6 mg en perfusion de 2 heures par voie IA *versus* sérum salé par voie IA, moins de 6 heures après les premiers symptômes d'un AVC ischémique aigu chez 40 patients sous héparinothérapie à faible dose. Les résultats étaient en faveur de la r-pro-urokinase sur le taux de reperméabilisation artérielle et l'évolution fonctionnelle.

PROACT II (*PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism*)

L'étude PROACT II est une étude nord-américaine (États-Unis et Canada), randomisée, ouverte, avec évaluation en insu (151) des résultats de la fibrinolyse IA par r-pro-urokinase chez des patients ayant un score du NIH de 4 à 3, traités moins de 6 heures après le début des symptômes d'un AVC par occlusion du segment M1 ou M2 de l'artère cérébrale moyenne. Les 180 patients sélectionnés ont été traités par r-pro-urokinase par voie IA (9 mg en perfusion de 2 heures) et héparine (bolus IV de 2 000 U et perfusion IV de 500 U/h pendant 4 heures) ou par héparine IV dans le groupe contrôle.

Deux heures après traitement, le taux de reperméabilisation était significativement plus élevé sous r-pro-urokinase : 66 % *versus* 18 % ($p < 0,001$).

À 24 heures, le taux d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques avec détérioration neurologique était augmenté, mais de façon non significative (10 % *versus* 2 %, $p = 0,06$).

Au 10^e jour, il n'a pas été noté de différence du taux global d'hémorragies intracrâniennes sous r-pro-urokinase et dans le groupe contrôle (68 % *versus* 57 % ; $p = 0,23$).

À 3 mois, 40 % des patients du groupe r-pro-urokinase avaient une bonne évolution définie par un score de Rankin modifié ≤ 2 ($p < 0,04$) contre 25 % dans le groupe contrôle. Le taux de mortalité à 3 mois n'est pas différent du groupe contrôle (25 % *versus* 27 %).

Tableau 25. PROACT II (*PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism*, 1999) (151) : étude randomisée de r-pro-urokinase (9 mg en 120 minutes), en IA *in situ* dans le thrombus plus héparine IV à faible dose, sous angiographie, *versus* héparine à faible dose, moins de 6 heures après le début des symptômes d'un AVC ischémique aigu par obstruction complète de l'artère cérébrale moyenne ou de sa branche principale.

Auteurs, année, étude	Critère de jugement	Résultats
Furlan <i>et al.</i> , 1999 (151) PROACT II N = 180 AVC ischémique aigu Âge moyen 68 ans Au scanner : infarctus d'étendue inférieure au 1/3 du territoire de l'artère cérébrale moyenne r-pro-urokinase 9 mg, associée à l'héparine en bolus IV puis perfusion IV de 4 heures N = 121 <i>versus</i> héparine IV seule dans groupe contrôle N = 59	2 heures après la perfusion : reperméabilisation selon la classification de TIMI pour les artères coronaires Taux d'hémorragies symptomatiques : détérioration neurologique dans les 24 heures du traitement) À 3 mois 2 critères de jugement : - score de Rankin modifié ≤ 2 équivalent à l'autonomie et - décès	2 heures après la perfusion : taux de reperméabilisation 66 % sous r-pro-urokinase <i>versus</i> 18 % sous placebo ($p < 0,001$) Dans les 24 heures, hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 24 heures chez 10 % des patients sous r-pro-UK <i>versus</i> 2 % des contrôles ($p = 0,06$) À 3 mois, 40 % des patients sous r-pro-UK <i>versus</i> 25 % des patients du groupe contrôle avaient un score de Rankin modifié ≤ 2 ($p = 0,04$) et un taux de mortalité non différents dans les 2 groupes

— **Méta-analyses**

La dernière méta-analyse réalisée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (152) a porté sur 17 études randomisées terminées en septembre 1999 et totalisant 5 216 patients. Les thrombolytiques évalués étaient :

- le rt-PA IV : 8 études de 2 889 patients ;
- la r-pro-urokinase IA : 2 études ;
- l'urokinase IV : 3 études ;
- la streptokinase IV : 4 études.

Les caractéristiques des études de la méta-analyse sont représentées dans le *tableau 26* et ses principaux résultats dans le *tableau 27*.

Tableau 26. Caractéristiques des études randomisées évaluant l'efficacité et la sécurité de divers thrombolytiques en IV ou IA dans l'AVC aigu, d'après la revue systématique de la *Cochrane Collaboration*, 2001) (152).

	Abe et al., 1981 (153)	Atarashi et al., 1985 (154)	Ohtomo et al., 1985 (155)	Mori et al., 1992 (156)	JSTSG, 1993 (157)	Haley et al., 1993 (158)	Morris et al., 1995 (159)	ECASS I, 1995 (147)	MAST-I, 1995 (144)
Année	1981	1985	1985	1992	1993	1993	1995	1995, Europe	1995, Italie
Thrombolytique	Urokinase 60 000 U/j	Urokinase 240 000 ou 6 000 U/j	Urokinase 240 000 ou 6 000 U/j	rt-PA 34 ou 51mg/20 ou 30 MUI	rt-PA 34 mg	rt-PA 0,85 mg/kg	Streptokinase 1,5 MU	rt-PA 1,1 mg/kg max 100 mg	Streptokinase
Voie d'administration	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Durée	7 jours	7 jours	7 jours	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure
Contrôle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo N = 307	Ouvert
Antithrombotique per protocole	Interdits/10 jours	Interdits/10 jours	Interdits/10 jours	Interdits/ 24 heures	Interdits/ 24 heures	Pas d'héparine IV/plusieurs heures	Interdits	Pas d'aspirine ou IV mais héparine sous-cutanée autorisée < 24 heures puis tout antithrombotique possible	1 bras aspirine versus 1 bras aspirine + streptokinase autres antithrombotiques interdits
Quantité administrée	Faible	Faible	Faible	Faible	Inconnue	Faible	Faible	Inconnue	50 %
Âge des patients	> 18 ans	> 18 ans	> 18 ans	18-80 ans	18-80 ans	18-80 ans	40-80 ans	18-80 ans	> 18 ans
Type d'AVC	Tous les degrés de gravité	Tous sauf AVC sévère	Non embolique	Territoire carotidien : occlusion à l'artériographie	Territoire carotidien : occlusion à l'artériographie	ischémiques en dehors des sévères	Territoire carotidien	Territoire carotidien	Tous sauf si coma
Scanner	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie	Doit être normal	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie et infarctus visible	Pour exclure l'hémorragie
Fenêtre thérapeutique	2 semaines	< 5 jours	< 5 jours	< 6 heures	< 6 heures	< 3 heures	< 6 heures	< 6 h dont 40 p et 52 rt-PA < 3 h	6 heures
Suivi	4 semaines	4 semaines	4 semaines	4 semaines	4 semaines	3 mois	3 mois	3 mois	6 mois

JSTSG : *Japanese Thrombolysis Study Group*. ECASS I: *European Cooperative Acute Stroke Study*. ECASS II : *Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*. MAST-I : *Multicentre Acute Stroke Trial-Italy*. IV : intraveineuse.

Tableau 26 (suite). Caractéristiques des études randomisées évaluant l'efficacité et la sécurité de divers thrombolytiques en IV ou IA dans l'AVC aigu d'après la revue systématique de la *Cochrane Collaboration*, 2001 (152).

	NINDS, 1995 (34)	MAST-E, 1996 (160)	ASK, 1996 (146)	PROACT, 1998 (150)	ECASS II, 1998 (148)	PROACT II, 1999 (151)	ATLANTIS A + B, 1999 (149)
Année, pays	1995, USA	1996, Europe	1996, Australie	1998	1998, Europe	1999	1999, USA
Thrombolytique	rt-PA 0,9 mg/kg max 90 mg	Streptokinase	Streptokinase	r-pro-urokinase	rt-PA 0,9 mg/kg max 90 mg	r-pro-urokinase	rt-PA 0,9 mg/kg max 90 mg
Voie d'administration	IV	IV	IV	IA	IV	IA	IV
Durée	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure	1 heure
Patients sous placebo	147 (A), 165 (B)	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Ouvert	Placebo
Antithrombotique per protocole	Interdits/24 heures	À la discrétion de l'investigateur	Aspirine 300 mg dans les 4 heures de la randomisation	Héparine IV chez tous	Pas d'aspirine ou IV mais héparine streptokinase autorisée < 24 heures	Héparine IV chez tous	Interdits pendant 24 heures
Quantité administrée	Non connue	30 % < 24 heures	Non connue	Tous	Non connue	Tous	Non connue
Âge des patients	18- ? ans	> 18 ans	18-85 ans	18-85 ans	18-80 ans	18-85 ans	18- ? ans
Type d'AVC aigu	Tous sauf mineurs et sévéres	Infarctus étendu du territoire carotidien	Tout AVC ischémique sauf mineur	Occlusion cérébrale antérieure/céré- brale moyenne antérieure à l'artériographie	Territoire carotidien	Occlusion cérébrale antérieure/céré- brale moyenne antérieure à l'artériographie	Tous sauf mineurs et sévéres
Scanner	Sous contrôle strict de TA, pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure l'hémorragie	Pour exclure hémorragie et tumeur	Pour exclure hémorragie et infarctus visible	Pour exclure hémorragie et tumeur	Pour exclure hémorragie et infarctus visible (B)
Fenêtre thérapeutique	3 heures	6 heures	4 heures	6 heures	6 heures	6 heures	3-5 heures en majorité
Suivi	3 mois	6 mois	3 mois	3 mois	3 mois	3 mois	3 mois

NINDS : *National Institutes of Neurological Disorders and rt-PA Stroke Study Group*. MAST-E : *Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group*. ASK : *Australian Streptokinase Trial Investigators*. PROACT : *Recombinant Prourokinase in Acute Cerebral Thromboembolism*. ECASS II : *European Cooperative Acute Stroke Study*. ATLANTIS A+ B : *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. IV : intraveineuse. IA : intra-artérielle.

Globalement le traitement thrombolytique augmente de façon significative le risque de décès dans les 10 premiers jours. Cette augmentation de la mortalité précoce est principalement due à une augmentation des hémorragies intracrâniennes fatales. La fibrinolyse augmente aussi le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique et le risque de décès à la fin du suivi.

Ces risques étant pris en compte, la fibrinolyse, dans les 6 premières heures de l'AVC ischémique, réduit de façon significative la proportion de patients décédés ou dépendants (score de Rankin modifié : 3 à 6) à la fin du suivi (OR = 0,83 ; IC 95 % : 0,73-0,94). Chez les patients traités dans les 3 heures, la fibrinolyse réduit le risque de décès ou dépendances à la fin du suivi (OR = 0,58 ; IC 95 % : 0,46-0,74) sans augmenter la mortalité toutes causes confondues (OR = 1,11 ; IC 95 % : 0,84-1,47).

Il existe une hétérogénéité entre les études qui peut être en rapport avec le type de thrombolytique utilisé, l'utilisation concomitante variable d'aspirine ou d'héparine, la sévérité de l'AVC ou le délai d'instauration du traitement.

Les études ayant utilisé le rt-PA suggèrent que ce traitement peut apporter un bénéfice plus important avec des risques légèrement plus faibles. Chez les patients traités par rt-PA dans les 6 heures, l'augmentation des risques de décès dans les 10 jours (OR = 1,24 ; IC 95 % : 0,85-1,81) et de décès à la fin du suivi (OR = 1,16 ; IC 95 % : 0,44-1,44) n'est pas statistiquement significative. Ce traitement s'accompagnait d'une réduction du risque de décès et dépendances à la fin du suivi (OR = 0,79 ; IC 95 % : 0,68-0,92).

Tableau 27. Évaluation des traitements thrombolytiques *versus* placebo dans l'AVC aigu ischémique, d'après Wardlaw, 2001 (152).

Risque étudié	N études	N patients	OR	IC 95 %
Décès toutes causes confondues entre 7 et 10 premiers jours	8	2 750	1,85	1,48-2,32
Hémorragies intracrâniennes fatales dans les 7 à 10 premiers jours	12	4 236	4,15	2,96-5,84
Hémorragies intracrâniennes symptomatiques (y compris fatales) dans les 7 à 10 premiers jours	18	5 144	3,53	2,79-4,45
Décès toutes causes confondues pendant le suivi	18	5 144	1,31	1,13-1,52
Décès et dépendance à la fin du suivi	13	4 276	0,83	0,73-0,94
Décès toutes causes confondues dus aux thrombolytiques	16	5 026	1,32	1,14-1,54
Décès toutes causes confondues dus à la sévérité de l'AVC	17	4 835	1,20	1,02-1,40
Décès et dépendance à la fin du suivi chez les patients traités dans les 3 premières heures	7	1 168	0,58	0,46-0,74
Décès et dépendance chez les patients traités dans les 6 premières heures		2 709	0,87	0,75-1,02
Décès toutes causes confondues pendant le suivi les patients randomisés dans les 3 heures	8	1 195	1,11	0,84-1,47
Décès chez les patients traités dans les 6 premières heures	10	2 680	1,53	1,27-1,84

Les risques du traitement thrombolytique pourraient être augmentés par l'utilisation concomitante d'antithrombotiques. Dans MAST-I (144), l'association thrombolytique et aspirine s'accompagnait d'une mortalité plus élevée en comparaison à la fibrinolyse seule.

La conclusion de cette méta-analyse est que, bien que les thrombolytiques augmentent le risque de décès et d'hémorragies intracrâniennes, le bénéfice net sur le risque de décès ou

dépendances est en faveur du traitement, en particulier dans les études ayant utilisé le rt-PA par voie IV. Les thrombolytiques administrés dans les 6 heures permettent d'éviter 44 décès ou dépendances pour 1 000 patients traités ; pour le rt-PA, le gain est de 57 décès ou dépendances pour 1 000 patients traités. Ces données justifient l'utilisation du rt-PA dans des centres spécialisés et chez des patients sélectionnés.

Des points d'ombre persistent : ils concernent la durée de la fenêtre thérapeutique, l'agent thrombolytique optimal, sa dose, sa voie d'administration et les critères cliniques et neuroradiologiques de sélection des candidats à la fibrinolyse.

— *Fibrinolyse en dehors des essais thérapeutiques*

Fibrinolyse par rt-PA par voie intraveineuse en pratique clinique

Six études prospectives (161-166) et 4 études rétrospectives (82,167-169) du traitement par rt-PA dans les conditions réglementaires de son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, en Allemagne et au Canada, c'est-à-dire selon le protocole de l'étude du NINDS, ont été identifiées (*tableau 28*).

En pratique clinique courante, les patients sélectionnés pour la fibrinolyse IV par rt-PA constituaient 1,8 % (163), 8 % (167), 9,4 % (161) ou 22 % (164) de l'ensemble des patients hospitalisés pour AVC.

Les violations de protocole concernaient la fenêtre thérapeutique au-delà des 3 heures, un traitement anticoagulant dans les 24 heures de la fibrinolyse, une pression artérielle systolique supérieure à 185 mmHg en majorité et plus accessoirement un antécédent de traumatisme crânien sévère et un antécédent d'AVC. Le taux des complications hémorragiques était plus élevé en cas de violation de protocole (167) et il devrait également être influencé par le niveau d'expérience de l'équipe.

Ces études montraient que le traitement par rt-PA, utilisé en pratique clinique dans les conditions de NINDS, s'accompagnait, après 1 à 3 mois, d'une récupération fonctionnelle chez 50 à plus de 70 % des patients, de 13 à 15 % de décès et de 3 à 38 % d'hémorragies cérébrales symptomatiques. La moitié des hémorragies cérébrales symptomatiques étaient mortelles. La variabilité du taux d'hémorragies cérébrales symptomatiques est probablement influencée par le niveau d'expérience de l'équipe et les violations de protocole (167).

Tableau 28. Études du rt-PA (0,9 mg/kg IV, 90 mg max) administré dans les conditions de l'étude de NINDS, en pratique clinique de routine.

Auteur, année, pays, population cible	Décès %	Hémorragies totales %	Hémorragies symptomatiques %	Hémorragies mortelles %	Évolution fonctionnelle (% de patients)
Tanne <i>et al.</i> , 2002 (82) USA N = 1 205 traités par rt-PA Étude rétrospective		13 %	6 %	-	-
Koennecke <i>et al.</i> , 2001 (161) Berlin Étude prospective N = 75	15 % à 3 mois	2,7 %			Bonne 40 % (Rm 0-1), modérée 32 % (Rm 2-3) Mauvaise 13 % (Rm 4-5) Bonne 61 % (IB 95-100) Modérée 16 % (IB 94-55) Mauvaise 8 % (IB 0-50-)
Lopez-Yunez <i>et al.</i> , 2001 (167) Argentine N = 55 traités par rt-PA par des neurologues généraux (70 %) ou spécialisés en neuro-vasculaire (24 %) et urgentistes (6 %) Étude rétrospective Complications plus fréquentes si violation de protocole		rt-PA <i>versus</i> groupe non traité 75 % <i>versus</i> 10 %, p < 0,001 Dans les 36 heures : 38 % <i>versus</i> 2,4 % p < 0,01	rt-PA <i>versus</i> groupe non traité 38 <i>versus</i> 5 % p < ,01		
Albers <i>et al.</i> , 2000 (162) USA <i>Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke</i> Équipe expérimentée Étude prospective N = 385	13 % à 1 mois	11,5 dont 8,2 % asymptomatiques dans les 36 heures	3,3 % dont la moitié mortelle 8,2 % dans les 3 jours du traitement	50 % des hémorragies symptomatiques	Résultats favorables 35 % et autonomie fonctionnelle 43 %
Katzan <i>et al.</i> , 2000 (163) Cleveland Area <i>Experience, USA</i> Cohorte historique prospective N = 70	15,7 % sous rt-PA <i>versus</i> 5,1% dans le groupe non traité (p < 0,001)		rt-PA <i>versus</i> groupe non traité, 15,7 % (8,1 à 26,4 %)	50 % des hémorragies symptomatiques soit 6 sur 11	

Tableau 28 (suite). Études du rt-PA (0,9 mg/kg IV, 90 mg max) administré dans les conditions de l'étude de NINDS, en pratique clinique de routine.

Auteur, année, pays, population cible	Décès %	Hémorragies totales %	Hémorragies symptomatiques %	Hémorragies mortelles %	Évolution fonctionnelle (% de patients)
Tanne <i>et al.</i> , 1999 (168) USA Enquête rétrospective dans 13 centres traitant au moins 5 cas N = 189		9 %	6 %		
Scott <i>et al.</i> , 1999 (169) USA Étude rétrospective de cohorte (3 hôpitaux universitaires et un hôpital général) N = 54		15 %	9 %		
Grond <i>et al.</i> , 1998 (164) <i>The Cologne Study</i> Étude prospective N = 100	12 % à 3 mois	11 %	5 %	1 %	Bonne récupération fonctionnelle à 3 mois chez 53 patients
Chiu <i>et al.</i> , 1998 (165) USA Cohorte prospective 4 centres ayant une équipe AVC N = 30		10 %	7 %		
Hanson <i>et al.</i> , 1998 (166) USA Enquête prospective (hôpitaux généraux) N = 97 traités par rt-PA		13 %	9 %		

Une étude ouverte (170) a utilisé le rt-PA dans les conditions différentes de l'étude du NINDS (0,8 mg/kg IV en 90 minutes), chez 100 patients ayant un score inférieur à 48 sur l'échelle scandinave de l'AVC, le traitement étant débuté moins de 7 heures après le début des symptômes d'ischémie du territoire de la carotide interne. L'héparine a été associée selon 3 protocoles : 1) héparine non fractionnée IV à doses efficaces immédiatement après la fibrinolyse ; 2) héparine non fractionnée IV à doses efficaces 24 +/- 6 heures après fibrinolyse et scanner de contrôle ; 3) nadroparine immédiatement après fibrinolyse (3 075 unités anti-Xa). Les résultats ont été satisfaisants chez 45 % (score de Rankin modifié : 0 à 1), moyens chez 18 % (Rankin : 2 à 3) et mauvais chez 31 % des cas (Rankin : 4 à 5). La mortalité était de 6 % (dont 2 % par hémorragie).

Facteurs de risque hémorragique

Les hémorragies intracérébrales symptomatiques représentent une complication grave du traitement thrombolytique.

Les essais cliniques randomisés NINDS, ECASS I, ECASS II ont montré que la sévérité clinique initiale et la présence de signes précoces tomodensitométriques d'ischémie cérébrale étendue sont des facteurs déterminants dans la survenue d'hémorragies intracérébrales symptomatiques et il est recommandé de ne pas traiter les patients qui ont un score NIHSS supérieur à 25 et ceux qui ont des signes TDM étendus. Dans ECASS II, l'âge et l'hypertension systolique constituaient des facteurs de risque de transformation hémorragique. La prise d'aspirine avant l'AVC semblait aussi jouer un rôle, mais le nombre

insuffisant de patients ne permet pas de conclure. L'étude ECASS I a montré que le risque est accru avec une posologie de rt-PA supérieure à 0,9 mg/kg. Il faut donc en pratique s'assurer précisément du poids du patient afin de ne pas surévaluer la posologie. Ces essais randomisés n'ont pas identifié d'autre facteur prédictif, mais il faut souligner que les patients inclus avaient tous, au moment du traitement, une pression artérielle contrôlée, un taux normal de plaquettes et enfin que les hyperglycémies majeures étaient exclues.

Les études ouvertes (82, 162, 167) ont confirmé la valeur prédictive de la sévérité clinique (score NIHSS > 20) et des signes TDM précoces étendus. Elles ont montré également que les violations de protocole (fenêtre thérapeutique supérieure à 3 heures, posologie de rt-PA supérieure à 90 mg, présence de signes très étendus d'ischémie cérébrale, hyperglycémie, taux de plaquettes < 100 000 /mm³) s'accompagnaient d'un taux accru de complications hémorragiques intracérébrales. Le respect des règles de prescriptions et l'expérience de l'équipe médicale sont donc des éléments déterminants. Les antécédents de diabète et/ou d'hypertension artérielle et l'âge avancé étaient, dans ces études, des facteurs de risque hémorragique. Cependant, lorsqu'on considère uniquement le risque d'hémorragies symptomatiques, seuls la sévérité clinique, les signes TDM étendus et les antécédents de diabète demeurent significatifs (82).

On peut envisager une stratification du risque en distinguant :

- des facteurs de faible risque d'hémorragies symptomatiques :
 - sévérité clinique modérée (3 % d'hémorragies symptomatiques dans le sous-groupe de patients avec un score NIHSS ≤ 10),
 - examen tomodensitométrique normal, ou montrant une atténuation de densité limitée, inférieure à 1/3 du territoire de la cérébrale moyenne (162),
 - taux de plaquettes et glycémies normaux,
 - pression artérielle normale ou contrôlée,
 - âge du patient (2 % d'hémorragies symptomatiques dans le sous-groupe de patients de moins de 60 ans) (82) ;
- des facteurs de risque élevé d'hémorragies symptomatiques :
 - score NIHSS > 20,
 - signes TDM précoces d'ischémie,
 - antécédents de diabète et/ou d'hypertension artérielle,
 - taux de plaquettes < 150 000/mm³,
 - hyperglycémie,
 - âge avancé.

La décision thérapeutique doit mettre soigneusement en balance le bénéfice et le risque, au cas par cas.

Fibrinolyse par voie artérielle

Seules des séries de cas de la fibrinolyse IA ont été identifiées. Les séries de plus de 20 cas ont été sélectionnées (*tableau 29*).

Fibrinolyse intra-artérielle dans le territoire vertébro-basilaire

Le mauvais pronostic des accidents ischémiques dans le territoire vertébro-basilaire justifie l'exploration de cette approche thérapeutique, qui a été utilisée dans des délais de 24 à 79 heures. Les résultats d'Hacke *et al.* (171) montrent une association entre la reperméabilisation et la survie ou l'amélioration clinique chez 43 patients traités par fibrinolyse IA comparés à 22 patients sous traitement conventionnel antiagrégant et

anticoagulant. Dans de bonnes conditions techniques et de sélection des patients, la fibrinolyse IA pourrait avoir une indication dans les accidents ischémiques cérébraux du territoire vertébro-basilaire, mais le rapport bénéfice/risque n'a pas encore été suffisamment évalué.

Tableau 29. Séries de cas de fibrinolyse IA dans les accidents ischémiques cérébraux de la circulation postérieure (vertébrales et tronc basilaire).

Auteur, année	N	Thrombolytique	Fenêtre thérapeutique	Reperméabilisation (%)	Aucune hémorragie	Infarctus hémorragique	Hémorragie parenchymateuse
Hacke <i>et al.</i> , 1988 (171)	43	Streptokinase, urokinase	< 24 heures	19 (44,2 %)	39	2	2
Zeumer <i>et al.</i> , 1993 (172)	28	Urokinase, rt-PA	-	28 (100 %)	26	2	0
Cross <i>et al.</i> , 2001 (173)	20	Urokinase	14-79 heures	13 (65 %)	17	-	3

Fibrinolyse intra-artérielle dans le territoire carotidien

L'occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne constitue un domaine potentiel de succès de la fibrinolyse IA comme cela a été montré dans les études PROACT I et II (150,151). Les séries de cas traités dans un délai de 24 heures après le début des symptômes suggèrent des résultats prometteurs sur la reperméabilisation dans 45 à 93 % des cas avec un taux d'hémorragies avec aggravation clinique de 18 à 50 %. Les occlusions de l'artère carotide interne seraient par contre plus réfractaires à ce traitement que les occlusions distales de l'artère cérébrale moyenne.

Tableau 30. Séries de cas de fibrinolyse IA dans les accidents ischémiques cérébraux de la circulation antérieure (carotides).

Auteur, année	N	Thrombolytique	Fenêtre thérapeutique	Reperméabilisation (%)	Hémorragies (parenchymateuses ou infarctus hémorragiques) avec aggravation
del Zoppo <i>et al.</i> , 1988 (174)	20	Streptokinase, urokinase	1- 24 heures	18 (90 %)	4
Mori <i>et al.</i> , 1988 (175)	22	Urokinase	> 7 heures	10 (45,5 %)	4
Matsumoto et Satoh, 1991 (176)	40	Urokinase	1- 24 heures	24 (60 %)	13
Zeumer <i>et al.</i> , 1993 (172)	31	r-pro-urokinase	4 heures	29 (93,5 %)	6

Fibrinolyse séquentielle intraveineuse suivie d'une fibrinolyse intra-artérielle

Une étude non contrôlée a rapporté la faisabilité d'un traitement séquentiel par fibrinolyse IV puis IA en cas d'AIC aigu (177). Quarante-cinq patients, vus dans les 3 premières heures après AIC confirmé par scanner, ont d'abord reçu du rt-PA IV (0,6 mg/kg, 10 % en bolus, puis 90 % en 30 min). Un traitement thrombolytique IA a été ensuite réalisé chez 24 patients (dans les 5 heures après le début de l'AIC pour 16, entre 5 et 6 heures pour 6 et après 6 heures pour 2), soit par urokinase (UK) (au maximum 750 000 unités) pour 13 patients, soit par rt-PA (jusqu'à une dose totale IV et IA de 0,9 mg/kg) pour 11 autres. Un traitement par héparine IV (dose non précisée) était ensuite débuté, après vérification de l'absence d'hémorragie cérébrale au scanner, soit immédiatement après fibrinolyse par UK, soit 24 heures après fibrinolyse par rt-PA. Après artériographie, 21 patients n'ont pas reçu de traitement IA pour des raisons diverses, et ont servi de groupe contrôle.

La reperméabilisation à l'artériographie a été obtenue chez 18 patients sur 24 ayant eu une fibrinolyse IA : 9 complètes (5 dans le groupe UK et 4 dans le groupe rt-PA), 9 partielles (même répartition) ; la reperméabilisation n'a pas été vérifiée dans le groupe contrôle. Vingt-quatre et 120 heures après fibrinolyse, le score du NIH était amélioré significativement (réduction de 4 points) dans les 2 groupes ayant eu une fibrinolyse séquentielle. Sept décès (15 %) sont survenus à l'hôpital (6 des conséquences d'un œdème cérébral), 1 dans le groupe UK, 3 dans le groupe rt-PA IA et 3 dans le groupe contrôle. Parmi les 38 survivants, 29 avaient un index de Barthel \geq 95 après 3 mois.

Recommandations

Un traitement thrombolytique par rt-PA (altéplase) par voie veineuse est recommandé chez les patients ayant un AVC ischémique à condition que le traitement puisse être instauré dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes d'AVC et qu'il n'existe pas de contre-indications à ce traitement (voir *annexes 1 et 2*) (grade A).

La dose de rt-PA préconisée est de 0,9 mg/kg, dose maximale 90 mg, 10 % en bolus et 90 % en perfusion d'une heure (grade A).

Un traitement antiplaquettaire ou par héparine est contre-indiqué au cours des 24 heures suivant l'administration de rt-PA. Le rt-PA peut être utilisé chez les malades qui suivaient un traitement par l'aspirine au moment de l'AVC bien que le rapport bénéfique/risque soit incertain.

La pression artérielle doit être $< 185/110$ mmHg avant de débiter le traitement et maintenue à ce niveau pendant le traitement et durant les 24 heures suivantes.

Le traitement doit être administré uniquement par des médecins formés et expérimentés en neurologie.

Les essais cliniques ayant prouvé l'efficacité du rt-PA IV ont tous été réalisés dans des centres spécialisés dans la prise en charge des AVC aigus. Les données disponibles (séries de cas) dans les centres non spécialisés ont montré une surmortalité par hémorragie cérébrale par rapport aux résultats observés dans les centres spécialisés, notamment du fait du non-respect des indications. Il est donc recommandé de ne pas utiliser le rt-PA IV en dehors d'une structure spécialisée dans la prise en charge des AVC (accord professionnel).

La streptokinase IV ne doit pas être utilisée dans la fibrinolyse des AVC ischémiques (grade A).

La seule étude randomisée évaluant le bénéfice de la fibrinolyse intra-artérielle a montré l'efficacité de la r-pro-urokinase associée à l'héparine chez les patients ayant un AVC ischémique de moins de 6 heures, lié à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne démontrée par l'angiographie cérébrale. Des recommandations précises ne peuvent pas être faites actuellement concernant cette technique.

III.4.3. Autres traitements

— *Neuroprotection*

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des désordres ischémiques cellulaires a conduit à développer des molécules susceptibles de diminuer à l'échelon cellulaire les conséquences de l'ischémie cérébrale : inhibiteurs des canaux calciques ; antagonistes du NMDA ; piègeurs de radicaux libres, antioxydants, molécules antiadhésion des polynucléaires entre autres. Certaines de ces molécules ont fait l'objet d'études cliniques à large échelle, d'autres sont en cours d'évaluation chez l'homme. Aucune n'a, à ce jour, fait la preuve de son efficacité.

Antagonistes calciques

Plusieurs antagonistes calciques ont montré des effets neuroprotecteurs directs chez l'animal. L'un d'entre eux, la nimodipine, a montré des résultats positifs chez l'homme en réduisant le risque de complications ischémiques faisant suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique (178).

En revanche, cette molécule n'apporte pas de bénéfice significatif dans l'AVC ischémique. Dans une méta-analyse de 28 études randomisées des antagonistes calciques portant sur 7 521 patients, aucune différence significative concernant la mortalité et la morbidité n'a été constatée (179) (*tableau 31*).

L'étude VENUS (*Very Early Nimodipine Use in Stroke*, randomisée en double aveugle contre placebo) (180) (*tableau 31*) a évalué l'effet d'une administration précoce (moins de 6 heures suivant l'installation d'un AVC) de la nimodipine (30 mg *per os* toutes les 6 heures pendant 10 jours). À 3 mois, il n'y avait pas de différence significative du taux d'évolution défavorable (décès ou dépendance) entre les 2 groupes (RR 1,2 ; IC 95 % : 0,9-1,6).

Tableau 31. Évaluation des antagonistes calciques dans le traitement des AVC ischémiques.

Auteurs, année, étude	Intervention	Contrôle	Critère de jugement	Résultats
Horn et Limburg 2002, (179) Méta-analyse de 28 études randomisées N = 7 521 AVC ischémique	Antagonistes calciques N = 4 145	Placebo N = 3 376	Mortalité à court terme (7 à 28 jours) et à long terme (3 à 6 mois) après hémodilution.	Pas de différence significative de la mortalité et de la morbidité entre antagonistes calciques et placebo.
Horn <i>et al.</i> , 2001 (180) Étude randomisée en double insu N = 454 AVC ischémique aigu	Nimodipine moins de 6 heures après l'AVC ischémique : 30 mg <i>per os</i> toutes les 6 heures pendant 10 jours N = 225	Placebo N = 229	Évolution défavorable à 3 mois : décès ou dépendance	Groupe nimodipine <i>versus</i> placebo à 3 mois : évolution défavorable chez 32 % des patients <i>versus</i> 7 % [RR 1,2 ; IC 95 % : 0,9-1,6]

Autres mesures thérapeutiques à visée neuroprotectrice

Elles sont présentées dans le *tableau 32*.

Tableau 32. Mesures thérapeutiques évaluées dans la neuroprotection après un AVC ischémique aigu.

Antagonistes des récepteurs du glutamate (181,182)
Antagonistes des récepteurs du NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) (183)
Antagonistes de la libération du glutamate (181)
Antagonistes de la glycine (184)
Piégeurs de radicaux libres (181)
Hémoglobine comme transporteur d'oxygène (185)
Tirilazad (186)
Molécules antiadhésion des polynucléaires (181)
Oxygénothérapie hyperbare (187,188).
Barbituriques (181)
Naloxone (181)
Gangliosides (181,189)
Vinpocétine (190)
Théophylline et analogues (191)
Pentoxifylline, propentofylline et pentifylline (192)
Prostacycline (193)
Inhibiteurs de la xanthine oxydase (181)
Piracetam (194)
Inhibiteurs de l'oxyde nitrique synthétase (195)

— Ancrod

Le *tableau 33* résume une méta-analyse de 3 études randomisées évaluant l'ancrod, agent fibrinolytique (196). Deux études sur 3 étaient contrôlées en double insu *versus* placebo. Aucune différence significative n'a été notée entre les 2 groupes, en termes de mortalité ou de dépendance en fin de suivi.

L'étude STAT (197) a évalué, en double insu, les effets de l'ancrod (N = 248) *versus* placebo (N = 252) dans les 3 heures suivant un AVC ischémique chez 500 patients. Une différence en faveur de l'ancrod a été constatée sur l'index de Barthel (≥ 95). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes, en ce qui concerne la mortalité à 3 mois. Une tendance aux hémorragies intracrâniennes symptomatiques était notée sous ancrod (5,2 % contre 2,0 % respectivement ; $p = 0,06$).

Tableau 33. Évaluation de l'ancrod (traitement fibrinolytique) après le début des symptômes d'un AVC ischémique aigu.

Auteurs, année, étude	Intervention	Contrôle	Critère de jugement	Résultats
Sherman <i>et al.</i> , 2000 (197) AVC ischémique N = 500	Ancrod Moins de 3 heures après l'AVC en IV continue pendant 3 jours puis perfusion IV d'une heure aux 4 ^e et 5 ^e jours pour un objectif de fibrinémie entre 1,18 et 2,03 $\mu\text{mol/l}$ N = 252	Placebo : N = 500	Index de Barthel : évolution favorable si index ≥ 95	Amélioration de l'évolution fonctionnelle chez 42,2 % des patients traités par ancrod <i>versus</i> 34,4 % sous placebo ($p = 0,04$) Pas de différence de la mortalité entre les 2 groupes (25,4 % <i>versus</i> 23 %, $p = 0,62$) Hémorragies cérébrales symptomatiques : 5,2 % sous ancrod <i>versus</i> 2,0 % ($p = 0,06$)
Liu <i>et al.</i> , 2002 (196) Méta-analyse de 3 études randomisées dont 2 contrôlées en insu contre placebo N = 182 AVC ischémique NP2	Ancrod Début dans les 14 jours de l'AVC 0,5 à 1,0 U/kg en bolus IV ou sous-cutané puis administration intermittente pour un objectif de fibrinémie entre 70 et 130 mg/dl N = 89	Placebo : N = 93	Mortalité et dépendance physique en fin de suivi	Réduction des décès pendant le traitement (OR : 0,33 ; IC 95 % : 0,13-0,85) Pas de différence significative en termes de mortalité et dépendance physique en fin de suivi (1 an) Faible risque hémorragique

— Hémodilution

Une méta-analyse (95) de 16 études randomisées dont 11 en double insu, totalisant 2 956 patients, a évalué le bénéfice de l'hémodilution par dextran dans l'AVC ischémique aigu (*tableau 34*). Seules 3 sur 11 étaient contrôlées par placebo. Une étude sur 2 a évalué l'association d'une saignée et de l'hémodilution. Il n'existait aucun bénéfice de l'hémodilution (réalisée dans les 6 heures) sur la mortalité à court (7 à 28 jours) ou long terme (3 à 6 mois) et sur la mortalité et la dépendance ou l'institutionnalisation.

Tableau 34. Évaluation de l'hémodilution dans le traitement des AVC ischémiques dans une méta-analyse d'études randomisées.

Auteurs, année, étude	Intervention	Contrôle	Critère de jugement	Résultats
Asplund <i>et al.</i> , 2002 (95). Méta-analyse de 16 études randomisées dont 11 en double insu N = 2 956 AVC ischémique	Hémodilution	Pas d'hémodilution	Mortalité à 7-28 jours et 3-6 mois Dépendance	Pas de bénéfice de l'hémodilution sur : - la mortalité dans les 7 à 28 jours OR 1,12 (0,88 à 1,43), ou dans les 3 à 6 mois OR 1,02 (0,85 à 1,23) - la mortalité et la dépendance ou l'institutionnalisation OR 1,01 (0,86-1,19)

Recommandation

Les médicaments à visée neuroprotectrice ne sont pas recommandés, car aucune étude n'a démontré leur efficacité (grade A). Une évaluation de ces produits dans les 3 heures après l'AVC devrait être réalisée.

L'hémodilution n'est pas recommandée dans le traitement de l'AVC ischémique aigu (grade B).

III.5. Traitement des thromboses veineuses cérébrales

Le traitement des TVC comporte trois aspects : traitement symptomatique, traitement étiologique et traitement du processus thrombotique. Le traitement symptomatique vise principalement à lutter contre l'hypertension intracrânienne. Les moyens utilisés sont le mannitol, l'acétazolamide, les corticoïdes et/ou la réalisation de ponctions lombaires soustractives. Un traitement antiépileptique, systématique en cas de crises épileptiques, peut se discuter à visée prophylactique en cas d'œdème cérébral majeur. Le traitement étiologique doit être systématique et débuté précocement.

III.5.1. Traitement anticoagulant

Les objectifs du traitement anticoagulant sont de prévenir l'extension de la thrombose à d'autres sinus, afin de permettre le développement d'une circulation collatérale et la prévention d'infarctus veineux. Le risque théorique est celui d'une hémorragie massive au sein d'un infarctus, volontiers spontanément hémorragique.

Deux essais thérapeutiques randomisés ont évalué les bénéfices et les risques du traitement anticoagulant contre placebo chez des patients ayant une TVC prouvée. Le premier essai, monocentrique (198), utilisant de l'héparine non fractionnée IV, adaptée au poids, a été arrêté après l'inclusion de 20 patients, du fait d'un bénéfice statistique significatif en faveur de l'héparine. À 3 mois, 8 patients sur 10 avaient totalement récupéré et 2 patients gardaient un déficit modéré dans le groupe traité. En revanche, dans le groupe contrôle, 3 patients décédèrent, 6 ont gardé un déficit modéré et un seul a récupéré totalement. Avant la mise en route du traitement, 3 patients dans le groupe traité et 2 dans le groupe contrôle avaient un infarctus hémorragique sur le scanner. Les 3 patients du groupe héparine avec hémorragie initiale ont eu une évolution favorable, alors que les 2 patients du groupe contrôle avec hémorragie initiale sont décédés. Aucune hémorragie symptomatique additionnelle n'a été observée dans le groupe traité par héparine, alors que 3 patients ont eu une hémorragie dans le groupe contrôle (2 de ces patients n'avaient pas d'hémorragie initiale). Cette étude a fait l'objet de critiques (199), parmi lesquelles figure le fait que la différence significative entre

les 2 groupes est principalement liée aux patients ayant un déficit résiduel mineur. Si ces derniers patients étaient considérés comme guéris, la différence n'était plus significative. Une autre critique est que les patients ont été inclus dans l'étude environ 1 mois après le début des troubles, ce qui a pu être à l'origine d'une sélection de patients ayant une forme moins sévère de la maladie.

Un autre essai, européen et multicentrique (200), portant sur 59 patients (30 traités/29 placebo), a été mené à terme. Les patients traités recevaient une HBPM, nadroparin en sous-cutanée (180 anti-Xa/kg/24 h), pendant 3 semaines suivie de 3 mois d'anticoagulants oraux. À 3 semaines, 6 des 30 patients (20 %) traités avaient une évolution défavorable (définie par un décès ou un index de Barthel < 15) contre 7 sur 29 dans le groupe contrôle (24 %). À 12 semaines, une évolution défavorable était constatée chez 13 % des patients du groupe nadroparin contre 21 % des patients du groupe contrôle. Une récupération complète a été observée chez 12 % des patients anticoagulés et chez 28 % des contrôles. Aucune de ces différences n'était statistiquement significative. La même proportion de patients avait un infarctus hémorragique avant traitement (respectivement 50 et 48 %). Aucun patient n'a eu d'hémorragie symptomatique pendant le suivi. Il est intéressant de noter que 13 % des patients anticoagulés avaient une hypertension intracrânienne isolée, contre 28 % du groupe contrôle, ces patients ayant classiquement un bon pronostic (201).

La méta-analyse de ces études (200) est en faveur d'un bénéfice modeste (non statistiquement significatif), mais cliniquement important, du traitement anticoagulant. Le risque d'hémorragie sévère au sein d'un infarctus veineux hémorragique est faible.

En pratique, il est justifié de proposer un traitement anticoagulant chez tous les patients ayant une TVC certaine, y compris en cas d'infarctus hémorragique (202), en l'absence de contre-indication (ex. : hémoglobinurie paroxystique nocturne). L'anticoagulation est débutée par de l'héparine non fractionnée en perfusion IV, relayée au terme d'une semaine par une antivitamine K. La durée optimale du traitement anticoagulant n'est pas précisément connue (3 à 6 mois) (203).

Tableau 35. Études contrôlées évaluant le bénéfice du traitement anticoagulant dans les TVC.

	Essai allemand monocentrique, 1991 (198)	Essai européen multicentrique, 1999 (200)
Nombre de sujets	N = 20 (10 traités/10 placebo)	N = 59 (30 traités/29 placebo)
Héparine	Non fractionnée, intraveineuse, adaptée au poids	HBPM : nadroparin en sous-cutanée (180 anti-Xa/kg/24 h) pendant 3 semaines suivie de 3 mois d'anticoagulants oraux
Essai	Arrêté après les 20 premiers patients (bénéfice statistique significatif en faveur de l'héparine)	Mené à terme
Récupération complète à 3 mois	Différence significative	Différence non significative
Groupe traité	8/10 ; 2 ont un déficit modéré	12 %
Groupe contrôle	1/10 ; 6 ont un déficit modéré	28 %
Évolution défavorable	Décès	Décès ou Barthel < 15
Groupe traité	N = 0	13 %
Groupe contrôle	N = 3 (30 %)	21 % (différence non significative)
Infarctus hémorragique avant traitement		
Groupe traité	N = 3	N = 15 (50 %)
Groupe contrôle	N = 2	N = 14 (48 %)
Hémorragie symptomatique après traitement		
Groupe traité	N = 0	N = 0
Groupe contrôle	N = 3 (30 %)	N = 0

III.5.2. Fibrinolyse

Les thrombolytiques par injection directe dans le sinus thrombosé (204) ou plus rarement par voie intraveineuse (205) ont été testés en dehors d'essais thérapeutiques contrôlés. La récupération clinique et la restauration du flux ont été rapportées avec un risque de transformation hémorragique qui semble modéré. En l'absence d'essai thérapeutique et de preuve d'une efficacité supérieure à celle de l'héparine, les thrombolytiques ne sont envisagés que chez les patients qui s'aggravent malgré un traitement anticoagulant et symptomatique bien conduit et qui ont une extension de leur thrombose veineuse (206).

Recommandation

Un traitement anticoagulant à dose curative est recommandé chez tous les patients ayant une thrombose veineuse cérébrale certaine, y compris en cas d'aspect hémorragique à l'imagerie (grade B).

III.6. Indications du traitement neurochirurgical

Tous les AVC aigus susceptibles de relever d'un traitement chirurgical sont sévères, entraînent une menace vitale et se manifestent par des troubles évolutifs de la vigilance aboutissant au coma.

Il ne peut y avoir de traitement neurochirurgical sans exploration neuroradiologique préalable. Outre l'information sur la nature ischémique ou hémorragique de la lésion, l'IRM

ou le scanner permettent de préciser le volume, la topographie sus ou sous-tentorielle de la lésion (par rapport à la tente du cervelet) et ses conséquences intracrâniennes. L'exploration angiographique cérébrale n'est indiquée en urgence qu'en présence d'une hémorragie dont l'aspect neuroradiologique ou le contexte clinique (sujet jeune, absence de facteurs de risque vasculaire) font suspecter une malformation vasculaire sous-jacente (anévrismes ou malformations artério-veineuses). L'exploration angiographique cérébrale est d'utilité relative et controversée dans l'AVC ischémique.

III.6.1. Hémorragies cérébrales

L'hémorragie cérébrale spontanée regroupe :

- les hémorragies sus-tentorielles : centro-hémisphériques ou profondes (50 %), lobaires ou superficielles (30 %) et ventriculaires pures ;
- les hémorragies sous-tentorielles : hématomes du cervelet (15 %) et du tronc cérébral (4 %).

La décision de traitement neurochirurgical repose sur (207) :

- des critères cliniques : âge du patient, traitement en cours en particulier anticoagulant, niveau de vigilance (score de Glasgow), taille pupillaire et déficit hémicorporel ;
- des critères neuroradiologiques : idéalement, transfert d'images vers le service de neurochirurgie ou à défaut précision de la taille de l'hématome en cm (échelle de l'appareil), topographie de l'hémorragie, présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne associée, effet de masse sur la ligne médiane encéphalique, taille ventriculaire.

Les données cliniques et neuroradiologiques permettent de discuter une intervention de décompression associée dans le même temps au traitement d'une éventuelle malformation vasculaire, responsable de l'hémorragie. Les indications neurochirurgicales sont portées pendant les 48 premières heures et rarement plus tardivement (208,209).

— **Données de la littérature**

Les données de la littérature sont rares, de faible qualité méthodologique et peu concluantes quant à l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la neurochirurgie de l'hématome cérébral. Deux revues systématiques ont été identifiées (210,211).

La revue systématique de Prasad avait pour objectif l'évaluation des résultats de la chirurgie de l'hémorragie sus-tentorielle (210) : 4 études randomisées, sans évaluation en insu des résultats, ont été identifiées. La craniotomie avait tendance à augmenter la mortalité ou la dépendance chez les survivants (OR = 1,99 ; IC 95 % : 0,92-4,31). Les résultats n'étaient pas concluants dans les 2 études où les patients avaient une hémorragie sus-tentorielle confirmée au scanner. L'évacuation endoscopique ne diminuait ni la mortalité ni la dépendance chez les survivants, dans une étude de 100 patients de cette revue (OR = 0,45 ; IC 95 % : 0,15-1,33).

La revue systématique de Hankey avait pour objectif l'évaluation des résultats des études randomisées de la chirurgie des hémorragies cérébrales primaires (211) : 15 séries de cas, totalisant 1 524 patients dont 654 ayant eu un traitement chirurgical, ont été identifiées. Les résultats ne sont pas concluants. Les 3 études randomisées de craniotomie et une étude d'évacuation perendoscopique d'une hémorragie sus-tentorielle chez 349 patients, dont 173 ayant eu un traitement chirurgical, ne montrent pas de différence significative de la

mortalité ou de la dépendance à 6 mois chez les opérés (OR = 1,23 ; IC 95 % : 0,77-1,98). Le risque de décès ou dépendance à 6 mois était de 2,1 (OR= 2,1 ; IC 95 % : 1,1-4,1) en cas de craniotomie et de 0,45 (0,2-1,0) en cas d'évacuation endoscopique.

Au total, le rapport bénéfice/risque de l'évacuation des hématomes sus-tentoriels n'est pas clair. Aucune étude randomisée des effets de l'évacuation ou de la dérivation ventriculaire chez les patients ayant un hématome sous-tentoriel avec troubles progressifs de la vigilance n'a été identifiée.

— **Recommandations existantes**

En raison du caractère peu contributif de la littérature, les données suivantes représentent un accord professionnel (207).

Hématome centro-hémisphérique

Complication habituelle de l'HTA, l'hémorragie intéresse en proportion variable la région centro-hémisphérique, c'est-à-dire les noyaux gris centraux. La gravité de la situation clinique est liée à la destruction de la région centro-hémisphérique et non pas au volume de l'hématome. Il n'y a pas d'indication neurochirurgicale. L'évacuation de l'hématome ne change rien à l'évolution clinique. Une réanimation médicale symptomatique doit être mise en œuvre.

Deux exceptions à cette conduite concernent le sujet plus jeune et les petits hématomes profonds :

- les sujets de moins de 45 ans, sans facteur de risque vasculaire connu, en état clinique acceptable, peuvent bénéficier d'une prise en charge neurochirurgicale : le bilan angiographique garde son indication à la recherche de rares malformations artério-veineuses centro-hémisphériques ; une indication opératoire idéalement retardée de quelques jours pour favoriser une hémostase spontanée peut être retenue ;
- les hématomes profonds de petite taille mais responsables d'une contamination ventriculaire importante qui peut conduire à une hydrocéphalie secondaire. Ces patients sont en général conscients à l'admission, compte tenu de la petite taille de l'hématome, et leur état se dégrade secondairement. Une prise en charge neurochirurgicale peut être indiquée en vue d'une dérivation ventriculaire externe transitoire, si la surveillance neuroradiologique (scannographique) confirme l'évolution vers une hydrocéphalie obstructive.

Hématome lobaire

L'hémorragie intéresse un des lobes hémisphériques : elle est superficielle, immédiatement sous-corticale. La situation clinique est souvent moins grave : déficit neurologique focalisé en rapport avec la topographie de l'hémorragie, troubles de la vigilance variables selon le volume de l'hématome, mais souvent moins inquiétants que dans l'hémorragie centro-hémisphérique.

Deux arguments justifient la prise en charge neurochirurgicale systématique : la fréquence des étiologies malformatives et le bénéfice apporté par l'évacuation chirurgicale. La gravité de la situation est liée au volume de l'hématome.

Les indications opératoires sont nombreuses dans les hématomes lobaires même chez les patients âgés. Elles peuvent être justifiées par le traitement de la malformation responsable

mais aussi par le volume de l'hématome et son retentissement compressif. Outre l'imagerie, c'est le retentissement clinique sur la vigilance ou l'importance d'un déficit fonctionnel qui guident l'indication opératoire. Idéalement retardée de quelques jours si la situation clinique le permet, l'évacuation chirurgicale améliore très souvent la situation clinique et les résultats fonctionnels sont bons.

Hémorragie ventriculaire pure

La définition suppose qu'il n'y ait pas d'hématome centro-hémisphérique associé. C'est une éventualité rare, responsable d'un tableau d'hypertension intracrânienne aiguë, sans signe de focalisation. Il requiert une prise en charge neurochirurgicale pour la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe et traiter l'hydrocéphalie obstructive.

Hématome du cervelet

Les hématomes du cervelet représentent 5 à 13 % de toutes les hémorragies cérébrales spontanées (212,213). Ils sont associés à un taux de mortalité de 20 à 50 % (213-215). Il existe un risque important d'aggravation secondaire qui justifie la prise en charge neurochirurgicale systématique (216,217). Le volume de l'hématome dans l'espace exigü de la fosse postérieure peut être responsable d'une hydrocéphalie obstructive par compression du 4^e ventricule. Une dérivation ventriculaire externe peut aisément traiter cette hydrocéphalie aiguë. Les indications opératoires d'évacuation de l'hématome sont limitées aux situations dans lesquelles le volume de l'hématome est important et où la dérivation n'améliore pas le tableau clinique, ou au traitement de la malformation responsable. Un bilan angiographique est nécessaire à la recherche d'une malformation artério-veineuse cérébrale ou d'une fistule durale chez le sujet jeune.

Hématome du tronc cérébral

Très rares, ils sont responsables d'une situation neurologique gravissime quand l'hématome est étendu et il n'y a aucun recours chirurgical.

La seule exception concerne les cavernomes du tronc cérébral, très souvent responsables d'hématomes de petits volumes, traduits sur le plan clinique par un syndrome alterné avec une vigilance préservée. Ces formes doivent être prises en charge en neurochirurgie : il existe des indications opératoires en fonction de la topographie de la malformation responsable.

Les recommandations proposées par Broderick en 1999 (47), en partenariat avec un groupe de travail du *Stroke Council* de l'*American Heart Association*, et élaborées à partir de l'analyse de la littérature et d'avis d'experts, rejoignent celles proposées dans ce rapport.

III.6.2. AVC ischémique

— ***Infarctus cérébelleux***

Certains infarctus cérébelleux se compliquent d'un œdème hémisphérique cérébelleux avec hydrocéphalie aiguë par compression du 4^e ventricule. La mise en place d'une dérivation ventriculaire externe transitoire est alors justifiée. Les indications d'exérèse du territoire cérébelleux infarcté sont limitées aux situations dans lesquelles, malgré la dérivation ventriculaire, persiste une compression symptomatique du tronc cérébral, sous réserve que l'IRM ne montre pas d'extension de l'ischémie au tronc cérébral lui-même.

— ***Infarctus hémisphérique cérébral « malin »***

Le pronostic de ces infarctus étant particulièrement sévère, certains ont proposé une craniectomie décompressive (218-220). Le bénéfice réel de cette intervention, le délai d'intervention et la sélection des meilleurs candidats sont en cours d'évaluation.

Une étude contrôlée non randomisée sur 53 patients ayant un infarctus sus-tentorial massif a comparé l'hémicraniectomie (32 patients) au traitement conservateur (groupe contrôle de 21 patients) (219). Vingt et un (66 %) patients opérés ont survécu et 6 (18,8 %) étaient autonomes à la sortie de réanimation. L'index de Barthel mesuré après 4 à 36 mois montrait une bonne autonomie chez 1 patient, une dépendance minime chez 15 et une dépendance complète chez 5 autres. Dans le groupe contrôle, seuls 5 patients ont survécu (24 %) ; tous avaient une dépendance minime mesurée par l'index de Barthel.

Une seconde étude sur 63 patients ayant un infarctus sylvien complet (220) a comparé l'hémicraniectomie précoce (avant 24 heures) et retardée (après 24 heures). Quarante-six patients (77 %) ont survécu. La mortalité dans un groupe contrôle historique était de 78 %. Chez les 31 patients ayant eu une chirurgie précoce, la mortalité était de 16 % (5 décès) et l'index de Barthel à 68,8 ; chez les 32 patients ayant eu une chirurgie tardive, la mortalité était de 34,4 % (11 décès) et l'index de Barthel à 62,6.

Le bénéfice d'une telle mesure thérapeutique était positif en termes de survie et la majorité des patients survivants avait un pronostic fonctionnel favorable, en particulier lorsqu'il s'agissait d'un AVC ischémique touchant l'hémisphère non dominant et que l'acte chirurgical était le plus précoce possible (209,219,220).

Recommandations

Les indications du traitement neurochirurgical des AVC ischémiques ou hémorragiques sont insuffisamment évaluées.

◆ Hémorragies cérébrales

La décision de traitement neurochirurgical repose sur :

- **des critères cliniques : âge du patient, traitement en cours en particulier anticoagulant, niveau de vigilance (score de Glasgow), taille pupillaire, évolutivité ;**
- **des critères neuroradiologiques : taille et siège de l'hématome, hémorragie sous-arachnoïdienne associée, effet de masse, taille des ventricules. L'appréciation de ces signes demande une expertise, au mieux un transfert d'images vers le service de neurochirurgie.**

● Hématome du cervelet

- **L'hydrocéphalie par obstruction du 4^e ventricule est un argument d'intervention (dérivation ventriculaire externe ou ventriculo-cisternostomie endoscopique) chez les patients dont l'état clinique s'aggrave, vigilants ou avec troubles modérés de la vigilance et en l'absence de signes de compression du tronc cérébral (grade C).**
- **L'évacuation de l'hématome peut être envisagée dans les cas suivants : hématome > 3 cm avec hydrocéphalie (grade C), coma (de durée inférieure à 2 heures si le coma est profond) ou compression évolutive du tronc cérébral.**

- **Hémorragie cérébrale lobaire avec aggravation clinique en l'absence de contre-indication liée à l'état général (grade B).**

Il n'y a pas d'indication neurochirurgicale :

- en cas d'hématomes de petite taille (< 10 cm³) ou de déficit neurologique mineur (grade B) ;
- chez les patients ayant un hématome hémisphérique et un score de Glasgow ≤ 4 (grade B).

Pour tous les autres cas d'hémorragie cérébrale, la meilleure thérapeutique reste imprécise.

◆ **AVC ischémiques**

Une dérivation ventriculaire externe transitoire du LCR est indiquée chez les patients ayant un infarctus cérébelleux avec hydrocéphalie aiguë. Une exérèse du territoire infarcté n'est envisagée qu'en cas de persistance d'une compression symptomatique du tronc cérébral après dérivation, si l'IRM ne montre pas d'extension de l'ischémie au tronc cérébral lui-même.

La craniectomie de décompression des infarctus sylviens malins est en cours d'évaluation. En attendant des preuves scientifiques, ce traitement peut être envisagé chez le sujet jeune atteint d'un infarctus sylvien récent étendu œdémateux (grade C).

III.7. Indications de la prise en charge en réanimation

Les données de la littérature ne traitent que des indications de la ventilation mécanique (221,222) (*tableau 36*). Ce traitement doit être discuté au cas par cas. La décision de pratiquer ou non une ventilation mécanique est toujours extrêmement difficile à prendre, car le résultat en est la prolongation d'une vie dans des conditions de dépendance extrêmement pénibles pour le patient ou pour sa famille, et à un coût substantiel pour la collectivité.

Les infarctus cérébraux ventilés sont de l'ordre de 5 à 8 % (223,224). Les motifs de mise en œuvre de la ventilation mécanique sont nombreux : troubles de la vigilance, défaillance respiratoire (d'origine centrale ou pneumopathie, embolie pulmonaire), défaillance cardiaque, crises comitiales en vue d'un examen ou d'une intervention chirurgicale.

Les études des indications de la ventilation mécanique dans les accidents ischémiques cérébraux et du pronostic des accidents vasculaires ventilés sont le plus souvent rétrospectives et portent sur de faibles effectifs.

Le pronostic des accidents ischémiques cérébraux (AIC) ventilés est sombre avec une mortalité à 1 an variant de 61 à 100 % (225). Le pourcentage de survivants avec peu ou sans séquelles ou ayant récupéré une autonomie satisfaisante pour vivre au domicile est supérieur à 50 % dans toutes les études sauf dans celles de Berrouschot *et al.* (226) et de Wijdicks et Scott (227).

La gravité neurologique est le principal facteur pronostique :

- l'existence d'un score de Glasgow inférieur à 10 au cours des 20 premières heures est un paramètre indépendant de mauvais pronostic, dans la plupart des séries. L'étude de Bushnell *et al.* (228) montre que le score de Glasgow n'est pas uniquement corrélé à la survie à 30 jours, mais également au devenir fonctionnel mesuré par l'index de Barthel ;

- l'absence d'un réflexe cornéen ou d'un réflexe photomoteur est également un facteur de mauvais pronostic, l'absence des deux réflexes photomoteurs étant, dans l'étude de Santoli *et al.* (222), très significativement corrélée au décès.

L'âge est dans la plupart des études un facteur marginal de pronostic, s'effaçant derrière la sévérité des AVC admis en réanimation.

III.7.1. Facteurs pronostiques

— **Motifs de mise en œuvre d'une ventilation mécanique**

- Lorsque le motif d'intubation est uniquement le coma, la mortalité est importante, variant de 70 à 100 % selon les auteurs (221,227,229,230).
- Lorsque la ventilation mécanique est motivée par une cause respiratoire (pneumopathie, insuffisance respiratoire aiguë), le taux de mortalité varie entre 50 (221) et 80 % (227).
- Lorsque la ventilation mécanique est motivée par des crises épileptiques, le taux de mortalité varie entre 33 (227) et 60 % (229).

— **Délai d'intubation**

Les patients nécessitant précocement une intubation pour ventilation ont un plus mauvais pronostic que ceux intubés plus tardivement (223,231).

Cela s'explique probablement par des motifs différents de ventilation mécanique : 84 % des patients ventilés précocement dans l'étude de Gujjar *et al.* (231) le furent pour une aggravation de l'état neurologique, alors que la mise en œuvre plus tardive de la ventilation mécanique peut être motivée certes par une aggravation neurologique mais aussi pour le traitement des complications secondaires.

Tableau 36. Mortalité et devenir des AVC ischémiques (carotidiens et vertébro-basilaires) sous ventilation mécanique.

Auteurs	Nombre de patients	Âge	Mortalité (%)		Patients autonomes/patients survivants *(%)
			USI	1 an	
Burtin <i>et al.</i> , 1994 (229)	79	ND	60 (75 %)	69 (87 %)	6/10 (60 %)
Woimant <i>et al.</i> , 1995 (221)	49	56 ± 13	28 (57 %)	33 (67 %)	12/17 (70 %)
Grotta <i>et al.</i> , 1995 (224)	20	59 (31-77)	14 (70 %)	16 (80 %)	2/4 (50 %)
el-Ad <i>et al.</i> , 1996 (232)	21	69 (52-87)	19 (90 %)	21 (100 %)	-
Steiner <i>et al.</i> , 1997 (230)	84	61,5 ± 13,3	ND	58 (69 %)	ND
Gujjar <i>et al.</i> , 1998 (231)	74	68 ± 11 C** 58 ± 14 VB†	41 (55 %)	ND	18/33 (54 %)
Bushnell <i>et al.</i> , 1999 (228)	41	60 (26-86)	19 (46 %)	25 (61 %)	ND
Berrouschot <i>et al.</i> , 2000 (226)	52	62 ± 12	39 (75 %)	42 (81 %)	3/10 (30 %)
Santoli <i>et al.</i> , 2001 (222)	58	65 ± 13	ND	42 (72 %)	11/16 (69 %)

* : Patients autonomes définis selon les études comme ayant un score de Rankin modifié ≤ 2 ou un index de Barthel > 60 ou un retour à domicile sans aide.** C : carotidien. †VB : vertébro-basilaire.

— Topographie et étiologie de l'AVC

Le faible nombre de patients dans les sous-groupes d'AVC publiés dans la littérature ne permet pas de montrer de différence significative de devenir en fonction de la localisation et de l'étiologie de l'AVC (tableaux 37 et 38).

Tableau 37. Mortalité et devenir des AVC ischémiques du territoire carotidien ventilés mécaniquement.

Auteur	Nombre de patients	Durée de suivi	Décès (%)	Patients autonomes/patients survivants *(%)
Burtin <i>et al.</i> , 1994 (229)	45	1 an	85	ND
Woimant <i>et al.</i> , 1995 (221)	24	6 mois	67	5/8 (63 %)
Grotta <i>et al.</i> , 1995 (224)	20	3 mois	80	2/4 (50 %)
Steiner <i>et al.</i> , 1997 (230)	40	1 an	58	ND
Wijdicks et Scott, 1997 (227)	24	ND	71	5/7 (71 %)
Berrouschot <i>et al.</i> , 2000 (226)	52	3 mois	81	3/10 (30 %)
Santoli <i>et al.</i> , 2001 (222)	42	1 an	74	8/11 (73 %)

* : Patients autonomes définis selon les études comme ayant un score de Rankin modifié ≤ 2 ou un index de Barthel > 60 ou un retour à domicile sans aide.

Tableau 38. Mortalité et devenir des AVC ischémiques du territoire vertébro-basilaire ventilés mécaniquement.

Auteur	Nombre de patients	Durée de suivi	Décès (%)	Patients autonomes/patients survivants * (%)
Burtin <i>et al.</i> , 1994 (229)	20	1 an	95	?
Woimant <i>et al.</i> , 1995 (221)	25	6 mois	64	7/9 (77 %)
Steiner <i>et al.</i> , 1997 (230)	44	1 an	80	ND
Wijdicks et Scott, 1997 (227)	25	ND	88	0 % 3/3 (<i>locked in</i>)
Santoli <i>et al.</i> , 2001 (222)	15	1 an	73	3/5 (60 %)

* : Patients autonomes définis selon les études comme ayant un score de Rankin modifié ≤ 2 ou un index de Barthel > 60 ou un retour à domicile sans aide.

— *Autres facteurs*

Outre le consentement éclairé du patient et/ou de ses proches, l'état antérieur du patient est un élément capital de décision :

- les antécédents d'AVC ;
- les fonctions cognitives avant l'AVC ;
- l'état fonctionnel avant l'AVC ;
- les maladies graves associées, et en particulier les cardiopathies ischémiques ;
- les autres morbidités, même si l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire ne paraissent pas, chez les patients ventilés, être des facteurs de mauvais pronostic.

La décision de mise en œuvre d'une ventilation mécanique doit être prise conjointement par les réanimateurs et les neurologues.

Celle-ci se discute au cas par cas, en fonction :

- de la gravité neurologique de l'accident ;
- du motif de mise en œuvre de la ventilation ;
- de l'existence de comorbidités chroniques ;
- de l'âge ;
- de l'opinion du patient et des proches ;
- de l'avis de l'ensemble des intervenants confrontés à la décision ;
- du degré de conviction des médecins.

Si la décision de débiter une ventilation mécanique est souvent difficile à prendre, celle de limiter les thérapeutiques l'est, peut-être, encore plus. Après la phase aiguë, réanimateurs et neurologues, après avoir consulté la famille, devront savoir conjointement prendre de telles décisions incluant notamment l'arrêt de la ventilation mécanique, en cas de non-amélioration ou d'aggravation de l'état neurologique en général ou de survenue de complications sévères.

Recommandations

Les indications de la prise en charge en réanimation sont rares :

- **traitement des comorbidités sévères curables chez les patients ayant un bon pronostic neurologique, telles que pneumopathie de déglutition, embolie pulmonaire ;**
- **hypertension intracrânienne si un geste chirurgical est envisageable. Dans le cadre d'un engagement cérébral, la ventilation devrait être réservée aux situations dans lesquelles on peut envisager un geste chirurgical rapide ;**
- **situations neurologiques instables et réversibles telles que thromboses veineuses cérébrales avec troubles de conscience, état de mal épileptique, éclampsie.**

La décision d'instituer ou non une ventilation mécanique dans les suites d'un AVC aigu doit dans la mesure du possible être concertée entre réanimateurs, urgentistes, neurologues et famille du patient. L'absence de réflexes photomoteur et cornéen est un indicateur de forte probabilité de décès à prendre en compte dans la décision de ventilation mécanique.

IV. UNITÉS NEURO-VASCULAIRES

L'efficacité de ces unités⁸ par rapport à la prise en charge en services conventionnels a été démontrée sur la base d'une méta-analyse d'essais randomisés (grade B). Ces unités apportent un bénéfice en fin de suivi en termes de mortalité et dépendance (OR = 0,73 ; IC 95 % : 0,63-0,85) et de mortalité et institutionnalisation (OR = 0,82 ; IC 95 % : 0,72-0,93). La diminution du risque de décès n'est pas significative (OR = 0,86 ; IC 95 % : 0,74-1,01).

Recommandations

Bien qu'il n'existe pas de définition univoque des unités neuro-vasculaires, le groupe considère, en accord avec l'expérience internationale, que les caractéristiques suivantes sont importantes :

- **une prise en charge globale des patients intégrant le diagnostic et les soins à la phase aiguë, le traitement des complications, la réadaptation et la prévention des événements vasculaires ;**
- **une équipe multiprofessionnelle spécialisée en pathologie neuro-vasculaire, coordonnée et régulièrement formée ;**
- **un site dédié à la prise en charge initiale de ces patients et disposant d'un plateau technique approprié ;**
- **une organisation de la filière de soins en amont et en aval ;**
- **la prise en compte des objectifs du patient et l'implication de la famille dans la prise en charge.**

Chaque fois que possible, il est recommandé d'hospitaliser les patients suspects d'AVC en unités neuro-vasculaires (grade B), hormis les patients justifiant le recours d'emblée à un service de réanimation médicale ou de neurochirurgie.

⁸ Voir le rapport « Place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux » pour plus de détails.

Le groupe considère qu'il est urgent d'offrir aux patients atteints d'AVC une prise en charge structurée intégrant les soins à la phase aiguë et les soins de suite et de réadaptation.

Une amélioration de la prise en charge préhospitalière, en particulier en termes de rapidité de prise en charge et d'orientation, et de la filière de soins en aval est indispensable pour que l'efficacité des unités neuro-vasculaires soit optimale.

V. ORGANISATION DE LA FILIÈRE DE SOINS – PRISE EN CHARGE PRÉ-HOSPITALIÈRE

V.1. Rôle des professionnels de santé

Tous les professionnels de santé (médecins généralistes, urgentistes, secouristes, pompiers, infirmières) doivent contribuer à faire considérer l'AVC comme une urgence médicale, au même titre que l'infarctus du myocarde.

V.2. Informer le public

La méconnaissance par le public de cette pathologie, de ses symptômes et de son caractère d'urgence médicale a été soulignée dans les résultats d'enquêtes conduites aux États-Unis et en Allemagne. Aux États-Unis (233), 40 % des Américains ne connaissaient pas les signes cliniques d'alerte et seulement 1 % d'entre eux savait que l'AVC est une cause majeure de mortalité. En Allemagne, 5 % de la population connaîtraient les signes cliniques d'AVC, contre 50 % qui connaissent ceux d'une ischémie myocardique.

L'AVC doit aujourd'hui être considéré comme une urgence diagnostique et thérapeutique. L'information de la population sur cette pathologie par le biais des *mass media* et des médecins généralistes est indispensable pour la reconnaissance des signes d'alerte qui doivent conduire à un transfert en urgence à l'hôpital ou à une consultation dans les meilleurs délais en cas de signes fugaces évocateurs d'AIT.

La Fondation nationale australienne de l'AVC (234) et l'Association américaine de cardiologie (47) ont effectué auprès du public une campagne d'information sur les 5 signes d'alerte de l'imminence d'une attaque cérébrale qui sont :

- faiblesse ou engourdissement soudain uni ou bilatéral de la face, du bras ou de la jambe ;
- diminution ou perte de la vision uni ou bilatérale ;
- difficulté du langage ou de la compréhension ;
- mal de tête sévère, soudain et inhabituel, sans cause apparente ;
- perte de l'équilibre, instabilité de la marche ou chutes inexplicables, en particulier en association avec l'un des symptômes précédents.

V.3. Réduire les délais de transfert des patients

Des enquêtes sur le délai d'admission des patients victimes d'AVC ont été conduites en France, à Dijon (2), Nancy (235) et Lyon (236). Le délai d'admission à l'hôpital ou en clinique reste long. Dans l'étude la plus récente (236), le délai médian d'admission en unité neuro-vasculaire était de 4,05 heures, 29 % des patients étant admis dans les 3 heures et 75 % dans les 6 heures. Dans cette dernière enquête, la rapidité de l'admission était associée

au sexe féminin, à la sévérité de l'AVC mesurée sur le score du NIH, aux troubles de la vigilance, à la soudaineté de l'accident, au fait de ne pas vivre seul, à la reconnaissance des symptômes par les témoins et au transport du patient par le service médical d'urgences (SMU) ou les pompiers. Parmi ces facteurs, les plus significatifs étaient le transport par le SMU ou les pompiers et la soudaineté de l'accident. Dans cette enquête, seuls 35 % des patients avaient appelé le SMU ou les pompiers.

Une enquête conduite dans 18 hôpitaux espagnols a montré que le raccourcissement du délai de transfert à l'hôpital améliore les résultats de la prise en charge et réduit la durée d'hospitalisation (237).

V.4. Gestes à faire et à ne pas faire au cours de la phase préhospitalière

- S'assurer de l'absence d'une menace vitale immédiate.
- Évaluer le niveau de vigilance, l'importance du déficit (existence ou non d'une atteinte de l'étage céphalique, possibilité de motricité des membres supérieurs et inférieurs contre résistance ou contre pesanteur).
- Faire préciser le début des troubles neurologiques (par le patient lui-même ou par un témoin), ainsi que les traitements antérieurs et actuels et transmettre ces informations au service d'accueil.
- Mesurer la pression artérielle en décubitus strict.
- Organiser le transfert immédiat vers une unité neuro-vasculaire.
- Si le patient a une famille, le faire accompagner par un membre de la famille.
- Raccourcir les délais de prise en charge par un neurologue en milieu hospitalier.
- En cas d'AIT, organiser le bilan étiologique sans délai.
- Ne pas entreprendre de traitement antihypertenseur, sauf en présence d'une décompensation cardiaque.
- Ne pas utiliser de corticoïdes.
- Ne pas utiliser d'héparine.
- Ne pas faire d'injection intramusculaire.

Recommandations

Le public doit être sensibilisé par une campagne d'information visant à lui apprendre à reconnaître les signes d'appel d'un AIT ou d'un AVC et à considérer ces signes comme une urgence. Tous les professionnels de santé concernés doivent contribuer à faire considérer l'AVC comme une urgence médicale.

Le transfert du patient à l'hôpital, idéalement directement dans une unité neuro-vasculaire ou dans un service d'accueil des urgences, doit être le plus rapide possible, car les résultats de la prise en charge en dépendent. L'appel du centre téléphonique des urgences médicales est recommandé (appel au centre 15).

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Études évaluant :

- les bénéfices et les risques d'une intervention sur la pression artérielle à la phase aiguë des AVC ;
- les bénéfices et les risques d'une intervention sur la température corporelle à la phase aiguë des AVC ;
- les bénéfices et les risques d'une intervention sur la glycémie à la phase aiguë des AVC ;
- l'efficacité des bas de contention dans la prévention des thromboses veineuses profondes au cours des AVC ;
- les bénéfices et les risques de l'héparine à doses préventives en cas d'AVC hémorragique ;
- l'efficacité et les effets secondaires du mannitol, du glycérol et de l'hyperventilation respectivement au cours des AVC ischémiques œdémateux ;
- les bénéfices et les risques du rt-PA IV utilisé entre 3 heures et 6 heures après le début des AVC ischémiques ;
- les bénéfices et les risques comparés du rt-PA IV et intra-artériel au cours des AVC ischémiques ;
- les bénéfices et les risques des neuroprotecteurs utilisés dans les 3 premières heures des AVC ischémiques ;
- les bénéfices et les risques des neuroprotecteurs associés au rt-PA dans les 3 premières heures des AVC ischémiques ;
- l'efficacité de la craniotomie de décompression au cours des infarctus sylviens malins ;
- les bénéfices et les risques de l'évacuation des hématomes sus-tentoriels par chirurgie stéréotaxique.

ANNEXE 1. CONTRE-INDICATIONS DU RT-PA RETENUES DANS L'AMM DE L'ACTILYSE®

« Comme tous les agents thrombolytiques, l'altéplase ne doit pas être utilisé dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé :

- diathèse hémorragique connue ;
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux ;
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente ;
- antécédent ou suspicion d'hémorragie intracrânienne ;
- suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme ;
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne) ;
- rétinopathie hémorragique, diabétique par exemple ;
- massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- endocardite bactérienne, péricardite ;
- pancréatite aiguë ;
- ulcères gastro-duodénaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses ;
- néoplasie majorant le risque hémorragique ;
- hépatopathie sévère y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale, varices œsophagiennes et hépatite évolutive ;
- intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

Dans l'indication d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, les contre-indications complémentaires sont :

- symptômes d'AVC ischémique apparus plus de 3 heures avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue ;
- déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement ;
- accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple NHSS > 25) et/ou par imagerie ;
- crises convulsives au début de l'AVC ;
- signes d'hémorragie intracrânienne au scanner ;
- symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner ;
- administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec un temps de thromboplastine dépassant la limite supérieure de la normale ;
- patient diabétique présentant des antécédents d'AVC ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois ;
- plaquettes inférieures à 100 000/mm³ ;
- pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression diastolique > 110 mmHg, ou traitement d'attaque (voie IV) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils ;
- glycémie inférieure à 50 ou supérieure à 400 mg/dl.

- Utilisation chez l'enfant et le sujet âgé : Actilyse[®] n'est pas indiqué pour le traitement de l'AVC à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans. »
- « L'expérience de l'administration d'Actilyse[®] pendant la grossesse ou l'allaitement est très limitée. En cas de menace du pronostic vital, il faut prendre en considération les bénéfices attendus et les risques éventuels. »

ANNEXE 2. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES PATIENTS AYANT UN AVC D'ORIGINE ISCHÉMIQUE POUR UN TRAITEMENT PAR RT-PA (SELON L'AMERICAN STROKE ASSOCIATION⁹)

Diagnostic d'AVC ischémique entraînant un déficit neurologique évaluable

Les signes neurologiques ne doivent pas disparaître spontanément

Les signes neurologiques ne doivent pas être mineurs et isolés

Le traitement des patients ayant un déficit neurologique majeur doit être prudent

Les symptômes ne doivent pas suggérer une hémorragie sous-arachnoïdienne

Apparition des symptômes moins de 3 heures avant le début du traitement

Absence de traumatisme cérébral ou d'AVC dans les 3 derniers mois

Absence d'infarctus du myocarde dans les 3 derniers mois

Absence d'hémorragie gastro-intestinale ou urinaire dans les 21 derniers jours

Absence d'acte chirurgical majeur dans les 14 derniers jours

Absence de ponction artérielle dans un site non compressible dans les 7 derniers jours

Absence d'antécédent d'hémorragie intracrânienne

Pression artérielle non élevée (systolique < 185 mmHg et diastolique < 110 mmHg)

Absence de saignement actif ou de traumatisme aigu (fracture) à l'examen

Pas de traitement anticoagulant oral ; si traitement anticoagulant oral : INR ≤ 1,5

En cas d'administration d'héparine dans les 48 dernières heures, tests de coagulation normaux

Plaquettes ≥ 100 000 /mm³

Glycémie ≥ 2,7 mmol/l (0,5 g/l)

Pas de crise convulsive avec déficit neurologique résiduel

Le scanner cérébral ne montre pas d'infarctus multilobaire (pas d'hypodensité > 1/3 hémisphère cérébral)

Le patient ou son entourage comprend les risques et bénéfices possibles du traitement

⁹ Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB et al. Guidelines for early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003;34:1056-83.

ANNEXE 3. RECOMMANDATIONS EXISTANTES SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES AVC

Auteurs, année	Intitulé	Analyse de littérature	Niveau de preuve	Consensus d'experts
Geerts <i>et al.</i> , 2001 (97) 6ème ACCP Conférence de consensus sur les antithrombotiques	<i>Prevention of venous thromboembolism</i>	Oui	Oui	En partie
Société Française Neuro-Vasculaire, 2000 (238)	Recommandations pour la création d'unités neuro-vasculaires	Oui	Non	En partie pour les propositions en France
Société Française Neuro-Vasculaire, 2000 (239)	Recommandations pour l'utilisation du traitement thrombolytique IV dans l'accident ischémique cérébral	Oui	Oui	Non
<i>European Stroke Initiative</i> , 2000 (55)	<i>Recommendations for stroke management</i>	Oui	Oui	Non
<i>National Stroke Association</i> , 2000 (240)	<i>Stroke. The first hours. Guidelines for acute treatment</i>	Oui	Non	Oui
Alberts <i>et al.</i> , 2000 (241) Brain Attack Coalition	<i>Recommendations for the establishment of primary stroke centers</i>	Oui	Non	En partie
Hacke <i>et al.</i> , 2000 (140)	<i>Acute treatment of ischemic stroke</i>	Oui	Oui	Non
Kirshner, 2000 (242)	<i>Stroke centers guidelines</i>	Oui	Non	Oui
Johnsen <i>et al.</i> , 1999 (243)	<i>Management of acute stroke</i>	Oui	Non	Non
<i>American Heart Association Ad Hoc Committee on Guidelines for the management of transient ischemic attacks/ Stroke Council</i> , 1999 (244)	<i>Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks</i>	Oui	Non	En partie
<i>Royal College of Physicians</i> , 2000 (245)	<i>National Clinical Guidelines for stroke</i>	Oui	Oui	Non

Auteurs, année	Intitulé	Analyse de littérature	Niveau de preuve	Consensus d'experts
Skolnick, 1999 (246) <i>Philadelphia Stroke Council</i>	<i>Guidelines for acute stroke treatment centers</i>	Oui	Non	En partie
<i>Asia Pacific Consensus Forum on Stroke Management</i> , 1998 (247)	<i>Stroke management</i>	Non	Non	Oui
<i>European Federation of Neurological Societies Task Force</i> , 1997 (248)	<i>Neurological acute stroke care : the role of european neurology</i>	Oui	Oui	Non
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , 1997 (249)	<i>Management of patients with stroke I. Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention</i>	Oui	Oui	Non
Société française neuro-vasculaire et Société francophone d'urgences médicales, 1997 (56)	Les accidents vasculaires cérébraux dans les services d'accueil et d'urgence	Oui	Non	Oui
Aboderin et Venables, 1996 (250)	<i>Stroke management in Europe</i>	Non	Non	Oui
Bogousslavsky <i>et al.</i> , 1996 (251)	<i>European strategies for early intervention in stroke</i>	Oui	Non	Non
Adams <i>et al.</i> , 1996 (252)	<i>Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke. A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke</i>	Oui	Oui	Non
<i>World Health Organization</i> , 1995 (253)	<i>Pan european consensus meeting on stroke management</i>	Oui	Non	Oui
Adams <i>et al.</i> , 1994 (118)	<i>Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke</i>	Oui	Oui	Non
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1992 (254)	<i>Stroke</i>	Oui	Non	Non

ANNEXE 4. ÉCHELLES

I. ÉCHELLE DE GLASGOW

Score	Adulte
	Ouverture des yeux
4	spontanée
3	à la demande
2	à la douleur
1	aucune
	Meilleure réponse verbale
5	orientée
4	confuse
3	inappropriée
2	incompréhensible
1	aucune
	Meilleure réponse motrice
6	obéit aux ordres
5	localise la douleur
4	évitement non adapté
3	flexion à la douleur
2	extension à la douleur
1	aucune
15	Total

D'après : Teasdale G, 1974 (16)

II. ÉCHELLE NEUROLOGIQUE POUR INFARCTUS SYLVIEN (SCORE D'ORGOGOZO)

Vigilance	Normale - Éveil spontané = 15 Obnubilée - Éveil possible = 10 Stuporeuse - Réaction à la douleur = 5 Coma - Pas de réaction ou réaction globale = 0
Communication verbale	Normale - Non limitée = 10 Difficile - Informatrice = 5 Sévèrement limitée ou impossible - Mutisme = 0
Déviations tête et yeux	Aucune anomalie = 10 Parésie ou négligence unilatérale = 5 Impossibilité à franchir la ligne médiane - Déviation tonique = 0
Mouvements de la face	Normaux ou minime asymétrie = 5 Parésie ou parésie marquée = 0
Élévation du membre supérieur	Possible - même transitoirement = 10 Ne dépasse pas l'horizontale = 5 Ébauche de soulèvement ou moins = 0
Mouvements de la main	Normaux - Mouvements fins possibles = 15 Mouvements fins limités = 10 Préhension utile possible = 5
Tonus du membre supérieur	Préhension impossible (même si mobile) = 0 Normal (même si réflexe vif) = 5 Flaccidité ou spasticité = 0
Élévation du membre inférieur	Normale = 15 Possible contre résistance = 10 Possible contre pesanteur = 5
Dorsiflexion du pied	Ébauche de soulèvement ou moins = 0 Possible contre résistance = 10 Possible contre pesanteur = 5
Tonus du membre inférieur	Ébauche de soulèvement ou moins - Chute du pied = 0 Normal (même si réflexe vif) = 5 Flaccidité ou spasticité = 0
Total	

D'après : Orgogozo JM, 1986 (15).

ÉCHELLE NEUROLOGIQUE POUR INFARCTUS SYLVIE DÉFINITION DU SCORE NEUROLOGIQUE

VIGILANCE

Normale : le patient est capable de réagir de manière appropriée à des stimuli auditifs et verbaux et d'avoir une communication verbale ou gestuelle. Il reste éveillé en l'absence de stimulations.

Obnubilation : le patient peut être réveillé par la stimulation, et rester éveillé jusqu'à la fin de celle-ci. Il peut coopérer au moins partiellement à l'examen.

Stupeur : le patient ne peut pas être réveillé de manière durable, il ne peut pas atteindre un niveau de vigilance permettant la communication, mais réagit de manière appropriée (adaptée et localisée) à la stimulation douloureuse (du côté non hémiplegique).

Coma : le patient ne peut être éveillé par aucune stimulation et ne réagit pas d'une façon localisée à la stimulation douloureuse (réponse globale possible).

COMMUNICATION VERBALE

Normale non limitée : compréhension et expression orale suffisantes pour permettre une conversation informative à une vitesse normale ou peu diminuée.

Difficile-informative : ralentissement de l'expression orale (y compris par dysarthrie) et/ou diminution de la compréhension assez modérés pour permettre un échange d'informations utiles, même s'il existe des paraphasies ou une réduction du langage.

Sévèrement limitée ou impossible : troubles de l'expression ou de la compréhension suffisamment importants pour empêcher un échange d'informations au-delà d'un niveau élémentaire (y compris par trouble de la vigilance, mutisme ou surdité verbale).

DÉVIATION TÊTE ET YEUX

Aucune anomalie: mouvements de la latéralité volontaires et réflexes complets, de manière symétrique.

Parésie ou négligence unilatérale : limitation (en extension ou en durée) de l'excursion du regard, qui dépasse cependant la ligne médiane, sans déviation permanente ; négligence visuelle dans un hémis-espace.

Déviaton tonique : déviation permanente du regard d'un côté et/ou impossibilité à dépasser la ligne médiane.

MOUVEMENTS DE LA FACE

Normaux ou minime asymétrie : mouvements symétriques dans la mimique spontanée et l'hypermimie, ou minime asymétrie faciale dans les mouvements volontaires sans conséquences esthétiques ou fonctionnelles.

Paralysie ou parésie marquée : aucun mouvement du côté atteint, ou ébauche de mouvement déplaçant la commissure labiale de moins d'un centimètre ; retentissement esthétique et/ou fonctionnel.

ÉLÉVATION DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Possible : possibilité de lever le bras au-dessus de la tête, contre une résistance modérée, même si la position ne peut être maintenue durablement.

Ne dépasse pas l'horizontale: abduction possible du bras contre la pesanteur, mais impossibilité d'élever le bras au-dessus de l'horizontale.

Ébauche de soulèvement ou moins : abduction du bras impossible ou à peine ébauchée même si une élévation de l'épaule est possible.

N.B. En cas de blocage de l'épaule par un problème articulaire, évaluer la force musculaire au niveau du coude avec :

10: flexion possible contre résistance

5: flexion possible contre pesanteur

0: ébauche de flexion, ou paralysie complète.

ÉCHELLE NEUROLOGIQUE POUR INFARCTUS SYLVIEN DÉFINITION DU SCORE NEUROLOGIQUE (suite)

MOUVEMENTS DE LA MAIN

Normaux : possibilité d'accomplir tous les gestes courants sans limitation.

Mouvements fins limités : possibilité d'accomplir les gestes de la vie courante même avec lenteur ou maladresse. Possibilité de mouvements d'opposition rapides entre le pouce et les doigts.

Préhension utile possible : possibilité de manipuler des objets de la taille d'une boîte d'allumettes ou au-delà et de tenir (même mal) une fourchette, ou un crayon.

Préhension impossible : impossibilité de tenir ou de porter un objet, même si les doigts peuvent bouger.

TONUS DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Normal : pas d'hypo ni d'hypertonie nette par rapport au côté sain, même si les réflexes tendineux sont vifs. Pas d'impression subjective de raideur.

Flaccidité ou spatialité : hypotonie ou spatialité franche par rapport au côté sain. Hypertonie permanent ou hypertonie induite par la stimulation douloureuse.

ÉLÉVATION DU MEMBRE INFÉRIEUR

Normale : élévation du membre inférieur au-dessus du plan du lit, avec une force symétrique par rapport à l'autre côté (même si les manœuvres de Mingazzini ou de Barré sont positives).

Possible contre résistance : élévation possible contre résistance mais force diminuée par rapport à l'autre côté.

Possible contre pesanteur : élévation possible contre la pesanteur (même si la position ne peut être maintenue) mais pas contre une résistance, même faible.

Ébauche de soulèvement ou moins : impossibilité de soulever le membre inférieur au-dessus du lit.

TONUS DU MEMBRE INFÉRIEUR

Normal : pas d'hypo ni d'hypertonie nette par rapport au côté sain, même si les réflexes tendineux sont vifs ; pas d'impression subjective de raideur.

Flaccidité ou spasticité : hypotonie ou spasticité franche par rapport au côté sain ; attitude en extension tonique, spontanée ou induite par la stimulation douloureuse.

DORSIFLEXION DU PIED

Possible contre résistance : même si la force est diminuée par rapport au côté sain.

Possible contre pesanteur : en position assise ou debout, l'extrémité du pied peut être relevée au-dessus de l'horizontale.

Ébauche de soulèvement ou moins : pas de dorsiflexion active possible ; chute du pied.

D'après : Orgogozo JM, 1986 (15).

III. ÉCHELLE DU *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH* (NIH)

1a	<p>Niveau de conscience Choisir une réponse, même si une évaluation complète est impossible du fait d'une intubation, d'une barrière linguistique, d'un traumatisme oro-trachéal ou d'une autre raison. Le score 3 n'est attribué que si le patient ne réagit par aucun mouvement (en dehors de réflexes de posture) aux stimulations douloureuses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vigilant, réagit vivement. ▪ Non vigilant (sommolent), mais réagit ou répond s'il est éveillé par une stimulation mineure. ▪ Non vigilant et ne réagit qu'à des stimulations répétées, ou est inconscient et une stimulation intense ou douloureuse est nécessaire pour obtenir des mouvements, autres que stéréotypés. ▪ On obtient uniquement des réponses réflexes motrices ou végétatives, ou le patient est totalement aréactif et flasque. 	0 1 2 3
1b	<p>Niveau de conscience – Questions Demander au patient le mois de l'année en cours, ainsi que son âge. La réponse doit être correcte : les réponses approximatives ne sont pas acceptées. Le score 2 sera attribué aux patients aphasiques ou stuporeux qui ne comprennent pas les questions. Le score 1 sera attribué aux patients qui ne peuvent répondre du fait d'une intubation, d'un traumatisme oro-trachéal, d'une dysarthrie sévère quelle qu'en soit la cause, d'une barrière linguistique, ou de toute autre raison non liée à une aphasie. Il est important de ne prendre en compte que la première réponse du patient et de ne pas aider le patient de quelque manière que ce soit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répond aux 2 questions correctement. ▪ Ne répond correctement qu'à une seule question. ▪ Ne répond correctement à aucune des deux questions. 	0 1 2
1c	<p>Niveau de conscience – Commandes Demander au patient d'ouvrir et de fermer les yeux, puis de fermer le poing et d'ouvrir la main non parétique. Utiliser un autre ordre simple, si les mains ne peuvent être utilisées. L'épreuve est considérée comme bonne si le patient fait une tentative non équivoque mais ne peut terminer du fait d'une faiblesse. Si le patient ne répond pas à la commande, l'épreuve sera effectuée sur imitation. En cas de traumatisme, d'amputation ou d'une autre incapacité physique, utiliser d'autres ordres simples. Seule la première tentative est prise en compte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exécute les 2 ordres correctement. ▪ Exécute un seul ordre sur les deux. ▪ N'exécute aucun des deux ordres. 	0 1 2
2	<p>Oculomotricité Seuls les mouvements horizontaux seront testés. Les mouvements volontaires et réflexes (oculo-céphaliques) seront testés, sans épreuve calorique. En cas de déviation conjuguée des yeux pouvant être réduite par une activité volontaire ou réflexe, le score 1 sera attribué. En cas de paralysie isolée d'un nerf oculomoteur (III, IV ou VI), le score 1 sera attribué. L'oculomotricité peut et doit être testée chez tous les patients aphasiques. En cas de traumatisme oculaire, de pansements, de cécité préexistante ou d'autre anomalie de l'acuité visuelle ou du champ visuel, l'examineur doit utiliser les mouvements réflexes et attribuer un score. L'existence d'une paralysie partielle de l'oculomotricité pourra être détectée par un déplacement de l'examineur de part et d'autre du patient, en établissant un contact visuel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal. ▪ Paralysie partielle. Ce score est attribué quand l'oculomotricité est anormale pour 1 ou 2 yeux, mais sans déviation forcée, ni paralysie complète. ▪ Déviation forcée ou paralysie complète non vaincue par les manœuvres oculo-céphaliques. 	0 1 2

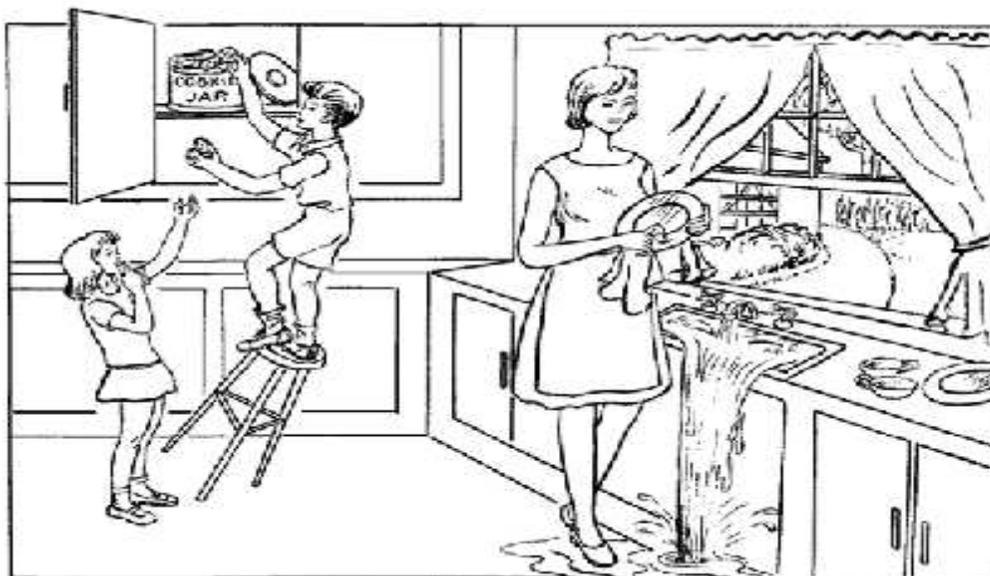
3	<p>Champ visuel Le champ visuel sera testé par confrontation (quadrants supérieurs et quadrants inférieurs), en utilisant le comptage des doigts ou, si nécessaire le clignement à la menace. Les patients doivent être encouragés. Le champ visuel pourra être considéré comme normal si le patient regarde du côté du doigt en mouvement. En cas de cécité unilatérale ou d'énucléation, le champ visuel sera testé sur l'œil indemne. Le score 1 ne sera attribué que s'il existe une asymétrie nette ou une quadranopsie. Le score 3 sera attribué en cas de cécité complète quelle qu'en soit la raison. Une stimulation bilatérale et simultanée sera effectuée : le score 1 sera attribué en cas d'extinction visuelle et les résultats de cette épreuve seront utilisés pour coter l'item 11.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun trouble du champ visuel. ▪ Hémianopsie partielle (ou extinction visuelle). ▪ Hémianopsie complète. ▪ Hémianopsie bilatérale (incluant cécité corticale). 	0 1 2 3												
4	<p>Paralysie faciale Sur commande ou sur imitation, obtenir du patient de montrer les dents, de lever les sourcils et de fermer les yeux. En cas de faible réactivité ou de troubles de la compréhension, utiliser une stimulation douloureuse (manœuvre de Pierre Marie et Foix) et tester la symétrie de la grimace. Dans la mesure du possible, ôter les pansements, etc, pouvant gêner l'examen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mobilité normale, symétrique. ▪ Paralysie mineure (effacement du sillon nasogénien, asymétrie du sourire). ▪ Paralysie partielle (paralysie de la partie inférieure de la face, totale ou subtotale). ▪ Paralysie complète (facial supérieur et inférieur). 	0 1 2 3												
	<p>Motricité des membres Le membre examiné est placé dans la position appropriée : membre supérieur en extension (paumes vers le bas) à 90° (en position assise) ou 45° (en position allongée) ; membre inférieur en extension à 30° (toujours examiné en position allongée). Une chute du membre est prise en compte si elle intervient en moins de 10 secondes au membre supérieur, en moins de 5 secondes au membre inférieur. Le patient aphasique peut être encouragé par stimulation vocale forte ou imitation, mais non par un stimulus nociceptif. Chaque membre est testé successivement, en commençant par le bras non paralysé.</p>														
5	<p>Motricité du membre supérieur</p>	Coter individuellement chaque membre supérieur <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de chute ; maintien du membre supérieur à 90° (ou 45°) pendant 10 secondes. ▪ Chute ; le membre supérieur chute en moins de 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit ou un autre support. ▪ Le membre supérieur ne peut pas atteindre ou maintenir 90° (ou 45°), tombe sur le lit, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur. ▪ Aucun mouvement contre la pesanteur ; le membre supérieur tombe. ▪ Absence de mouvement. ▪ Amputation, blocage articulaire, expliquer : 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">D</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">G</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> </table>	D	G	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4
D	G														
0	0														
1	1														
2	2														
3	3														
4	4														

6	Motricité du membre inférieur	Coter individuellement chaque membre inférieur <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence de chute ; le membre inférieur garde la position à 30° pendant 5 secondes. ▪ Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 5 secondes, mais le membre inférieur ne retombe pas sur le lit. ▪ Le membre inférieur retombe sur le lit dans les 5 secondes, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur. ▪ Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément. ▪ Absence de mouvement. ▪ Amputation, blocage articulaire, expliquer : 	D	G
7	Ataxie des membres Le but de cet item est de rechercher une atteinte cérébelleuse unilatérale. L'examen est réalisé les yeux ouverts. En cas de déficit visuel, s'assurer que l'épreuve est effectuée dans le champ visuel intact. Les épreuves doigt-nez et talon-genou seront réalisées des deux côtés : une ataxie ne sera prise en compte que si elle ne peut pas être expliquée par un déficit moteur. L'ataxie sera considérée comme absente chez un patient qui ne peut comprendre ou est paralysé. Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire, le score 9 sera attribué et l'examinateur devra fournir l'explication de ce score. En cas de cécité, le test sera effectué en demandant au patient de toucher le nez à partir de la position bras en extension.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absente. ▪ Présente pour un membre. ▪ Présente pour deux membres. ▪ Amputation, blocage articulaire, expliquer : 	0	0
8	Sensibilité Étudier la sensation ou la grimace à la piqûre ou le retrait après stimulation nociceptive chez le patient confus ou aphasique. Seuls les troubles sensitifs liés à l'accident vasculaire cérébral sont pris en compte. L'examen doit porter sur les différentes parties du corps [bras (et non les mains), jambes, tronc et face] pour rechercher un déficit sensitif hémicorporel. Le score 2, " sévère ou total ", ne doit être attribué que lorsqu'un déficit sensitif sévère ou total peut être clairement identifié. En conséquence, le score 1 ou 0 sera probablement attribué aux patients stuporeux ou aphasiques. Le score 2 sera attribué au patient atteint d'un accident vertébro-basilaire ayant un déficit sensitif bilatéral. Le score 2 sera attribué, en l'absence de réponse, aux patients quadriplégiques. Le score 2 est attribué aux patients dans le coma (item 1a = 3).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normale. ▪ Déficit sensitif discret à modéré ; du côté atteint, la piqûre est moins bien perçue ou non perçue mais le patient est conscient d'être touché. ▪ Déficit sévère à total ; le patient n'a pas conscience d'être touché au niveau de la face, du bras et de la jambe. 	0	0

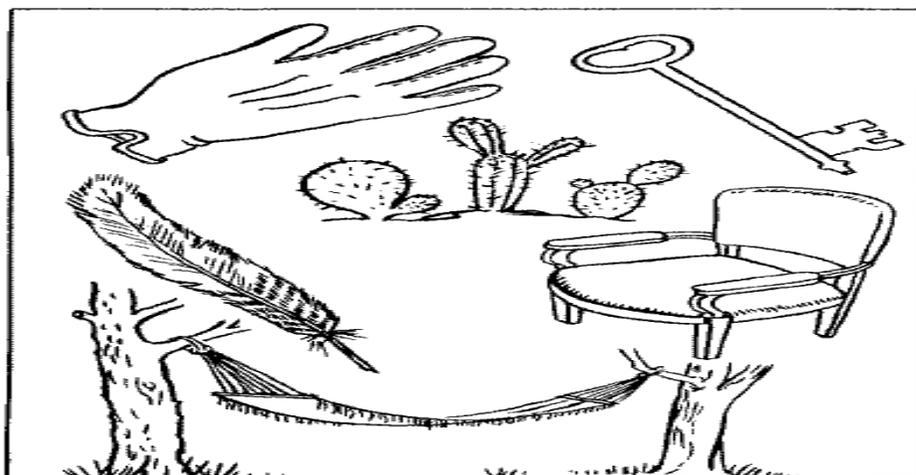
9	<p>Meilleur langage</p> <p>De nombreuses informations seront obtenues sur le niveau de compréhension lors de la passation des épreuves précédentes. On demandera au patient de décrire la scène se déroulant sur la figure qui lui sera présentée, de nommer les items représentés sur une autre figure et de lire une liste de phrases (voir plus loin les figures). Le niveau de compréhension est évalué à partir de ces épreuves spécifiques, ainsi qu'à partir de la réponse aux consignes données lors des phases précédentes de l'examen. En cas de troubles visuels, on demandera au patient d'identifier des objets placés dans sa main et on évaluera sa production verbale et la répétition. Chez le patient intubé, l'écriture sera évaluée. Le score 3 sera attribué au patient dans le coma (item 1a = 3). L'examinateur doit attribuer un score chez le patient stuporeux ou dont la coopération est limitée ; le score 3 ne doit être attribué que si le patient est mutique et n'exécute aucun ordre simple.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal, pas d'aphasie. ▪ Aphasie discrète à modérée. Il existe une perte indiscutable de la fluence ou des capacités de compréhension, mais sans limitation significative des idées exprimées, ni de la forme de l'expression. Toutefois, la réduction du discours et/ou de la compréhension, rend la conversation à partir des documents fournis difficile, voire impossible. L'examinateur peut identifier l'image à partir de la réponse du patient. ▪ Aphasie sévère. L'expression est fragmentaire. L'examinateur doit faire des efforts et interroger pour déduire et deviner. L'étendue des informations échangées est limitée. L'examinateur supporte tout le poids de la conversation. Il ne peut identifier les objets à partir des réponses du patient. ▪ Mutisme ; aphasie globale ; pas de langage utile, ni de compréhension du langage oral. 	<p>0 1 2 3</p>
10	<p>Dysarthrie</p> <p>Même si l'articulation semble normale, l'expression verbale doit être testée en demandant au patient de lire ou répéter les mots de la liste. L'articulation du langage lors du discours spontané sera testée même chez le patient ayant une aphasie sévère. Le score 9 ne sera attribué qu'en cas d'intubation ou d'autre empêchement "mécanique" ; l'examinateur doit alors fournir la raison de cet empêchement. Le patient ne doit pas être averti que l'examinateur est en train de tester son articulation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal. ▪ Discrète à modérée ; le patient n'articule pas bien au moins quelques mots et, au pire, peut être compris avec quelques difficultés. ▪ Sévère : le discours du patient est tellement mal articulé qu'il devient inintelligible en l'absence ou hors de proportion avec toute éventuelle aphasie, ou est mutique, anarthrique. ▪ Intubation, autre obstacle mécanique, expliquer : 	<p>0 1 2</p>
11	<p>Extinction ou négligence</p> <p>Des informations suffisantes peuvent être obtenues lors des épreuves précédentes. Le score 0 est attribué si le patient a un déficit visuel sévère empêchant la recherche d'une extinction visuelle, à condition que l'épreuve à la recherche d'une extinction sensitive soit normale. Le score est 0, si le patient est aphasique, mais donne l'impression de percevoir le stimulus des deux côtés. La présence d'une négligence visuo-spatiale ou d'une anosognosie doit aussi être prise en compte. Dans la mesure où cette anomalie n'est scorée que si elle est présente, cet item est toujours testable.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal. ▪ Extinction ou négligence visuelle, tactile, auditive, spatiale ou personnelle à la stimulation bilatérale simultanée dans une des modalités. ▪ Hémignégligence sévère ou portant sur plus d'une modalité sensorielle. Ne reconnaît pas sa propre main ou ne s'oriente que vers un côté de l'espace. 	<p>0 1 2</p>

- Faire la somme

Proposition de traduction à partir du site <http://www.strokecenter.org/trials/scales/nihss.html>



Copyright © 1989 by Lee & Heppert



VOUS SAVEZ BIEN

IL TOMBE PAR TERRE

JE VAIS AU TRAVAIL

LE VASE EST DANS LA SALLE À MANGER

JE L'AI ENTENDU HIER SOIR À LA RADIO

MAMAN

TIC TAC

MOITIÉ-MOITIÉ

CINQ

ÉCLABOUSSER

BÉBÉ PLEUREUR

CATÉGORIQUE

D'après : Brott T, 1989 (19).

IV. CANADIAN NEUROLOGICAL SCALE (ÉCHELLE NEUROLOGIQUE CANADIENNE)

MENTATION	Level Consciousness	Alert 3.0
		Drowsy 1.5
	Orientation	Oriented 1.0
		Disoriented or non applicable 0.0
	Speech	Normal 1.0
		Expressive deficit 0.5
		Receptive deficit 0.0
SECTION A1 NO COMPREHENSION DEFICIT	MOTOR FUNCTIONS: WEAKNESS	
	Face	Present 0.0
		None 0.5
	Arm: Proximal	None 1.5
		Mild 1.0
		Significant 0.5
		Total 0.0
	Arm: Distal	None 1.5
		Mild 1.0
		Significant 0.5
		Total 0.0
	Leg: Proximal	None 1.5
		Mild 1.0
		Significant 0.5
	Total 0.0	
SECTION A2 COMPREHENSION DEFICIT	MOTOR RESPONSE	
	Face:	Symmetrical 0.5
		Asymmetrical 0.0
	Arms	Equal 1.5
		Unequal 0.0
	Legs	Equal 1.5
	Unequal 0.0	
TOTAL SCORE		

D'après : Côté R, 1989 (17).

V. ÉCHELLE D'AVC SCANDINAVE

1	Consciousness	fully conscious	6
		somnolent, can be awaked to full consciousness	4
		reacts to verbal command, but is not fully conscious	2
		coma	0
2	Orientation	correct for time, place and person	6
		two of these	4
		one of these	2
		completely disorientated	0
3	Speech	no aphasia	10
		impairment of comprehension or expression	6
		disability more than yes/no, but not longer sentences	3
		only yes/no or less	0
4	Eye movement	no gaze palsy	4
		gaze palsy present	2
		forced lateral gaze	0
5	Facial palsy	none/dubious	2
		present	0
6	Gait	> walks 5 m without aids	12
		walks with aids	9
		walks with help of another person	6
		without support	3
		bedridden/wheelchair	0
7	Arm, motor power (assessed only on affected side)	raises arm with normal strength	6
		raises arm with reduced strength	5
		raises arm with flexion in elbow	4
		can move, but not against gravity	2
		paralysis	0
8	Hand, motor power (assessed only on affected side)	normal strength	6
		reduced strength in full range	4
		some movement, fingertips do not reach palm	2
		paralysis	0
9	Leg, motor power (assessed only on affected side)	normal strength	6
		raises straight leg with reduced strength	5
		raises leg with flexion of knee	4
		can move, but not against gravity	2
		paralysis	0
10	Foot paresis	none	2
		present	0

D'après : *the Scandinavian Stroke Study Group*, 1985 (18).

RÉFÉRENCES

1. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-63.
2. Giroud M, Lemesle M. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. Apport du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux. *Rev Epidémiol Santé Publ* 1996;44:S70-7.
3. Wolfe CDA, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke* 2000;31:2074-9.
4. The organization of stroke services. In: Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM et al., ed. *Stroke. A practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 723-61.
5. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:16-22.
6. Schmidt R, Breteler MMB, Inzitari D, Fratiglioni L, Hofman A, Launer LJ. Prognosis with stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54 Suppl 5:S34-7.
7. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) aigus à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris: AP-HP; 2000.
8. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000;247:252-8.
9. Milandre L, Labbé L. Thromboses veineuses cérébrales. *Rev Prat* 1998;48:158-63.
10. Norris JW, Hachinski VC. Misdiagnosis of stroke. *Lancet* 1982;1:328-31.
11. Leys D, Lucas C, Devos D, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Pruvo JP et al. Misdiagnoses in 1,250 consecutive patients admitted to an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:284-8.
12. Kannel WB, Wolfe PA. Epidemiology of cardiovascular disease. In: Russell RRW, ed. *Vascular disease of the central nervous system*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983. p. 1-24.
13. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
14. What caused this intracerebral haemorrhage? In: Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM et al., ed. *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell science; 2001. p. 339-508.
15. Orgogozo JM, Dartigues JF. Clinical trials in brain infarction. In: Battistini N, ed. *Acute brain ischemia. Medical and surgical therapy*. New York: Raven Press; 1986. p. 201-8.
16. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
17. Côté R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989;39(5):638-43.
18. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke. Background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke* 1985;16(5):885-90.
19. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
20. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on

early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992;305(6867):1460-5.

21. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996;27:415-20.

22. Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986;17(5):861-4.

23. Sandercock P. Aspirin for strokes and transient ischaemic attacks. *BMJ* 1989;298(6675):754.

24. Oppenheimer S, Hachinski V. Complications of acute stroke. *Lancet* 1992;339(8795):721-4.

25. Robinson T, Potter J. Cardiopulmonary and arterial baroreflex-mediated control of forearm vasomotor tone is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997;28(12):2357-62.

26. Bath PMW. The medical management of stroke. *Int J Clin Pract* 1997;51(8):504-10.

27. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997;28(7):1401-5.

28. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29(9):1850-3.

29. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993;24(9):1372-5.

30. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer H, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.

31. Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Gotoh F. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. Keio Cooperative Stroke Study. *Stroke* 1997;28(6):1185-8.

32. What are this person's problems? A problem-based approach to the general management of stroke. In:

Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM et al., ed. *Stroke. A practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 572-652.

33. 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;349:1569-81.

34. The National Institutes 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.

35. Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29(8):1504-9.

36. Harms H, Wiegand F, Megow D, Prass K, Einhäupl KM, Dirnagl U. Acute treatment of hypertension increases infarct sizes in spontaneously hypertensive rats. *Neuroreport* 2000;11(2):355-9.

37. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-10.

38. Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31(6):1250-5.

39. Squire IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford J. The effects of lifarizine in acute cerebral infarction. A pilot study. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:156-60.

40. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1986;146(1):66-8.

41. Larrue V, Von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438-41.

42. Ringleb PA, Bertram M, Keller E, Hacke W. Hypertension in patients with cerebrovascular accident.

To treat or not to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2179-81.

43. Brott T, MacCarthy EP. Antihypertensive therapy in stroke, vol 2. In: Fisher M, ed. *Medical therapy of acute stroke*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 117-41.

44. Krieger D, Hacke W. The intensive care of the stroke patient. In: Barnett HJM, ed. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1998. p. 1133-54.

45. Wijdicks EFM. Management of volume status and blood pressure. In: Wijdicks EFM, ed. *The clinical practice of critical care neurology*. Philadelphia: Raven Press; 1996. p. 60-3.

46. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26(1):21-4.

47. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:905-15.

48. Sulter G, Elting JW, Stewart R, den Arend A, De Keyser J. Continuous pulse oximetry in acute hemiparetic stroke. *J Neurol Sci* 2000;179:65-9.

49. Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-7.

50. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347(8999):422-5.

51. Wang Y, Lim LLY, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000;31(2):404-9.

52. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-4.

53. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, Ross I. What influences outcome of stroke. Pyrexia or dysphagia? *Int J Clin Pract* 2001;55(1):17-20.

54. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001;32(2):413-7.

55. European Stroke Council, European Neurological Society, European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-51.

56. Société française neuro-vasculaire, Société francophone d'urgences médicales. Les accidents vasculaires cérébraux dans les services d'accueil et d'urgence. VII^e conférence de consensus. Nice, 4 avril 1997. *Réanim Urgences* 1997;6:491-9.

57. de Keyser J. Antipyretics in acute ischaemic stroke. *Lancet* 1998;352(9121):6-7.

58. Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, Herrington LR, Weisberg LA, Foundas AL. Aspiration in patients with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:14-9.

59. Mann G, Dip G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke. Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-8.

60. Smithard DG, O'Neill PA, Park C, Morris J, Wyatt R, Martin DF. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke* 1996;27:1200-4.

61. Bath PMW, Bath FJ, Smithard DG. Interventions for dysphagia in acute stroke. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update software; 2002.

62. Sanders HI, Newall S, Norton B, Holmes GKT. Gastrostomy feeding in the elderly after acute dysphagic stroke. *Age Nutr* 2000;11:132-6.

63. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GKT. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312(7022):13-6.

64. Park RHR, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BZJ et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ* 1992;304:1406-9.
65. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med* 2000;247(1):39-42.
66. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-32.
67. Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *BMJ* 1998;317:495-501.
68. Hickenbottom SL, Barsan WG. Acute ischemic stroke therapy. *Neurol Clin* 2000;19:379-97.
69. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Skyhøj Olsen T. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994;344(8916):156-9.
70. Sprafka JM, Virnig BA, Shahar E, McGovern PG. Trends in diabetes prevalence among stroke patients and the effect of diabetes on stroke survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabetic Med* 1994;11(7):678-84.
71. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24(8):1129-32.
72. Bhalla A, Sankaralingam S, Tilling K, Swaminathan R, Wolfe C, Rudd A. Effect of acute glycaemic index on clinical outcome after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(2):95-101.
73. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001;58:1209-12.
74. Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammergaard LP, Houth JG, Raaschou HO et al. Potentially reversible factors during the very acute phase of stroke and their impact on the prognosis: is there a large therapeutic potential to be explored? *Cerebrovasc Dis* 2001;11(3):207-11.
75. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C. Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Diabetes care* 2000;23(10):1527-32.
76. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997;314(7090):1303-6.
77. Scott JF, Gray CS, O'Connell JE, Alberti KGMM. Glucose and insulin therapy in acute stroke: why delay further? *Q J Med* 1998;91(7):511-5.
78. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(4):263-70.
79. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999;52(2):280-4.
80. Matchar DB, Divine GW, Heyman A, Feussner JR. The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction. *Ann Intern Med* 1992;117(6):449-56.
81. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Chi TL, u W, ein TH et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(1):34-9.
82. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. The multicenter rt-PA acute stroke survey. *Circulation* 2002;105(14):1679-85.
83. Scott JF, Robinson GM, Joyce M, French JM, Gray CS. Glucose Potassium Insulin Infusions in the Treatment of Acute Stroke Patients With Mild to

- Moderate Hyperglycemia : The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999;30(4):793-9.
84. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KGMM, Gray CS. Blood pressure response to glucose potassium insulin therapy in patients with acute stroke with mild to moderate hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(3):401-4.
85. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):57-65.
86. Landi G, d'Angelo A, Boccardi E, Candelise L, Mannucci PM, Morabito A et al. Venous thromboembolism in acute stroke. Prognostic importance of hypercoagulability. *Arch Neurol* 1992;49(3):279-83.
87. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.*
88. Bath PMW, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000;31:1770-8.
89. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.*
90. 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;349:1641-9.
91. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.*
92. Bath PMW, Lindstrom E, Boysen G, de Deyn P, Friis P, Leys D et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-10.
93. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000;355:1205-10.
94. Mazzone C, Chiodo Grandi F, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.*
95. Asplund K, Israelsson K, Schampi I. Haemodilution for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.*
96. Warlow C, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM et al. *Stroke. A practical guide to management. Oxford: Blackwell Science; 2001.*
97. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1 Suppl):132S-75.
98. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet* 1977;2(8042):800-1.
99. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986;16(2):159-64.
100. Mellbring G, Strand T, Eriksson S. Venous thromboembolism after cerebral infarction and the prophylactic effect of dextran 40. *Acta Med Scand* 1986;220(5):425-9.
101. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism following acute stroke. *Age Ageing* 1986;15(2):84-8.
102. Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987;1(8532):523-6.

103. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJH. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin ®) in stroke patients. *Haemostasis* 1989;19(5):245-50.
104. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990;16 Suppl:25-33.
105. Hillbom M, Eirilä T, Sotaniemi K, Flosbach CW, Tatlisumak T, Sarna S et al. Comparison of the efficacy and safety of the low-molecular-weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke [abstract]. *Blood* 1999;94 Suppl 1:183a.
106. Turpie AGG, Gent M, Côte R, Levine MN, Ginsberg JS, Powers PJ et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992;117(5):353-7.
107. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, Nikolic I, Berberich R, Abedinpour F et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. *Age Ageing* 1994;23(6):512-6.
108. Specific treatment of primary intracerebral haemorrhage. In: Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM et al., ed. *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 509-652.
109. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr* 1988;66(23):1182-3.
110. Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(5):466-7.
111. Hackett ML, Vandal AC, Anderson CS, Rubenach SE. Long-term outcome in stroke patients and caregivers following accelerated hospital discharge and home-based rehabilitation. *Stroke* 2002;33(2):643-5.
112. Palomäki H, Kaste M, Berg A, Lönnqvist R, Lönnqvist J, Lehtihalmes M et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:490-4.
113. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C et al. Medical complications after stroke. A multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-9.
114. Société française francophone des plaies et cicatrisation, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention et traitement des escarres chez l'adulte et le sujet âgé. Conférence de consensus. Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, 15 et 16 novembre 2001.
115. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002;33(2):497-501.
116. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Mannitol for acute stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2002.
117. Santambrogio S, Martinotti R, Sardella F, Porro F, Randazzo A. Is there a real treatment for stroke? Clinical and statistical comparison of different treatments in 300 patients. *Stroke* 1978;9(2):130-2.
118. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994;90:1588-601.
119. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2002.

120. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
121. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75(5):731-9.
122. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32(9):2033-5.
123. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29(12):2461-6.
124. Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
125. Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973;4(4):541-6.
126. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316(20):1229-33.
127. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-5.
128. Dávalos A, Cendra E, Molins A, Ferrandiz M, Lopez-Pousa S, Genis D. Epileptic seizures at the onset of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:327-31.
129. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57(2):200-6.
130. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Côté R et al. Seizures after stroke. A prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-22.
131. Giroud M, Gras P, Fayolle H, André N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994;35(5):959-64.
132. Lo YK, Yiu CH, Hu HH, Su MS, Laeuchli SC. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90(2):83-5.
133. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1997;315:1582-7.
134. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28(8):1590-4.
135. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28(8):1585-9.
136. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(2):273-6.
137. Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. *Arch Neurol* 1992;49(5):509-11.
138. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47(2):157-60.
139. Rumbach L, Sablot D, Berger E, Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Status epilepticus in stroke. Report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000;54(2):350-4.
140. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Bogousslavsky J, Orgogozo JM. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10 Suppl 3:22-33.
141. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.

142. Hommel M. Fraxiparine in ischaemic stroke study (FISS bis) [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 1998;8 Suppl 4:19.
143. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. A randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279(16):1265-72.
144. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial. Italy (MAST-I) group. *Lancet* 1995;346:1509-14.
145. Protocol for the Multicentre Acute Stroke Trial. Thrombolysis study. The MASTgroup. *Clin Trials Metaanal* 1993;28(6):329-44.
146. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996;276(12):961-6.
147. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I). *JAMA* 1995;274:1017-25.
148. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
149. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
150. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29(1):4-11.
151. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-11.
152. Wardlaw JM. Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001;57 Suppl 2:S69-76.
153. Abe T, Kazama M, Naito I. Clinical evaluation for efficacy of tissue cultured urokinase (TCUK) on cerebral thrombosis by means of multi-centre double blind study. *Blood Vessels* 1981;12:321-41.
154. Atarashi J, Ohtomo E, Araki G, Itoh E, Togi H, Matsuda T. Clinical utility of urokinase in the treatment of acute stage cerebral thrombosis: multi-center double-blind study in comparison with placebo. *Clin Eval* 1985;13:659-709.
155. Ohtomo E, Araki G, Itoh E, Toghi H, Matsuda T, Atarashi J. Clinical efficacy of urokinase in the treatment of cerebral thrombosis. Multi-center double-blind study in comparison with placebo. *Clin Eval* 1985;15:711-31.
156. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992;42(5):976-82.
157. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H. Intravenous tissue plasminogen activator in acute thromboembolic stroke: a placebo controlled, double blind trial. In: Del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W, ed. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke II*. New York: Springer-Verlag; 1993. p. 59-65.
158. Haley EC, Brott TG, Sheppard GL, Barsan W, Broderick J, Marler JR et al. Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 1993;24(7):1000-4.
159. Morris AD, Ritchie C, Grosset DG, Adams FG, Lees KR. A pilot study of streptokinase for acute cerebral infarction. *Q J Med* 1995;88(10):727-31.
160. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial. Europe study group. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
161. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous rt-PA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32:1074-8.

162. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
163. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. The Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-8.
164. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-9.
165. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29:18-22.
166. Hanson SK, Brauer DJ, Anderson DC. Stroke treatment in the community (STIC) intravenous rt-PA in clinical practice. Poster presented at: 50th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; april 29, 1998; Minneapolis, Minn. 1998.
167. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurrú C, Biller J. Protocol violations in community-based rt-PA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32(1):12-6.
168. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The rt-PA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999;53(2):424-7.
169. Scott PA, Smith RW, Chudnofsky CR. Emergency physician administration of rt-PA therapy in acute stroke: analysis of treatment and outcome [abstract]. *Stroke* 1999;30:244.
170. Trouillas P, Nighoghossian N, Derex L, Adeleine P, Honnorat J, Neuschwander P et al. Thrombolysis with intravenous rt-PA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke. Determination of etiological, topographic, and radiological outcome factors. *Stroke* 1998;29:2529-40.
171. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19(10):1216-22.
172. Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). *Neuroradiology* 1993;35(2):159-62.
173. Cross DT, Derdeyn CP, Moran CJ. Bleeding complications after basilar artery fibrinolysis with tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:521-5.
174. del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, Brückmann H, Hacke W, Zyroff J et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke. A pilot study. *Stroke* 1988;19(3):307-13.
175. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988;19(7):802-12.
176. Matsumoto K, Satoh K. Topical intraarterial urokinase infusion for acute stroke. In: Hacke W, Del Zoppo GJ, Hirschberg M, ed. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. p. 207-12.
177. Suarez JI, Zaidat OO, Sunshine JL, Tarr R, Selman WR, Landis DMD. Endovascular administration after intravenous infusion of thrombolytic agents for the treatment of patients with acute ischemic strokes. *Neurosurgery* 2002;50(2):251-60.
178. Harders A, Kakarieka A, Braakman R. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. *J Neurosurg* 1996;85(1):82-9.
179. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update Software; 2002.
180. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001;32:461-5.

181. Read SJ, Hirano T, Davis SM, Donnan GA. Limiting neurological damage after stroke. A review of pharmacological treatment options. *Drugs Aging* 1999;14:11-39.
182. Gandolfo C, Sandercock P, Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
183. Albers GW, Goldstein LB, Hall D, Lesko LM. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(21):2673-82.
184. Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, Levin B, Ordronneau P, Phillips SJ et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1719-28.
185. Saxena R, Wijnhoud AD, Carton H, Hacke W, Kaste M, Przybelski RJ et al. Controlled safety study of a hemoglobin-based oxygen carrier, DCLHb, in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(5):993-6.
186. The Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
187. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 1991;22(9):1137-42.
188. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995;26(8):1369-72.
189. Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. oxford: Update Software; 2002.
190. Bereczki D, Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
191. Mohiuddin AA, Bath FJ, Bath PMW. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
192. Bath PMW, Bath FJ, Asplund K. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
193. Bath PMW, Bath FJ. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *the Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
194. Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
195. Bath FJ, Butterworth RJ, Bath PMW. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
196. Liu M, Counsell C, Wardlaw J. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
197. Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, Levin KA, Ng K, Futrell N et al. Intravenous anecrod for treatment of acute ischemic stroke. The STAT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(18):2395-403.
198. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338(8767):597-600.
199. Stam J, Lensing AWA, Vermeulen M, Tijssen JGP. Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis. *Lancet* 1991;338:1154.
200. de Bruijn SFTM, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30(3):484-8.

201. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999;30(3):481-3.
202. Woimant F. Pour la pratique. *Rev Prat* 1998;48:182-4.
203. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340(12):901-7.
204. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.
205. di Rocco C, Iannelli A, Leone G, Moschini M, Valori VM. Heparin-urokinase treatment in aseptic dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1981;38(7):431-5.
206. Smadja D, Raynaud M, Mehdaoui H, Poey C, Drault JN, Ridarch A et al. Thrombose veineuse cérébrale étendue résistante à l'héparine : fibrinolyse locale par urokinase. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153(4):271-4.
207. Lejeune JP. Accidents vasculaires graves aux urgences : place de la neurochirurgie. *Actual Réanim Urg* 2001;241-6.
208. Castel JP, Loiseau H, Cuny E. Indications neurochirurgicales à la phase initiale des accidents vasculaires cérébraux. *Réanim Urg* 1997;6:552-9.
209. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997;40(6):1168-76.
210. Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
211. Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 1997;28(11):2126-32.
212. Heiskanen O. Treatment of spontaneous intracerebral and intracerebellar hemorrhages. *Stroke* 1993;24(12 Suppl):I94-5.
213. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, Nakamura H, Watanabe Y, Yamaura A. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage-surgical or conservative management? *Neurosurgery* 1994;34(2):246-50.
214. Koziarski A, Frankiewicz E. Medical and surgical treatment of intracerebellar haematomas. *Acta Neurochir* 1991;110(1-2):24-8.
215. Mezzadri JJ, Otero JM, Ottino CA. Management of 50 spontaneous cerebellar haemorrhages. Importance of obstructive hydrocephalus. *Acta Neurochir* 1993;122(1-2):39-44.
216. Kirillos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas. A prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001;49(6):1378-87.
217. Salvati M, Cervoni L, Raco A, Delfini R. Spontaneous cerebellar hemorrhage: clinical remarks on 50 cases. *Surg Neurol* 2001;55(3):156-61.
218. Koh MS, Goh KYC, Tung MYY, Chan C. Is decompressive craniectomy for acute cerebral infarction of any benefit? *Surg Neurol* 2000;53:225-30.
219. Rieke K, Schwab S, Krieger D, Von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. Results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995;23:1576-87.
220. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:1888-93.
221. Woimant F, Cayre-Castel M, De Recondo A, Carabianu O, Haguenau M. Outcome of ischemic stroke patients undergoing mechanical ventilation. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:258.
222. Santoli F, De Jonghe B, Hayon J, Tran B, Piperaud M, Merrer J et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and

- outcome at one year. *Intensive Care Med* 2001;27:1141-6.
223. Mayer SA, Copeland D, Bernardini GL, Boden-Albala B, Lennihan L, Kossoff S et al. Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke. *Stroke* 2000;31:2346-53.
224. Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Fisher M, Ramirez A. Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology* 1995;45:640-4.
225. Bollaert PE, Ducrocq X. Accidents vasculaires cérébraux graves aux urgences : critères d'admission en réanimation. *Actual Réanim Urg* 2001;247-56.
226. Berrouschot J, Rössler A, Köster J, Schneider D. Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med* 2000;28:2956-61.
227. Wijdicks EFM, Scott JP. Causes and outcome of mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 1997;72:210-3.
228. Bushnell CD, Phillips-Bute BG, Laskowitz DT, Lynch JR, Chilukuri V, Borel CO. Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke. *Neurology* 1999;52:1374-81.
229. Burtin P, Bollaert PE, Feldmann L, Nace L, Lelarge P, Bauer P et al. Prognosis of stroke patients undergoing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1994;20:32-6.
230. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke* 1997;28:711-5.
231. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringer MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. Indications, timing, and outcome. *Neurology* 1998;51:447-51.
232. el-Ad B, Bornstein NM, Fuchs P, Korczyn AD. Mechanical ventilation in stroke patients. Is it worthwhile? *Neurology* 1996;47:657-9.
233. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-20.
234. Davis SM, Donnan GA. Modern management of acute stroke. *Mod med Aust* 1999;42:36-44.
235. Ducrocq X, Wagner M, Lacour JC, Bodenreider O, Debouverie M, Bollaert PE et al. Étude prospective des délais d'hospitalisation pour accident vasculaire cérébral. 519 patients. *Presse Méd* 1998;27:293-8.
236. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33(1):153-9.
237. Dávalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. Delay in Neurological Attention and Stroke Outcome. *Stroke* 1995;26(12):2233-7.
238. Société française neuro-vasculaire. Recommandations pour la création d'unités neuro-vasculaires. *Presse Méd* 2000;29(40):2240-8.
239. Société française neuro-vasculaire. Recommandations pour l'utilisation du traitement thrombolytique intraveineux dans l'accident ischémique cérébral. *Presse Méd* 2000;29:372-82.
240. National Stroke Association. *Stroke. The first hours. Guidelines for acute treatment.* Englewood: NSA; 2000.
241. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA* 2000;283:3102-9.
242. Kirshner HS. Stroke center guidelines. A statement of the working group on stroke centers of the Stroke Belt Consortium. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:144-6.
243. Johnsen SP, Husted SE, Thomassen A. Management of acute ischaemic stroke. Recommended practice guidelines as a component of disease management. *Dis Manage Health Outcomes* 1999;5:311-27.

244. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks. A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502-11.
245. Royal College of Physicians. National Clinical Guidelines for stroke. London: RCP; 2000.
246. Skolnick BE. Guidelines for acute stroke treatment centers. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999;10:801-13.
247. Asia Pacific Consensus Forum on Stroke Management. *Stroke* 1998;29:1730-6.
248. European Federation of Neurological Societies Task Force. Neurological acute stroke care: the role of European neurology. *Eur J Neurol* 1997;4:435-41.
249. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke. I. Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Edinburgh: SIGN; 1997.
250. Aboderin I, Venables G. Stroke management in Europe. *J Intern Med* 1996;240:173-80.
251. Bogousslavsky J, Brodt T, Diener HC, Fieschi C, Hacke W, Kaste M et al. European strategies for early intervention in stroke. A report of an Ad Hoc Consensus Group meeting. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315-24.
252. Adams HP, Brodt TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke. A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:1167-74.
253. World Health Organization. Pan european consensus meeting on stroke management. Helsingborg, Sweden, 8-10 November 1995. Genève: OMS; 1996.
254. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Stroke*. Stockholm: SBU; 1992.