



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce

**(alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale,
indications de la thrombolyse)**

ARGUMENTAIRE

Mai 2009

(Document rendu public avant corrections orthographiques et syntaxiques)

Les recommandations et synthèse des recommandations sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en mai 2009
© Haute Autorité de Santé – 2009

Sommaire

Abréviations	7
Méthode de travail	8
1 Méthode Recommandations pour la pratique clinique	8
1.1 Choix du thème de travail	8
1.2 Comité d'organisation	8
1.3 Groupe de travail.....	8
1.4 Rédaction de la première version des recommandations.....	9
1.5 Groupe de lecture.....	9
1.6 Version finale des recommandations	9
1.7 Validation par le Collège de la HAS	9
1.8 Diffusion	9
1.9 Travail interne à la HAS	9
1.10 Gradation des recommandations	10
2 Gestion des conflits d'intérêt	11
3 Recherche documentaire	11
3.1 Source d'informations	11
3.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées.....	11
3.1.2 Autres sources.....	11
3.2 Stratégie de recherche.....	11
Argumentaire	14
1 Introduction	14
1.1 Objectifs	14
1.2 Champ des recommandations	15
1.3 Professionnels concernés	16
1.4 Position du problème	16
2 L'alerte	20
2.1 La sensibilisation et l'information de la population générale à la pathologie neuro-vasculaire	20
2.1.1 Les campagnes d'information au grand public sur les AVC ont-elles un intérêt ?.....	20
2.1.2 Quels doivent être les éléments d'information des campagnes grand public ?.....	21
▶ Reconnaître l'AVC et l'AIT.....	21
▶ Existence et efficacité de prises en charge et de traitements urgents (l'admission en UNV et la thrombolyse)	23
▶ Qui appeler ?.....	23
2.1.3 Existe-t-il des populations cibles grand public à informer plus largement ?	24
2.1.4 Ces campagnes doivent-elles être couplées à une campagne de formation des professionnels ?	25
2.1.5 Recommandations.....	26
▶ Éléments d'information destinés au grand public.....	26
▶ Messages transmis par le médecin traitant.....	27
2.2 La sensibilisation et la formation de la population médicale et des professionnels impliqués dans la prise en charge des AVC.....	27
2.2.1 Qui former ?.....	27
▶ Les permanenciers d'aide à la régulation médicale (PARM) des Samu Centres 15 et les standardistes des centres de réception d'appels médicaux	27
▶ Former les premiers secours.....	27
▶ Formation des médecins	28

▶	Formation des personnels paramédicaux et des professionnels de santé non médecins	28
2.2.2	Quels messages <i>princeps</i> forts sont à diffuser ?	28
2.2.3	Recommandations.....	31
3	Phase préhospitalière.....	32
3.1	Evaluation du patient.....	32
3.1.1	Quelles sont les échelles pour faire le diagnostic clinique et évaluer la sévérité de l'AVC ?	32
▶	Echelles de diagnostic clinique	32
▶	Échelles pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits	33
3.1.2	Comment utiliser les échelles ?.....	33
3.1.3	Recommandations.....	34
3.2	Régulation médicalisée au Samu centre 15	34
3.2.1	Evaluation de la situation clinique	34
▶	Existe-t-il des outils d'évaluation de la situation clinique (AVC, AIT et diagnostic différentiel) par téléphone par les médecins ?	34
▶	Une équipe médicale doit-elle être dépêchée auprès du patient à fin d'évaluation ?.....	35
▶	Éléments d'anamnèse à recueillir en urgence	35
▶	Activer la filière	36
3.2.2	Recommandations.....	36
3.3	Le transport	37
3.3.1	Faut-il médicaliser le transport ?	37
3.3.2	Quel est le moyen de transport à utiliser ?.....	38
3.3.3	Quelle serait la place d'une imagerie embarquée ?.....	38
3.3.4	Quelle est la place de la biologie embarquée ?	38
3.3.5	Conditionnement du patient	39
▶	Installation du patient	40
▶	L'évaluation de la glycémie capillaire.....	40
▶	Electrocardiogramme	40
▶	Prise de la température	41
3.3.6	Traitements initiaux	41
▶	Prise en charge de l'hypertension artérielle : données de la littérature	41
▶	Hyperglycémie.....	42
▶	Quelles sont les modalités du traitement de l'hypoxie dans ce cadre ?	44
▶	Prise en charge des crises d'épilepsie.....	45
▶	Médicaments neuroprotecteurs.....	45
3.3.7	Recommandations.....	45
4	Phase hospitalière initiale	46
4.1	L'accueil hospitalier.....	46
4.1.1	Comment structurer et organiser l'accueil du patient suspect d'AVC adressé et attendu à l'hôpital ?.....	46
4.1.2	Prise en charge du patient suspect d'AVC adressé et attendu à l'hôpital	48
4.1.3	Comment organiser la prise en charge initiale des patients qui arrivent d'eux mêmes aux urgences d'un hôpital disposant ou non d'une unité neuro-vasculaire ?.....	49
▶	La détection du patient	49
▶	Activation de la filière spécialisée.....	49
▶	Quelle formation spécifique des personnels médicaux et paramédicaux ?.....	50
▶	Comment s'organise alors le transfert inter hospitalier vers l'UNV ?.....	50
▶	Le contrôle qualité	50
4.1.4	Recommandations.....	50
4.2	Imagerie cérébrale et vasculaire	51
4.2.1	Quel type d'imagerie cérébrale est indiquée, possible, et laquelle privilégier ? Dans quels délais ?.....	51
▶	Imagerie cérébrale et diagnostic	51
▶	Imagerie cérébrale et thrombolyse.....	55
4.2.2	Quelle est la place de l'exploration vasculaire intracrânienne en urgence ?	58
▶	L'angioscanner cérébral	58
▶	L'ARM cérébrale.....	59

▶	Doppler transcrânien (DTC)	59
4.2.3	Quelle est la place de l'exploration vasculaire extracrânienne en urgence ?	59
4.2.4	Recommandations	61
4.3	Facteurs pronostiques	62
4.3.1	Cliniques et paracliniques	62
4.3.2	D'imagerie (infarctus, hématome)	62
▶	Infarctus cérébraux	62
▶	Éléments pronostiques des hématomes intra parenchymateux	64
▶	Conclusions	64
4.4	Quels patients justifient d'une hospitalisation en UNV ?	65
4.4.1	Recommandations	67
4.5	Prise en charge en réanimation	67
4.6	Prise en charge neurochirurgicale	67
4.6.1	Hémorragies cérébrales	67
4.6.2	Infarctus cérébelleux	67
4.6.3	Infarctus sylvien	68
4.7	L'apport de la télé-médecine	68
5	La thrombolyse des infarctus cérébraux	69
5.1	Thrombolyse intra veineuse (IV)	69
5.1.1	rt-PA-altéplase < 3 heures	70
5.1.2	rt-PA-altéplase au-delà de 3 heures	71
5.1.3	Autres thrombolytiques	72
5.1.4	Conditions de réalisation de la thrombolyse	72
5.1.5	Les indications de la thrombolyse IV peuvent-elles être étendues ?	73
▶	État des lieux de la thrombolyse en France	73
▶	Contre indications classiques de la thrombolyse qui pourraient être remises en question	74
5.1.6	Place de la sonothrombolyse	76
5.1.7	Qui peut thrombolyser ?	77
5.1.8	Lieu de réalisation et organisation de la thrombolyse ? Rôle de la télé-médecine ?	77
▶	Quelle est la place du médecin des urgences dans une telle organisation ?	78
5.1.9	Recommandations	78
5.2	Thrombolyse intra artérielle (IA), thrombolyse IA IV combinée et revascularisation mécanique	79
5.2.1	Thrombolyse IA	79
▶	De l'artère cérébrale moyenne	79
▶	Du tronc basilaire	80
5.2.2	Thrombolyse combinée	81
5.2.3	Revascularisation mécanique endovasculaire	82
▶	Thrombectomie mécanique	82
▶	Thrombolyse mécanique par ultrasons	83
5.2.4	Recommandations	83
	Annexe 1. Tableaux de présentation des principaux travaux analysés	84
	Annexe 2. Les 5 signes d'alerte de l'AVC selon l'American Stroke Association	134
	Annexe 3. Echelle préhospitalière de Cincinnati - Examen facial - Manœuvre des bras tendus	135
	Annexe 4. Message FAST créé à partir de l'échelle pré-hospitalière de Cincinnati	137
	Annexe 5. Algorithme de scoring de l'échelle ABCD par dimension explorée	138
	Annexe 6. Echelle préhospitalière de Los Angeles	139
	Annexe 7. Echelle du National Institutes of Health (NIH)	140

Annexe 7 (suite). Echelle du <i>National Institutes of Health</i> (NIH)	141
Annexe 7 (suite). Echelle du <i>National Institutes of Health</i> (NIH)	142
Annexe 7 (suite). Echelle du <i>National Institutes of Health</i> (NIH)	143
Annexe 7 (suite). Echelle du <i>National Institutes of Health</i> (NIH)	144
Annexe 8. Grille de cotation du NIHSS de la SFNV	145
Annexe 9. Echelle neurologique pour infarctus sylvien (score d'Orgogozo)	145
Annexe 9. Echelle neurologique pour infarctus sylvien (score d'Orgogozo)	146
Annexe 10. Echelle neurologique canadienne	149
Annexe 11. Echelle d'AVC scandinave	150
Annexe 12. Score de Glasgow	151
Annexe 13. Score ASPECT	152
Annexe 14. Contre indications du rt-PA retenues dans l'AMM de l'ACTILYSE®	153
Annexe 15. Critères d'exclusion à la thrombolyse IV des IC de moins de 3 heures selon les recommandations de la SFNV	155
Références bibliographiques	156
Participants	173

Abréviations

Abréviation	Libellé
<i>AIT</i>	Accident ischémique transitoire
<i>Altéplase</i>	Activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA)
<i>AMM</i>	Autorisation de mise sur le marché
<i>ARM</i>	Angiographie par résonance magnétique
<i>ASA</i>	<i>American Stroke Association</i>
<i>AVC</i>	Accident vasculaire cérébral
<i>EHPAD</i>	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
<i>FAST</i>	<i>Face Arm Speech Time</i> (message dérivé de l'échelle préhospitalière de Cincinnati)
<i>HC</i>	Hémorragie cérébrale
<i>IA</i>	Intra-artériel
<i>IC</i>	Infarctus cérébral
<i>IRM</i>	Imagerie par résonance magnétique
<i>IV</i>	Intraveineux
<i>mRS</i>	Score de Rankin modifié
<i>NIHSS</i>	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
<i>Parm</i>	Permanencier auxiliaire de régulation médicale
<i>rt-PA</i>	Activateur tissulaire du plasminogène
<i>Samu</i>	Service d'aide médicale urgente
<i>SFMU</i>	Société française de médecine d'urgence
<i>SFNV</i>	Société française neuro-vasculaire
<i>Smur</i>	Service mobile d'urgence et de réanimation
<i>UNV</i>	Unité neuro-vasculaire
<i>USI</i>	Unité de soins intensifs

Méthode de travail

1 Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode recommandations pour la pratique clinique (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Ce comité définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les professionnels concernés. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission *Évaluation des stratégies de santé*).

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Évaluation des stratégies de santé*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Évaluation des stratégies de santé*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire

l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. 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 la HAS (tableau 2).

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

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans ce texte, les recommandations non gradées sont celles qui sont fondées sur un accord professionnel. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publié par l'Anaes en 1999 : « Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

2 Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3 Recherche documentaire

3.1 Source d'informations

3.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats Unis) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

3.1.2 Autres sources

- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, Etats Unis) ;
- National Guideline Clearinghouse (Etats 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 2002-2008 et a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

3.2 Stratégie de recherche

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

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (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.

Tableau 3. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
Recommandations		
2002-2008		
Étape 1	Stroke OU Hypoxia-Ischemia, Brain OU Brain Ischemia OU Ischemic attack, transient OU Brain Infarction OU Cerebral Infarction OU Intracranial Embolism OU Intracranial Hemorrhages OU Intracranial Hemorrhage, Hypertensive OU Cerebral Hemorrhage OU Brain Hemorrhage OU Cerebrovascular Accident OU Stroke OU Brain hypoxia OU Brain ischemia OU Cerebrovascular accident OU Transient ischemic attack OU Acute stroke	
ET		
Étape 2	Guidelines OU Recommendation OU Guidelines as Topic OU Practice Guidelines as Topic OU Guideline OU standards OU Consensus Development Conferences as Topic OU Consensus Development Conferences, NIH as Topic OU Consensus Development Conference, NIH OU Consensus Development Conference OU Consensus conference OU Consensus statement	192 refs
Méta analyses, Revues de littérature		
2002-2008		
Étape 1		
ET		
Étape 3	Meta-Analysis as Topic OU Meta-Analysis OU Review Literature as Topic OU Review Literature OU Systematic Review OU Quantitative Review	148 refs
Aspects organisationnels et pré-hospitaliers		
2002-2008		
Étape 1		
ET		
Étape 4	Emergencies OU Emergency Service, Hospital OU Emergency Medical Services OU Emergency Medical Technicians OU Emergency Treatment OU Emergency Medicine OU Emergency Medical Service Communication Systems OU Ambulances OU Air Ambulances OU Triage OU Mobile Health Units OU Time Factors OU Transportation of Patients OU Patient Selection OU Emergency OU Early OU Pre-hospital OU Primary Stroke Centers OU Intensive Care OU Mobile Intensive Care Unit OU Mobile Computed Tomography OU Mobile Stroke Service OU Mobile Stroke Team OU Acute Stroke Team OU Delay OU Fever OU Mechanical Ventilation OU Oxygen Saturation OU Oximetry OU Oxygen/blood OU Hyperglycemia OU Blood Pressure OU Respiration, Artificial	957 refs
Diagnostic précoce		
2002-2008		
Étape 1		
ET		
Étape 5	Early Diagnosis OU Disability Evaluation OU Questionnaires OU Severity of Illness Index OU Movement Disorders/diagnosis OU Prognosis OU Scale OU Test OU Symptom OU Score OU Emergency Evaluation	286 refs
Imagerie		
2002-2008		
Étape 1		
ET		
Étape 6	Ultrasonography, Doppler, Color OU Ultrasonography, Doppler, Transcranial OU Telemedicine OU Tomography Scanners, X-Ray Computed OU Tomography, X-Ray Computed OU Tomography OU Tomography Scanners, X-	283 refs

	Ray Computed OU Tomography, X-Ray OU Echoencephalography OU Stroke/ultrasonography OU Stroke/radiography OU Electrocardiography, Ambulatory OU Cerebral Angiography OU Mobile Scanner OU Brain Imaging OU Vascular Imaging OU CT Scan OU CT Scanning OU MRI OU MR Imaging OU MR Angiography OU Telehealth OU Telestroke	
Traitements : Essais randomisés, contrôlés ou comparatifs		2002-2008
Étape 1		
ET		
Étape 6	Thrombolytic Therapy OU Tissue Plasminogen Activator/therapeutic use OU Stroke Unit OU Fibrinolytic Agents OU Fibrinolytic Agents OU Tissue Plasminogen Activator/therapeutic use OU Treatment OU Drug therapy OU Fibrinolysis OU Tissue Plasminogen Activator OU TPA	230 refs
ET	Random Allocation OU Randomized Controlled Trials as Topic OU Randomized Controlled Trial OU Comparative Study	
Evaluation des connaissances du public		2002-2008
Étape 1		
ET		
Étape 7	Public Relations OU Health Education OU Mass Media OU Patient Education as Topic OU Public Stroke Awareness OU Public information	133 refs
ET	Process Assessment (Health Care) OU Outcome and Process Assessment (Health Care) OU Program Evaluation OU Evaluation Studies as Topic OU Health Care Evaluation Mechanisms OU Health Care Quality, Access, and Evaluation OU Impact OU Effectiveness OU Evaluation OU Measurement	
Littérature française		2002-2008
Étape 1	AVC OU Accident vasculaire cérébral OU Accident ischémique cérébral OU Accident cérébrovasculaire	
ET	Aigu OU Urgence OU rt-Pa OU SAMU OU SMRU	
ET		
Étape 8		155 refs
	Nombre total de références obtenues	2 229 refs
	Nombre total d'articles analysés	1 075
	Nombre d'articles cités	288

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*, *Stroke*.

Une veille dans Medline a été effectuée de façon mensuelle.

Argumentaire

1 Introduction

Les recommandations de bonne pratique concernent la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral (AVC) : alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse. Elles ont été élaborées par la Haute Autorité de Santé (HAS) à la demande conjointe de la Société française neuro-vasculaire et de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

Ces recommandations complètent celles sur la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire qui concernent la prévention des événements vasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et décès d'origine vasculaire) d'une part chez les patients ayant eu un infarctus cérébral après la phase aiguë et d'autre part chez les patients ayant eu un accident ischémique transitoire dès que le diagnostic est établi.

Dans les pays occidentaux, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (30 % des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC) et la troisième cause de mortalité. En France, l'incidence annuelle est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000 à 145 000 AVC par an, avec 15 % à 20 % de décès au terme du premier mois et de 75 % de patients survivant avec des séquelles ; la prévalence annuelle des AVC est de 4 à 6/1 000 personnes tous âges confondus (1).

L'âge moyen de survenue de l'AVC, déterminé à partir des données du registre dijonnais des AVC de 1985 à 2004, est de 71,4 ans chez l'homme et de 76,5 ans chez la femme. Ce registre montre une augmentation du nombre absolu des cas incidents d'AVC (1). Le rôle de l'âge et le vieillissement de la population laissent envisager une augmentation du nombre de patients ayant un AVC et du poids de cette pathologie pour la société. Il faut souligner que l'AVC ne touche pas que la population âgée, puisque 25 % des patients victimes d'AVC ont moins de 65 ans.

1.1 Objectifs

Ces recommandations ont pour but :

- d'identifier les éléments d'information du grand public pour le sensibiliser aux signes d'alerte et à l'urgence de la prise en charge ;
- d'optimiser la filière préhospitalière et intra hospitalière initiale des patients ayant une suspicion d'AVC, afin de pouvoir proposer une meilleure prise en charge au plus grand nombre possible de patients victimes d'AVC ;
- de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées aux AVC grâce à une prise en charge multiprofessionnelle précoce, réalisée le plus rapidement possible en unité neuro-vasculaire (UNV), ou à défaut dans un établissement ayant structuré une filière de prise en charge des patients suspects d'AVC en coordination avec une UNV ;
- d'améliorer les pratiques professionnelles des médecins régulateurs des Samu Centre 15, des urgentistes, et de l'ensemble des professionnels intervenant dans la prise en charge précoce des AVC (y compris les accidents ischémiques transitoires [AIT]).

Une des phrases du rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux (2) résume très bien les objectifs de ce travail : « L'amélioration de la prise en charge précoce des AVC pose un vrai problème de santé publique, mais la réalité des enjeux se situe ailleurs : le véritable défi est organisationnel. Il convient d'ouvrir les voies qui faciliteront une meilleure coopération au niveau régional, institutionnel et interprofessionnel de tous les acteurs

impliqués : grand public, paramédicaux, médecins régulateurs, opérateurs des transports sanitaires, gestionnaires des soins de suite et de réadaptation en structurant l'ensemble de ces relations autour d'unités neurovasculaires à mettre en place. »

1.2 Champ des recommandations

Ces recommandations concernent la prise en charge des patients dans les premières heures qui suivent les premiers symptômes faisant suspecter un AVC. En pratique, cela peut correspondre à :

- un accident ischémique transitoire (AIT) ;
- un infarctus cérébral (IC) ;
- une hémorragie intracérébrale (HC).

Il faut souligner que la prise en charge de l'AIT doit être superposable à celle de l'AVC. Lorsqu'il est question d'AVC en général dans ce travail, cela inclut systématiquement les AIT.

Il convient de rappeler ici la définition de l'AIT proposée en 2004 par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (3) : « un AIT est un épisode bref de dysfonction neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu ». Cette définition sous entend que l'imagerie cérébrale (IRM cérébrale ou à défaut scanner) soit réalisée, et qu'elle ne montre pas de signe récent d'IC.

Les patients atteints d'hémorragies sous arachnoïdiennes sont exclus du champ des recommandations.

Étant donné la quantité de recommandations disponibles concernant les pratiques et l'organisation de la prise en charge des AVC, il a semblé pertinent de retenir pour construire ces recommandations, la description de situations concrètes allant de l'alerte à la mise en route du traitement. L'organisation de la prise en charge des AVC soulève dans chacune de ces situations des questions listées ci-dessous :

- **L'alerte en cas de suspicion d'AVC** (appel de la part du patient ou d'un tiers ou d'un professionnel de santé)
 - Information de la population sur qui appeler et pourquoi ?
 - Quels sont les messages à délivrer à la population et de quelle façon ?
- **La phase préhospitalière**
 - Quels patients doivent avoir un transport médicalisé ? Qui peut assurer le transport ? Quelle est la place du transport hélicoptère ?
 - Y a-t-il un message particulier à adresser aux médecins généralistes ? Doivent-ils se déplacer quand ils sont appelés pour une suspicion d'AVC ? Comment peuvent-ils répondre sans se déplacer ?
 - Quelles sont les échelles pour faire le diagnostic clinique et évaluer la sévérité de l'AVC (Cincinnati, Los Angeles, échelle de ROSIER – *Recognition of Stroke in Emergency Room scale*, NIHSS – *National Institutes of Health Stroke Scale*) ? Quelles sont les échelles utilisables par les non médecins ?
 - Y a-t-il des examens complémentaires à faire (par exemple glycémie au doigt) ?
 - Qu'en est-il des scanners mobiles et que peut-on en attendre ?
- **La phase hospitalière initiale**
 - Dans quel service le patient doit-il être adressé en priorité ? Urgences ou bien service de radiologie ou bien UNV quand elle existe ?
 - Comment organiser la prise en charge initiale si le patient arrive de lui-même aux urgences ?

- Y a-t-il un point de passage obligé pour tous les patients (les urgences ?) ou doit-il seulement être déterminé un point de rencontre où arrivent le patient, le neurologue ou l'urgentiste, l'infirmière ?
- Quelle est en général la place de la télémédecine dans toute cette prise en charge ?
- **La thrombolyse des infarctus cérébraux**
- Faut-il revoir les indications et contre indications de la thrombolyse ? Une étude est en cours pour évaluer jusqu'à quand il est possible d'être thrombolysé : il s'agit de l'essai ECASS III de thrombolyse jusqu'à 4 heures après les premiers symptômes.
- Avec l'avènement de la télémédecine, l'utilisation de l'altéplase peut-elle être envisagée (thrombolytique) dans certains cas par d'autres médecins que des neurologues ou en dehors des UNV, ce qui va contre l'AMM et l'avis de la Commission de la transparence, et l'avis des neurologues eux-mêmes ?

Les recommandations de l'*American Stroke Association* (ASA) publiées en 2007 sur la prise en charge précoce des infarctus cérébraux (4) et de l'hémorragie cérébrale (5) ont constitué le fil conducteur de ce travail. Il a été tenu compte également des recommandations européennes de 2003 (6), italiennes de 2005 (7), canadiennes de 2006 (8), australiennes de 2007 (9), et européennes de 2008 (10), ainsi que des recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 2008 (11) (*Annexe 1, tableau 1*).

1.3 Professionnels concernés

Les recommandations sont destinées à tous les professionnels de santé et acteurs impliqués dans la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral, notamment :

- médecins généralistes ;
- neurologues, urgentistes, réanimateurs, radiologues et neuroradiologues, neurochirurgiens, cardiologues, internistes, gériatres, angiologues, médecins de médecine physique et réadaptation, médecins coordinateurs en EHPAD (Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) ;
- médecins sapeurs-pompiers ;
- professionnels paramédicaux (infirmiers, aides soignants, kinésithérapeutes, orthophonistes ...) des services d'urgence, des UNV et d'autres services recevant des AVC, personnel soignant en EHPAD, permanenciers auxiliaires de régulation médicale des Samu Centre 15 et personnels des centres d'appel médicaux ;
- secouristes, ambulanciers.

1.4 Position du problème

- il est important d'évoquer le diagnostic d'AVC rapidement chez un patient qui présente un déficit neurologique brutal afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic, de préciser le type (ischémie ou hémorragie) et le mécanisme de l'accident ;
- il existe des prises en charge et des traitements urgents des AVC : l'unité neurovasculaire, la thrombolyse de l'IC (*le bénéfice de la prise en charge en UNV des patients ayant un AVC est abordé au paragraphe 4.4 de l'argumentaire ; le bénéfice du traitement des patients ayant un infarctus cérébral par thrombolyse précoce est présenté au paragraphe 5.1.1 de l'argumentaire*) ; or, les délais de prise en charge des patients ayant un AVC sont trop longs en France (2).

Une enquête transversale nationale a été menée en mars 2007 pour le compte de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (2) en association avec la SFNV et la Société française de médecine d'urgence (SFMU), pour préciser les modalités de prise en charge des AVC dans les services d'urgence. Au total, 123 établissements ont été contactés et 67 patients adressés aux urgences pour diagnostic d'AVC ont été inclus dans l'étude.

Le délai médian d'arrivée aux urgences après l'apparition des premiers symptômes (heure précise de survenue des premiers symptômes quand elle est connue ou heure à laquelle le

patient a été vu la dernière fois sans déficit neurologique) a été de 3,5 heures. Dans le groupe des patients dont l'heure est connue avec précision, ce délai a été de 2 heures 15.

Facteurs majorant les délais de prise en charge

Dans cette même étude, le délai d'arrivée aux urgences variait avec l'âge, le sexe et la présence ou non d'un trouble de la vigilance (2). Le délai médian d'arrivée aux urgences des patients ayant un âge supérieur à 77 ans était de 2,7 heures *versus* 3,4 heures pour les moins de 77 ans. Le délai médian des patients était de 3,2 heures *versus* 4,3 heures pour les patientes. Le délai médian des patients ayant des troubles de la vigilance était de 3 heures *versus* 4,1 heures en l'absence de troubles de la vigilance.

Le délai de prise en charge a été plus long quand le médecin traitant a été appelé en premier et qu'une interconnexion avec le Samu centre 15 n'a pas alors été réalisée d'emblée.

La répartition des vecteurs est analysée dans le *tableau 4* suivant :

Tableau 4. Types de transports utilisés par les patients pour venir aux urgences d'après l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), 2007 (2)

Année	SMUR	Pompiers	Ambulance privée	Autre
1999	14 %	13 %	58 %	15 %
2007	12 %	22 %	45 %	22 %

Les délais médians d'arrivée pour le SMUR, les pompiers et les ambulances privées étaient respectivement de 3,1 heures, 1,3 heures et 4,3 heures.

Il est cependant difficile d'extrapoler de tels résultats à l'ensemble des spécificités de prise en charge. Quelle va être l'heure colligée d'arrivée à l'hôpital ? (arrivée aux urgences ? à l'imagerie ? en unité neuro-vasculaire ?). L'influence de la régulation médicale n'est pas précisée et les patients qui appellent le Samu Centre 15 ne sont probablement pas les mêmes que les autres.

Une multitude de variables rend très complexe la juste appréciation à ce jour des durées de la prise en charge préhospitalière. L'identification des facteurs retardant la prise en charge est donc un préalable pour cibler l'orientation des recommandations professionnelles.

Les sociétés savantes internationales ont publié des référentiels de prise en charge de l'AVC à la phase aiguë. L'organisation du modèle français offre une réponse médicalisée de la gestion des appels pour motif médical urgent et éventuellement du transport. Cela explique les difficultés à transposer *stricto sensu* les recommandations internationales.

L'analyse plus spécifique des facteurs expliquant les retards de prise en charge permet cependant de dégager l'intérêt d'une information ciblée. La littérature internationale identifiant les facteurs responsables de l'allongement des délais d'admission est importante. Les points essentiels sont présentés dans le *tableau 5*. De plus, une revue systématique a eu pour objectif de décrire les barrières du parcours de soins pouvant empêcher l'administration précoce de la thrombolyse chez les patients admis à l'hôpital pour AVC aigu (12). Cette revue fait partie d'un rapport d'évaluation technologique du *National Health Service* (NHS) concernant la prise en charge des AVC. Elle a inclus au total 54 études observationnelles prospectives ou rétrospectives publiées entre 1990 et 2001. Les barrières identifiées jusqu'à l'admission ont été : la non reconnaissance des signes d'AVC par le patient ou la famille et de leur caractère urgent (retrouvée dans 21 études) ; l'appel du médecin traitant initialement (plutôt qu'une ambulance) (retrouvé dans 23 études) ; la régulation par le « 911 » non prioritaire (retrouvée dans 7 études).

Cette première analyse souligne les principaux axes d'amélioration sur lesquels il faut centrer le travail en tenant compte des recommandations internationales (4,6-9,13,14) et développées dans le rapport de l'OPEPS (2) :

- rappeler les signes cliniques d'alerte caractéristiques de l'AVC au grand public ;
- développer la formation continue des personnels de santé confrontés à l'AVC à sa phase aiguë ;
- analyser les filières d'acheminement et en définir le fonctionnement optimal ;
- informer la population sur l'existence de thérapeutiques, des spécificités de prise en charge et du pronostic des patients.

Le rapport de l'OPEPS souligne également la nécessité de développer les capacités des structures de prise en charge spécialisées et de favoriser la création des unités de soins neuro-vasculaires (UNV) et la mise à niveau des unités existantes (2).

L'identification des symptômes évocateurs d'AVC pour donner l'alerte, et la mise en place d'une filière sont le gage d'un accès rapide à l'expertise neurologique, à l'imagerie diagnostique, à une éventuelle thrombolyse et surtout à une hospitalisation en urgence en unité neuro-vasculaire.

Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière,
phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse)

* : système des ambulances et paramédicaux anglosaxons ; IC : infarctus cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; HC :

Tableau 5. Facteurs d'influence sur les délais de prise en charge (analyse multivariée)

Etude	Type d'étude n Diagnostic	Facteurs accélérant l'admission	Facteurs retardant l'admission
Fogelholm <i>et al.</i>, 1996 (15) Finlande	Prospective n = 363 IC, AIT		Appel au médecin du centre de santé local Nuit Weekend
Wester <i>et al.</i>, 1999 (16) Suède	Prospective multicentrique n = 329 IC, AIT, HC		Infarctus cérébral Installation progressive des troubles Tableaux cliniques frustes Vivre seul Pas d'appel au début des troubles Pas de transport par un service d'urgence* Appel ou visite du centre médical de proximité
Morris <i>et al.</i>, 2000 (17) États Unis	Prospective, multi- centrique, registre n = 721 IC, AIT, HC	Délai début troubles-arrivée hôpital < 2 heures : Transport par service d'urgence*	Délai début troubles-arrivée hôpital < 2 heures : Présence des troubles au réveil
Lacy <i>et al.</i>, 2001 (18)	Prospective, multi- centrique, n = 553 IC, AIT, HC	Transport par service d'urgence* Âge compris entre 65 et 74 ans ≥ 2 antécédents cardio-vasculaires	
Derex <i>et al.</i>, 2002 (19) France	Prospective n = 166 IC	Délai début des troubles - admission en UNV Transport par service d'urgence* (Samu centre 15 ou pompiers) Début brutal des troubles Ne pas vivre seul Sexe féminin	
Harraf <i>et al.</i>, 2002 (20) Royaume Uni	Prospective multicentrique n = 739 IC, AIT, HC	Transport par service d'urgence*	
Chang <i>et al.</i>, 2004 (21) Taiwan	Prospective n = 196 IC, AIT	Sévérité du trouble (NIHSS)	Âge élevé
Rossnagel <i>et al.</i>, 2004 (22)	Prospective n = 558 IC, AIT, HC	Transport par service d'urgence* Âge élevé Sévérité (NIHSS) Événement transitoire Reconnaissance de l'urgence	
Agyeman <i>et al.</i>, 2006 (23) Suisse	Prospective n = 615 IC, AIT	Transport par service d'urgence* AVC de la circulation antérieure Sévérité du trouble (NIHSS) Premier AVC	
Iguchi <i>et al.</i>, 2006 (24) Japon	Prospective n = 130 IC, AIT, HC	Suspicion d'AVC par les témoins Troubles de la conscience	Diabète AVC nocturne Pas de transport par un service d'urgence*
Debiais <i>et al.</i>, 2007 (25) France	Prospective n = 364 IC, AIT, HC	Régulation par le Samu centre 15 AVC hémorragique	
Palomeras <i>et al.</i>, 2008 (26) Espagne	Prospective n = 292 IC, AIT, HC	Arrivée aux urgences < 1 heure après le début des troubles : appel immédiat des services d'urgence, être un dimanche, aphasie, logement de plain pied, pas de diabète Arrivée aux urgences < 3 heures après le début des troubles : appel immédiat des services d'urgence, AVC de la circulation antérieure	Facteurs de risque vasculaire

hémorragie cérébrale ; n : nombre ; UNV : unité neuro-vasculaire ; NIHSS : *National Institutes of Health Stroke Scale* ; AVC : accident vasculaire cérébral

2 L'alerte

La prise en charge rapide des patients présentant un AVC nécessite que les symptômes de l'AVC soient connus par la population générale et plus particulièrement par les patients ayant des facteurs de risque ou des antécédents vasculaires, ainsi que par leur entourage. Elle nécessite aussi que les filières de prise en charge préhospitalière et hospitalière initiale soient efficaces et pour cela il convient de sensibiliser les professionnels.

2.1 La sensibilisation et l'information de la population générale à la pathologie neuro-vasculaire

2.1.1 Les campagnes d'information au grand public sur les AVC ont-elles un intérêt ?

Une étude a évalué l'influence des campagnes d'information grand public sur les AVC sur le recours aux soins en cas de survenue des symptômes.

Cette étude en Ontario, exploitant les données du registre canadien des AVC a évalué pendant 31 mois l'influence d'une campagne d'information télévisée spécifique de l'AVC chez les patients de plus de 45 ans (27). L'objectif a été de déterminer si une meilleure connaissance des signes d'AVC se traduisait par une augmentation du recours aux soins adaptés et dans les temps. La campagne a été divisée en 2 périodes : l'une durant 9 mois (1 990 spots télévisés), l'autre durant 8 mois (2 515 spots). Elle a porté sur les 5 signes d'alerte de l'AVC (faiblesse, trouble de la parole, de la vision, céphalées et vertige), la soudaineté de ces signes, et demandait d'appeler le 911 ou le numéro d'urgence local en cas de survenue d'un de ces signes. Chaque période a été suivie d'une période de *black-out* de 6 mois. L'influence de la campagne a été évaluée d'une part sur les admissions dans les services d'urgence à partir des données du registre, et d'autre part sur la connaissance des signes d'alerte de l'AVC au moyen d'une enquête d'opinion par téléphone sur un échantillon stratifié de 1 000 habitants de l'Ontario, représentatif de la population des plus de 45 ans. Il y a eu 6 enquêtes : avant, pendant et à la fin de chaque période de campagne et 6 mois après le dernier *black-out*. Les critères de jugement ont porté d'une part sur le nombre d'admissions dans les services d'urgences (par an, en période de campagne ou non) : 1) pour AVC ; 2) dans les 5 heures suivant l'apparition des symptômes ; 3) idem dans les 2,5 heures ; 4) pour AIT ; d'autre part sur la connaissance des signes d'alerte de l'AVC : 1) nombre moyen de signes d'alerte cités par les répondants ; 2) proportion de répondants pouvant citer au moins 2 signes d'alerte corrects. Les résultats de l'enquête ont montré :

- une amélioration des connaissances durant la période d'information (d'après les enquêtes réalisées avant le début et à la fin de la campagne d'information, le nombre moyen de signes d'alerte cités est passé de 1,7 à 2,3 [$p < 0,001$], et la proportion de répondants pouvant citer au moins 2 signes est passée de 52 % à 72 % [$p < 0,001$] ;
- la disparition partielle du bénéfice de la campagne d'information cinq mois après sa fin (d'après les enquêtes réalisées à la fin de la campagne d'information et 6 mois après, le nombre moyen de signes d'alerte cités est passé de 2,3 à 2,0 [$p < 0,001$], et la proportion de répondants pouvant citer au moins 2 signes est passée de 72 % à 64 % [$p < 0,001$] ;
- il y a eu une augmentation significative du nombre moyen annuel d'admission aux urgences pour AVC durant la période d'étude (le nombre moyen d'admission est passé de 367 en 2003 à 432 en 2005) ;
- un faible effet de la campagne d'information, indépendant de l'année, a été observé pour le nombre d'admission pour AVC et le nombre de patients se présentant dans les 5 heures ou dans les 2,5 heures après les premiers signes d'AVC ;
- un effet fort de la campagne a été observé pour le nombre d'admissions pour AIT (sans augmentation du nombre annuel d'admissions pour AIT).

Cette étude suggère une corrélation entre la campagne d'information et l'admission aux urgences pour AVC. La campagne semble surtout bénéfique pour les AIT.

2.1.2 Quels doivent être les éléments d'information des campagnes grand public ?

L'information du grand public doit porter sur 3 grands axes :

- l'identification des symptômes devant faire évoquer un AVC ;
- l'existence de prises en charge et de traitements urgents (admission en UNV et thrombolyse) ;
- la nécessité d'un recours prioritaire, et en urgence au centre 15.

► Reconnaître l'AVC et l'AIT

Le diagnostic d'AIT ou d'AVC est évoqué devant des troubles neurologiques focaux d'installation brutale, éventuellement associés à des troubles de la vigilance. La durée du déficit peut être transitoire (le plus souvent moins d'une heure en cas d'AIT), ou prolongée en cas d'AVC.

Des difficultés diagnostiques peuvent exister quand il manque des données de l'anamnèse, lorsque le patient est aphasique ou anosognosique et lorsqu'il n'y a pas de témoin de l'accident.

Mais un autre problème fréquemment rencontré est un manque de reconnaissance dans la population générale, des signes et symptômes de l'AVC, et la méconnaissance du caractère urgent du traitement. Ceci a aussi été paradoxalement objectivé chez les patients ayant un antécédent d'AIT ou d'AVC (8,19). Cette non reconnaissance rapide des symptômes a une influence importante sur le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la prise de décision de l'administration du traitement.

Dans une étude lyonnaise portant sur 166 patients ayant fait un AVC, il apparaît que 93 % des patients considéraient l'AVC comme une urgence, mais que 42 % d'entre eux ne pouvaient citer un signe ou symptôme d'AVC, et 36 % ne connaissaient même pas un facteur de risque d'AVC (19). Ce travail, comme d'autres (28-30), montre également que le fait de connaître les signes et symptômes d'AVC n'entraîne pas forcément une arrivée hospitalière plus rapide, ce qui implique qu'il faut non seulement éduquer la population sur les signes d'AVC et d'AIT, mais aussi sur la conduite à tenir une fois le diagnostic suspecté. Cette remarque sous entend que l'on doit inciter la population à changer son comportement, en expliquant quels sont les risques et les conséquences à ne pas réagir rapidement.

Il existe des campagnes d'information utilisant des échelles ou des tableaux simples et accessibles pour le grand public, permettant de porter le diagnostic d'AVC (8).

La Société française neuro-vasculaire (SFNV) a organisé en 2005 une grande campagne d'information sur les AIT. Cette campagne d'information réalisée avec le soutien du Ministère de la Santé, auprès des médecins généralistes et du grand public, avait pour objectif de rappeler et/ou d'apprendre les symptômes de l'AIT et la conduite urgente à tenir. Les documents d'information ont été adressés à 70 000 médecins généralistes : affiches, documents d'information pour les salles d'attente. Les patients pouvaient ainsi s'informer sur l'AIT et, lors de la consultation, les médecins généralistes expliquaient les symptômes aux patients.

Deux nouvelles campagnes grand public ont été réalisées en 2007 et 2008 par la SFNV avec la SFMU et les Samu de France, avec le soutien du Ministère de la Santé. Il a été décidé pour ces deux dernières campagnes de communiquer sur un seul signe clinique qui est la faiblesse brutale d'un côté du corps, et sur la conduite à tenir : appeler le Samu Centre 15.

L'*American Stroke Association* propose d'informer le grand public, sur les **5 signes d'alerte de l'AVC** et sur la conduite à tenir (appeler le 15) (*Annexe 2*) (31,32). Ces signes sont la survenue brutale :

- d'une faiblesse ou engourdissement soudain uni- ou bilatéral de la face, du bras ou de la jambe ;

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

Il convient aussi de rappeler au grand public que contrairement aux idées reçues, la survenue d'un AVC n'est pas forcément accompagnée de céphalées et qu'un déficit brutal même régressif (AIT ou infarctus mineur) reste une urgence du fait de son risque de récurrence avec des séquelles.

Le rapport de mars 2007 publié par le réseau canadien contre les AVC précise dans ses recommandations (8), la nécessité d'informer tous les patients, leur famille, leur soignant. Cette information doit être interactive sous diverses formes (écrits, relations thérapeutiques), et permettre aux populations d'être à même de reconnaître au moins deux signes avant-coureurs et symptômes de l'AVC (faiblesse, trouble de la parole, trouble de la vision, mal de tête et étourdissements soudains) et savoir prendre les mesures appropriées.

Actuellement il n'y a aucun message validé pour le grand public. Faut-il utiliser le message FAST (Face, Arm, Speech, Time) dont se servent les professionnels de santé pour informer le grand public ? Le message mnémotechnique FAST est basé sur l'échelle préhospitalière de Cincinnati (28) (Annexe 3), (F) pour « facial droop », (A) pour « arm drift », (S) pour « speech problems » avec « T » pour « time » complétant l'acronyme (33). Il est focalisé :

- sur 3 symptômes : les mouvements et l'engourdissement de la face, les mouvements et l'engourdissement du membre supérieur, la parole ;
- et sur un plan d'action en fonction de la présence ou non des symptômes. L'objectif du message FAST est d'activer le service de prise en charge en urgence (le 911) si un des 3 symptômes est survenu de façon brutale ou est associé à l'apparition brutale de troubles de l'équilibre, ou de céphalée intense, ou d'une baisse de la vision (32) (Annexe 4).

Une étude rétrospective comparative a eu pour objectif d'estimer le pourcentage de patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) identifiés par les 3 symptômes du message FAST ou par les 5 signes d'alerte de l'AVC. Elle a été réalisée à partir de la population de l'étude *Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*. Les dossiers médicaux de tous les patients hospitalisés (n = 3 498) ayant eu un diagnostic d'AVC confirmé, ont été revus par des infirmières d'études pour rechercher les symptômes et signes cliniques qui avaient été notés à l'admission par les infirmières ou les médecins. Il apparaît que 11,1 % des patients ont présenté des symptômes non inclus dans FAST tandis que 0,1 % des patients ont présenté des symptômes non inclus dans la liste des 5 signes d'alerte de l'ASA ($p < 0,0001$). Au total, 8,9 % des infarctus n'ont pas été identifiés par FAST, de même que 8,2 % des AIT et 30,6 % des accidents vasculaires hémorragiques (32).

Il est fait l'hypothèse que les 5 signes d'alerte sont plus difficiles à retenir que les 3 symptômes de FAST, ce qui mérite d'être confirmé dans la population générale (32,33).

La non reconnaissance des symptômes de l'AVC n'est pas le seul obstacle à une hospitalisation rapide. L'isolement, les troubles cognitifs du patient préexistants ou secondaires à l'AVC (aphasie, anosognosie, héminégligence) et la survenue pendant le sommeil des signes participent à ce retard.

L'étude lyonnaise a montré que chez un même patient, l'identification des symptômes par son entourage engendre un transport 2 fois plus rapide, que s'il reconnaît lui-même ses symptômes (19). Il est donc important de former toute la population.

Même s'il apparaît que l'information et l'éducation de la communauté apparaissent comme étant logiques, l'efficacité sur le pronostic des patients n'a pas encore été clairement objectivée (8).

► **Existence et efficacité de prises en charge et de traitements urgents (l'admission en UNV et la thrombolyse)**

Pour que la population comprenne la nécessité d'appeler en urgence le centre 15, il faut communiquer sur les traitements qui sont d'autant plus efficaces qu'institués précocement (cf paragraphe 4.4 et paragraphe 5).

► **Qui appeler ?**

Le centre 15

Le déclenchement de l'alerte par l'appel d'un numéro d'urgence, d'une régulation médicale et d'un transport urgent vers un hôpital identifié sont des facteurs essentiels de prise en charge rapide du patient.

Aux Etats Unis, plusieurs systèmes s'offrent au patient pour un recours médical urgent :

- l'accès direct à son praticien de référence ;
- l'accès à des sociétés d'ambulance en direct ;
- l'accès à un appel de secours (911 paramédicalisé sans conseil médical associé) ;
- et l'accès à des systèmes d'information téléphoniques (*Health Lines*).

L'utilisation d'une filière de prise en charge urgente avec appel du 911 des patients suspects d'AVC a été décrite dans la littérature (*tableau 5*). L'étude prospective de prise en charge de 553 patients dans le cadre du projet S.T.R.O.K.E (*Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge*) montre qu'une proportion de patients plus importante est prise en charge dans les 3 heures quand le 911 est sollicité [OR : 3,7] (18).

En France, le concept de médicalisation préhospitalière du Samu Centre 15 s'articule en deux points. En premier lieu, la régulation médicalisée¹ de l'appel permet au médecin régulateur d'apprécier le contexte clinique et d'adapter l'envoi de moyens (médicalisés, premiers secours, ambulances) auprès du patient. Au terme du bilan réalisé et transmis par les équipes sur place, il optimise l'orientation du patient vers les structures adaptées et définit le vecteur du transport qui peut être médicalisé ou non. Il prend contact avec les équipes hospitalières pour présenter le patient, connaître les disponibilités d'accueil et préparer ainsi au mieux son arrivée. La médicalisation du transport constitue l'autre aspect de la prise en charge chez les patients qui le nécessitent.

La phase de régulation doit s'appuyer sur un répertoire de ressources pour l'AVC. En listant de façon très précise l'ensemble des offres de soins en termes de plateaux techniques, compétences et organisations locales, il constitue un outil indispensable aux médecins régulateurs des Samu Centres 15 pour orienter au mieux les patients en coordination avec les équipes spécialisées.

Ces aspects seront détaillés dans le chapitre 4 consacré à la prise en charge initiale des patients.

Certaines organisations locales de prise en charge de ces patients permettent de s'appuyer sur des acteurs de médecine de ville coordonnés par le Samu Centre 15.

Rôle du médecin traitant

En France, depuis 2005, tous les patients doivent désigner un médecin traitant. Quatre vingt quinze pour cent d'entre eux sont des médecins généralistes. Le médecin traitant a notamment pour fonction d'assurer le premier niveau de recours aux soins, d'orienter le patient dans le parcours de soins, de contribuer à la promotion de la santé, d'assurer la synthèse des informations transmises par les différents intervenants. Un médecin généraliste a ainsi en charge 2 000 patients en moyenne par an. Il soigne en moyenne 18 survivants d'AVC et verra au moins un nouvel AVC tous les trois mois (34). Le médecin traitant constitue donc une des pierres angulaires de l'information du patient sur la prise en charge optimale de l'AVC à la phase aiguë. Il doit informer les patients à risque (antécédents

¹ CRRA : centre de réception et de régulation des appels - ou Centre 15 du SAMU

vasculaire, hypertension artérielle (HTA), diabète, artériopathie des membres inférieurs, etc.) ainsi que leur entourage des principaux signes de l'AVC. Il doit expliquer l'importance de relever l'heure des premiers symptômes de l'AVC.

Une étude incluant 395 praticiens (internistes, neurologues et médecins généralistes) a été réalisée en Allemagne en 2006, et conduite dans 4 régions différentes de l'Allemagne (35). L'analyse multivariée des facteurs influençant les délais d'admission montre que le caractère franc du symptôme est un facteur d'admission précoce. *A contrario*, si le tableau clinique est plus frustré ou la symptomatologie transitoire, le praticien se rend au chevet du patient. La pratique de la médecine générale en milieu rural est un facteur indépendant supplémentaire de prise en urgence retardée de ces patients, notamment quand ils sont gérés par téléphone. Une grande majorité des praticiens reconnaît le tableau clinique d'AVC ou d'AIT. Cependant, 2/3 d'entre eux seulement orientent leurs patients vers une filière de prise en charge urgente. De nombreuses études internationales ont ainsi montré que le recours initial au praticien traitant entraîne, au même titre que toute autre intervention préalable, un retard à la prise en charge des AVC (tableau 5). Le médecin traitant doit préconiser devant la survenue de symptômes d'AVC l'appel immédiat au Samu centre 15 avant tout appel à son cabinet.

Le médecin traitant appelé pour un AVC doit transférer l'appel sur le Samu Centre 15. Une conférence téléphonique à 3 si possible sera réalisée permettant au médecin régulateur du Samu Centre 15 de colliger les informations importantes sur les antécédents du patient et les traitements en cours.

Il paraît souhaitable de promouvoir la rédaction préalable de protocoles par le médecin libéral pour son secrétariat. Par analogie avec la prise en charge des douleurs thoraciques et tel qu'il est décrit dans les recommandations de la conférence de consensus de 2007 sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë « les standards téléphoniques des associations d'urgentistes libéraux et les centres de régulation libéraux de permanence des soins doivent avoir passé convention avec les hôpitaux où siège le centre de réception et de régulation des appels (CRRA) : après s'être assuré des coordonnées de l'appelant et du patient (tous les numéros de téléphone possibles, adresses respectives, identités), une conférence à 3 est instaurée sans délai » (36).

2.1.3 Existe-t-il des populations cibles grand public à informer plus largement ?

L'information auprès de la population doit s'adresser à tous et plus particulièrement aux patients ayant un antécédent d'AVC mais aussi à ceux qui ont des facteurs de risque et des antécédents vasculaires. L'appel au 911 aux Etats Unis se fait dans 62 % à 95 % par un membre de la famille, un collègue de travail, un témoin, une aide à domicile (4).

Les recommandations australiennes publiées en novembre 2007, précisent l'importance de former les proches des patients victimes d'un AVC (9) et particulièrement de les intégrer dans un programme d'information multi support qui est beaucoup plus efficace qu'une simple plaquette d'information. Une étude française a montré que chez un même patient, l'identification des symptômes par son entourage engendre un transport 2 fois plus rapide, que s'il reconnaît lui-même ses symptômes (19). Il est donc important de former toute la population.

Les recommandations italiennes (7) proposent d'adresser les campagnes vers les patients les plus âgés, vers ceux présentant des facteurs de risque vasculaire et de développer un programme d'information scolaire pour les plus jeunes.

Trois études ont évalué des programmes d'éducation destinés aux enfants scolarisés aux Etats Unis. Il s'agissait de deux études avant après et d'un essai randomisé.

Une étude a utilisé le programme « *Hip-Hop* » *stroke* associant la musique et la danse pour renforcer un programme didactique incluant le message *FAST* (en session d'une heure 3 jours consécutifs) auprès de 582 enfants de 9 à 11 ans de la population d'Harlem. Le critère

de jugement a été la connaissance de l'AVC mesurée avant, immédiatement après et 3 mois après le programme. La participation à l'étude à 3 mois a été de 94 %. Les enfants ont appris et ont bien retenu : les informations sur la localisation de l'AVC (20 % pré test *versus* 86 % à 3 mois, $p < 0,001$), l'appel du 911 (78 % pré test *versus* 98 % à 3 mois, $p < 0,001$) et les symptômes d'AVC du message FAST (par rapport aux symptômes non FAST – céphalées et vue trouble, $p < 0,001$) (37).

Une autre étude a évalué la faisabilité d'un programme multimédia, le « *Brain Child project* » avec des acteurs jouant les signes d'alerte de l'AVC, la conduite à tenir après la survenue d'un AVC et la prévention de l'AVC, auprès de 561 élèves de 5 à 13 ans. L'évaluation de leur connaissance de l'AVC a été réalisée de façon anonyme par questionnaire à choix multiple une semaine avant le programme. Le même questionnaire a été administré immédiatement après et 10 jours après. Au total, 491 enfants ont participé aux 4 phases. La connaissance globale de l'AVC est passée de 64 % au pré test à 82 % au test immédiatement après et à 81,8 % au contrôle à 10 jours ($p < 0,001$) (38).

La troisième étude a été un essai contrôlé randomisé pilote dans une population d'enfants américains mexicains d'un comté du Texas, âgés de 11 ans et suivis pendant 3 ans (39). Trois écoles d'intervention et 3 écoles contrôles ont été tirées au sort parmi les 12 écoles du comté accueillant les enfants de cet âge. Le programme d'éducation (*Kids Identifying and Defeating Stroke*) a comporté pendant trois années consécutives, 4 leçons de 50 minutes, adaptées à l'âge des enfants, contenant des informations sur la physiopathologie de l'AVC, la disponibilité du rt-PA et ses restrictions temporelles d'utilisation, les symptômes et signes d'AVC, l'appel du 911 et les facteurs influençant cet appel. Il a été prévu que ces informations soient partagées avec les parents par la réalisation de devoirs à la maison impliquant les parents. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur le nombre de réponses des parents ($n = 108$ par groupe). Au début de la classe de 6^{ème} (Etats Unis) 294 élèves et 256 parents du groupe intervention ainsi que 279 élèves et 206 parents du groupe contrôle ont rempli un questionnaire à choix multiple explorant la physiopathologie de l'AVC, les symptômes d'AVC et la conduite à tenir d'un témoin d'un AVC. À la fin de la classe de 8^{ème} (Etats Unis) seulement 128 élèves (47 %) et 45 parents (18 %) du groupe intervention ainsi que 121 élèves (46 %) et 32 parents (16 %) du groupe contrôle ont rempli le questionnaire à choix multiple identique au questionnaire initial. Lors de l'analyse réalisée en faisant l'hypothèse d'un score identique au pré test et au post test pour tous les élèves perdus de vue, il a été trouvé une augmentation significative de la proportion moyenne de réponses correctes des élèves avant et après le programme éducatif entre le groupe intervention et le groupe contrôle dans les trois domaines ($p = 0,0013$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). L'analyse réalisée uniquement chez les élèves ayant passé le pré test et le post test a retrouvé des résultats similaires. Il n'y a pas eu d'analyse des réponses des parents en raison de la perte d'effectif parental. Les limites de cette étude sont le grand nombre de perdus de vue dans le temps, l'utilisation d'un test non validé, les résultats issus d'une population à majorité américano mexicaine et non généralisables d'emblée (39).

2.1.4 Ces campagnes doivent-elles être couplées à une campagne de formation des professionnels ?

Une étude a évalué l'intérêt d'une information de la population générale ciblée sur l'AVC associée à une formation des professionnels prenant en charge les patients ayant un AVC.

Le « *TLL Temple Foundation Stroke Project* » a eu pour objectif de déterminer si une intervention énergique en population et auprès des soignants pouvait augmenter le recours à la thrombolyse chez les patients ayant un AVC dans une population représentative (30,40). Il s'agit d'un essai contrôlé multicentrique comparant deux populations rurales de l'est du Texas. L'intervention a été réalisée dans la communauté de l'agence qui a financé l'essai (3 comtés totalisant 160 833 habitants). La communauté comparative a été choisie pour avoir des caractéristiques démographiques similaires (2 comtés totalisant 332 676 habitants). Cinq hôpitaux parmi ceux de la communauté contrôle ont été couplés aux cinq hôpitaux de la communauté d'intervention. Les cas d'AVC ont été validés par des neurologues sur des critères précisés. Les patients étaient éligibles pour la thrombolyse s'ils remplissaient les

critères utilisés dans l'essai *NINDS*. L'essai a comporté 3 phases : une première phase observationnelle pour le recueil des données de base (durant 9 mois), une deuxième phase d'information et de formation dans la population d'intervention (durant 15 mois), une troisième phase observationnelle postinterventionnelle (durant 6 mois).

L'intervention a comporté d'une part une campagne d'information de la population portant sur l'identification des signes d'AVC, l'appel en urgence du 911, et le fait qu'une réaction immédiate peut aboutir à un meilleur résultat ; d'autre part une formation des professionnels (premiers secours, médecins des services d'urgence et neurologues) et des changements dans l'organisation des soins pour augmenter l'accès à la thrombolyse.

La campagne d'information a reposé sur des annonces radio ($n = 3\,376$) et des spots télévisés ($n = 675$), des réunions en face à face avec des individus spécialement entraînés à délivrer le message (49 527 personnes ont reçu le message), des affiches ($n = 5\,000$) et des brochures ($n = 60\,000$). Les deux communautés n'avaient pas de recouvrement de la zone de diffusion des médias.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients traités par thrombolyse intraveineuse (IV) 1) parmi les patients ayant un AVC (IC, HIC, AIT), 2) parmi les patients ayant un infarctus cérébral, 3) parmi les patients éligibles pour une thrombolyse.

Un des critères de jugement secondaires a été le délai entre l'apparition des signes d'AVC et l'admission à l'hôpital.

Les auteurs ont montré :

- en comparant les données avant et pendant l'intervention, que dans la population d'intervention, le taux de patients thrombolysés 1) parmi les patients ayant eu un AVC est passé de 1,4 % avant à 5,7 % pendant l'intervention ($p = 0,01$) ; 2) parmi les patients ayant eu un infarctus cérébral est passé de 2,2 % avant à 8,6 % pendant l'intervention ($p = 0,02$) ; 3) parmi les patients éligibles est passé de 14 % avant à 52 % pendant l'intervention ($p = 0,003$). Ces taux n'ont pas été modifiés dans la population contrôle (40) ;
- en comparant les données avant et dans les 6 mois suivant la fin de l'intervention, que dans la population d'intervention, le taux de patients thrombolysés parmi les patients ayant eu un infarctus cérébral est passé de 2,2 % avant à 11,2 % après l'intervention ($p = 0,007$) ; le taux de patients thrombolysés parmi les patients éligibles est passé de 14 % avant à 69 % après l'intervention ($p = 0,002$) ; montrant un effet prolongé de l'intervention dans les mois suivants la fin de la période de sensibilisation (30).

Il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'intervention et le délai d'admission à l'hôpital.

Cette essai non randomisé suggère qu'une intervention dynamique associant une campagne d'information en population à une formation des soignants peut augmenter le recours à la thrombolyse chez les patients ayant un AVC.

2.1.5 Recommandations

► Éléments d'information destinés au grand public

Les campagnes d'information vis à vis du grand public doivent être encouragées et répétées car leur effet est temporaire. L'information ne doit pas se limiter aux patients ayant des facteurs de risque vasculaire, mais doit concerner l'ensemble de la population y compris les jeunes (grade C).

L'information du grand public doit porter sur les axes suivants :

- la reconnaissance des symptômes devant faire évoquer un AVC ou un AIT. L'utilisation du message *FAST*² (*Face, Arm, Speech, Time*) est un vecteur efficace de l'information (accord professionnel) ;
- l'urgence :

² Message dérivé de l'échelle préhospitalière de Cincinnati

- la prise en charge et les traitements sont urgents (admission en UNV et thrombolyse éventuelle) et d'autant plus efficaces que précoces ;
- même régressifs les symptômes imposent la nécessité d'appeler le Samu Centre 15 pour déclencher l'alerte (accord professionnel) ;
- la nécessité de laisser le patient allongé (accord professionnel).

► **Messages transmis par le médecin traitant**

Il est recommandé que le médecin traitant informe les patients à risque (antécédents vasculaires, HTA, diabète, artériopathie des membres inférieurs, etc.) ainsi que leur entourage des principaux signes de l'AVC. Il doit préconiser devant les symptômes l'appel immédiat au Samu Centre 15 avant même tout appel à son cabinet. Il doit expliquer l'importance de relever l'heure des premiers symptômes. (accord professionnel).

En cas d'appel direct à son cabinet ou à son centre d'appel d'un patient présentant des signes évoquant un AVC, le médecin traitant doit transférer l'appel au Samu Centre 15 et au mieux rester en ligne pour permettre l'établissement d'une conférence à trois (appelant, médecin traitant, médecin régulateur du Samu Centre 15) (accord professionnel).

2.2 La sensibilisation et la formation de la population médicale et des professionnels impliqués dans la prise en charge des AVC

2.2.1 Qui former ?

► **Les permanenciers d'aide à la régulation médicale (PARM) des Samu Centres 15 et les standardistes des centres de réception d'appels médicaux**

L'identification des symptômes par téléphone est difficile. Dans une étude évaluant les 141 appels initiaux aux services d'urgence dans un groupe de 482 patients hospitalisés pour AVC, les opérateurs du centre 911 n'ont identifié les symptômes comme étant ceux d'un AVC que dans 51,7 % des cas (41). Une certification particulière dans le domaine de l'AVC et de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë aux opérateurs téléphoniques est proposée par certains et nécessite une évaluation des modifications des pratiques (42).

Une étude a évalué la qualité de réponse par téléphone d'opérateurs de service de conseils médicaux qui sont rattachés à des hôpitaux disposant d'un centre de neurologie tels qu'il en existe dans les pays Anglo Saxons (43). Seuls 24 % de ceux-ci étaient capables de citer un signe d'AVC, et dans 22 % des cas ils orientaient le patient vers leur praticien habituel, ce qui est en contradiction avec les recommandations.

Même si ce système n'existe pas en France, il est possible cependant de suggérer que la diffusion de formations sur les stratégies à toutes les catégories de personnels directement en rapport avec la filière de prise en charge serait utile.

La connaissance des ressources structurelles disponibles et à même de prendre en charge les patients à la phase aiguë doit être largement diffusée à tous les intervenants de la chaîne de secours. Dans ses recommandations de 2007, la *National Association of EMS Physicians* (NAEMSP) développe des actions en ce sens (44).

Le groupe de travail recommande de promouvoir l'utilisation des 5 signes de l'ASA et de colliger l'heure de début de survenue des symptômes.

► **Former les premiers secours**

Des travaux ont tenté d'apprécier l'impact de campagnes de formation auprès des "paramedics" (ambulanciers américains disposant de compétences avancées en secourisme) et ambulanciers non spécialisés qui constituent souvent le premier contact direct avec le patient après un appel d'urgence au centre de secours dans le modèle d'organisation anglo saxon. Durant une période de 6 mois, 198 patients pris en charge

pour AVC ou AIT ont été inclus dans une étude prospective australienne (45) pour apprécier l'impact de leur pratique. La reconnaissance du symptôme neurologique par ce premier effecteur est un facteur d'arrivée précoce à l'hôpital, comme la notion d'un score de Glasgow < 13, et le fait de prévenir l'accueil des urgences de l'arrivée aux urgences avant transport. Les auteurs de l'étude recommandent à ce titre d'intégrer largement les "paramedics" et les ambulanciers dans les programmes de formation.

Une étude auprès des équipes de Houston a eu pour objectif d'évaluer l'impact des recommandations sur la pratique des « paramedics » et des personnels du service d'urgence (46). La prise en charge de 446 patients transportés avant la campagne a été comparée à celle de 1 072 patients durant la campagne de formation. La performance de détection est passée de 61 % à 79 % et le taux de patients admis dans les 2 heures de 58 % à 62 %. Le taux de patients thrombolysés a augmenté (suivant les centres testés de 4,7 %-19,4 % avant *versus* 6,8 %-17,2 % pendant).

► Formation des médecins

Les médecins de la filière de prise en charge des urgences doivent bénéficier d'une formation ciblée sur l'AVC. Ils peuvent être le premier recours médical du patient qui se rend directement aux urgences. Dans la synthèse de 3 enquêtes nationales réalisée par Woimant *et al.* en 2003 (47) les données montraient qu'il existait un pic de fréquentation en début de soirée aux urgences pour motif d'AVC à une heure où l'expertise neuro-vasculaire ne sera peut-être pas disponible immédiatement. Dans l'organisation de la filière de Dijon, près de 92 % des patients étaient passés par les urgences (48).

Il paraît aussi utile de sensibiliser les médecins qui prennent en charge des patients vasculaires (généralistes, cardiologues, angiologues, gériatres, médecins de médecine physique et réadaptation...). Une formation ciblée sur les AVC est accessible à tous les médecins par le DIU de pathologie neuro-vasculaire.

► Formation des personnels paramédicaux et des professionnels de santé non médecins

La formation s'adresse à l'ensemble des professionnels des établissements de santé amenés à prendre en charge des AVC : infirmiers, aides soignants, kinésithérapeutes, orthophonistes, secrétaires médicales...

La formation s'adresse également aux professionnels libéraux : infirmiers, aide soignants, kinésithérapeutes, orthophonistes libéraux, auxiliaires de vie délivrant les soins au domicile ou en EHPAD et à même de prendre en charge les AVC, et aux secrétaires médicales.

L'ensemble de ces professionnels devraient bénéficier d'une formation continue tel le DIU de pathologie neuro-vasculaire pour les paramédicaux.

2.2.2 Quels messages *princeps* forts sont à diffuser ?

Plusieurs messages clefs apparaissent cruciaux pour les personnels paramédicaux et médicaux :

- **Tout déficit neurologique focal brutal transitoire ou prolongé doit être reconnu rapidement et considéré comme une suspicion d'AVC (ou d'AIT) jusqu'à preuve du contraire**, ce qui justifie une prise en charge en urgence en UNV pour confirmer le diagnostic, réaliser une imagerie cérébrale, préciser l'étiologie et débiter un traitement en urgence, adapté en fonction du délai de survenue des symptômes.
- **Connaître et reconnaître les diagnostics différentiels de l'AVC et de l'AIT.** Du fait de la durée habituellement très brève (moins d'une heure le plus souvent comme cela est stipulé par la nouvelle définition), le diagnostic d'AIT est le plus souvent un diagnostic d'interrogatoire ce qui rend le caractère précis de l'analyse sémiologique indispensable et difficile.
Le pourcentage de patients hospitalisés pour une suspicion d'AVC non confirmée est de 13 % (49). Les diagnostics différentiels d'AIT ou d'AVC ont déjà été évoqués dans les recommandations de l'Anaes sur la prise en charge de l'AIT en 2004 (3), et dans les recommandations de l'*American Stroke Association* (ASA) en 2007 (4). Il s'agit :

- ▶ d'affections neurologiques : migraine avec aura, crises épileptiques focales, tumeur cérébrale, méningiome intracrânien, malformation vasculaire cérébrale, hématome sous dural chronique, sclérose en plaques, ictus amnésique, myasthénie, paralysie périodique, narcolepsie, catalepsie ;
- ▶ d'affections non neurologiques : troubles métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie, hypercalcémie, hyperglycémie), encéphalopathie hépatique ou hypertensive, maladie de Ménière, vertige paroxystique positionnel bénin, névrite vestibulaire, syncopes, lipothymie, hypotension orthostatique, hystérie.
- **L'admission en urgence en unité neuro-vasculaire améliore le pronostic des patients** (cf paragraphe 4.4).
- **La fenêtre thérapeutique de la thrombolyse avec la notion de délai d'administration du traitement thrombolytique doit être expliquée.** Les contre indications à la thrombolyse doivent être précisées. Il convient de sensibiliser les acteurs de soins sur la nécessité de rechercher l'heure exact de début des symptômes devant un patient qui présente un déficit neurologique brutal et récent, en vue d'une thrombolyse. Dans une thèse récente qui a permis d'évaluer l'impact d'une sensibilisation des différents acteurs de l'urgence, le délai médian entre l'accueil hospitalier du patient et la réalisation de l'imagerie a clairement diminué de 109 à 54 minutes après sensibilisation du personnel (48). Cette amélioration peut théoriquement permettre un accès plus rapide au diagnostic positif, et en particulier à la thrombolyse pour les infarctus cérébraux.
- **Connaître le caractère urgent de l'AIT et la stratégie de gestion.** L'AIT doit être considéré comme un AVC en évolution jusqu'à preuve du contraire, il doit être pris en charge comme une urgence, au même titre que l'angor instable, qui est considéré comme un signe avant coureur de l'infarctus du myocarde. En pratique, il n'est pas rare d'être confronté à des patients chez qui le risque de récurrence avait été minimisé, puisque le patient était asymptomatique lors du premier examen, et de les revoir ultérieurement avec des séquelles neurologiques.
En effet 30 % des patients avec un IC ont présenté des signes d'AIT dans les heures, jours ou semaines précédentes. Après un AIT le risque d'IC est précoce : 2,5 % à 5 % des AIT se compliquent d'un IC dans les 48 heures suivant l'épisode transitoire, et 5 % à 10 % dans le premier mois (3). Ces données sont en accord avec deux méta analyses réalisées à partir d'études observationnelles prospectives ou administratives publiées en 2007, anglaise (50) et canadienne (51) qui ont évalué le risque d'AVC après un AIT (selon la définition classique, épisode neurologique durant moins de 24 heures). La méta analyse de Giles et Rothwell a été réalisée à partir de 18 cohortes (12 prospectives [n = 2 966] et 6 études rétrospectives [n = 7 159]) (50). La méta analyse de Wu *et al.* a été réalisée à partir de 11 études (5 prospectives [n = 2 515 patients] et 6 études administratives [n = 4 111] ; compte tenu de l'existence d'une hétérogénéité significative entre les études ($p < 0,001$) la proportion de patients ayant un AVC après un AIT a été calculée par un modèle aléatoire (51). La proportion de patients ayant un AVC après un AIT a été estimée :
 - ▶ à J2 entre 3,1 % [IC 95 % : 2,0 – 4,1 %] (50) et 3,5 % [IC 95 % : 2,2 – 5 %] (51),
 - ▶ à J7 à 5,2 % [IC 95 % : 3,9 – 6,5] (50) (mais hétérogénéité entre les études [$p < 0,0001$] avec des risques allant de 0 % à 12,8 %),
 - ▶ à J30 à 8 % [IC 95 % : 5,7 % - 10,2 %] (51),
 - ▶ à J90 à 9,2 % [6,8 % - 11,5 %] (51).Il a été calculé dans l'étude de Wu *et al.*, que le risque d'AVC après un AIT peut être encore plus marqué s'il n'est tenu compte que des trois études (n = 437) qui ont réalisé un suivi systématique des patients à J2, J30 et J90 avec une proportion de patients ayant un AVC après un AIT dans ce cas respectivement de 9,9 % [IC 95 % : 4,9 – 14,9], 13,4 % [IC 95 % : 9,8 – 17,1] et 17,3 % [IC 95 % : 9,3 – 25,3] (51).

L'AIT récent doit être surveillé en UNV comme cela a été souligné par la circulaire DHOS/04 n°2007-108 du 22 mars 2007 relative à la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients présentant un accident vasculaire cérébral (52). En fonction de l'organisation du service, de l'heure de survenue et du mécanisme de l'AIT, les patients sont admis au sein des lits de soins intensifs, des lits conventionnels de l'UNV ou dans le cadre d'une hospitalisation de jour ayant un accès rapide aux explorations complémentaires comme cela a été expérimenté par les équipes française du Pr Amarenco (53) et anglaise du Pr Rothwell (54).

L'étude prospective française (SOS TIA) a inclus 1 085 patients ayant une suspicion d'AIT (l'AIT a été confirmé pour 701 patients [65 %] et considéré possible pour 144 [13 %]). La prise en charge rapide des AIT s'est accompagnée d'une diminution du risque relatif de constituer un AVC de 79 % à J90 (taux d'AVC à 90 jours : 1,24 % [IC 95 % : 0,72 – 2,12] versus taux attendu calculé avec le score ABCD2 : 5,96 %) et d'une diminution de la durée d'hospitalisation de 85 % (53).

L'étude anglaise prospective en population avant après (Early use of eXisting PREventive Strategies for Stroke - EXPRESS) était imbriquée dans une étude d'incidence des AVC et des AIT (l'Oxford VAScular study - OXVASC) (54). Son objectif a été de déterminer l'efficacité d'un traitement précoce après AIT et AVC mineur chez les patients qui n'étaient pas admis directement à l'hôpital. Durant la phase 1, le médecin traitant signalait à la clinique neuro-vasculaire de l'étude tout patient chez lequel il suspectait un AIT ou un AVC mineur. Le patient était contacté par la clinique pour fixer un rendez-vous pour l'évaluation. Une fois l'évaluation réalisée, le médecin traitant recevait les recommandations de traitement. Les patients devaient recontacter leur médecin pour le traitement. Dans la phase 2, le médecin traitant envoyait directement le patient à la clinique où le traitement était instauré immédiatement si le diagnostic était confirmé. Les deux phases ont comporté au total les 1 278 patients de l'étude OXVASC ayant eu un AIT ou un AVC. Parmi les 634 patients de la phase 1, 310 patients ont été évalués à la clinique neuro-vasculaire de l'étude avec un délai médian de 3 jours [quartiles : 2 – 5], le premier traitement a été prescrit par le médecin traitant avec un délai médian de 20 jours [8 – 53]. Parmi les 644 patients de la phase 2, 281 ont été évalués en urgence à la clinique de l'étude, avec un délai médian de 1 jour [0 – 3] et le traitement instauré avec un délai médian de 1 jour [0 – 3]. Le taux d'AVC récidivant 90 jours après le premier recours au médecin (critère de jugement principal) chez les patients adressés à la clinique a été de 10,3 % (32/310 patients) dans la phase 1 et de 2,1 % (6/281 patients) dans la phase 2 (risque relatif ajusté d'AVC à J90 phase 2 versus phase 1 : 0,20 (IC 95 % : 0,08 – 0,49) ; p = 0,0001) (54).

L'étude EXPRESS a été complétée par une analyse dont l'objectif a été de déterminer si la prise en charge et le traitement précoce de la phase 2 s'accompagnait entre autres d'une réduction de la dépendance et des décès par AVC chez les patients adressés à la clinique neuro-vasculaire (55). Le critère de jugement a été l'apparition d'une dépendance (absence de dépendance avant l'événement [mRS < 2] et l'existence d'une dépendance à 6 mois [mRS > 2]) ou le décès par AVC. Les résultats ont montré globalement à J90 une proportion de décès ou de patients dépendants significativement plus faible dans la phase 2 comparé à la phase 1 (1/281 [< 1 %] versus 16/310 [5 %], odds ratio ajusté : 0,58 [IC 95 % : 0,34 – 0,98] ; p = 0,04), et une proportion de décès ou l'apparition d'une dépendance à 6 mois significativement plus faible dans la phase 2 comparé à la phase 1 (25/281 [9 %] versus 47/310 [15 %], odds ratio ajusté : 0,55 [IC 95 % : 0,31 – 0,96] ; p = 0,03) (55).

Au final, ces deux études montrent que l'évaluation en urgence et l'instauration précoce d'un traitement préventif des récurrences après un AIT ou un AVC mineur permettrait de diminuer le risque relatif de faire un AVC à J90 de 80 % et aussi de réduire de façon significative le décès par AVC et la dépendance à 6 mois (54,55).

Le risque de développer un AVC après un AIT semble moins marqué lorsque le patient est pris en charge en urgence par une équipe spécialisée dans la prise en charge des AVC (50). Les examens doivent être réalisés très rapidement, puisque les risques de récurrence sont plus importants au cours des 48 premières heures (54,56). Dans une étude observationnelle,

10 % des patients qui avaient fait un AIT ont présenté un AVC ou un IC dans les 3 mois, la moitié de ces AVC ont eu lieu dans les 48 heures après l'AIT (57). Par rapport aux recommandations de l'Anaes de 2004 sur la prise en charge des AIT (3), il paraît important d'insister sur la nécessité d'une prise en charge neuro-vasculaire en urgence de tout patient présentant une suspicion d'AIT récent pour confirmer rapidement le diagnostic, l'étiologie et instaurer le traitement en urgence et ainsi limiter la récurrence avec des séquelles.

L'échelle ABCD (puis ABCD2) développée et validée par Rothwell et al. (9,58,59) permettrait de discriminer les patients AIT à haut risque d'IC et les autres. Cette échelle prédit le risque d'IC dans les 7 jours suivant un AIT. Le score obtenu varie entre 0, qui représente une absence de risque, et 6, qui marque un risque maximal. Les auteurs ont estimé que les patients ayant un score en deçà de 4 sont à faible risque d'AVC, tandis que les patients dont le score est supérieur ou égal à 4 présentent un haut risque. Le niveau de risque est déterminé à l'aide de 4 critères : l'âge (A), la pression artérielle (B), la symptomatologie clinique (C), et la durée des symptômes de l'AIT (D). Le score se calcule en suivant les indications du tableau et en additionnant le score obtenu pour chaque dimension (Annexe 5). Le score ABCD2 prend aussi en compte la présence d'un diabète (D) (59). Le score varie de 0 à 7, avec un niveau de risque de récurrence à J2 faible en deçà de 3 (risque de 1 %), modéré si le score est à 4 ou 5 (risque de 4,1 %), et à haut risque si le score est à 6-7 (risque de 8,1 %). Cette échelle est encore récente et il faudra attendre d'autres travaux de validation avant qu'elle puisse être utilisée en routine, ce d'autant que des publications récentes mettent en évidence la présence de récurrence malgré un score ABCD bas et insistent sur la nécessité de tenir compte non seulement de l'évaluation clinique, mais aussi de l'imagerie cérébrale en scanner (60) ou en IRM (61,62). Par ailleurs, une équipe espagnole a montré que les patients qui présentent un déficit neurologique transitoire de plus d'une heure, avec des anomalies sur l'IRM en séquence de diffusion sont à risque de faire un IC ou un autre événement vasculaire, ce qui vient confirmer l'intérêt de l'apport de l'imagerie par IRM dans la nouvelle définition de l'AIT, et dans la prise en charge de l'AIT en pratique (63). Il est également important de prendre en considération l'étiologie de l'accident (sténose carotidienne serrée, arythmie complète etc ..).

2.2.3 Recommandations

Il est recommandé qu'une formation spécifique et continue pour l'identification des patients suspects d'AVC soit développée ou renforcée pour les permanenciers auxiliaires de régulation médicale des Samu centres 15 et les standardistes des centres de réception des appels médicaux en utilisant les cinq signes d'alerte de l'ASA (accord professionnel).

Il est recommandé que les programmes de formation spécifiques à l'identification et à la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë soient renforcés et développés auprès des acteurs du premier secours (pompiers, ambulanciers, secouristes) en utilisant le message FAST (accord professionnel).

Il est recommandé de développer les actions de formation continue dans le domaine de la prise en charge de l'AVC auprès des professionnels de la filière d'urgence et de tous ceux susceptibles de prendre en charge ce type de patients (médecins généralistes et spécialistes, infirmières, aides soignants, kinésithérapeutes, orthophonistes, auxiliaires de vie, secrétaires) (accord professionnel).

Les messages clés à diffuser aux professionnels prenant en charge des AVC comprennent la nécessité de (accord professionnel) :

- considérer tout déficit neurologique brutal, transitoire ou prolongé, comme une urgence absolue ;
- noter l'heure exacte de survenue des symptômes ;
- connaître l'efficacité de la prise en charge en UNV ;
- connaître les traitements spécifiques de l'AVC.

L'AIT est une urgence et justifie une prise en charge neuro-vasculaire immédiate pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie et instaurer le traitement en urgence (grade C).

3 Phase préhospitalière

3.1 Evaluation du patient

3.1.1 Quelles sont les échelles pour faire le diagnostic clinique et évaluer la sévérité de l'AVC ?

L'AVC étant une pathologie dont la prise en charge précoce est essentielle, il est déterminant que les professionnels de santé sachent évoquer le diagnostic d'AVC avec quelques outils simples. Cela est possible par la mise en place de formations.

Pour détecter un AVC, lors de la phase préhospitalière (4), les professionnels doivent disposer d'outils simples et pouvant être mobilisés rapidement. Sont distingués des outils diagnostiques (échelle de Cincinnati (28), échelle FAST (32) ; échelle de Los Angeles (64), échelle ROSIER (65)) et des échelles de sévérité de l'AVC comme le NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) (66). Le score de Glasgow permet d'évaluer l'état de vigilance (67).

► Echelles de diagnostic clinique

L'échelle de Cincinnati (*Annexe 3*) peut être réalisée en 30 à 60 secondes. Elle est basée sur la présence d'une asymétrie de la motricité (28). Cette échelle repose sur :

- un examen facial : on demande au patient de faire un sourire, si l'un des côtés ne bouge pas aussi bien que l'autre côté, le résultat est anormal ;
- un examen des bras : on demande au patient de fermer les yeux et d'étendre les bras vers l'avant. Si un bras descend comparativement à l'autre, le résultat est anormal ;
- une vérification des facilités d'élocution : si le patient a du mal à parler ou éprouve des difficultés, le résultat est anormal.

Si l'un des 3 signes est anormal, sa sensibilité pour identifier un patient ayant un AVC est de 59 % et la spécificité de 89 %, ceci quand elle est réalisée par des ambulanciers et techniciens des services d'urgences préhospitaliers (réalisée par un médecin, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 66 % et de 87 %).

L'échelle FAST est issue de l'échelle de Cincinnati dont elle comporte les trois tâches spécifiques, et s'adresse aussi à la population générale puisqu'elle comprend en plus une consigne qui consiste à appeler le 911 (ou le 15 en France) si le patient présente au moins un des 3 symptômes. Cette échelle qui est simple, peut servir à l'éducation de la population générale ainsi qu'aux premiers secours et au personnel soignant (32).

L'échelle de Los Angeles (*Annexe 6*) se fonde sur 4 critères d'interrogatoire, 3 critères cliniques évaluant la présence d'une paralysie unilatérale, et sur un paramètre biologique (la glycémie). Les questions posées demandent une réponse par oui ou par non :

- âge supérieur à 45 ans ;
- absence d'antécédent de convulsions ;
- durée des symptômes inférieure à 24 heures ;
- le patient pouvait, avant l'incident, se déplacer et n'était pas alité ;
- glycémie entre 3 et 20 mmol/l ;
- l'examen clinique doit rechercher une asymétrie du sourire, doit faire serrer les mains et lever les bras (64).

Les critères d'éligibilité à une prise en charge pour un AVC sont les suivants : si pour chacun des items, la réponse est « oui » ou « inconnu » les critères qui laissent présager un AVC sont réunis. La sensibilité de cette échelle est bonne : 93 %, et la spécificité est excellente, puisque le nombre de faux positifs ne dépasse pas 3 %. Cette échelle est plus exacte que celle de Cincinnati. Elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels de l'AVC comme une hypoglycémie, une épilepsie, et prend en compte le délai de début des symptômes. L'ASA en 2007 recommande l'utilisation des échelles de Cincinnati et de Los Angeles dans la prise en charge initiale des AVC (4). La dernière prend en compte l'évaluation de la glycémie, or celle-ci ne peut actuellement être réalisée en France par les pompiers, ce qui pourrait la rendre inaccessible lors de certaines prises en charge. L'utilisation d'une échelle unique paraît plus judicieuse, afin de simplifier et d'uniformiser la prise en charge de ces patients. La comparaison des données entre différentes équipes est rendue d'autant plus pertinente par l'uniformisation de l'utilisation des outils à disposition.

L'échelle de ROSIER (*Recognition Of Stroke In the Emergency Room*) répertorie la présence ou non de 7 signes (perte de connaissance, malaise, asymétrie faciale, faiblesse d'un bras ou d'une jambe, trouble visuel ou de la parole). Elle a une sensibilité de 92 % et une spécificité de 86 % (65). Plus le score est élevé, plus l'AVC est probable. L'avantage de ce score est d'identifier les diagnostics différentiels d'AVC. Néanmoins, il s'agit seulement d'une aide, un score négatif n'excluant pas totalement le diagnostic. Son avantage est d'être un score fiable et rapide à évaluer, donc facilement utilisable dans un service d'urgence.

► **Échelles pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits**

Le *NIHSS* est une échelle qui évalue le déficit neurologique et sa sévérité (*Annexe 7*) (66). Elle peut être réalisée par des médecins non neurologues. Elle a comme intérêts de quantifier la gravité du déficit et de faciliter la communication entre les équipes prenant en charge des AVC. Elle a une valeur pronostique et peut aider à identifier des patients éligibles pour certains traitements comme la thrombolyse (4,9,68). Elle permet de suivre l'évolution du déficit : aggravation ou amélioration. La SFNV a proposé récemment une version française de la grille de cotation du *NIHSS* (*Annexe 8*). Il existe une échelle *NIH* simplifiée (*sNIHSS-5*) validée en ce qui concerne sa valeur pronostique, et qui pourrait être utilisable pour la phase préhospitalière. Cette échelle prend uniquement en compte 5 items au lieu de 15 : évaluation du déficit du membre inférieur droit et du membre inférieur gauche, de la position du regard, de la présence d'un déficit visuel ou de troubles du langage (69).

D'autres échelles d'évaluation du déficit neurologique ont aussi été étudiées : échelle d'Orgogozo (*Annexe 9*) (70), échelle canadienne (*Annexe 10*) (71), échelle scandinave (*Annexe 11*) (72). L'échelle retenue est celle du *National Institutes of Health* (*NIH*) qui est l'échelle de référence en cas de thrombolyse, et qui est déjà celle la plus utilisée en pratique.

Le Glasgow Coma Scale : évalue l'état de vigilance mais est plus adapté au coma traumatique qu'aux AVC (*Annexe 12*) (67).

3.1.2 Comment utiliser les échelles ?

L'intérêt d'une diffusion des différents scores aux paramédicaux et aux ambulanciers, est de détecter de façon standardisée les patients suspects d'AVC, et d'évaluer la gravité du déficit. Même si certains des scores sont déjà utilisés dans certains pays dans l'évaluation initiale des AVC, il n'empêche que l'utilisation par des paramédicaux nécessite une validation préalable de ces scores. Une fois cette étape acquise, l'entraînement et la certification des différents utilisateurs de ces échelles seront les garants d'une prise en charge optimale.

Les échelles préhospitalières de Cincinnati (7,11,28,73) ou de Los Angeles peuvent être proposées aux paramédicaux pour poser le diagnostic d'AVC (64). L'échelle préhospitalière de Los Angeles a été validée pour l'utilisation par des paramédicaux avec une valeur prédictive positive de 97 % (64). L'échelle ROSIER (73) est déjà utilisée dans les services

d'accueil des urgences en Angleterre. L'échelle *NIHSS* (simplifiée ou non) pourrait être proposée en préhospitalier aux paramédicaux pour évaluer la sévérité du déficit neurologique une fois le diagnostic d'AVC évoqué, pour suivre l'évolution des déficits et afin de mieux sélectionner en amont les patients susceptibles de justifier d'un traitement thrombolytique (74).

Il apparaît indispensable d'éduquer et de former tous les acteurs intervenant dans la filière de prise en charge des AVC : de l'ambulancier, à l'infirmière d'accueil et des différents médecins urgentistes, généralistes, neurologues et autres spécialistes prenant en charge des patients ayant une pathologie neurovasculaire.

L'idéal serait de retenir une échelle comme outil diagnostique pour les non médecins et les premiers secours, et une échelle de gravité pour les médecins urgentistes puisque l'uniformisation et la simplicité sont de mises, pour générer des automatismes, devant une pathologie qui justifie de ne pas perdre de temps. Il est proposé de retenir l'échelle *FAST* qui a comme intérêt d'être accessible à tous. L'échelle retenue pour évaluer la gravité est celle du *NIH* (simplifiée ou non) qui est l'échelle de référence en cas de thrombolyse.

3.1.3 Recommandations

Il est recommandé d'utiliser un nombre limité d'échelles d'évaluation des AVC afin de standardiser leur prise en charge :

- L'échelle *FAST* (ou son équivalent en français) doit être utilisée comme outil diagnostique pour les paramédicaux, les premiers secours qui seront formés à cet effet (accord professionnel) ;
- tout médecin urgentiste doit savoir utiliser l'échelle du *NIH* et évaluer la sévérité de l'AVC (accord professionnel).

3.2 Régulation médicalisée au Samu centre 15

Les objectifs sont de confirmer la forte probabilité clinique d'AVC, de rechercher les signes de gravité clinique, de choisir l'effecteur approprié, de préparer l'admission (filiale hospitalière), puis de rechercher les contre indications à la thrombolyse.

L'organisation de la filière du Samu est à évaluer sur deux aspects :

- influence sur les délais d'admission à l'hôpital mais aussi intra hospitalier par un accès plus rapide à l'expertise spécialisée et à l'imagerie ;
- et définition des critères cliniques justifiant la présence d'un médecin pour évaluation clinique et surveillance médicalisée pendant le transport jusqu'à l'hôpital.

3.2.1 Evaluation de la situation clinique

- ▶ **Existe-t-il des outils d'évaluation de la situation clinique (AVC, AIT et diagnostic différentiel) par téléphone par les médecins ?**

L'étude de la littérature ne retrouve pas d'outils d'évaluation téléphonique disponibles. Cependant les médecins régulateurs devraient avoir un questionnaire avec une **check-list** leur permettant de poser les questions appropriées pour porter le diagnostic positif d'AVC par téléphone (6,7,75-77).

Dans 2 études (américaine et allemande) évaluant la filière préhospitalière, il apparaît que parmi les patients qui ont un AVC confirmé aux urgences ou au sein d'une unité neurovasculaire, seule la moitié avait été correctement identifiée par téléphone (77,78). Les signes et symptômes ayant le plus souvent donné lieu à l'appel téléphonique sont des troubles d'élocution (25,5 %), une chute (21,2 %), ou un déficit moteur (21,9 %) (77). Par contre les troubles de la sensibilité, ou une paralysie faciale étaient beaucoup moins fréquemment rapportés lors de l'appel, alors que retrouvés cliniquement à l'admission du patient. Il est

important de former le personnel recevant des appels, et de proposer des questionnaires standardisés visant à détecter spécifiquement les signes d'AVC.

Ils doivent également préciser les éléments qui peuvent faire craindre la survenue de complications précoces de l'AVC tel un trouble de la vigilance, des crises d'épilepsie, des vomissements, des troubles respiratoires.

Une fois le diagnostic d'AVC suspecté par téléphone, les données plus spécifiques cherchant les contre indications à la thrombolyse (sous forme de *check-list*) doivent être recueillies.

► **Une équipe médicale doit-elle être dépêchée auprès du patient à fin d'évaluation ?**

La décision d'envoi d'un médecin ne doit pas retarder la prise en charge. Mais la nécessité de préciser un diagnostic incertain peut justifier cette attitude et particulièrement quand l'unité neurovasculaire n'est pas à proximité et que les moyens organisationnels pour transporter le patient vont être complexes. Le médecin confirmera ou non le diagnostic, évaluera alors les diagnostics différentiels (4) (dissection aortique par exemple), précisera la gravité clinique et recherchera une décompensation de comorbidités en particulier vasculaires : décompensation cardiaque, pathologie coronaire aiguë (4,6). Enfin, il peut être un facteur de sensibilisation important auprès des équipes de transport de premier secours et accélérer la prise en charge.

► **Éléments d'anamnèse à recueillir en urgence**

Une fois le Samu, les médecins, les pompiers ou les ambulanciers sur place, il convient de recueillir les éléments d'anamnèse (4). Pour cela, il faut que le personnel sur place soit formé, puisse reconnaître les signes et symptômes d'AVC et sache la démarche à suivre.

Il convient de faire un interrogatoire précis et rapide du patient, ou à défaut de l'entourage ou d'un témoin si le patient n'est pas en mesure de répondre (s'il est aphasique par exemple).

Il convient de connaître le nom, le prénom et la date de naissance du patient afin de pouvoir prévenir le service d'accueil de l'arrivée du patient d'une part, mais aussi de permettre de débiter les formalités administratives avant l'arrivée du patient d'autre part.

Il est important de récupérer le numéro de téléphone du témoin ou d'un membre de la famille pour pouvoir préciser l'histoire exacte de la maladie.

Il faut préciser l'horaire exact de début des symptômes, et lorsque le déficit est constaté le matin, s'assurer que le patient était asymptomatique à son réveil. Il convient de connaître le traitement habituel, notamment la prise de traitements anti coagulants (héparine ou anti vitamine K) qui pourraient empêcher l'administration du rt-PA. Le recueil des antécédents médico chirurgicaux sera précis en insistant lors de l'interrogatoire sur la présence ou non de saignement ou d'intervention récente. Il faut également déterminer l'autonomie du patient avant l'AVC pour les actes de la vie quotidienne.

Il sera pertinent également de connaître le lieu de départ du patient, afin d'évaluer le temps que prendra son acheminement jusqu'à la structure qui le prendra en charge (imagerie, urgences ou UNV). Il faut prévenir et mettre en alerte le personnel médical et paramédical de l'arrivée du patient afin de préparer au mieux son admission : que ce soit au niveau de l'imagerie ou au niveau de l'unité d'hospitalisation.

Il est recommandé de disposer d'une fiche standardisée de recueil des antécédents, des traitements en cours, de l'heure de début des symptômes et des éléments de gravité clinique évalués par le score du *NIH*.

► Activer la filière

Le type de structures existant

Le développement progressif des unités neuro-vasculaires (UNV) sur le territoire notamment sous l'impulsion de la circulaire DHOS/04 n°2007-108 du 22 mars 2007 relative à la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients présentant un accident vasculaire cérébral (52) et la structuration des filières de soins doit permettre une prise en charge hospitalière initiale, organisée autour des UNV.

Constituée de deux parties, situées dans la mesure du possible au sein d'un même pôle, l'UNV comprend :

- les lits de soins intensifs où sont pris en charge 24 heures sur 24 les patients justifiant d'une surveillance intensive, neurologique et hémodynamique. C'est dans cette partie de l'UNV que sont administrés les traitements fibrinolytiques ;
- les lits dédiés AVC, géographiquement regroupés, assurant la prise en charge standardisée et spécialisée des AVC ne nécessitant pas ou plus une surveillance intensive.

Il est possible ainsi de différencier trois types d'établissements assurant la prise en charge initiale des patients ayant un AVC :

- des établissements ayant une UNV (telle que décrite ci-dessus) et disposant de services de neuroradiologie interventionnelle et de neurochirurgie pour la prise en charge des patients nécessitant une expertise spécifique et des actes hautement spécialisés de neuroradiologie interventionnelle et de neurochirurgie ;
- des établissements de soins avec une UNV disposant d'une permanence médicale, d'une expertise neuro-vasculaire 24h/24h (en garde ou astreinte) et de techniques d'imagerie cérébrale 24/24 par IRM ou à défaut par scanner ;
- des établissements recevant des urgences, n'ayant pas d'UNV, mais disposant de protocoles, de procédures et d'un plateau technique d'imagerie permettant d'assurer un accueil précoce des patients souffrant d'un AVC, de préciser le diagnostic et d'organiser la prise en charge du patient, en prenant l'avis du neurologue d'une UNV avec laquelle il a passé convention et à organiser si nécessaire un transfert en UNV.

Orientation du patient

Tout patient suspect d'AVC doit être transféré vers l'UNV la plus proche (10) sans tenir compte des frontières administratives. En l'absence d'UNV proche, le patient est transféré vers un établissement ayant un service d'urgence et si possible un service ou une unité de neurologie. Le service d'urgence doit avoir protocolisé la prise en charge des AVC dans le cadre d'une filière de soins neuro-vasculaires permettant ainsi une prise en charge très rapide du patient

L'appel du médecin de l'unité neuro-vasculaire permet d'aider à l'orientation. Aucune preuve scientifique ne permet d'exclure les patients sur la base de l'âge ou de la sévérité de l'AVC à être admis en UNV à la phase aiguë d'un AVC. Le recours à la thrombolyse intra artérielle dans certains contextes (voir chapitre 5.2.1) ou à certaines techniques endovasculaires peut faire discuter au cas par cas une indication de transport direct vers les unités offrant le plateau technique le plus complet.

Le régulateur s'appuiera sur un répertoire opérationnel des ressources précisant les hôpitaux identifiés pour l'accueil des AVC en urgence. Ce répertoire devrait être renseigné de façon dynamique pour connaître en temps réel la disponibilité en lits des UNV.

3.2.2 Recommandations

La gestion de l'appel initial par un patient ou son entourage pour suspicion d'AVC doit être faite par les centres de régulation médicale des Samu Centres 15 (accord professionnel).

Des questionnaires ciblés et standardisés doivent être utilisés pour l'évaluation téléphonique des patients présentant une suspicion d'AVC et pour aider à la décision du médecin régulateur (accord professionnel).

Tout acte de régulation médicale d'un patient suspect d'AVC ou d'AIT comprend l'appel au médecin de l'UNV la plus proche. L'orientation est décidée de concert entre le médecin régulateur et le médecin de l'UNV (accord professionnel).

3.3 Le transport

3.3.1 Faut-il médicaliser le transport ?

La littérature internationale décrit des systèmes organisationnels fort différents du système français et basés sur une paramédicalisation du transport préhospitalier et sur l'absence de régulation médicalisée des appels.

Dans le rapport de l'OPEPS (2), l'importance d'une optimisation de la filière de prise en charge préhospitalière de l'AVC est soulignée.

Ainsi, privilégier le transport médicalisé des victimes d'AVC permettrait d'obtenir un diagnostic médical précoce, de débiter éventuellement des thérapeutiques, de prélever un bilan biologique, d'évaluer le patient sur le plan neurologique et hémodynamique pendant le transport et de faciliter l'articulation entre les prises en charge pré et intra hospitalières. Il est recommandé de remplir une fiche standardisée de recueil des antécédents, des traitements en cours, de l'heure de début des symptômes et des éléments de gravité clinique évalués par le score du *NIH*. Mais, l'envoi d'une équipe médicale ne doit pas retarder la prise en charge.

Toutefois, certaines situations justifient la présence d'un médecin pendant le transport. Il s'agit de l'existence de troubles de la vigilance, et de toute situation de détresse respiratoire ou hémodynamique.

Une équipe française a évalué l'intérêt d'une médicalisation préhospitalière de patients qui présentent un AVC vus avant la troisième heure après le début des troubles neurologiques et traités par thrombolyse (79). Une cohorte observationnelle de 53 patients traités consécutivement a ainsi été étudiée en fonction du mode d'admission. Lorsque le délai d'apparition des troubles était compatible avec l'inclusion du patient dans une procédure de thrombolyse, une équipe de SMUR était envoyée sur place auprès du patient à fins d'évaluation. Si l'équipe de SMUR n'était pas disponible, un transport par les pompiers ou par ambulance était organisé vers le service d'accueil des urgences de l'hôpital (SAU) qui disposait d'une unité neuro-vasculaire (UNV).

Dans cette série, le centre 15 a été appelé dans 83 % des cas. Les autres patients se sont présentés directement aux urgences. L'étude a été conduite de mars 2002 à mars 2006 (79). Deux groupes ont été identifiés. Un premier groupe avec médicalisation et admission par SMUR. Le groupe 2 concernant les patients admis sans médicalisation préhospitalière qui eux-mêmes étaient divisés en sous groupes suivant la notion ou non de régulation de l'appel. Le recours à la régulation médicale par le centre 15 a diminué les délais totaux de 24 minutes par rapport au groupe sans recours à la régulation ($p = 0,034$). La sortie SMUR n'est pas associée à la diminution du délai total moyen. Cependant la distance moyenne de transport était notablement supérieure dans le groupe médicalisé *versus* celui qui ne l'était pas ($p = 0,02$). La médicalisation préhospitalière a réduit, par contre de façon significative, le délai d'imagerie (22 minutes *versus* 45 minutes ; $p = 0,001$).

Les auteurs précisent cependant qu'en cas de transport non médicalisé, le patient n'était pas admis directement à l'imagerie et que la configuration pavillonnaire de l'hôpital était responsable de l'absence de proximité de l'imagerie et du service d'accueil des urgences.

La phase de régulation semble être un temps important de l'optimisation du délai préhospitalier. Les hétérogénéités d'organisations rurales, semi rurales ou urbaines, de l'organisation de l'accueil et de la coordination entre les services d'urgences et les unités neuro-vasculaires sont des éléments à évaluer. La présence de complications liées à l'AVC ou la nécessité d'éliminer un diagnostic différentiel, dans un contexte de détresse clinique hémodynamique, respiratoire ou de trouble de la vigilance, justifient une évaluation médicale rapide et l'envoi d'une équipe du SMUR auprès du patient.

L'envoi d'une équipe médicale du SMUR ne doit pas retarder la prise en charge du patient suspect d'AVC. Celle-ci est nécessaire en cas de troubles de la vigilance, de détresse respiratoire ou d'instabilité hémodynamique.

3.3.2 Quel est le moyen de transport à utiliser ?

Il s'agit de privilégier le moyen de transport le plus rapide et en tenant compte de l'organisation locale (pompiers, ambulance, hélicoptère) dont la médicalisation peut être parfois nécessaire à ce titre.

Par le gain de temps qu'il peut générer spécifiquement dans les milieux urbains et sur les longues distances, le transport hélicoptère peut être organisé (80).

De plus la spécificité de la médicalisation des transports sanitaires en France a montré son intérêt en termes d'efficacité, de diagnostic, de stratégie d'orientation des patients (81) et particulièrement dans le cadre de la pathologie traumatique. Si l'indication la plus fréquente en termes de traumatologie routière des transports sanitaires hélicoptères justifiait parfois des réserves chez les patients instables et lourdement techniqués, il est possible de penser que dans le cadre spécifique de la pathologie de l'AVC, le transport hélicoptère de patients stables et souvent peu techniqués serait plus aisé.

Une expérience en Floride sur 11 comtés autour de Shands Jacksonville a évalué l'utilisation de l'hélicoptère en région rurale pour le transport de patients potentiellement éligibles à la thrombolyse (82). Le transport de 111 patients hélicoptères paramédicalisés consécutifs a ainsi été évalué prospectivement sur une durée de trois ans. Les patients suspects d'AVC ont été inclus après un premier bilan. Soixante-seize pour cent des patients (n = 85) présentaient effectivement un AVC, 42 % (n = 47), avaient un IC, 17 % (n = 19) un AIT, et 17 % (n = 19) un HIC. La thrombolyse a été délivrée chez 38 % (n = 18) des patients présentant un IC. La distance moyenne d'intervention était de 47 km et la plupart des patients (n = 65) sont arrivés à l'hôpital dans les 135 minutes suivant le début des symptômes. Cette étude suggère que l'utilisation en zone rurale de l'hélicoptère facilite l'accès à la thrombolyse au regard de la proportion de patients thrombolysés. Des études complémentaires seraient à développer. Des travaux évaluant la pertinence financière de telles procédures ont montré aussi l'intérêt potentiel d'une telle organisation (83).

Enfin l'intégration dans les réseaux structurés comme la néonatalogie et l'obstétrique ont permis de montrer un bénéfice net de ce type de transport qui pourrait être appliqué à l'AVC (81).

Les centres de régulation doivent choisir le moyen de transport le plus rapide d'acheminement du patient.

3.3.3 Quelle serait la place d'une imagerie embarquée ?

L'accès à l'imagerie dans le véhicule du Samu pourrait être intéressant, puisque cela pourrait permettre d'avoir un accès immédiat à l'imagerie avec une indication sur le caractère hémorragique ou non de l'AVC. Il peut se poser le problème de l'interprétation des clichés par un non radiologue. Il n'a pas été retrouvé de publication sur ce sujet.

3.3.4 Quelle est la place de la biologie embarquée ?

La fenêtre thérapeutique courte des 3 heures pour thrombolysier le patient, impose d'optimiser toutes les étapes de la prise en charge jusqu'à la thrombolyse.

Le développement ces dernières années de la biologie embarquée a montré tout son intérêt dans la pathologie coronaire aiguë. A ce jour, la délivrance de la thrombolyse est liée à l'obtention préalable d'une hémostase du patient (selon l'AMM de l'Actilyse®). Des techniques permettent d'obtenir un résultat d'hémostase en quelques minutes sur prélèvement capillaire.

Certaines publications plaident en faveur d'une adaptation de cette attitude d'attendre l'hémostase systématique. Une étude de 415 patients consécutifs pris en charge pour un diagnostic d'ischémie cérébrale a recherché les facteurs de risques pouvant faire supposer une élévation du temps de prothrombine (TP) (84). L'analyse des antécédents recherchait la prise de warfarine, d'héparine, d'anomalie des fonctions hépatiques sur les analyses biologiques, d'un syndrome des anti phospholipides, et d'une hémodialyse sur insuffisance rénale terminale. Les auteurs sont partis de l'hypothèse que l'absence de ces antécédents pouvait prédire une normalité des résultats de la biologie d'hémostase. La spécificité a été de 94,7 % et la sensibilité de 100 %.

Pour les patients relevant d'un traitement thrombolytique, la biologie embarquée devrait pouvoir être réalisée en préhospitalier La biologie embarquée (coagulation) est à évaluer dans ce contexte sans retarder la prise en charge, avec un contrôle qualité des appareils.

3.3.5 Conditionnement du patient

Il répond à plusieurs objectifs :

- être compatible avec un acheminement rapide et en sécurité du patient vers une structure adaptée quand il est potentiellement éligible à une thrombolyse ;
- ne pas aggraver l'hypoxémie cérébrale ;
- prévenir, détecter et traiter les complications précoces.

La prise en charge des agressions cérébrales secondaires d'origines systémiques (ACSOS) qui sont un facteur péjoratif connu du pronostic des traumatismes crâniens (*tableau 6*) (85) est ici importante et doit guider cette mise en condition.

Tableau 6. Etiologies des agressions cérébrales d'origine systémique	
ACSOS	Etiologies
Hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg)	hémorragie atteinte médullaire sédation excessive insuffisance cardiaque hypoventilation (trouble de la commande)
Hypoxémie (PaO2 < 60 mm Hg)	traumatisme thoracique inhalation bronchique obstruction des voies aériennes
Hypercapnie (PaCO2 > 45 mm Hg)	hypoventilation alvéolaire
Hypocapnie	hyperventilation spontanée ou induite
Anémie (hématocrite < 30 %)	saignement interne ou extériorisé douleur
Hypertension artérielle	troubles neuro végétatifs hypertension intracrânienne
Hyperthermie (T° > 38° celsius)	hypermétabolisme réponse au stress
Hyperglycémie	perfusion de soluté glucosé réponse au stress
Hyponatrémie	remplissage avec solutés hypotoniques

ACSOS : agressions cérébrales secondaires d'origines systémiques

Un monitoring de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de la saturation en oxygène et de la ventilation sera réalisé pendant le transport des patients.

► Installation du patient

Troubles de la déglutition

Près d'un patient sur deux ayant un AVC a des troubles de la déglutition détectés cliniquement et 2/3 des patients ont des troubles détectés par vidéofluoroscopie (86). Ils sont associés à une augmentation de la mortalité (87). Ainsi, le positionnement en décubitus dorsal avec la tête surélevée de 30° (88) ou en position latérale de sécurité est recommandé en cas de nausées et de vomissements.

Œdème cérébral

Un positionnement en décubitus dorsal avec la tête surélevée de 30° peut aussi contribuer à prévenir et/ou à limiter l'œdème cérébral (89). Une hémiplégie avec déviation conjuguée de la tête et des yeux, une aggravation rapide des troubles de la vigilance feront évoquer le diagnostic. Il atteint classiquement son maximum après quelques jours et a des conséquences cliniques chez 10 % à 20 % des patients victimes d'infarctus cérébral (86).

Perfusion cérébrale

Une équipe a tenté d'évaluer les conséquences du décubitus dorsal strict (90). L'analyse concerne 20 patients installés respectivement à 30°, 15° puis 0° par rapport au plan du lit. Un écho doppler transcrânien permettait d'apprécier le flux de l'artère cérébrale moyenne dans ces trois positions (vitesses moyennes et index de pulsatilité). La moyenne d'âge des patients était de 60 ans et le score *NIHSS* médian de 14. On constate une amélioration de 20 % des vitesses moyennes et une amélioration de 3 points du score *NIHSS* chez 15 % des patients en position allongée. Des études sur un plus large panel de patients doivent être conduites pour confirmer le bénéfice d'un décubitus dorsal strict sur la perfusion cérébrale.

Compte tenu du rôle potentiellement délétère de troubles de l'hémodynamique sur la majoration de l'ischémie cérébrale, il est recommandé, en l'absence de signes d'hypertension intracrânienne, de troubles de la vigilance, de nausées ou de vomissements, de privilégier le transport en décubitus dorsal.

► L'évaluation de la glycémie capillaire

Elle a son importance pendant la phase préhospitalière pour éliminer une hypoglycémie qui pourrait mimer à tort un AVC (6,8,91,92), ce qui justifie de la rechercher dans le véhicule afin d'administrer un sérum glucosé en intraveineux (4,6). Cette recherche de la glycémie capillaire est conseillée dans les recommandations américaines, même si le patient n'est pas diabétique ou s'il n'utilise pas d'insuline (4).

Cette évaluation permet aussi de déterminer la présence ou non d'une hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC qui est à l'heure actuelle reconnue comme étant un marqueur de mauvais pronostic (93).

Il apparaît donc important de préconiser l'évaluation de la glycémie capillaire devant toute suspicion d'AVC. La réalisation de ce test devrait pouvoir être effectuée par les premiers secours non médecins dont les pompiers après une formation adéquate.

► Electrocardiogramme

Un électrocardiogramme doit être réalisé dès la prise en charge du patient. Bien que de faible rentabilité, il permet d'objectiver une fibrillation auriculaire chez 17 % des patients ayant un AVC (18 % en cas d'infarctus cérébral et 11 % en cas d'hémorragie cérébrale primaire) (94). Les facteurs de risques communs et l'association des pathologies coronaires et ischémiques cérébrales justifient la réalisation d'un électrocardiogramme (4). L'essentiel des événements cardiovasculaires est lié dans ce contexte à une pathologie préexistante (6). L'infarctus du myocarde est en effet une complication potentielle dans un contexte de décharge importante de catécholamines.

Les accidents de l'hémisphère droit, particulièrement ceux concernant l'insula sont responsables d'une augmentation des complications cardiaques probablement en rapport

avec une atteinte du système nerveux autonome (7). Bien qu'il n'existe pas d'essai randomisé justifiant un monitoring cardiaque, les auteurs des recommandations internationales considèrent qu'un tel monitoring est utile.

► **Prise de la température**

La température des patients doit être prise.

Aucune étude concernant le traitement en phase préhospitalière d'une hyperthermie chez les patients ayant des signes évocateurs d'AVC n'a été identifiée.

L'augmentation de la température à la phase aiguë de l'AVC est associée à un pronostic plus défavorable (95). Dans cette étude, la température était prise en axillaire à l'admission et toutes les 2 heures pendant 3 jours, chez les patients admis dans les 24 heures après le début des signes d'AVC.

Une étude prospective concernant 390 patients (96) a évalué les relations entre la température à l'admission des patients hospitalisés dans les 6 heures après le début des signes d'AVC et le pronostic à moyen et à long terme. Une hyperthermie (définie comme $> 37^{\circ}\text{C}$) est associée à une plus grande sévérité de l'AVC et à une mortalité à 5 ans significativement plus élevée. Pour chaque degré Celsius supplémentaire, est associée une augmentation de 30 % de risque de décès. La demande métabolique, la libération de neurotransmetteurs et la production de radicaux libres plus importantes pourraient en être responsables.

D'autres causes de la fièvre doivent être évaluées : complications pulmonaires liées aux troubles de la déglutition, diagnostic différentiel comme l'endocardite, la méningite.

En l'absence d'étude définissant un seuil d'intervention, il est recommandé de traiter une hyperthermie au dessus de $37,5^{\circ}\text{C}$ par un antipyrétique type paracétamol (7,86).

Bien qu'il n'y ait pas de démonstration de l'intérêt d'utiliser un traitement antipyrétique pour baisser la température en cas de fièvre pour améliorer les résultats cliniques des patients ayant un AVC, les auteurs des recommandations internationales préconisent un traitement en ce sens (4). Des études pour évaluer l'utilité de l'administration en urgence d'un traitement antipyrétique sont en cours.

Les études concernant l'intérêt d'une hypothermie thérapeutique sont controversées dans le contexte de l'AVC même s'il existe des preuves solides dans d'autres pathologies comme l'arrêt cardiaque.

Un travail multicentrique chez des patients traités chirurgicalement en contexte hypotherme pour hémorragie sous arachnoïdienne n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité (97). Une revue systématique (98) n'a pas permis de mettre en évidence l'intérêt de l'hypothermie modérée dans l'infarctus cérébral même si la faisabilité en a été démontrée (99).

Une hypothermie modérée pourrait limiter l'œdème cérébral contemporain des infarctus cérébraux, mais des études complémentaires doivent être réalisées (4).

Il n'existe pas à ce jour de démonstration de l'intérêt d'une hypothermie thérapeutique chez le patient victime d'un d'accident vasculaire cérébral aigu.

3.3.6 Traitements initiaux

► **Prise en charge de l'hypertension artérielle : données de la littérature**

Le contrôle de la pression artérielle doit se faire aux 2 bras à 2 reprises à cinq minutes d'intervalle (4).

La difficulté de la prise en charge thérapeutique réside dans un paradoxe : traiter des niveaux élevés de pression artérielle et agir sur l'œdème cérébral, diminuer le risque de saignement et de transformation hémorragique et *a contrario* maintenir une pression de perfusion cérébrale satisfaisante. La perte de l'autorégulation du débit sanguin cérébral dans

ce contexte lie fortement la pression artérielle moyenne à la pression de perfusion cérébrale (100). Soixante pour cent des patients à la phase aiguë de l'AVC présentent une pression artérielle élevée (HTA) (101). L'existence d'un globe vésical, de nausées, de douleur, d'antécédents d'hypertension artérielle, de réponse physiologique à l'hypoxie en cas d'hypertension intracrânienne, peuvent expliquer une HTA à la phase aiguë de l'AVC (102). Les chiffres élevés de pression artérielle ou *a contrario* bas, sont un facteur de mauvais pronostic (103,104). Une méta analyse a été réalisée à partir d'une revue systématique des études observationnelles dans lesquelles a été évaluée l'association entre la tension artérielle et le résultat clinique (105). Au total 32 études ont été incluses (n = 10 892 patients). Il a été rapporté une association indépendante entre le critère composite décès-dépendance et des chiffres de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) élevés (respectivement 11,73 mm Hg [IC 95 % : 1,30 – 22,16] ; $p = 0,03$ et 6,00 mm Hg [IC 95 % : 0,19 – 11,81] ; $p = 0,04$; résultats obtenus à partir de 2 études, 141 patients). Pour chaque tranche de 10 mm Hg >180 mm Hg, le risque d'évolution défavorable augmenterait de 23 %.

Faut-il baisser la pression artérielle ?

Une étude européenne randomisée (106) évaluait la nimodipine à un et deux milligrammes pendant cinq jours contre placebo chez les patients présentant un infarctus carotidien datant de moins de 24 heures. Six cents patients devaient être inclus et l'étude a été stoppée après inclusion du 295^{ème} patient. Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre les trois groupes mais le devenir fonctionnel à 21 jours et 24 semaines était significativement meilleur dans le groupe placebo que dans le groupe nimodipine. Ces données étaient confirmées par une nouvelle analyse des données qui montrait un pronostic favorable chez les patients traités par nimodipine qui gardaient des valeurs élevées de pression artérielle moyenne malgré le traitement *a contrario* du groupe de patients chez qui le traitement était efficace (107).

Certains ont proposé d'augmenter les chiffres de pression artérielle dans le cas d'infarctus cérébral (IC) et mieux perfuser ainsi les zones cérébrales oligémiques. Une analyse de la littérature réalisée en 2006 retrouve 12 études sur ce sujet (108). La variabilité des critères d'inclusion, et le faible nombre de patients n'ont pas permis de réaliser une méta analyse. La faisabilité de tels traitements semble envisageable, mais nécessite d'être évaluée sur des études plus importantes.

Mais dans ce contexte d'évaluation du patient avant l'imagerie cérébrale avec une méconnaissance du diagnostic (ischémie ou hémorragie cérébrale) elles n'auraient pas leur place. Dans les recommandations américaines (4) les auteurs précisent que des études plus importantes doivent clarifier les stratégies thérapeutiques dont certaines sont en cours (CHHIPS).

Il n'a pas été retrouvé à ce jour d'étude sur l'administration très précoce (en phase préhospitalière) des traitements anti hypertenseurs à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral. Il n'existe pas non plus d'étude ayant validé précisément le niveau de pression artérielle systolique (PAS) ou de pression artérielle diastolique (PAD) justifiant d'un traitement en urgence chez ces patients.

À ce stade de la prise en charge les 2 situations ne peuvent être différenciées (ischémique ou hémorragique) sur le plan clinique.

Les premiers chiffres sont la référence du niveau d'indication de traitement.

En préhospitalier, il n'y a pas d'argument pour traiter une HTA, sauf indication extra neurologique associée comme une décompensation cardiaque.

► Hyperglycémie

Recommandations existantes : un traitement de l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC est recommandé par différentes sociétés savantes, avec un seuil glycémique à partir duquel le traitement par insuline est préconisé : au-delà de de 10 mmol/l pour l'*European Stroke*

Initiative (EUSI) en 2003 et l'Anaes en 2002 (6,86), de 200 mg/dl pour les recommandations italiennes en 2005 (7), et de 140 mg/dl pour l'ASA en 2007 (4).

Il est par ailleurs recommandé de ne pas donner de soluté glucosé et de préférer un soluté de sérum physiologique par voie IV à la phase aiguë de l'AVC (6,7).

Une hyperglycémie est retrouvée chez un tiers des patients à la phase aiguë de l'AVC, que le patient soit diabétique ou non (4,9,109,110). La présence d'une hyperglycémie initiale est associée à une majoration de la taille de l'infarctus cérébral, à une surmortalité et à un mauvais résultat fonctionnel.

Une méta analyse a été réalisée à partir d'une revue des études de cohortes publiées jusqu'en 2000, dans lesquelles a été analysée l'association entre la glycémie à l'admission des patients ayant un AVC et la mortalité et/ou le résultat fonctionnel (109).

Le risque relatif non ajusté (RR) de mortalité à court terme (avant la sortie de l'hôpital ou dans le mois suivant l'AVC) associé à une hyperglycémie (définie par une glycémie > 6 à 10 mmol/l à l'admission ou par une glycémie > 6,1 à 7,8 mmol le matin suivant l'admission) a été calculé à partir de 9 études chez 1 762 patients non diabétiques ayant eu un AVC ischémique ou hémorragique : RR : 3,07 ; IC 95 % 2,50 – 3,79. Le RR de mortalité à court terme calculé à partir de 4 études chez 682 patients non diabétiques ayant eu un AVC ischémique et une glycémie > 6,1 – 7,0 mmol/ à l'admission a été de : 3,28 (IC 95 % : 2,32 – 4,64).

Le risque relatif non ajusté de mauvais résultat fonctionnel (défini selon l'étude considérée sur le *Barthel Index*, la *Canadian Stroke Scale*, le score de Glasgow, le retour au travail, une dépendance persistante ou la nécessité d'un séjour en institution à la sortie de l'hôpital) calculé à partir de 6 études chez 1 010 patients survivants non diabétiques qui avaient à l'admission une glycémie de 6,7 - 8 mmol/l, a été de : 1,41 (IC 95 % : 1,16 – 1,73) (109).

Il apparaît en plus que chez les patients traités par thrombolyse qui ont une hyperglycémie, il existe un risque augmenté d'hémorragie cérébrale symptomatique (4,9,59,110,111). Une équipe hollandaise a montré dans une étude randomisée qu'une hyperglycémie initiale était associée aussi à un mauvais pronostic à 3 mois chez les patients victimes d'infarctus cérébral non lacunaire (93).

Deux études ont montré que le contrôle glycémique pouvait être obtenu avec innocuité (9,112,113), mais une étude récente (GIST-UK) n'a pas montré de bénéfice du traitement agressif sur le pronostic (9,29,114,115). Même si les recommandations actuelles proposent de traiter l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC, il n'y a actuellement pas d'étude prouvant le bénéfice d'un traitement agressif par insuline de cette hyperglycémie sur le pronostic (29,110).

L'étude GIST (*Glucose Insulin in Stroke Trial*) (113) est une étude pilote, randomisée, monocentrique, de faisabilité dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt sur le pronostic de traiter l'hyperglycémie initiale (entre 7 et 17 mmol/l) des patients à la phase aiguë d'un AVC, avec une perfusion de glucosé potassium insuline (GPI) *versus* une perfusion de sérum salé pendant 24 heures. Les patients ont été inclus jusqu'à la 24^{ème} heure après l'AVC. Un des critères d'exclusion était un antécédent de diabète de type I ou II traité (n = 3). Au total, 115 patients ont été sélectionnés, 53 randomisés et 50 analysés. La glycémie moyenne à l'admission était identique dans les deux groupes qui étaient comparables par ailleurs (glycémie : 9,1 mmol/l [écart-type : 2,6 groupe traitement, 2,4 groupe contrôle]). Les patients du groupe GPI ont reçu en moyenne 79,6 UI d'insuline (écart-type : 20,5) dans les 24 heures. Les résultats à 8h, 16h et 24h, n'ont pas mis en évidence de différence significative de la glycémie dans les deux groupes. Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence de pronostic entre les 2 groupes (sur la mortalité, l'index de Barthel et l'*European Stroke Scale*). Il y a eu une hypoglycémie symptomatique dans le groupe GPI (113). Il faut noter que les effectifs étaient faibles (25 dans groupe GPI et 25 dans groupe contrôle), que les tests d'évaluation clinique étaient nombreux et qu'il n'y avait pas d'évaluation de la gravité du déficit au départ. Le contrôle glycémique était tardif et imparfait : 32 % des patients du

groupe GPI ont gardé une glycémie supérieure à 7 mmol/l, 6 heures après le début du traitement (110).

L'étude *GIST-UK* (114,115) est un essai contrôlé randomisé multicentrique avec des critères d'éligibilité qui sont les mêmes que l'étude *GIST* sauf pour la glycémie initiale qui devait être entre 6 et 17 mmol/l. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution de l'hyperglycémie traitée avec une perfusion de glucosé potassium insuline (GPI) *versus* du sérum salé à la phase aiguë de l'AVC et de voir l'efficacité du traitement pour maintenir l'euglycémie (114). Quatre cent cinquante deux patients ont été inclus (221 dans groupe GPI et 231 dans groupe contrôle). La glycémie moyenne initiale a été de 8,37 mmol/l [écart-type : 2,13] sans différence significative entre les deux groupes. Le délai médian/moyen entre l'apparition des signes d'AVC et l'instauration du traitement a été de 13 heures (extrêmes : 1 – 24). Dans les deux groupes, la glycémie a diminué et s'est maintenue dans la zone thérapeutique cible de 4 à 7 mmol/l de 8h à 24h, à une valeur significativement plus basse cependant dans le groupe GPI par rapport au groupe contrôle. Une glycémie capillaire < 4 mmol/l a été rapportée chez 20 patients (9 %) à l'arrêt de la perfusion dans le groupe GPI. Une deuxième étude à partir de ce même essai a eu pour objectif d'évaluer si la perfusion de GPI pour maintenir l'euglycémie dans les 24 premières heures après l'AVC était associée à une diminution de la mortalité à J90 (115). Le nombre calculé de sujets nécessaires a été de 2 355 (avec une puissance = 0,83 ; un risque alpha = 0,05 et une différence de mortalité entre les deux groupes de 6 %). Le critère de jugement principal était la mortalité à J90 et le critère secondaire la proportion de décès ou de dépendance à J90. L'étude a été arrêtée en raison de la lenteur de l'inclusion des patients après que 933 patients eurent été recrutés. L'analyse en intention de traiter n'a pas mis en évidence de différence de mortalité à J90 entre les deux groupes (odds ratio : 1,14 [IC 95 % : 0,86 – 1,51 ; *p* = non significatif), ni de différence significative sur le critère de jugement secondaire.

La faisabilité d'un traitement par insuline IV sans adjonction de glucosé chez les diabétiques venant de faire un AVC a été récemment démontrée (116). L'équipe parisienne du Pr Samson a évalué le contrôle glycémique et le devenir neurologique de 57 patients avec un accident ischémique cérébral carotidien de moins de 6 heures, traités selon un protocole d'insuline IV sans glucosé. Le contrôle glycémique était excellent dans 75 % des cas, et 60,5 % d'entre eux étaient autonomes à 3 mois (Rankin 0-2). Par contre, le contrôle glycémique a été mauvais chez une minorité de patients (14 %) qui avaient pourtant reçu plus d'insuline, avec un pronostic sombre. Il convient à présent de déterminer si cette « insulino-résistance » reflète une gravité évolutive particulière dans un sous groupe de patients ou si un contrôle glycémique plus strict est susceptible d'améliorer le pronostic chez ce type de patients (117).

Rien ne prouve que l'insuline améliore le pronostic des IC, mais comme cela a été récemment suggéré, l'hyperglycémie initiale augmente la croissance de l'infarctus cérébral et son seuil de toxicité est bas, dès 7 mmol/l voire 6 mmol/l. Ces notions impliquent que le traitement devrait peut-être être commencé tôt, la fenêtre thérapeutique étant courte. Il en résulte une nécessité d'évaluer le traitement par insuline administré très précocement (110,111).

En cas d'hyperglycémie, il n'y a pas de preuve scientifique à l'indication de débiter en préhospitalier un traitement par insuline.

► **Quelles sont les modalités du traitement de l'hypoxie dans ce cadre ?**

Recommandations existantes : il est recommandé d'administrer de l'oxygène si la saturation en oxygène est < 92 % (4,7) ou < 95 % (10).

L'oxygénation correcte des patients est primordiale. Des facteurs multiples peuvent compromettre la liberté des voies aériennes. Les principales causes d'hypoxie sont une obstruction partielle des voies aériennes, une hypoventilation centrale, une pneumopathie de

déglutition, une atélectasie pulmonaire et particulièrement chez les patients présentant des troubles de la vigilance (4).

Dans un essai contrôlé quasi-randomisé (sur la date de naissance), 550 patients vus moins de 24 heures après un AVC aigu (AIT et hématome sous dural exclus) ont été répartis en deux groupes : un groupe comportant l'administration systématique d'oxygène (n = 292) et un groupe contrôle (n = 258). L'analyse en intention de traiter n'a pas mis en évidence de différence en termes de survie à 1 an, de déficit neurologique (évalué sur la *Scandinavian Stroke Scale*) ou d'invalidité (évaluée par le *Barthel Index*) (118).

Dans certains contextes particuliers (par exemple respiration de Cheyne-Stokes) responsables d'une désaturation, l'apport d'oxygène améliore la clinique.

L'intérêt de la surveillance de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) par oxymétrie de pouls a été démontré (119). Dans une étude prospective sur 49 patients consécutifs ayant un AVC de moins de 12 heures, près de 63 % des patients ont présenté une diminution de la saturation d'oxygène (< 96 %) pendant plus de 5 minutes dans les 48 heures suivant l'admission, justifiant un recours à l'oxygénothérapie. Une analyse multivariée a montré que le risque de désaturation artérielle en oxygène était associé à la sévérité initiale de l'AVC (NIHSS > 13) ($p = 0,024$), à un âge avancé ($p = 0,037$) et à la présence d'une dysphagie ($p = 0,047$). Les neuf patients ayant des antécédents personnels cardiaques ou vasculaires ont développé une désaturation.

L'objectif thérapeutique est une saturation supérieure à 95 % que l'on obtient dans la plupart des cas par une administration de 3 l/min d'oxygène au maximum (118).

L'oxygénothérapie systématique n'est pas recommandée sauf si la saturation est inférieure à 95 %.

L'intubation

Elle doit être réservée aux situations où la liberté des voies aériennes est menacée par des troubles de la déglutition ou en cas d'hypoxie majeure (4) mais reste associée dans ce cadre à une mortalité supérieure à 50 % à 30 jours (120).

Elle peut s'avérer nécessaire en cas de troubles de la vigilance importants avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 8. Elle tient compte du contexte et des antécédents du patient.

Oxygène hyperbare

Il n'y a pas de place au traitement par l'oxygène hyperbare justifiant d'orienter le patient vers des structures qui utilisent ce type de technique (121).

► Prise en charge des crises d'épilepsie

La fréquence des crises d'épilepsie à la phase aiguë varie de 2 % à 23 % selon les études (4). Elles surviennent surtout dans les 24 premières heures. Il n'existe actuellement pas de données dans la littérature pouvant justifier de donner un traitement prophylactique.

► Médicaments neuroprotecteurs

Il n'existe pas à ce jour de travail démontrant l'existence d'une molécule neuro protectrice à la phase aiguë de l'AVC (4).

3.3.7 Recommandations

L'envoi d'une équipe médicale du Smur ne doit pas retarder la prise en charge du patient suspect d'AVC. Celle-ci est nécessaire en cas de troubles de la vigilance, de détresse respiratoire ou d'instabilité hémodynamique (accord professionnel).

Les centres de régulation doivent choisir le moyen de transport le plus rapide d'acheminement du patient (accord professionnel).

Aucune recommandation ne peut être proposée concernant la place d'une imagerie embarquée, mais celle-ci est à évaluer.

Il est recommandé de remplir une fiche standardisée de recueil des antécédents, des traitements en cours, de l'heure de début des symptômes et des éléments de gravité clinique évalués par le score du *NIH*.

En cas de transport médicalisé, il est recommandé d'effectuer les prélèvements sanguins qui permettront de réaliser le bilan biologique ce, en attente de l'évaluation de la biologie embarquée (accord professionnel).

Il est recommandé d'autoriser la réalisation d'une glycémie capillaire en préhospitalier par tous les acteurs de la chaîne d'urgence (accord professionnel).

En cas de médicalisation du transport, un électrocardiogramme doit être réalisé (accord professionnel).

Compte tenu du rôle potentiellement délétère des troubles de l'hémodynamique sur la majoration de l'ischémie cérébrale, il est recommandé, en l'absence de signes d'hypertension intracrânienne, de troubles de la vigilance, de nausées ou de vomissements, de privilégier le transport en décubitus dorsal (accord professionnel).

En préhospitalier, la pression artérielle doit être mesurée. Mais il n'y a pas d'argument pour traiter une HTA, sauf indication extra neurologique associée comme une décompensation cardiaque (accord professionnel).

L'hypoglycémie doit être corrigée en préhospitalier. En cas d'hyperglycémie, il n'y a pas de preuve scientifique à l'indication de débiter en préhospitalier un traitement par insuline (accord professionnel).

L'oxygénothérapie systématique n'est pas recommandée sauf si la saturation est inférieure à 95 % (accord professionnel).

4 Phase hospitalière initiale

4.1 L'accueil hospitalier

4.1.1 Comment structurer et organiser l'accueil du patient suspect d'AVC adressé et attendu à l'hôpital ?

L'acheminement rapide du patient vers l'hôpital après le début des symptômes neurologiques doit donc se coordonner avec une prise en charge organisée et rapide en intra hospitalier. En effet, dans cette phase, les délais de prise en charge peuvent représenter jusqu'à 16 % du temps total perdu entre le début des symptômes de l'AVC et la réalisation du scanner (122). Le patient doit donc être attendu. L'information systématique des services receveurs et des professionnels impliqués durant le transport du patient est associée à une réduction des délais de prise en charge intra hospitalier (10). L'organisation spécifique de la prise en charge préhospitalière des patients urgents (régulation médicale voire transport médicalisé) n'est efficace que si elle peut s'appuyer sur un relais hospitalier coordonné. L'interaction entre ces deux phases optimise les délais de prise en charge (79). La régulation préhospitalière doit d'ailleurs connaître les différents lieux d'accueil des patients suspects d'AVC des différents établissements qui en fonction de l'organisation de chaque établissement peuvent être le service des urgences, d'imagerie ou l'UNV. Mais la pré

notification d'arrivée du patient ne peut se substituer à la définition préalable, sous formes de protocoles du parcours intra hospitalier des ces patients.

Les causes identifiées de majoration des délais de prise en charge intra hospitaliers sont l'inaptitude à identifier l'AVC comme étant une urgence, l'inefficience du système de circulation du patient en intra hospitalier, le retard à l'imagerie, l'évaluation médicale spécialisée peu précoce et l'incertitude quant à l'indication de la thrombolyse (10).

La précocité de l'évaluation clinique initiale du patient par un médecin spécialisé joue un rôle important sur les durées de prise en charge intra hospitalière et ce particulièrement quand la symptomatologie est fruste (16). Quand l'urgence thérapeutique a été perçue, les procédures de prise en charge intrahospitalières sont alors plus rapides, surtout si l'état clinique du patient est grave (123).

L'organisation de la filière intra hospitalière dans un hôpital disposant d'une UNV est affaire de coordination locale. Il s'agit de réunir rapidement auprès du patient l'expertise neuro-vasculaire, l'expertise d'imagerie, de réaliser le bilan biologique, d'évaluer les diagnostics différentiels et la nécessité d'acheminer le patient dans l'unité neuro-vasculaire et de pouvoir disposer éventuellement d'une thrombolyse. Cette prise en charge doit donc répondre à des procédures écrites définissant le rôle de chacun : neurologues, médecins neuro-vasculaires, médecins urgentistes, radiologues, biologistes, infirmières d'accueil des urgences, manipulateurs radio, aides soignants.

La situation géographique du service de radiologie conditionne souvent l'organisation de cette filière et l'accueil du patient directement en UNV ne constitue pas nécessairement, en fonction du contexte local, la solution la plus rapide de prise en charge. Certaines institutions ont fait le choix de prendre initialement ces patients en charge aux urgences afin de réaliser rapidement la première évaluation clinique, la réalisation des examens complémentaires (glycémie capillaire, électrocardiogramme, prélèvements biologiques) avant l'expertise clinique du neurologue ou du médecin neuro-vasculaire, et de définir la stratégie idéale d'imagerie. D'autres équipes proposent une prise en charge par une « *stroke team* » dépêchée auprès du patient dès son arrivée (124) et composée d'un neurologue et/ou médecin neuro-vasculaire et d'une infirmière parfois secondée d'une aide soignante, et qui vont suivre le patient tout au long de cette phase initiale et optimiser ainsi chaque étape de prise en charge intra hospitalière (10).

Au terme de ce bilan rapide clinique-biologique-d'imagerie, l'équipe neuro-vasculaire définira l'orientation idéale du patient et la stratégie thérapeutique : admission du patient en UNV, admission du patient en unité de soins intensifs neuro-vasculaire, réalisation d'une thrombolyse et dans certains cas, stratégie thérapeutique radio interventionnelle.

Les salles de réalisation d'imagerie cérébrale doivent se situer dans l'idéal à proximité de la salle d'accueil des urgences et de l'UNV. Une étude rétrospective finlandaise a décrit en ce sens l'optimisation de la prise en charge en mettant au plus près des urgences la salle du scanner et en développant un système d'alerte interne (125). En 1999 l'analyse des délais de prise en charge d'un panel de patients traités pour infarctus cérébral au centre hospitalier d'Helsinki, a objectivé un délai d'une heure trois minutes pour obtenir le scanner (25 minutes étaient alors recommandées par les instances nationales). Trois principaux axes d'optimisation ont été développés :

- prise en charge initiale de ces patients par une équipe spécialisée en pathologie neuro-vasculaire dès l'identification du patient ;
- coordination avec les services de transport des patients et mise en place d'une pré alerte ;
- relocalisation de la salle d'imagerie dans le service des urgences.

Après la réorganisation complète et finalisée en 2004 les patients ont bénéficié d'une imagerie dans les sept minutes (médiane) suivant leur arrivée aux urgences. Cette rapidité de prise en charge a influencé de fait le délai entre l'arrivée à l'hôpital et la réalisation d'une thrombolyse quand elle était indiquée (60 minutes *versus* 28 minutes, $p < 0,01$).

Une revue systématique (126) a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité réelle en population d'interventions réalisées pour dépasser les barrières à l'administration d'une thrombolyse précoce (voir paragraphe 1.4). Dix études non randomisées à partir de 6 345 patients ont eu pour but d'évaluer des interventions pouvant accélérer l'admission à l'hôpital et l'administration de la thrombolyse (126). Outre :

- des programmes d'information du public pour améliorer la connaissance des symptômes de l'AVC à la phase aiguë ;
- des programmes de formation des personnels paramédicaux pour améliorer leur capacité à diagnostiquer un AVC et accélérer le transport du patient à l'hôpital ;
- un transfert des patients à l'hôpital par hélicoptère ;

ces interventions ont inclus :

- des programmes de formation au traitement de l'AVC à la phase aiguë pour le personnel soignant du service des urgences ;
- une réorganisation de la filière intra hospitalière de prise en charge des AVC à la phase aiguë.

Ainsi, dans le travail de Gomez *et al.* (127) la mise en place d'une équipe « accueil AVC » a réduit significativement le délai entre l'arrivée du patient à l'hôpital et l'évaluation spécialisée. Englander a montré l'importance de la protocolisation des procédures après le contact avec le neurologue pour améliorer les délais d'obtention de l'imagerie et de la prise de décision thérapeutique (128).

4.1.2 Prise en charge du patient suspect d'AVC adressé et attendu à l'hôpital

La composition de l'équipe d'accueil du patient est définie par les contraintes organisationnelles locales. Comme cela a été exposé précédemment, le patient peut être accueilli soit directement aux urgences par le médecin urgentiste et très rapidement par le médecin neuro-vasculaire, soit au service d'imagerie, soit dans certains cas directement en UNV.

Dans le cas d'un transport médicalisé la transmission des informations sur les traitements entrepris, les complications, les éléments de l'anamnèse, d'horaires de début des symptômes est un facteur d'amélioration de la prise en charge.

Une fiche standardisée dans l'idéal commune à tous les acteurs de la filière de prise en charge de ces patients (premiers secours, transports médicalisés, transporteurs SMUR, services des accueils des urgences) pourrait permettre d'uniformiser et de systématiser le recueil des informations nécessaires à la prise en charge optimale de ces patients.

L'évaluation clinique initiale avec la réalisation de l'échelle *NIHSS* permettra d'objectiver la gravité de l'état du patient et d'évaluer, si le score a été réalisé dès la prise en charge initiale quand le transport a été médicalisé, l'évolution de l'état clinique du patient.

Deux études américaines ont montré que la mortalité intra hospitalière à 3 mois est plus basse et les patients moins dépendants lors de leur sortie de l'hôpital quand ils sont pris initialement en charge par des médecins spécialisés en pathologie neuro-vasculaire (10).

Cette évaluation clinique doit se compléter par un examen cardiovasculaire complet et une évaluation de la fonction respiratoire, une recherche des signes évoquant des troubles de la déglutition et un monitoring de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'oxymétrie pulsée par infrarouge (129). La recherche systématique d'une rétention aiguë d'urines peut être ajoutée.

Les éléments de l'anamnèse préciseront par ailleurs l'horaire de début des troubles et leur caractère évolutif, et la recherche d'antécédents de prise toxique, d'infection, de traumatisme, de migraines, particulièrement chez les sujets jeunes.

Il est important d'obtenir un numéro de téléphone des membres de la famille ou des proches pour compléter ces éléments parfois manquants dans un contexte de troubles de la compréhension ou de la vigilance.

Dès sa prise en charge et quand ceux-ci n'ont pas été réalisés, doivent être effectués un électrocardiogramme, une glycémie capillaire, une saturation en oxygène, des prélèvements biologiques comprenant une numération formule sanguine et des plaquettes, une

hémostase, une créatininémie, une urée sanguine, un test de grossesse le cas échéant (4,6,7,9,13).

Certaines situations cliniques frustes ou atypiques peuvent justifier d'examens biologiques et d'examens d'imagerie complémentaires à la recherche de tableaux atypiques, de dissections aortiques, d'un infarctus du myocarde ou pour éliminer une intoxication oxycarbonée.

4.1.3 Comment organiser la prise en charge initiale des patients qui arrivent d'eux mêmes aux urgences d'un hôpital disposant ou non d'une unité neuro-vasculaire ?

Dans ce cadre, contrairement au patient géré initialement en préhospitalier le patient n'est pas attendu et « l'alerte » n'est pas déclenchée.

L'absence de prise en charge entre le début des symptômes et l'arrivée à l'hôpital implique plusieurs nécessités :

- la détection très précoce du déficit neurologique du patient dès l'arrivée au service d'accueil des urgences ;
- le déclenchement d'une filière de prise en charge urgente spécialisée, préalablement structurée avec tous les partenaires de la prise en charge des patients et le transport du patient au plus vite auprès de l'expertise spécialisée (ou l'activation des procédures de télémedecine quand elles existent) avant de diriger le patient vers l'UNV ;
- l'optimisation de cette première phase de prise en charge pour réunir les éléments anamnestiques, cliniques, biologiques, voire d'imagerie sans constituer une perte de temps pour l'acheminement du patient vers l'UNV de la filière.

► La détection du patient

Tout patient arrivant aux urgences pour suspicion d'AVC doit être examiné dans les minutes qui suivent. Il convient de développer une formation spécifique auprès des infirmières d'accueil et d'orientation des urgences (IAO) qui vont être le premier acteur au contact du patient.

L'influence des politiques de formation des personnels de santé a été abordée dans la première partie de ce texte. La réalisation d'un test de détection effectuée par l'infirmière d'accueil et d'orientation (échelle *FAST* tirée de l'échelle de Cincinnati (28)) comme il est recommandé dans la première partie du texte, sera complétée après appel du médecin senior des urgences par un examen neurologique confirmant la situation clinique et justifiant l'entrée du patient dans la filière neuro-vasculaire d'urgence.

Cet examen doit cependant être complété rapidement par une expertise spécialisée pour sensibiliser la performance diagnostique (49).

► Activation de la filière spécialisée

- **UNV dans l'établissement** : le médecin de l'UNV est contacté immédiatement selon les protocoles préalablement définis.
- **Pas d'UNV dans l'établissement** : elle va s'appuyer sur la structuration préalable de l'accueil des patients. Des procédures écrites au préalable doivent définir l'ordre de priorité des étapes de prise en charge. Elles tiennent bien évidemment compte de l'organisation locale mais les principaux éléments peuvent en être listés :
 - contact téléphonique dès la détection du patient entre le médecin des urgences, les neurologues de l'établissement et/ou les praticiens de l'unité neuro-vasculaire de la filière pour une « mise en alerte ». Une liste de garde des médecins neuro-vasculaires sera à disposition des médecins des urgences avec un numéro unique pour les joindre ,
 - anticiper la procédure de transfert du patient si elle doit avoir lieu en définissant le mode médicalisé ou non et en activant les moyens de transport (SMUR, ambulance de garde dans l'idéal rattachée au service des urgences),

- ▶ optimisation de chaque minute du temps passé aux urgences pour recueillir les éléments cliniques, biologiques, éventuellement d'imagerie mais ne devant constituer en rien un retard à la prise en charge spécialisée des patients,
- ▶ activation d'une procédure de Télémédecine s'il en existe une (cet aspect sera développé dans un chapitre spécifique),
- ▶ sur le plan clinique, détection très précoce des complications et critères de gravité et prise en charge thérapeutique,
- ▶ définition des procédures visant à ne pas aggraver la situation de l'ischémie cérébrale par des mesures thérapeutiques adaptées.

▶ **Quelle formation spécifique des personnels médicaux et paramédicaux ?**

L'intérêt des programmes de formation a été abordé dans la première partie des recommandations. L'UNV anime la filière de soins et à ce titre participe au programme de formation des personnels impliqués. Des réunions régulières et communes entre le service d'accueil d'urgence de ces patients et l'UNV au travers de staffs scientifiques pluridisciplinaires (radiologues, neurologues, urgentistes) et de discussions de cas de patients avec retour d'informations sur les prises en charge est un facteur d'amélioration des prises en charge. Une politique de formation aux scores diagnostics et de gravité et de programmes de formation individualisés pluri annuels de chacun des personnels permet de constituer une équipe médicale aux urgences et de personnels paramédicaux référents en coordination avec l'UNV de la filière. La formation des médecins à l'échelle *NIHSS* évaluant la gravité des patients pourra bénéficier de supports vidéos francisés développés par la Société française neuro-vasculaire et la Société française de médecine d'urgence.

▶ **Comment s'organise alors le transfert inter hospitalier vers l'UNV ?**

La définition des critères justifiant une médicalisation du transport a été abordée dans la première partie de ces recommandations. Il convient d'anticiper le transfert du patient dès son arrivée avec la mise en alerte, d'une part, du Samu susceptible de transporter des patients médicalisés et d'autre part, d'une ambulance simple transportant le patient ne justifiant pas de cette médicalisation. Cette pré alerte permet dès le départ possible du patient de l'acheminer rapidement vers l'UNV. La connaissance parfaite par les transporteurs du lieu d'accueil du patient transporté vers l'unité neuro-vasculaire est bien sûr un élément fondamental.

▶ **Le contrôle qualité**

Sur la base des recommandations citées, la mise en place d'un registre des patients pris en charge dans ce contexte, l'adaptation d'une interface dédiée sur le dossier informatique des urgences permettant de saisir les scores de gravité, les horaires de prise en charge, d'afficher les protocoles thérapeutiques particuliers sont des facteurs d'amélioration des pratiques. La grande variabilité des aspects organisationnels locaux doit inciter chaque centre à s'auto évaluer dans la durée sur la base des marqueurs prônés par la HAS. L'implémentation d'un monitoring qualité permanent contribue par ailleurs à diminuer les délais de prise en charge intra hospitaliers (130).

4.1.4 Recommandations

La filière intra hospitalière neuro-vasculaire doit être organisée au préalable et coordonnée avec tous les acteurs impliqués (urgentistes, neurologues, radiologues, réanimateurs, biologistes, ...) et formalisée avec des procédures écrites. Elle doit privilégier la rapidité d'accès à l'expertise neuro-vasculaire et à l'imagerie cérébrale en organisant au mieux les aspects structurels et fonctionnels. L'évaluation régulière de la performance de l'organisation doit être réalisée (accord professionnel).

Les patients adressés vers un établissement disposant d'une UNV doivent être pris en charge dès leur arrivée par un médecin de la filière neuro-vasculaire (accord professionnel).

Une fiche standardisée de recueil des antécédents, des traitements en cours, de l'heure de début des symptômes et des éléments de gravité clinique évalués par le score du *NIH* est remplie dès l'admission si cela n'a pas été fait en préhospitalier (accord professionnel).

Un électrocardiogramme, et des prélèvements biologiques standards comprenant une hémostase, un hémogramme et une glycémie capillaire sont réalisés en urgence s'ils n'ont pas été faits en préhospitalier (accord professionnel).

Un monitoring de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de la saturation en oxygène, et une surveillance de la température sont réalisés (accord professionnel).

Les établissements recevant des AVC et ne disposant pas d'UNV doivent structurer une filière de prise en charge des patients suspects d'AVC en coordination avec une UNV (accord professionnel).

4.2 Imagerie cérébrale et vasculaire

L'évaluation de l'imagerie de l'AVC aigu a fait l'objet d'un travail coordonné par l'Anaes en 2002 (131). Il est rappelé ici :

- d'une part, l'intérêt des techniques d'imagerie parenchymateuse et vasculaire cérébrale à la phase aiguë de l'AVC, et plus particulièrement l'intérêt de l'IRM par rapport au scanner à la phase aiguë de l'AVC. Comme cela avait été précisé en 2002, l'évaluation comparative des techniques d'imagerie cérébrale dans l'AVC soulève de nombreuses difficultés méthodologiques. La principale tient à l'amélioration continue du matériel et à la multiplication des séquences utilisées qui limitent la pertinence des comparaisons des études entre elles. Une autre difficulté tient à l'impossibilité de réaliser deux examens (par exemple scanner cérébral et IRM) de façon concomitante, ce qui représente un biais important, l'AVC en phase aiguë étant caractérisé par des mécanismes physiopathologiques cérébraux très rapidement évolutifs ;
- d'autre part, l'intérêt de la réalisation d'une exploration vasculaire à la phase aiguë de l'AVC.

4.2.1 Quel type d'imagerie cérébrale est indiquée, possible, et laquelle privilégier ? Dans quels délais ?

Recommandations existantes : les recommandations actuelles européennes, australiennes, italiennes, américaines, canadiennes proposent de réaliser en urgence ou immédiatement un scanner cérébral ou une IRM en cas de suspicion d'AIT ou d'AVC (5,7-11,132). Si une IRM est réalisée l'inclusion de séquence de diffusion pour détecter l'ischémie et de séquence T2* pondérées en écho de gradient et en FLAIR pour détecter l'hémorragie est recommandée (8,10). Les recommandations américaines et canadiennes stipulent que même si l'utilisation du scanner permet dans la majorité des cas de prendre une décision thérapeutique en urgence lors d'un AVC, les anomalies visualisées sur le scanner lors d'un IC à la phase aiguë ne sont pas spécifiques (4,8).

► Imagerie cérébrale et diagnostic

Face à la survenue d'un AVC, les 2 examens d'imagerie cérébrale utilisés sont le scanner cérébral et l'IRM cérébrale.

Scanner cérébral

Sont distingués 3 types d'examens : le scanner sans injection à visée morphologique essentiellement du parenchyme cérébral, le scanner de perfusion qui permet une imagerie fonctionnelle du cerveau et l'angioscanner qui permet la visualisation des vaisseaux intracrâniens (qui sera traité dans le chapitre 4.2.2). Il n'y a pas d'intérêt à proposer de réaliser un scanner cérébral avec injection de produit de contraste lors d'un AVC aigu, en dehors des cas de réalisation d'un angioscanner ou d'un scanner de perfusion (133).

Le scanner cérébral sans injection

- permet dans le contexte de l'urgence de différencier ischémie et hémorragie puisqu'il permet de visualiser l'hémorragie parenchymateuse (avec une sensibilité et une spécificité proche de 100 %), et sous arachnoïdienne (avec une sensibilité de 98–100 % dans les 12 premières heures et de 93 % dans les 24 premières heures). Il permet parfois de reconnaître certaines lésions non vasculaires (tumorale par exemple) (133,134) ;
- reste actuellement l'examen de référence dans la littérature du fait de son niveau de preuve dans les études, de sa rapidité et de son accessibilité par rapport à l'IRM qui nécessite que les patients soient coopérants, ce qui n'est pas toujours le cas dans le contexte de l'AVC aigu ;
- est moins sensible, mais aussi moins spécifique que l'IRM pour éliminer un diagnostic différentiel d'AVC (puisque dans ce cas il est le plus souvent normal), ou pour la détection et la délimitation des lésions ischémiques cérébrales précoces, ce qui peut être un problème lors de la sélection des patients en vue d'une thrombolyse. Deux tiers des patients présentant un IC modéré à sévère ont des modifications ischémiques visibles au scanner lors des toutes premières heures, alors qu'il y a seulement 50 % des patients avec un IC mineur qui présentent des modifications ischémiques significatives au scanner, en particulier lors des premières heures (135). Il faut souligner que le scanner cérébral est mal adapté à la visualisation des infarctus de la fosse postérieure ;
- peut montrer de manière inconstante, des signes précoces d'ischémie cérébrale dans les premières heures incluant des lésions parenchymateuses et des lésions vasculaires (131,134,136) :
 - les lésions parenchymateuses regroupent l'atténuation de contraste (perte de contraste normal entre substance blanche et substance grise au niveau du ruban insulaire ou du noyau lenticulaire), une perte de visibilité des sillons corticaux et l'œdème cérébral responsable secondairement d'un effet de masse (131,133),
 - les lésions vasculaires sont caractérisées par une hyperdensité spontanée provenant du thrombus frais artériel. Cette hyperdensité est décrite plus souvent pour l'artère cérébrale moyenne, mais également pour l'artère basilaire ou l'artère cérébrale postérieure (131).

Le scanner de perfusion

permet d'évaluer la perfusion cérébrale. Il existe 2 techniques de mesure : le scanner de perfusion de tout le parenchyme cérébral et le scanner de perfusion dynamique. Le premier permet d'évaluer le volume sanguin cérébral de tout le cerveau et de déduire sur les régions en hyposignal la présence d'un hypodébit. L'inconvénient de cette technique est qu'elle ne permet pas de mesurer le débit sanguin cérébral et le temps de transit moyen. La deuxième technique permet d'obtenir des mesures absolues du débit sanguin cérébral, du volume sanguin cérébral et du temps de transit moyen sur un volume limité du cerveau (136).

Le scanner de perfusion qui fait l'objet de travaux encore peu nombreux, ne peut actuellement être utilisé en routine pour guider les décisions thérapeutiques mais permet d'avoir accès à des informations concernant le territoire hypoperfusé, et sur la zone de pénombre de façon superposable à l'IRM de perfusion (136).

Il comprend tout de même des inconvénients car il ne peut y avoir d'évaluation de tout le parenchyme cérébral mais uniquement d'une zone d'intérêt dans le territoire sylvien, il en découle que les IC des territoires cérébral postérieur ou cérébral antérieur ne peuvent être pris en compte.

Risques et précautions d'emploi du scanner

La réalisation du scanner entraîne une irradiation, celle de l'angioscanner entraîne des risques liés à l'injection d'iode. Il existe des contre indications relatives au scanner que sont la grossesse, et en cas d'injection l'insuffisance rénale, le diabète et l'allergie au produit de contraste. L'arrêt de certains antidiabétiques oraux est par ailleurs nécessaire pendant 48 heures après l'injection (dérivés de la metformine).

Conclusions

- le scanner cérébral sans injection doit être réalisé sans délai ;
- le scanner cérébral sans injection permet d'éliminer une hémorragie parenchymateuse ou sous arachnoïdienne avec d'excellentes sensibilité et spécificité ;
- le scanner cérébral sans injection est peu sensible pour détecter une ischémie cérébrale aiguë ou pour faire un diagnostic différentiel d'AVC ;
- lors d'un IC, le scanner de perfusion est en cours d'évaluation.

IRM cérébrale

Il faut distinguer l'IRM morphologique (séquences T1, T2 en écho de spin, en écho de gradient), l'IRM de diffusion et l'IRM de perfusion, et l'Angiographie par résonance magnétique (ARM). L'ARM sera traitée dans le chapitre 4.2.2. Les séquences IRM dites standards (séquences T1, T2, densité de protons) sont peu sensibles pour la visualisation de l'ischémie à la phase aiguë. Les séquences parenchymateuses qui sont pertinentes pour la pathologie neuro-vasculaire aiguë sont les séquences de diffusion, de perfusion, en FLAIR, en écho de gradient (4).

IRM de diffusion et IRM de perfusion

L'IRM cérébrale est supérieure au scanner pour la détection précoce et la caractérisation de l'ischémie (137).

- la séquence pondérée en diffusion est beaucoup plus sensible que le scanner pour détecter une ischémie précoce. Elle permet en objectivant l'œdème cytotoxique intra cellulaire sous la forme d'un hypersignal de visualiser les régions ischémiques dès les premières minutes avec une sensibilité de 88 % à 100 % et une spécificité de 95 % à 100 % (4,136,138). Il est possible de calculer un coefficient apparent de diffusion (ADC). Lorsqu'une ischémie cérébrale est suspectée, une zone en hypersignal sur les images pondérées en diffusion est recherchée, il faut ensuite s'assurer que cet hypersignal correspond à une baisse d'ADC. La séquence de diffusion permet aussi de préciser la présence d'une lacune, et avec précision la topographie de l'ischémie, même au niveau des petites zones corticales, ou de la fosse postérieure qui sont des régions difficiles à explorer par le scanner. Elle permet aussi d'orienter le bilan étiologique : embolie d'origine cardiaque en cas de lésions multiples dans des territoires artériels différents, lésions jonctionnelles en cas de sténose très serrée des artères cervico encéphaliques (138). Cette séquence permet aussi de dater l'infarctus, puisqu'une ischémie récente est en hypersignal et qu'une ischémie ancienne apparaît en hyposignal. Dans certains cas, l'hypersignal visible en diffusion peut aussi être réversible, notamment après reperfusion (4,134,136,139) ;
- la séquence de perfusion nécessite l'injection de produit de contraste et donne une approche hémodynamique de la vascularisation cérébrale et estime la perfusion tissulaire. Elle permet d'évaluer le débit sanguin cérébral, le volume sanguin cérébral, le temps de transit moyen, et le temps de pic. A la phase très précoce (<6 heures), l'imagerie de perfusion couplée à l'imagerie de diffusion permet d'estimer la zone de pénombre ischémique (« mismatch ») qui correspond à l'inadéquation éventuelle entre la zone hypoperfusée (en perfusion) et la zone d'œdème cytotoxique (en diffusion) (140).

IRM morphologique

Les séquences conventionnelles pondérées en T2 sont plus sensibles que le scanner à la phase aiguë d'un IC (138).

- la séquence FLAIR (*FLuid-Attenuated Inversion Recovery* - séquence d'inversion-récupération) permet de détecter les lésions ischémiques semi récentes (bien avant la 8^{ème} heure) en visualisant l'œdème cytotoxique sous la forme d'un hypersignal. Cette séquence permet parfois d'objectiver l'occlusion artérielle et les perturbations hémodynamiques dans le territoire ischémique. Elle permet aussi de détecter une hémorragie récente. Il s'agit de la séquence la plus performante pour s'assurer de la normalité morphologique du cerveau ;

- la séquence T2* pondérée en écho de gradient permet de détecter un saignement récent, ou des micro saignements anciens silencieux (« micro-bleeds ») non visualisés par le scanner. Il a été montré dans 2 études prospectives récentes que l'IRM utilisant la séquence en écho de gradient était aussi efficace dans la détection d'une hémorragie parenchymateuse récente (moins de 6 heures) que le scanner avec une sensibilité de 100 % (141,142) (*annexe 1, tableaux 2 et 3*).

Risques, précautions d'emploi et limites de l'IRM

Les contre indications sont les stimulateurs cardiaques, les sondes d'entraînements électro systoliques, les neurostimulateurs, les corps étrangers ferromagnétiques intraoculaires et certains clips vasculaires. La limite essentielle des explorations IRM provient du patient lui-même qui peut être claustrophobe ou agité ou obèse.

Etudes comparant scanner et IRM lors d'un AVC aigu

L'IRM et le scanner sans injection dans le diagnostic en urgence d'un AVC à la phase aiguë ont été comparés dans une étude prospective monocentrique en insu (137) (*annexe 1, tableau 4*). Les 356 patients inclus :

- ont été adressés pour une suspicion d'AVC à la phase aiguë quelle que soit l'heure de début des symptômes, leur sévérité et le diagnostic clinique final ;
- ont tous eu en IRM une séquence en écho de gradient et une séquence pondérée en diffusion et un scanner sans injection.

Un diagnostic clinique final d'AVC à la phase aiguë a été retenu chez 217/356 patients (61 %). Dans 39 % des cas, il ne s'agissait pas d'un AVC à la phase aiguë et dans 25 % des cas le diagnostic final a été autre que cérébrovasculaire. Un diagnostic clinique final d'IC a été retenu chez 190/356 patients (53 %) (chez 50/356 patients [14 %] il s'agissait d'un AIT).

L'IRM était supérieure au scanner pour confirmer le diagnostic d'AVC (ischémique ou hémorragique), pour détecter une ischémie cérébrale récente (y compris dans les 3 heures après l'apparition des premiers symptômes) ou une hémorragie cérébrale chronique. L'IRM était équivalente au scanner pour détecter une hémorragie cérébrale aiguë (137).

La comparaison directe scanner cérébral *versus* IRM n'a pas été effectuée au moyen d'études randomisées. Même si l'évaluation de l'IRM souffre d'un niveau méthodologique d'étude plus faible que celui du scanner cérébral sans injection, les avantages de l'IRM par rapport au scanner sont indéniables et sont les suivants (133,136,137) :

- l'IRM est un outil fiable facilitant la décision thérapeutique par la certitude diagnostique d'IC ou d'hémorragie cérébrale à la phase précoce. L'IRM a une meilleure sensibilité pour la détection de l'ischémie précoce que le scanner dès les premières minutes ;
- l'IRM constitue une aide fondamentale au diagnostic différentiel entre ischémie cérébrale et une autre pathologie comme la sclérose en plaque, une encéphalite, un abcès ;
- l'IRM de diffusion permet de détecter avec une plus grande sensibilité un infarctus même limité ou situé dans un autre territoire que sylvien ;
- l'IRM a d'autres avantages diagnostiques par rapport au scanner que sont la distinction possible entre un IC récent ou ancien, la meilleure détection des infarctus récents de petite taille, corticaux ou profonds, des infarctus de la fosse postérieure, des lésions ischémiques silencieuses ;
- les autres avantages de l'IRM par rapport au scanner sont l'absence d'irradiation et l'absence d'injection d'iode.

Malgré sa meilleure sensibilité pour la détection de l'ischémie précoce, l'accès à l'IRM reste en général difficile en France. Dans une enquête française, qui consistait à envoyer des questionnaires aux médecins prenant en charge des AVC, il a été montré que l'accès à l'IRM à la fois 24H/24 et de manière prioritaire existait pour seulement 5 UNV (21,7 %) en France en 2004 (143). Ces chiffres témoignent de la difficulté d'accès à l'IRM malgré la circulaire DHOS/DGS/DGAS n°2003-517 du 3 novembre 2003 relative à la prise en charge des

accidents vasculaires cérébraux (144) qui stipulait que « le recours de principe en permanence, 24H/24, tous les jours de l'année, à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) ou, à défaut, à la tomodensitométrie, doit être organisé ».

Conclusions

- l'IRM permet de porter dès la phase aiguë le diagnostic d'IC ou d'hémorragie cérébrale ;
- l'IRM a une meilleure sensibilité que le scanner pour la détection de l'ischémie précoce et permet de mieux guider les décisions thérapeutiques de thrombolyse, ce qui doit inciter à améliorer l'accessibilité à l'IRM cérébrale ;
- l'IRM a une meilleure sensibilité que le scanner pour le diagnostic d'infarctus de la fosse postérieure, ou d'infarctus de petite taille ;
- l'IRM est supérieure au scanner pour établir un diagnostic différentiel d'AVC ;
- l'IRM est supérieure au scanner pour déterminer la zone potentiellement récupérable à la phase aiguë de l'ischémie en utilisant les séquences de perfusion et de diffusion.

► Imagerie cérébrale et thrombolyse

Le scanner bénéficie du niveau de preuve le mieux établi pour sélectionner les patients en vue d'une thrombolyse puisque les essais cliniques démontrant l'efficacité du rt-PA par voie IV dans l'IC ont sélectionné les malades à partir de données scanographiques. Par rapport à l'utilisation de l'IRM, les critères d'exclusion radiologiques à la thrombolyse sont relativement standardisés et reproductibles pour les centres utilisant le scanner cérébral sans injection. Cependant l'évaluation des traitements fibrinolytiques a également confirmé les limites de l'apport diagnostique du scanner cérébral par rapport à l'IRM, puisque le scanner sans injection ne permet pas toujours de visualiser l'ischémie, l'occlusion du vaisseau incriminé, ni la zone de pénombre qui sont des paramètres qui permettront sans doute d'étendre les indications au-delà de 3 heures.

La capacité inter individuelle de reconnaissance des signes précoces d'ischémie sur le scanner est variable, ce qui a conduit à proposer l'utilisation de l'*Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECT) (*annexe 13*) qui permet d'identifier de manière standardisée l'importance de l'ischémie cérébrale dans le territoire sylvien (145). Il s'agit d'un score qui évalue 10 régions d'intérêt dans le territoire sylvien. Dans chaque zone l'absence d'hypodensité est notée 1, et la présence d'une hypodensité est notée 0. Un scanner normal obtient un score de 10. Ce score est reproductible, et sa valeur est inversement corrélée au pronostic clinique et au risque de développer une hémorragie cérébrale symptomatique chez les patients thrombolysés par voie IV dans les 3 heures. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 0,78 et 0,96 en ce qui concerne le résultat fonctionnel et de 0,90 et 0,62 pour l'hémorragie cérébrale symptomatique (145). Ce score a comme inconvénient de ne pas évaluer les IC du territoire de l'artère cérébrale antérieure ou du territoire vertébro basilaire. Une étude visant à comparer le pronostic des patients de l'étude IMS-I (utilisant un traitement combiné par thrombolyse IV et IA) à ceux de l'étude NINDS (traités par rt-PA IV), a montré que la sélection des patients en vue d'une thrombolyse pouvait se faire à l'aide des données du scanner en utilisant le score ASPECT. Les patients avec un score ASPECT « favorable » (> à 7), étaient ceux qui étaient le plus susceptibles de bénéficier du traitement combiné (146). Dans une analyse *post-hoc* de PROACT-II, les patients avec un score ASPECT « favorable » (> à 7) avaient 3 fois plus de chance d'être indépendants s'ils étaient traités par thrombolyse IA *versus* placebo dans les 6 heures. Par contre ceux avec un score ASPECT ≤ à 7 n'avaient pas de bénéfice lors du traitement IA (147). Dans une analyse *post-hoc* de l'étude NINDS, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le score ASPECT (> à 7 *versus* ≤ 7) et la thrombolyse IV dans les 3 heures sur le résultat clinique (148). Ce score n'est actuellement pas validé pour la sélection des patients en vue du traitement par thrombolyse mais sera utilisé dans l'étude IMS-3 (149).

Une enquête a été réalisée, dans l'objectif de recenser les pratiques d'imagerie cérébrale dans la prise en charge des IC avant thrombolyse en 2006 en France (150). Un questionnaire limité aux suspicions d'IC de la circulation antérieure dans les premières heures a été envoyé à 80 unités neuro-vasculaires. Selon le mode d'imagerie utilisé de façon préférentielle ou exclusive, chaque centre devait remplir un questionnaire « scanner » et/ou « IRM ». Le questionnaire a concerné : la méthode d'imagerie cérébrale de première intention, le protocole utilisé et les critères d'exclusion de la thrombolyse IV avant et après 3 heures. Au total, 53 centres ont répondu à l'enquête (66 %). L'imagerie utilisée avant thrombolyse IV a été :

- l'IRM ou le scanner dans 49 % des centres (26/53) (21/53 majoritairement le scanner [40 %], 5/53 en priorité l'IRM [9 %]) ;
- uniquement le scanner dans 28 % des centres (15/53) ;
- systématiquement l'IRM (24H/24, 7J/7) dans 22 % des centres (12/53).

Le scanner était la modalité d'imagerie dominante dans 68 % des centres (36/53).

Les centres utilisant le scanner exclusivement ou préférentiellement ont rapporté un nombre total de thrombolyse inférieur à celui des centres utilisant principalement l'IRM (438/1 041 *versus* 603/1 041). Les centres ayant une importante activité de thrombolyse étaient ceux qui avaient accès à l'IRM. La thrombolyse IV après 3 heures a été pratiquée dans 12 centres sur les données de l'IRM et dans 3 centres sur celles du scanner. La thrombolyse par voie IA était réalisée dans 21 centres.

Les critères décisionnels de réalisation de la thrombolyse étaient standardisés au scanner et hétérogènes en IRM (150). Au scanner (41 centres), l'exclusion d'une thrombolyse était fondée sur la présence d'une hémorragie intracrânienne (100 % des centres) ou de signes précoces d'ischémie étendus à plus d'un tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne (90 %). Le score ASPECT a été utilisé comme critère d'exclusion dans seulement 40 % des centres. En IRM (38 centres), l'exclusion d'une thrombolyse était fondée sur l'absence de signes d'ischémie aiguë (76 % des centres), la présence d'une ischémie étendue en diffusion sans précision sur l'étendue (58 %).

Dans une étude rétrospective portant sur 1 210 patients, la thrombolyse sur les données de l'IRM est associée à un risque d'hémorragie intracrânienne significativement réduit par rapport à la thrombolyse sur les données du scanner (OR : 0,520 ; IC 95 % : 0,270 – 0,999 ; [$p = 0,05$]), que ce soit avant ou après la troisième heure (151). Au delà de 3 heures, la thrombolyse sur les données de l'IRM est associée à un meilleur pronostic fonctionnel que la thrombolyse sur les données du scanner (OR : 1,467 IC 95 % : 1,017 – 2,117 ; [$p = 0,04$]). Une étude prospective a comparé les résultats de 174 patients ayant un IC de moins de 6 heures sélectionnés pour la thrombolyse sur les données de l'IRM (séquence pondérée en diffusion et séquence de perfusion) à ceux des études randomisées ECASS, ATLANTIS et NINDS poolées (dans lesquelles les patients avaient été sélectionnés pour la thrombolyse par scanner) (152). Les principaux critères de jugement étaient le résultat clinique (évalué par la proportion de patients ayant un mRS ≤ 1 à 90 jours) et la fréquence d'hémorragie intracérébrale symptomatique. Lorsque les patients sont sélectionnés par IRM :

- le résultat clinique serait meilleur qu'en cas de sélection par le scanner (proportion de résultat favorable en cas de sélection par IRM : 48 % [IC 95 % : 39 - 54], et en cas de sélection par scanner : pour le groupe rt-PA des essais poolés : 40 % [IC 95 % : 37 – 42], $p = 0,046$; pour le groupe placebo des essais poolés : 33 % [IC 95 % : 31 - 36], $p < 0,001$) ;
- le risque d'hémorragie cérébrale symptomatique serait moins important qu'en cas de sélection par le scanner (proportion d'hémorragie cérébrale symptomatique en cas de sélection par IRM : 3 % [IC 95 % : 0 – 5], et en cas de sélection par scanner : pour le groupe rt-PA des essais poolés : 8 % [IC 95 % : 7 – 10], $p = 0,012$; pour le groupe placebo des essais poolés : 2 % [IC 95 % : 1 - 3], p non significatif).

Ces résultats suggèrent que le délai de thrombolyse pourrait être étendu à 6 heures en utilisant les données de l'IRM.

Les limites de cette étude sont :

- un possible biais lié à l'utilisation de l'IRM comme moyen de sélection des patients à inclure (le nombre de patients exclus en raison d'une indisponibilité de l'IRM, d'une instabilité clinique, ou d'une contre indication de l'IRM n'a pas été précisé) ;
- un délai médian entre la survenue des premiers symptômes et l'instauration du traitement plus court dans le groupe des patients sélectionnés par IRM (165 minutes, [IC 95 % : 166 – 189]) par rapport aux essais poolés (placebo : 230 minutes [213 – 223] ; rt-PA : 235 minutes [215 – 225]).

L'inadéquation perfusion/diffusion peut persister bien au-delà de 12 heures, ainsi l'IRM pourrait s'imposer comme outil de sélection des candidats à la thrombolyse, en particulier au-delà de 3 heures (138,153). L'accès facile à l'IRM permettra sans doute d'augmenter le nombre de patients potentiellement éligibles à la thrombolyse, en évaluant la zone de tissu cérébral qui pourra être sauvé de l'ischémie définitive, notamment lorsque l'horaire exact de début des symptômes n'est pas connu, mais l'hétérogénéité des pratiques suggère l'absence de validation des critères d'imagerie actuellement.

L'inadéquation perfusion/diffusion, présente chez 80 % à 86 % des patients examinés à la phase aiguë, est interprétée comme un facteur prédictif de l'augmentation potentielle de taille de l'infarctus dans la zone d'hypoperfusion initiale, et pourrait pour certains auteurs représenter une zone de tissu à sauver par les traitements thrombolytiques (154). Les études DEFUSE, DIAS et DEDAS suggèrent que les patients ayant une inadéquation perfusion/diffusion sur l'IRM tirent un bénéfice de la thrombolyse (153,155,156). Il a été observé dans une petite étude portant sur 10 patients ayant une occlusion du tronc basilaire traitée par thrombolyse par voie IA ou IA plus IV, que l'IRM de diffusion et de perfusion permettait d'objectiver une inadéquation perfusion/diffusion dans le territoire vertébro basilaire suggérant qu'une partie du tissu était récupérable après reperfusion (157). Même si l'identification de cette inadéquation perfusion/diffusion pouvait permettre d'identifier les patients pouvant bénéficier de la thrombolyse, il est important de souligner que l'inadéquation perfusion/diffusion observée en IRM n'est pas précise et demeure uniquement une estimation de la zone de pénombre. L'augmentation de taille de l'infarctus peut exister même en l'absence d'inadéquation perfusion/diffusion (158,159), ce qui implique que ces patients pourraient aussi bénéficier de la thrombolyse (154,160). Une revue récente de la littérature confirme ces données, et souligne qu'il n'y a pas de standardisation de la définition et du calcul de l'inadéquation perfusion/diffusion, ce qui sera à l'avenir nécessaire pour permettre de conclure à l'intérêt ou non de l'inadéquation perfusion/diffusion dans la sélection des patients en vue d'une thrombolyse (158).

Même s'il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée évaluant l'effet du rt-PA au-delà de 3 heures sur des patients spécifiquement sélectionnés sur les données de l'inadéquation perfusion/diffusion objectivée sur l'IRM, il existe des arguments pour dire que l'utilisation de l'IRM est plus sûre que le scanner pour sélectionner les patients en vue d'une thrombolyse (151). L'étude **EPITHET** (randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo) qui a utilisé l'IRM, n'a malheureusement pas choisi le critère de l'inadéquation perfusion/diffusion pour sélectionner les patients pour la thrombolyse IV réalisée entre 3 et 6 heures, mais plutôt pour évaluer la reperfusion et la taille finale de l'infarctus (161). L'étude **DEFUSE** (prospective non randomisée) suggère que les données de l'IRM pourraient aider à sélectionner les patients en vue d'une thrombolyse au-delà de 3 heures puisque les patients qui n'avaient pas d'inadéquation perfusion/diffusion initiale ou ceux avec un hypersignal en diffusion initiale de grande taille avaient un moins bon pronostic après traitement par rapport à ceux qui avaient une inadéquation perfusion/diffusion initiale de plus de 20 % (155). Les études **DIAS** et **DEDAS** (phase II) ont évalué un nouveau fibrinolytique (la desmoteplase) donné par voie IV dans les 9 heures en sélectionnant les patients sur la base de l'inadéquation perfusion/diffusion objectivé par l'IRM (153,156). Il n'y a cependant pas encore suffisamment de preuve pour recommander cette approche en pratique courante. Il existe des désaccords sur la meilleure méthode capable d'identifier les lésions cérébrales ischémiques irréversibles et le moyen de définir une altération critique du flux sanguin

cérébral. Les données disponibles sur l'inadéquation perfusion/diffusion sont trop limitées pour guider la thrombolyse en pratique courante, ce d'autant que près de 50 % des patients sans inadéquation perfusion/diffusion peuvent également présenter un accroissement de volume de leur infarctus et dès lors pourraient aussi bénéficier d'une épargne du parenchyme cérébral en cas de traitement (158,159).

Il est clair que le choix de l'imagerie à la phase aiguë de l'AVC doit tenir compte des informations données par la technique choisie, mais aussi de la rapidité de son accessibilité et de sa réalisation. Dans une pathologie où chaque minute compte, le délai entre l'arrivée du patient et le début de la thrombolyse est un critère corrélé au pronostic du patient. Les délais intra hospitaliers peuvent représenter 16 % du temps total perdu entre le début des symptômes de l'AVC et la réalisation du scanner (122). Une des causes de ce délai peut être le retard de l'acquisition de l'imagerie, ce qui justifie que les salles d'imagerie cérébrale doivent se situer dans, ou à proximité, de l'UNV ou de la salle d'urgences afin d'éviter les transports intra hospitaliers inutiles (10). L'accès immédiat à l'imagerie est facilité par le contact préhospitalier et une bonne communication avec le service de radiologie. Les UNV et les services d'urgence doivent travailler étroitement avec le service de radiologie afin d'utiliser au mieux leurs disponibilités. L'IRM augmente le délai entre l'arrivée du patient et le début de la thrombolyse avec une médiane de 81 minutes en IRM (étendue interquartiles : 60 - 93) contre 64 minutes au scanner (étendue interquartiles : 52 - 80) en raison d'un temps d'installation et d'acquisition plus longs chez un patient souvent agité (162). Cet argument pourrait être un frein pour le développement de cette technique chez les patients potentiellement candidats pour la thrombolyse dans les moins de 3 heures. Il existe par ailleurs des séquences très courtes permettant d'obtenir toutes les séquences nécessaires pour une suspicion d'AVC en moins de 10 minutes. L'équipe de U-King-Im a comparé la réalisation de séquences ultra rapides (d'une durée de 3 à 5 minutes) incluant les séquences T1, T2, FLAIR, diffusion et ARM à des séquences conventionnelles chez 23 patients suspects d'AVC survenu plus de 6 heures avant (délai moyen entre la survenue des premiers symptômes et l'imagerie : 166 heures [écart-type : 126 heures]). Les résultats qui suggèrent que les séquences ultra rapides étaient aussi fiables que les séquences conventionnelles, sont à confirmer pour l'AVC à la phase aiguë (163). Il y a une nécessité d'établir des protocoles écrits entre les services accueillant des AVC ou des AIT et les services de neuroradiologie, d'une part pour préserver un accès prioritaire et rapide des patients victimes d'AVC aigu aux examens d'imagerie, et d'autre part pour une standardisation des examens demandés. Il est clair que si l'IRM est choisie comme examen de première intention, sa réalisation ne devrait pas différer la possible administration du rt-PA, et le temps consacré à l'acquisition des images ne devrait pas dépasser 15 minutes (138).

Conclusions

- l'utilisation du score ASPECT pourrait permettre de sélectionner les patients en vue d'une thrombolyse sur les données du scanner comme cela est prévu dans l'étude IMS-3, mais nécessite une validation préalable dans cette indication ;
- l'inadéquation entre les anomalies observées sur l'IRM de perfusion et de diffusion permet une estimation de la zone de pénombre et pourrait avoir un intérêt pronostique à condition de standardiser son calcul et la méthode de mesure de la perfusion. L'absence d'inadéquation perfusion/diffusion ne peut faire récuser les patients à la thrombolyse puisque l'infarctus peut augmenter de taille même en l'absence d'inadéquation perfusion/diffusion initiale.

4.2.2 Quelle est la place de l'exploration vasculaire intracrânienne en urgence ?

► L'angioscanner cérébral

L'angioscanner cérébral est proposé par certains auteurs pour diminuer les erreurs de sélection de patients pour une fibrinolyse sur une simple réalisation d'un scanner sans

injection. Il permet de confirmer l'occlusion de l'artère incriminée avant l'administration du rt-PA. L'angioscanner cérébral combiné avec le scanner cérébral, est actuellement insuffisamment évalué mais semble représenter une alternative à l'IRM dans l'optique d'établir un diagnostic positif de l'accident ischémique dans l'AVC à la phase aiguë et d'apporter des éléments d'orientation thérapeutique permettant une meilleure sélection des patients pour la thrombolyse. L'angioscanner permet par ailleurs de voir les sténoses intracrâniennes mais ne permet pas de voir la portion intracaverneuse de l'artère carotide interne (133,136).

► L'ARM cérébrale

L'ARM cérébrale permet de visualiser les vaisseaux par le temps de vol (*time of flight - TOF*) qui est une technique réalisée sans injection. L'ARM permet d'objectiver la présence d'une occlusion ou d'une sténose intracrânienne avec un risque de surestimation des sténoses en raison de l'existence de turbulences et d'une résolution spatiale moindre par rapport à l'angiographie conventionnelle. Le couplage entre l'IRM parenchymateuse et l'ARM a son intérêt à la phase aiguë d'un IC, puisqu'il permet d'évaluer la lésion ischémique et la lésion artérielle responsable de l'ischémie.

► Doppler transcrânien (DTC)

Le Doppler transcrânien a comme grand intérêt pratique à la phase aiguë de l'IC de permettre le diagnostic des occlusions vasculaires intracrâniennes (obstructions de l'artère cérébrale moyenne, du siphon carotidien, des artères vertébrales ou de l'artère basilaire) avec une sensibilité et une spécificité de 90 %. En revanche les atteintes distales ou d'un nombre restreint de branches de l'artère cérébrale moyenne ne sont pas correctement perçues par le DTC (131). Cet examen ne doit pas retarder une fibrinolyse : si le neurologue ne fait pas lui-même cet examen en un très court délai, il vaut mieux y renoncer (131).

Une des limites de cet examen est l'absence de fenêtre osseuse acoustique adéquate dans 7 % à 20 % des cas en particulier chez le sujet âgé, l'autre limite est le caractère opérateur-dépendant de cet examen. Ce problème peut être réduit en utilisant des agents de contraste (10).

Conclusions

- l'angioscanner cérébral et l'ARM TOF cérébrale permettent la détection des sténoses ou des occlusions intracrâniennes ;
- les explorations ultra sonores transcrâniennes peuvent apporter des informations à la phase aiguë de l'AVC ou de l'AIT, en objectivant une sténose ou une occlusion intracrânienne, une reperfusion après thrombolyse, un retentissement hémodynamique intracrânien en aval d'une sténose extracrânienne, des microembolies.

4.2.3 Quelle est la place de l'exploration vasculaire extracrânienne en urgence ?

Recommandations existantes : en cas d'AIT, d'IC mineur ou de récupération spontanée précoce, il est recommandé de réaliser immédiatement ou le jour même des examens complémentaires incluant une imagerie vasculaire : échographie-Doppler, angio-scanner ou ARM avec injection de gadolinium des vaisseaux cervico encéphaliques (10,56). Les méthodes d'explorations non invasives remplacent l'angiographie conventionnelle chez les patients suspects de sténose carotidienne symptomatique avant endartérectomie (133). Les recommandations canadiennes proposent de réaliser une imagerie carotidienne dans les 24 heures après un AIT ou un AVC non invalidant, sauf si le patient n'est définitivement pas un candidat à l'endartérectomie (8). Les recommandations australiennes et italiennes sont en faveur de la réalisation d'une échographie carotidienne lors de symptômes survenant dans le territoire carotidien (7,9).

Les examens d'imagerie vasculaire permettent de détecter une sténose artérielle symptomatique et significative pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical ou endovasculaire. Pour l'Anaes en 2004, il convient lors d'un AIT récent, de réaliser en

urgence un bilan étiologique comprenant un écho-Doppler des troncs supra aortiques associé si possible au Doppler transcrânien. L'alternative sera l'ARM avec gadolinium ou l'angioscanner spiralé couplé au scanner cérébral (3). L'angiographie intra artérielle conventionnelle peut être proposée en deuxième intention, mais n'est pas dénuée de risque.

Lors d'un IC ou d'un AIT, l'exploration artérielle fait partie du bilan étiologique de routine à réaliser dans un deuxième temps après l'exploration radiologique parenchymateuse. Les différentes possibilités pour explorer les artères cervicales sont l'écho-Doppler des troncs supra aortiques, l'ARM, l'angioscanner ou l'angiographie conventionnelle.

Il faut distinguer 2 situations cliniques : le bilan étiologique réalisé en contexte hyperaigu avant la réalisation de la thrombolyse lorsque l'indication de celle-ci est retenue, ou le bilan étiologique réalisé lorsque le traitement thrombolytique a été instauré ou refusé.

- dans le premier cas, l'évaluation initiale du patient doit être non ou peu invasive et rapide ne différant pas l'administration du rt-PA. Cette évaluation doit être guidée par les éléments d'information apportés par l'examen pratiqué et par le temps nécessité par la pratique et la lecture de l'examen considéré. Dans ce cas, seule l'ARM avec injection de gadolinium des vaisseaux cervico encéphaliques lorsqu'une IRM est pratiquée permet de visualiser les vaisseaux cervicaux sans perte de temps significative ;
- dans le deuxième cas, dans le cadre de la prise en charge de l'AVC lorsque le traitement (thrombolyse ou non) a été initié, le bilan étiologique vasculaire cervical peut comprendre écho-Doppler, ARM, angioscanner. L'angiographie conventionnelle sera discutée en deuxième intention lorsque les examens non invasifs sont non contributifs (suspicion de dissection intra crânienne par exemple). La stratégie la plus pertinente consiste à choisir la méthode diagnostique (examen seul ou en combinaison) qui soit la plus efficace et la moins invasive ;
Une méta analyse, comparant les techniques d'imagerie non invasives à l'angiographie intra artérielle (numérisée ou non), à partir d'une revue de la littérature portant sur 41 études ayant inclus 2 541 patients avec une sténose carotidienne symptomatique et 4 876 artères (degré de sténose déterminé en utilisant la classification *North American Symptomatic Endarterectomy Trial - NASCET*), indique que, dans l'évaluation des sténoses carotidiennes de 70 % à 99 % (164,165) :
 - l'ARM avec injection de produit de contraste (9 études, 381 patients) a une sensibilité de 0,94 [IC 95 % : 0,88 - 0,97] et une spécificité de 0,93 [IC 95 % : 0,89 - 0,96],
 - l'échographie-Doppler des troncs supra aortiques (17 études, 921 patients) a une sensibilité de 0,89 [IC 95 % : 0,85 - 0,92], et une spécificité de 0,84 [IC 95 % : 0,77 - 0,89],
 - l'ARM sans injection (17 études, 877 patients) a une sensibilité de 0,88 [IC 95 % : 0,82 - 0,92] et une spécificité 0,84 [IC 95 % : 0,76 - 0,97],
 - tandis que l'angioscanner (12 études, 362 patients) a une sensibilité de 0,77 [IC 95 % : 0,68 - 0,84] et une spécificité de 0,95 ([IC 95 % : 0,91 - 0,97]).

L'angioscanner est significativement moins sensible que l'ARM avec injection et que l'échographie-Doppler des troncs supra aortiques ; l'échographie-Doppler est significativement moins spécifique que l'angioscanner (164,165). Dans les études incluses, tous les patients ont eu la technique de référence et la technique non invasive a été évaluée en insu des résultats de la technique de référence (164,165).

Dans une autre revue de la littérature évaluant l'ARM avec ou sans injection et/ou le Doppler des troncs supra aortiques par rapport à l'angiographie numérisée (62 études concernant 64 séries sur le doppler et 21 séries sur l'ARM), l'ARM avec ou sans injection fournit des résultats équivalents à l'angiographie numérisée avec une sensibilité de 0,95 [IC 95 % : 0,92 - 0,97] et une spécificité de 0,90 [IC 95 % : 0,86 - 0,93] dans le diagnostic des sténoses athéromateuses supérieures à 70 %, ce qui est mieux que les résultats de l'écho-Doppler (sensibilité de 0,86 [IC 95 % : 0,84 - 0,89] et spécificité de 0,87 [IC 95 % : 0,84 - 0,90]). En

ce qui concerne l'occlusion carotidienne, les 2 techniques sont équivalentes (166). Cette stratégie permet d'éviter l'angiographie conventionnelle dans la majeure partie des cas.

Il a été montré dans une revue de la littérature (à partir de 28 études sur 864 patients) que l'angioscanner des troncs supra aortiques (comparé à l'angiographie numérisée) a une bonne sensibilité et spécificité pour détecter une occlusion (respectivement 0,97 [IC 95 % : 0,93 - 0,99] et 0,99 ([IC 95 % : 0,98 - 1,00]), et seulement une sensibilité de 0,85 ([IC 95 % : 0,79 - 0,89]) et une spécificité de 0,93 ([IC 95 % : 0,89 - 0,96]) pour la détection des sténoses carotidiennes symptomatiques de 70 % à 99 % (167).

L'échographie-Doppler est plus facilement accessible que l'ARM. À la différence des autres modalités, l'écho-Doppler est rapide, non invasif et peut être réalisé via des appareils mobiles ou portables (131,133). Cette technique est dès lors applicable aux patients incapables de collaborer à la réalisation d'une ARM ou d'un angioscanner. Toutefois, cet examen est investigateur dépendant et nécessite des opérateurs expérimentés, tout en sachant par contre qu'il permet de répéter les évaluations au lit du malade. En 2002, le rapport d'évaluation technologique de l'Anaes concernant l'imagerie de l'AVC aigu avait conclu que l'écho-Doppler cervico encéphalique était l'examen de première intention pour détecter une lésion des vaisseaux du cou et tout particulièrement une sténose athéromateuse. Il permet en outre d'apprécier le degré de sténose. L'ARM avec injection de gadolinium et/ou l'angioscanner spiralé était à effectuer en seconde intention (131). En 2008, l'IRM avec ARM apparaît comme examen de première intention non seulement pour l'évaluation du parenchyme, mais aussi pour l'exploration des vaisseaux extracrâniens, à la condition de ne pas différer la mise en route d'un traitement anti thrombotique.

Le degré d'urgence à la réalisation des explorations vasculaires extracrâniennes dépendra de la clinique. En effet, s'il s'agit d'un AIT ou d'un IC mineur, le risque de récurrence est de 10 % dans les 48 premières heures justifiant la réalisation d'une exploration vasculaire immédiate. De plus, les IC avec une composante hémodynamique clinique comme une aggravation lors de l'orthostatisme, ou les IC dans un territoire de jonction justifient de réaliser une exploration vasculaire extracrânienne immédiate pour éliminer une sténose serrée.

Conclusions

- l'exploration des artères cervicales est importante lors d'un IC ou d'un AIT ;
- pour la détection d'une sténose carotidienne, l'ARM avec injection des troncs supra aortiques est plus sensible que l'écho-doppler et l'angioscanner, et elle est aussi spécifique que l'angioscanner.

4.2.4 Recommandations

Les patients suspects d'AVC aigu doivent avoir un accès prioritaire 24H/24 et 7J/7 à l'imagerie cérébrale. Des protocoles de prise en charge des patients suspects d'AVC aigu doivent être formalisés et contractualisés entre le service accueillant ces patients et le service de radiologie (accord professionnel).

L'IRM est l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et elle visualise l'hémorragie intracrânienne. Il convient de la réaliser de façon privilégiée.

Si l'IRM est possible comme examen de première intention, elle doit être accessible en urgence et elle doit privilégier des protocoles courts incluant les séquences suivantes : diffusion, FLAIR, écho de gradient (grade B).

En cas d'impossibilité d'accéder en urgence à l'IRM, il convient de réaliser un scanner cérébral. Cet examen ne montre qu'inconstamment des signes d'ischémie récente, mais permet de visualiser une hémorragie cérébrale.

L'exploration des artères intracrâniennes est effectuée par ARM cérébrale, angioscanner ou doppler transcrânien (accord professionnel).

Une exploration des artères cervicales doit être réalisée précocement devant tout accident ischémique cérébral. Celle-ci est urgente en cas d'AIT, d'infarctus mineur, d'accident ischémique fluctuant ou évolutif. L'examen de première intention peut être un écho-doppler, une ARM avec injection de gadolinium des vaisseaux cervico encéphaliques ou un angioscanner des troncs supra aortiques. (grade B)

4.3 Facteurs pronostiques

Apprécier le pronostic durant les premières heures de l'IC n'est pas toujours aisé, mais est indispensable pour la prise en charge thérapeutique et pour informer le patient et son entourage. Les modèles prédictifs de morbi-mortalité pour les AVC graves manquent de reproductivité et de validité (168). De plus, il existe une variabilité individuelle non négligeable dans la capacité de récupération, ce qui rend la prédiction initiale du pronostic encore plus difficile.

4.3.1 Cliniques et paracliniques

Les IC sont des pathologies graves. Cinquante pour cent des patients vont garder des séquelles invalidantes, 10 % décèdent au cours du premier mois, 23 % la première année et plus de 50 % sont morts à cinq ans (169). Les complications neurologiques, dont l'oedème et l'augmentation de la pression intracrânienne sont responsables des décès précoces. Les infections, les embolies pulmonaires, les infarctus du myocarde, les complications du décubitus engendrent des décès plus tardifs (170,171). Le facteur le plus prédictif de mortalité précoce est le niveau de vigilance à l'admission et l'âge celui du critère décès-dépendance. L'hyperglycémie à l'admission, l'hypoxie, augmentent aussi le risque relatif de décès (96,172).

A trois mois les facteurs prédictifs de décès ou de dépendance sont la sévérité du déficit neurologique initial évalué par la réalisation de l'échelle *NIHSS*, l'âge et un antécédent d'AVC (68,170,173). Cependant la variabilité inter individuelle rend difficile l'utilisation de tels modèles prédictifs pour guider les stratégies thérapeutiques et particulièrement en termes de limitation de traitements (169).

La mortalité des hématomes intra cérébraux a diminué ces dernières années et varie de 26 % à 45 % et elle survient surtout les premiers jours (174). Le niveau de conscience (175), l'âge avancé, l'origine ethnique avec une mortalité plus importante chez les sujets d'origine ethnique africaine sub-saharienne (176) constituent les facteurs pronostiques.

4.3.2 D'imagerie (infarctus, hématome)

► Infarctus cérébraux

Scanner

Le scanner cérébral sans injection apporte des informations pronostiques, puisque lors d'un IC, la présence de signes précoces est associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois chez les patients thrombolysés (177,178) et la présence d'un œdème ou d'un effet de masse précoce peut être corrélée avec un risque d'hémorragie cérébrale symptomatique multiplié par 8 après une thrombolyse réalisée dans un délai de moins de 3 heures (179). Même s'il a été montré dans l'étude ECASS, qu'il y avait un risque d'hémorragie cérébrale lorsqu'une thrombolyse était réalisée dans un délai de moins de 6 heures chez des patients avec une hypodensité de plus du tiers du territoire de l'artère sylvienne (177,180), pour d'autres la

présence d'une telle hypodensité n'est pas associée à un mauvais pronostic post thrombolyse qui reste un traitement bénéfique dans cette situation (181). De ce fait, la présence d'une hypodensité de plus du tiers du territoire de l'artère sylvienne ne peut être reconnue comme une contre indication absolue à la thrombolyse IV selon les recommandations européennes de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) (133).

Les travaux d'évaluation du scanner de perfusion sont encore peu nombreux mais montrent une bonne corrélation entre les anomalies de perfusion enregistrées et le volume final de l'infarctus (131). Wintermark *et al.* ont montré de manière prospective la valeur pronostique du scanner de perfusion réalisé dans les 6 premières heures chez 22 patients ayant un IC aigu avec comme référence l'IRM de diffusion réalisée dans un deuxième temps. Le scanner de perfusion permet de distinguer la zone nécrosée et la zone de pénombre, avec une valeur pronostique sur la taille de l'infarctus final et sur le pronostic clinique (182). La même équipe a comparé les données de l'angioscanner et du scanner de perfusion à celles de l'IRM de perfusion et de diffusion chez 42 patients avec des symptômes neurologiques survenus depuis 3 à 9 heures en vue d'une éventuelle thrombolyse. Il y avait une bonne corrélation entre les données des 2 examens en ce qui concerne la taille de l'infarctus, l'atteinte du cortex, le site de l'occlusion artérielle, et sur l'évaluation de la zone de pénombre (183).

IRM

La séquence de diffusion de l'IRM a montré qu'elle pouvait avoir une valeur pronostique lors d'un IC puisqu'il y a une corrélation entre le volume de l'hypersignal initial et le volume de l'infarctus constitué à distance, l'état clinique et son évolution (4,136,138). Ces corrélations ont été démontrées à plusieurs reprises pour les IC de la circulation antérieure. Concernant les IC de la circulation postérieure, il existe de petites séries de cas qui suggèrent l'absence de corrélation entre la taille de la lésion en diffusion et la clinique expliquée par la gravité clinique des IC du tronc cérébral souvent limités en taille et du caractère souvent pauci symptomatique des IC cérébelleux (136). En ce qui concerne les patients ayant présenté un déficit neurologique transitoire d'origine ischémique ou un IC mineur, la présence d'un hypersignal sur la séquence de diffusion associé ou non à une occlusion artérielle sur l'ARM, est associée à un risque de récurrence ischémique et à un mauvais pronostic clinique par rapport à ceux ayant une imagerie normale (184).

La séquence de perfusion pourrait aussi avoir une valeur pronostique supérieure à la diffusion, puisqu'il existe une corrélation entre le volume hypoperfusé et la taille de l'infarctus définitif, qui pourrait être expliqué par le fait que la zone hypoperfusée est une zone à risque d'infarctus définitif en cas de non recanalisation du vaisseau incriminé (136). Le choix de la méthode de mesure (quantitative ou semi quantitative) des paramètres de la perfusion reste à évaluer (159).

Explorations vasculaires

Le risque de décès précoce est plus important dans les infarctus par occlusion d'une artère de gros calibre que dans les infarctus lacunaires de la maladie des petites artères. Aussi, les paramètres ultrasonores (doppler) sont à prendre en considération, bien sûr en association avec la clinique et les données IRM : l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne visualisée sur le doppler réalisé en urgence est un facteur de mauvais pronostic à trois mois (mortalité et handicap), de même que la détection précoce d'occlusions ou de sténoses serrées artérielles, en particulier dans le territoire vertébrobasilaire, est fortement corrélée à la mortalité à trois mois (185,186).

► **Éléments pronostiques des hématomes intra parenchymateux**

Les éléments pronostics des HIC sont liés au volume de l'hématome et à leur situation. L'augmentation du volume de l'hématome constatée au scanner cérébral est associée à une détérioration neurologique (187) et à une augmentation de la mortalité (188,189). Chez 38 % des patients une croissance de plus d'un tiers du volume de l'hématome dans les trois premières heures est observée. Un volume de l'hématome supérieur à 30 ml est associé à une mortalité à 30 jours plus importante (190). Le risque d'avoir un hématome de volume supérieur à 30 ml est associé à la présence de lésions d'angiopathie amyloïde et surtout chez la personne âgée. Un volume de l'hématome inférieur à 30 ml est quant à lui plus fréquemment observé dans un contexte d'hypertension artérielle chez le sujet jeune (189). L'extension intra ventriculaire de l'hématome est responsable d'une mortalité plus importante (5). La situation de l'hématome peut être aussi informative sur le pronostic. Dans les localisations lobaires est observée une récurrence de 3,8 fois supérieure en termes de resaignement à long terme (191).

► **Conclusions**

- apprécier le pronostic durant les premières heures de l'IC n'est pas toujours aisé, mais est indispensable pour la prise en charge thérapeutique et pour informer le patient et son entourage ;
- lors d'un IC du territoire sylvien, il existe une corrélation entre la taille de l'hypodensité récente sur le scanner cérébral et le pronostic clinique d'une part, et la possibilité d'une hémorragie cérébrale après la thrombolyse d'autre part ;

- le scanner de perfusion pourrait avoir une valeur pronostique sur la taille de l'infarctus final, mais cette donnée doit être confirmée ;
- la présence d'un hypersignal sur l'IRM de diffusion associé ou non à une occlusion artérielle sur l'ARM, est corrélée à un risque de récurrence ischémique et à un mauvais pronostic clinique chez les patients ayant présenté un IC mineur ou un déficit neurologique transitoire ;
- la présence d'un hématome intra parenchymateux de volume supérieur à 30 ml constatée sur le scanner est un facteur de mauvais pronostic comme son extension en intra ventriculaire.

4.4 Quels patients justifient d'une hospitalisation en UNV ?

Tout patient victime d'un AVC aigu nécessite une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire en UNV. Les seuls patients qui pourraient ne pas être admis en UNV sont ceux dont l'état clinique ne justifie pas une prise en charge active (par exemple patient non autonome dans les actes de la vie quotidienne avant l'accident).

Peu de structures ont été autant évaluées, comparées, méta analysées que les Unités Neuro Vasculaires. Leur efficacité a été largement démontrée et il faut souligner l'originalité de la démarche consistant à montrer le bénéfice d'une organisation de soins, selon le modèle de l'essai thérapeutique randomisé utilisé pour les médicaments. La récente méta analyse de la *Cochrane Collaboration* a porté sur 31 essais randomisés (6 936 patients) comparant une prise en charge hospitalière organisée des AVC (unité AVC ou *Stroke Unit*) à une autre prise en charge moins organisée (192). Un niveau plus élevé d'organisation dans la prise en charge des AVC était associé à une réduction significative de la survenue d'événements défavorables (décès ou critères composites : décès-séjour en institution ou décès-dépendance) avec une signification statistique du résultat plus robuste pour les critères composites (voir annexe 1, tableau 5).

Le gain obtenu par cette prise en charge s'est maintenu jusqu'à 5 ans et même 10 ans après l'AVC ; ce qui signifierait après confirmation des résultats sur des effectifs plus grands, que les patients qui survivent grâce à ces unités n'auraient pas un risque accru de récurrence ou de handicap à long terme (192).

Une prise en charge hospitalière organisée des AVC a été comparée (à partir de 26 essais, 5 592 patients) à une prise en charge dans des services de médecine conventionnels (service de médecine de court séjour ou service de neurologie sans pratique multidisciplinaire). La prise en charge hospitalière organisée des AVC était associée au terme du suivi à une réduction significative de la survenue d'événements défavorables par rapport à la prise en charge dans des services de médecine conventionnels (médiane du suivi : 1 an) :

- décès (OR : 0,86 [IC 95 % : 0,76 – 0,98] ; $p = 0,02$) ;
- décès ou séjour prolongé en institution (OR : 0,82 [IC 95 % : 0,73 – 0,92] ; $p = 0,0006$) ;
- décès ou dépendance (OR : 0,82 [IC 95 % : 0,73 – 0,92] ; $p = 0,001$).

Les résultats en fonction du type d'unité AVC ont montré que les unités globales comparativement aux services de médecine conventionnels (12 essais sur 3 728 patients), tendent à être plus efficaces que ces derniers.

- décès (OR : 0,85 [IC 95 % : 0,72 – 0,99] ; $p = 0,03$) ;
- décès ou séjour prolongé en institution (OR : 0,80 [IC 95 % : 0,70 – 0,92] ; $p = 0,002$) ;
- décès ou dépendance (OR : 0,83 [IC 95 % : 0,71 – 0,97] ; $p = 0,02$).

L'unité globale, d'après la description de la revue, combine soins aigus et réadaptation. Elle accepte les patients à la phase aiguë mais délivre aussi des soins de réadaptation pour quelques semaines si nécessaire. Le terme unité globale regroupe des unités dont la durée moyenne de séjour des patients va de 8 à 12 jours (4 essais), 16 à 28 jours (6 essais) et 55 à 75 jours (2 essais).

Les unités AVC aiguës acceptent les patients à la phase aiguë avec une sortie précoce (habituellement dans les 7 jours). Elle peuvent être divisées en 3 sous catégories : soins

intensifs, soins « semi-intensifs », soins non intensifs. Ce sont ces unités qui se rapprochent le plus des unités neuro-vasculaires en France.

Il n'est pas précisé dans la revue si la thrombolyse a été utilisée chez certains patients (192). La question pourrait être posée en ce qui concerne les nouvelles données sur les 2 027 patients des 8 nouveaux essais inclus depuis 2002.

Ces données ont été confirmées en dehors des essais randomisés, en population générale. L'analyse de 25 études observationnelles montre que la prise en charge en Unités Neuro-Vasculaires réduit significativement le risque relatif de décès de 21 % (OR : 0,79 ; IC 95 % 0,73-0,86) et de décès ou de dépendance de 23 % (OR : 0,87 ; IC 95 % : 0,80-0,95) à 1 an de l'AVC, par rapport à une prise en charge conventionnelle (193).

Les patients inclus dans la méta analyse présentaient des infarctus ou des hémorragies cérébrales. Le bénéfice de la prise en charge en UNV a été observé indépendamment de l'âge, du sexe, du type d'AVC (infarctus ou hémorragie), du délai d'admission, et de la gravité de l'AVC, mais il faut noter que les AVC minimes ou sévères avec troubles de la vigilance étaient peu représentés dans les différentes études.

La prise en charge en UNV des hémorragies cérébrales améliore significativement le pronostic des patients en diminuant la mortalité à 1 mois (il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le retour à domicile et le séjour en institution) (194).

L'influence de l'autonomie du patient avant l'AVC sur le résultat clinique, en termes de décès et de dépendance 2 ans après l'AVC, a été étudiée à partir d'une cohorte prospective de 8 194 patients inclus entre janvier et juin 1997 dans le *Riks-Stroke* (registre national suédois des AVC – IC et HC). Les données ont été collectées par questionnaire postal envoyé 2,5 ans après l'AVC à 5 104 sujets enregistrés encore vivants et joignables parmi lesquels 4 038 ont répondu (195).

Parmi les 6 110 patients d'âge moyen 74 ans, autonomes dans les actes de la vie quotidienne avant l'AVC (mobilité, aller aux toilettes, s'habiller), 3 376 ont rempli le questionnaire. Les résultats suggèrent que, 2,5 ans après l'AVC, les patients hospitalisés en unité AVC étaient plus souvent autonomes pour les actes de la vie quotidienne et certaines activités instrumentales (préparer le repas, faire les courses, le ménage) que les patients hospitalisés dans des services conventionnels après ajustement sur les caractéristiques d'intérêt à l'admission (OR : 0,79 [IC 95 % : 0,66 – 0,94] ; *p* non précisé). Les patients autonomes et vivant à leur domicile avant la survenue de l'AVC hospitalisés en unité AVC avaient également un taux de létalité plus faible que les patients hospitalisés dans des services conventionnels (OR : 0,81 [IC 95 % : 0,72 – 0,92] ; *p* non précisé).

Parmi les 1 313 patients d'âge moyen 80 ans, non autonomes dans les actes de la vie quotidienne avant l'AVC, 354 ont rempli le questionnaire (229 ont été hospitalisés en unité AVC et 125 dans un service conventionnel). Les résultats 2,5 ans après l'AVC ne permettent pas de conclure et des études complémentaires sont nécessaires (195).

L'influence de l'admission précoce en UNV sur le résultat fonctionnel y compris pour les patients qui ne sont pas candidats à la thrombolyse a été évaluée par une équipe italienne dans une étude à partir des données du registre des AVC de l'hôpital de Pérouse. L'analyse a porté sur 2 041 patients consécutifs pris en charge à la phase aiguë d'un AVC (IC ou HC) en unité neuro-vasculaire et non traités par thrombolyse. Parmi ces patients, 35,8 % sont arrivés dans les 3 heures, 62,4 % dans les 6 heures et 37,6 % plus tard. La mortalité intra hospitalière et la mortalité à 3 mois des patients arrivés dans les 3 heures (respectivement 8,7 % et 7,3 %) n'étaient pas significativement différentes de celles des patients arrivés après 3 heures (6,8 % et 6,1 %). Le résultat fonctionnel à 3 mois des patients arrivés dans les 3 heures serait meilleur que celui des patients arrivés après 12 heures (NIHSS [0 – 4] : 34,9 % *versus* 15,2 % ; mRS [0 – 2] : 32,9 % *versus* 16,8 % ; intervalle de confiance non précisé, *p* non précisé) (196).

La prise en charge des AIT doit également se faire en UNV comme cela est précisé dans la circulaire DHOS/O4 n°2007-108 du 22 mars 2007 relative à la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients présentant un accident vasculaire cérébral (52).

4.4.1 Recommandations

Tout patient ayant un AVC doit être proposé à une UNV.

4.5 Prise en charge en réanimation

Les UNV collaborent avec les services de réanimation où sont admis les AVC très sévères tels les « locked-in syndromes », les thromboses veineuses cérébrales avec troubles de la vigilance, ou les AVC ayant des complications menaçant le pronostic vital. La prise en charge de ces patients est souvent complexe et difficile, en grande partie du fait de l'incertitude pronostique et de la perspective de lourdes séquelles. Les décisions, prises au cas par cas, sont partagées par l'ensemble des professionnels dont les réanimateurs et les neurologues et/ou médecins neurovasculaires en respectant les souhaits du patient (169).

Recommandations

Les décisions d'hospitalisation en réanimation, prises au cas par cas, sont partagées par l'ensemble des professionnels dont les réanimateurs et les neurologues en respectant les souhaits du patient (accord professionnel).

Les décisions de limitation et d'arrêt de traitement doivent être prises de façon collégiale (accord professionnel).

Les réanimateurs sont aussi impliqués dans la prise en charge des patients en mort cérébrale (accord professionnel).

4.6 Prise en charge neurochirurgicale

Certains AVC doivent être adressés dans les établissements disposant d'une UNV et de services de neurochirurgie, leur prise en charge pouvant relever d'une prise en charge complémentaire par les équipes neurochirurgicales.

4.6.1 Hémorragies cérébrales

L'étude STICH (197) a comparé l'intérêt d'une chirurgie précoce à une attitude conservatrice sur les hématomes intracrâniens spontanés supra tentoriels dans le cadre d'une étude prospective randomisée incluant 1 033 patients. Bien que grevée de nombreux biais elle ne montre pas de bénéfice d'une prise en charge chirurgicale de ces patients à l'exception du groupe de patients ayant un hématome très en périphérie du parenchyme cérébral. Les stratégies de prise en charge chirurgicale seront donc discutées au cas par cas et tiennent compte de multiples facteurs cliniques et neuroradiologiques. Dans le cas particulier des hématomes cérébelleux compliqués d'hypertension intracrânienne avec hydrocéphalie et de troubles de la vigilance ou de signes de compression du tronc cérébral, un traitement neurochirurgical semble indiqué. Certains hématomes lobaires avec une aggravation clinique brutale en l'absence de contre indications liées à l'état général en relèveraient aussi (198).

4.6.2 Infarctus cérébelleux

Chez les patients ayant eu un infarctus cérébelleux, la ventriculostomie ainsi que la chirurgie décompressive sont considérées comme les traitements de choix pour les infarctus cérébelleux avec effet de masse significatif, bien qu'il n'existe aucune étude randomisée concernant le choix d'un recours à de telles procédures. Tout comme dans les infarctus

supratentoriels avec effet de masse, l'intervention chirurgicale doit être réalisée avant que les signes d'engagement ne soient présents. Le pronostic parmi les survivants peut être très bon, y compris pour les patients qui étaient comateux avant l'intervention chirurgicale (10).

4.6.3 Infarctus sylvien

La prise en charge par craniectomie décompressive chez des patients présentant un infarctus sylvien malin âgé de 18 à 55 ans a été étudié par Vahedi *et al.* (199) dans le cadre d'une étude randomisée multicentrique. Les patients étaient inclus dans les 24 heures suivant le début de l'IC. La définition de l'infarctus sylvien malin se faisant sur les critères suivants : un score *NIHSS* ≥ 16 incluant une cotation ≥ 1 pour l'item la (niveau de conscience), une atteinte ischémique de plus de 50 % du territoire de l'artère sylvienne moyenne constatée sur le scanner et un volume $> 145 \text{ cm}^3$ de l'infarctus sur les séquences en diffusion de l'IRM. Après la randomisation de 38 patients l'étude a été interrompue par le comité de surveillance compte tenu de la lenteur de recrutement et les résultats ont été poolés avec ceux de 2 autres études européennes (200). Une réduction de 52,8 % du risque absolu de décès après la réalisation de la craniectomie et une diminution significative de la proportion de patients handicapés (score de Rankin ≤ 3 à 6 mois) est observée dans ce contexte en opposition au traitement médical seul (199). Ces patients doivent donc être proposés aux neurochirurgiens.

Chez ces patients l'intérêt de la télémédecine avec télé expertise trouve toute sa place en permettant la transmission des images aux équipes neurochirurgicales (voir paragraphe 4.7).

Recommandations

Après avis neuro-vasculaire, un avis neurochirurgical doit être demandé pour les patients ayant un infarctus sylvien malin, un infarctus ou un hématome cérébelleux compliqué d'hypertension intracrânienne ou dans certains cas d'hématomes cérébraux hémisphériques (accord professionnel).

4.7 L'apport de la télémédecine

La télémédecine est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1997 comme « la partie de la médecine qui utilise la transmission par télécommunication d'informations médicales (images, compte rendus, enregistrements, etc...) en vue d'obtenir à distance un diagnostic, un avis spécialisé, une surveillance continue d'un malade, une décision thérapeutique » (201). L'appellation « télémédecine », selon l'OMS, doit être réservée aux seules actions cliniques et curatives de la médecine utilisant les systèmes de communication (201).

La télémédecine a été récemment définie par l'Ordre des médecins comme « l'une des formes de coopération dans l'exercice médical, mettant en rapport à distance, grâce aux technologies de l'information et de la communication, un patient (et/ou les données médicales nécessaires) et un ou plusieurs médecins et professionnels de santé, à des fins médicales de diagnostic, de décision, de prise en charge et de traitement dans le respect des règles de la déontologie médicale » (202).

Les applications de télémédecine auxquelles il est possible de recourir pour la prise en charge d'un AVC à la phase aiguë sont la téléconsultation et la télé expertise. Elles ont été définies dans le rapport de P. Simon et D. Acker (201) :

- la **téléconsultation** est un acte médical qui se réalise **en présence du patient** qui dialogue avec le médecin **requérant** et/ou le ou les médecins téléconsultants **requis** ;
- la **télé expertise** est un acte diagnostic et/ou thérapeutique qui se réalise **en dehors de la présence du patient**. L'acte médical de télé expertise se décrit comme un échange entre deux ou plusieurs médecins qui arrêtent ensemble un diagnostic et/ou une thérapeutique sur la base des données cliniques, radiologiques ou biologiques qui figurent dans le dossier médical d'un patient.

Le développement des applications de télémédecine entre les différentes structures de la filière de soins neuro-vasculaires (voir paragraphe 3.2.1 ▶ activer la filière / le type de structures existant) est fortement recommandé en offrant ainsi aux structures sans UNV et sans neurologue vasculaire la possibilité de disposer d'un avis neuro-vasculaire immédiat mais aussi aux structures avec UNV sans unité de neuro-radio-interventionnelle ou de neurochirurgie de disposer d'une expertise technique complémentaire auprès des centres qui la pratiquent.

En s'appuyant sur les outils d'une télétransmission la télémédecine donne accès aux praticiens à des échanges d'imagerie (télé expertise radiologique), de vidéo transmission en direct permettant d'effectuer un examen clinique du patient à distance et en temps réel (téléconsultation neurologique). La validation du score *NIHSS* par télémédecine (203) constitue un encouragement à développer une consultation pour donner des avis à distance dans les centres ne disposant pas de ressources neuro-vasculaires.

Dans l'expérience *TEMPIS* (204,205) les patients ont aussi été évalués pour des hématomas intra parenchymateux, des troubles de la vigilance, des tableaux neurologiques atypiques, et sur toutes demandes des praticiens concernés. Ainsi 5 696 patients suspects d'accident vasculaire cérébral ont été concernés par de tels avis sur une période de 20 mois. Cette expertise a permis dans 29 % des cas de corriger le diagnostic (AVC non confirmé) (205). Les structures bénéficiant de tels avis ont notamment réalisé plus rapidement une imagerie cérébrale, et optimisé les prises en charge selon les critères qualités communément validés.

Dans un essai prospectif contrôlé randomisé, l'équipe de Meyer (206) a comparé la performance de la téléconsultation (n = 111) au simple conseil téléphonique (n = 111). Le critère de jugement principal a été la proportion de prise de décision thérapeutique correcte (selon une procédure définie préalablement). Une prise de décision correcte a été significativement plus fréquente dans le groupe téléconsultation (108 [98 %] *versus* 91 [82 %], odds ratio : 10,9 [IC 95 % : 2,7 – 44,6] ; *p* = 0,009) et le recueil des données plus exhaustif pour prendre notamment la décision de thrombolyser le patient. La proportion de données incomplètes a été plus fréquente dans le groupe conseil téléphonique que dans le groupe téléconsultation (12 % *versus* 3 % ; *p* = 0,0001).

La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* a publié un rapport en janvier 2008 (207) évaluant l'intérêt de telles procédures. Cette organisation réduirait les coûts de santé tout en préservant la sécurité de prise en charge des patients, mais doit être validée par des données plus solides. Elle permet par ailleurs d'homogénéiser les pratiques sur le territoire et d'offrir à chacun un même niveau de qualité de prise en charge.

L'intérêt et l'organisation de la télémédecine dans le contexte de la thrombolyse seront abordés dans un chapitre spécifique (5.1.5).

5 La thrombolyse des infarctus cérébraux

5.1 Thrombolyse intra veineuse (IV)

Recommandations existantes : il est recommandé d'administrer l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA-altéplase) dans les 3 heures qui suivent le début d'un IC (4,10,11,132), et de préférence le plus tôt possible (4) mais il est aussi stipulé que l'administration au-delà de 3 heures pourrait être bénéfique sans que cette utilisation ne puisse être recommandée en pratique routinière (10). Il est aussi recommandé de faire diminuer une PA \geq 185/110 mmHg avant la thrombolyse (4,10), mais qu'il convient que les chiffres tensionnels soient stables avant l'instauration du traitement (4). Le rt-PA peut être utilisé chez les patients présentant une crise d'épilepsie au début de l'IC, si le déficit neurologique est attribuable à l'ischémie cérébrale aiguë et pas à un déficit post critique (4,10). Le rt-PA peut être utilisé chez certains patients bien définis de moins de 18 ans et de plus de 80 ans. La thrombolyse IV peut être une alternative acceptable pour l'occlusion du tronc basilaire même après 3 heures.

5.1.1 rt-PA-altéplase < 3 heures

L'altéplase est le seul thrombolytique actuellement indiqué par voie IV lors d'un IC dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes. Il existe un essai clinique randomisé en double aveugle, réalisé aux États Unis, ayant démontré l'efficacité du rt-PA dans les moins de 3 heures à la dose de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) dans l'IC aigu : l'étude **NINDS** (partie II) (179) (*annexe 1, tableau 6*). Cette étude a comporté deux parties. La partie I dont le critère de jugement principal a été la récupération totale ou l'amélioration du score NIH de 4 points à 24 heures, a concerné 291 patients (rt-PA [n = 144] *versus* placebo [n = 147]). La partie II dont le critère de jugement principal a été la bonne récupération neurologique à 3 mois, a concerné 333 patients (rt-PA [n = 168] *versus* placebo [n = 165]). Les résultats de la partie I ont montré l'échec du rt-PA sur le critère amélioration neurologique à 24 heures. Les résultats de la partie II ont montré une évolution globale à 3 mois significativement en faveur du rt-PA (odds ratio : 1,7 [IC 95 % : 1,2 – 2,6]). Il y avait significativement plus d'hémorragie cérébrale symptomatique à 36 heures pour les deux essais poolés dans le bras rt-PA par rapport au bras placebo (respectivement 20/312 [6,4 %] *versus* 2/312 [0,6 %] ; $p < 0,001$). Le taux de décès des deux essais poolés n'était pas significativement différent à 3 mois (rt-PA 54/312 [17 %] *versus* placebo 64/312 [20 %] ; $p = 0,30$).

Une méta analyse centrée sur l'étude des effets indésirables du rt-PA IV a colligé les résultats de 15 études observationnelles dont 10 études prospectives (sur 2 639 patients au total). La proportion d'hémorragies intracérébrales symptomatiques a été de 5,2 % [IC 95 % : 4,3 – 6]. La proportion moyenne de décès a été de 13,4 %, et 37,1 % des patients en moyenne ont eu un résultat clinique favorable (défini par un mRS de 0 ou 1) (208). L'auteur a conclu que le traitement par rt-PA est sûr s'il est administré en respectant les recommandations de bonnes pratiques cliniques. D'autres études observationnelles ont retrouvé des résultats similaires, avec une bonne récupération fonctionnelle des patients à 3 mois après une thrombolyse IV dans 35 % à 39 % des cas (209,210).

Les résultats de l'étude NINDS ont été confortés par le registre canadien **CASES** qui a inclus 1 135 patients victimes d'IC sur 2,5 ans, dont 37 % ont retrouvé leur niveau d'autonomie antérieur après thrombolyse et, dont 4,6 % ont eu une hémorragie cérébrale symptomatique (211) (*annexe 1, tableau 7*).

Les résultats de l'étude **SITS-MOST**, dont l'Agence européenne du médicament avait exigé la mise en place au moment de l'octroi de l'AMM, confirment aussi ces données (212) (*annexe 1, tableau 8*). L'étude SITS-MOST est une étude post AMM réalisée en Europe, dans les indications de l'AMM, pour vérifier le rapport bénéfice/risque de l'altéplase dans des conditions usuelles d'utilisation. L'objectif principal de cette étude observationnelle, prospective, ouverte, a été d'évaluer la fréquence des hémorragies intracérébrales symptomatiques (évaluées par scanner 24 – 36 heures après l'administration du traitement) et des décès à 3 mois, chez les patients ayant un IC traité en pratique courante par altéplase administrée en conditions normales de l'AMM dans les 3 heures suivant l'apparition des premiers symptômes, et de comparer ces résultats avec ceux obtenus au cours des essais cliniques randomisés.

Les données proviennent de 285 centres et ont concerné 6 492 cas d'IC. Les résultats sur le critère principal, hémorragie intracrânienne symptomatique selon la définition du protocole de SITS-MOST, et sur ce même critère selon d'autres définitions utilisées dans les essais contrôlés randomisés pré AMM sont les suivants :

- selon la définition du protocole, la fréquence des hémorragies intra crâniennes symptomatiques est de : 1,7 % [IC 95 % : 1,4 % - 2 %] ;
- cette fréquence pour SITS-MOST est de : 4,6 % [IC 95 % : 4,1 % - 5,1 %] selon les critères utilisés dans les essais ECASS contre 8,8 % [IC 95 % : 6,4 % - 12,2 %] dans l'essai ECASS II ;

- cette fréquence pour SITS-MOST est de : 7,3 % [IC 95% : 6,7 % - 7,9 %] selon les critères de l'étude NINDS et des revues *Cochrane* contre 8,6 % [IC 95% : 6,3 % - 11,6 %] dans ces études.

La proportion de patients ayant une excellente récupération fonctionnelle à 3 mois (score mRS ≤ 1) est de 38,3 % dans les centres expérimentés et de 40,7 % dans les centres ayant initié le traitement pour la première fois. Le taux de mortalité à 3 mois est pour SITS-MOST de 11,3 % [IC 95 % : 10,5 % - 12,1 %] contre : 17,3 % [IC 95 % : 14,1 % - 21,1 %] dans les essais contrôlés randomisés pré AMM poolés (NINDS, ECASS I et II et ATLANTIS) (212). Les résultats globaux de ces études ne s'écartent pas de façon marquée de ceux des essais pivots ayant permis l'octroi d'une AMM conditionnelle et n'ont donc pas nécessité de modification de l'AMM. Ils montrent également une variabilité des résultats en fonction des centres et des pays. Les différences constatées pourraient être liées à une différence des caractéristiques initiales des patients inclus et également être liées à une prise en charge différente des AVC selon les pays, indépendante des caractéristiques des patients inclus et du traitement par altéplase lui-même. Cet essai a également confirmé certains facteurs pronostiques figurant déjà dans les RCP sous les rubriques de mise en garde et de précautions d'emploi.

5.1.2 rt-PA-altéplase au-delà de 3 heures

Les essais européens **ECASS** (178) (*annexe 1, tableau 9*), **ECASS II** (213) (*annexe 1, tableau 10*), de même que l'étude européenne **ATLANTIS A et B** (214) (*annexe 1, tableau 11*) (215) (*annexe 1, tableau 12*) n'ont pas réussi à répliquer le résultat de NINDS. Cependant, les critères d'inclusion de ces essais n'étaient pas strictement identiques à ceux de l'essai NINDS, en particulier en ce qui concerne la gravité de l'accident vasculaire, le délai d'administration de l'altéplase après l'apparition des symptômes (1 – 6 heures pour ECASS, 0 – 5 heures pour ATLANTIS A et 3 – 5 heures pour ATLANTIS B), la pression artérielle maximale ; la dose d'altéplase utilisée différait (1,1 mg/kg, maximum 100 mg pour ECASS) ; et les critères de jugement n'étaient pas strictement les mêmes. La revue *Cochrane* (216) (*annexe 1, tableau 13*) et la méta analyse (217) (*annexe 1, tableau 14*), où sont colligées les données individuelles des 6 essais qui comparaient face à face rt-PA et placebo, confirment les résultats obtenus par NINDS sur les patients traités dans les 3 heures. La revue systématique de Wardlaw *et al.* a poolé les résultats des essais randomisés qui comparaient les traitements thrombolytiques, quelle qu'en fut la nature, débutés dans les 6 heures suivant un IC, à un groupe placebo. L'étude incluait 18 essais, et comprenait au total 5 727 patients recrutés. Lorsque le rt-PA IV est administré dans les 3 heures, il apparaît qu'à 3 mois le rt-PA IV permet la survie sans handicap de 55 patients pour 1 000 patients traités au prix d'un risque hémorragique multiplié par quatre et de 19 morts supplémentaires sur les 1 000 sujets pris en charge, cette différence de mortalité étant non significative (216).

Il a été montré que plus le traitement par rt-PA est administré tôt (dans les 90 minutes) meilleur sera le pronostic fonctionnel à 3 mois (217,218), avec un bénéfice qui pourrait pour certains auteurs aller jusqu'à 4 heures 30 (217,219). L'étude EPITHET a sélectionné des patients en vue d'une thrombolyse IV par rt-PA entre 3 et 6 heures *versus* placebo avec réalisation d'une IRM avant et après thrombolyse. Les objectifs étaient d'évaluer l'évolution de la taille de l'infarctus en comparant la taille de l'hypersignal initial en diffusion et 3 mois après le traitement chez des patients ayant un *mismatch*. Les résultats ont montré que le traitement par rt-PA par voie IV entre 3 et 6 heures n'est pas associé à une diminution de taille de l'IC par rapport au placebo, mais par contre associé à une augmentation de la reperfusion et à un meilleur pronostic par rapport au placebo justifiant une étude de phase III (161).

L'utilisation du rt-PA au-delà de 3 heures n'est actuellement pas autorisée (*annexe 14*). Sous réserve de l'analyse de l'ensemble des données de l'étude **ECASS III** par les autorités de santé européennes, les résultats de cette étude pourraient, pour certains, sans doute

permettre l'extension du délai autorisé de 3 heures à 4 heures 30. ECASS III est une étude randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles qui a comparé rt-PA *versus* placebo, et qui a inclus 821 patients ayant eu un IC entre 3 heures et 4,5 heures après le début des symptômes, dans 130 centres européens (*annexe 1, tableau 15*). Les résultats d'après les données publiées, montrent que le pronostic des patients à 3 mois est meilleur (Rankin 0-1) dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (52,4 % *versus* 45,2 %, $p = 0,04$; analyse en intention de traiter) (219). Cependant, l'efficacité du traitement est d'autant plus importante que le traitement est donné tôt. La fréquence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques est significativement plus importante dans le groupe rt-PA par rapport au groupe placebo selon la définition du protocole d'ECASS III, et sur ce même critère selon d'autres définitions utilisées dans les essais contrôlés randomisés :

- selon la définition du protocole, la fréquence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques est de : 2,4 % dans le bras rt-PA *versus* 0,12 % dans le bras placebo ($p = 0,008$) ;
- cette fréquence pour ECASS III est de :
 - ▶ 5,3 % dans le bras rt-PA *versus* 2,2 % dans le bras placebo ($p = 0,02$) selon les critères utilisés dans l'essai ECASS II ;
 - ▶ 1,9 % dans le bras rt-PA *versus* 0,2 % dans le bras placebo ($p = 0,02$) selon les critères utilisés dans l'étude SITS-MOST ;
 - ▶ 7,9 % dans le bras rt-PA *versus* 3,5 % dans le bras placebo ; ($p = 0,006$) selon les critères utilisés dans l'étude NINDS.

Il n'y a par contre pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité dans les 2 sous groupes (7,7 % *versus* 8,4 %, $p =$ non significatif).

Cette étude faisait partie de l'AMM conditionnelle octroyée à l'altéplase et avait pour objectif de confirmer l'intérêt de l'altéplase en Europe.

Ces résultats vont dans le même sens que les résultats du registre **SITS-ISTR** qui a permis de comparer le pronostic des patients thrombolysés dans les 3 heures ($n = 11\ 865$) à celui de patients thrombolysés entre 3 et 4,5 heures ($n = 664$). Il n'a pas été trouvé de différence significative en ce qui concerne les hémorragies cérébrales symptomatiques (1,6 % *versus* 2,2 %), la mortalité (12,2 % *versus* 12,7 %) ou le handicap à 3 mois (Rankin entre 0 et 2 ; 56,3 % *versus* 58 %) entre les 2 sous groupes (220) (*annexe 1, tableau 16*). Les résultats de l'étude IST-3 (fenêtre < 6 heures) sont attendus et apporteront peut-être une réponse à l'extension du délai autorisé jusqu'à 6 heures du rt-PA permettant d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une thrombolyse (221).

5.1.3 Autres thrombolytiques

L'utilisation de la streptokinase IV a été associée à un risque inacceptable d'hémorragies et de décès (222,223). Dans les 2 petites études randomisées de phase II, **DIAS** et **DEDAS**, la desmoteplase IV administrée entre 3 et 9 heures, chez des patients sélectionnés sur la base d'un mismatch entre la diffusion et la perfusion sur l'IRM, a été associée à une fréquence plus élevée de recanalisation et à un meilleur pronostic clinique en comparaison au placebo (153,156). Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés dans l'étude de phase III, DIAS 2 (224).

5.1.4 Conditions de réalisation de la thrombolyse

Comme cela a été précédemment mentionné, la thrombolyse requiert des moyens spécifiques d'imagerie cérébrale pour être réalisée dans de bonnes conditions. Le scanner, équipement d'imagerie le plus fréquent ne permet pas de poser directement le diagnostic précoce d'IC. Seule l'IRM, qui est rarement disponible en urgence, est susceptible d'établir clairement la nature ischémique d'un AVC dès les premières heures. La thrombolyse nécessite aussi des moyens nécessaires à l'accueil des patients 24H/24, avec une permanence médicale, une expertise neurovasculaire, l'accès en urgence aux examens d'imagerie médicale, ainsi qu'un radiologue formé à la pathologie dans le domaine

neurovasculaire. D'après l'AMM de l'Actilyse®, celle-ci comme tout traitement thrombolytique nécessite une prise en charge adaptée. Elle ne doit être utilisée que par des médecins expérimentés et formés à l'utilisation des agents thrombolytiques et disposant des moyens de surveillance adéquats. Il est recommandé d'administrer Actilyse® au sein de structures disposant en permanence d'équipements et de traitements de réanimation. Dans l'indication spécifique de l'AVC, il est actuellement également précisé que le traitement doit être administré par un médecin spécialisé en neurologie.

Les recommandations de l'OPEPS dans ce domaine sont claires : « la généralisation de la thrombolyse doit figurer parmi les objectifs prioritaires des filières régionales. Elle implique de doter les unités hospitalières qui la pratiquent des moyens humains adaptés et de l'environnement médico-technique (accès prioritaire à l'IRM) nécessaire pour dépasser le stade expérimental auquel le traitement reste encore trop souvent cantonné » (2).

Le rt-PA qui avait été autorisé dès 1996 aux Etats Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA), n'a reçu son autorisation de mise sur le marché européen qu'en 2003, suite à un arbitrage européen, sur la base de critères d'inclusion et de non inclusion extrêmement précis (principalement sur la base des résultats positifs de l'essai NINDS réalisé aux États Unis chez des patients inclus dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes). En France, il est actuellement indiqué depuis 2003, d'utiliser le rt-PA par voie IV dans les 3 heures qui suivent le début d'un IC (0,9 mg/kg du poids corporel, dose maximale 90 mg/j), en donnant 10 % de la dose totale en bolus en respectant les critères d'inclusion et de non inclusion basés sur les résultats des essais dont l'essai NINDS (*annexe 14*).

La SFNV a publié en 2000 les critères d'exclusion à la thrombolyse IV des IC de moins de 3 heures (225) (*annexe 15*). Les controverses qui ont entouré la mise sur le marché de l'altéplase et les risques inhérents à son emploi sont à l'origine des restrictions drastiques qui président à son utilisation (Avis de la Commission de la transparence du 2 juillet 2003) (226). Selon l'Autorisation de mise sur le marché européenne de 2003, le traitement thrombolytique doit être instauré dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes de l'AVC, administré par un spécialiste en neurologie expérimenté, formé à l'utilisation des agents thrombolytiques. La Commission de la transparence française a rendu ces conditions d'utilisation du rt-PA encore plus restrictives, puisqu'elle a imposé qu'il soit toujours administré au sein d'une UNV. Selon la SFNV, le nombre insuffisant d'UNV en France est un des facteurs qui limitent la mise en œuvre de ce traitement efficace dans notre pays (2).

5.1.5 Les indications de la thrombolyse IV peuvent-elles être étendues ?

► État des lieux de la thrombolyse en France

Il est estimé que 1 % des patients ayant un AVC constitué ont eu accès à la thrombolyse en France en 2005 (227), ce qui est superposable aux données américaines (30).

Il y a en France plusieurs explications possibles pour cette faible proportion de patients thrombolysés, liées en grande partie au délai de moins de 3 heures qui reste le principal facteur limitant :

- le délai entre le début des symptômes et l'arrivée à l'hôpital est trop long justifiant une sensibilisation de la population et des médecins ;
- une fois le patient arrivé aux urgences les problèmes de régulation ou de transfert du patient induisent encore une fois une perte de chance pour le patient dont la prise en charge est repoussée ;
- l'accès à l'imagerie est souvent difficile et les délais sont trop longs.

Des progrès sont possibles puisque 30 % des IC de moins de 3 heures, soit 9 % des AVC constitués en Ontario sont thrombolysés (2). Trois études européennes ont estimé le pourcentage de patients potentiellement éligibles à la thrombolyse qui pouvait aller de 6 % à 22 % (228-230). Dans les évaluations réalisées en Ile-de-France par l'Agence régionale de

l'hospitalisation d'Ile-de-France (ARHIF), 7,9 % des IC admis en UNV sont thrombolysés (231).

► **Contre indications classiques de la thrombolyse qui pourraient être remises en question**

Comme cela a été développé dans un article récent (232), les contre indications classiques décrites dans l'étude NINDS qui pourraient pour certaines évoluer et qui pourraient permettre d'augmenter le nombre de patients potentiellement éligibles à la thrombolyse sont évoquées ci-dessous :

Le délai de moins de 3 heures

Il existe une méta analyse (217) reprenant les données des études NINDS, ECASS et ATLANTIS qui suggère un effet du rt-PA pour des patients sélectionnés au-delà de 3 heures jusqu'à 4 heures 30. Les résultats de l'étude ECASS III ont montré une efficacité du rt-PA entre 3 et 4,5 heures (219).

Les résultats obtenus dans cette étude ECASS III amènent cependant à préconiser un traitement le plus rapidement possible après le début des symptômes au vu des résultats des études ECASS et ATLANTIS et de la méta analyse (217). Les résultats de l'étude IST-3 (délai inférieur à 6 heures) sont attendus et viendront peut-être conforter ces données jusqu'à 6 heures (221).

L'accès systématique à l'IRM cérébrale en première intention permettra sans doute d'étendre les indications du traitement par thrombolyse par voie IV, notamment au-delà de 3 heures ou chez les patients dont l'heure de début des symptômes n'est pas connue, ou lors de convulsions à la phase initiale. Dans l'enquête française de 2006 portant sur l'accès à l'imagerie cérébrale avant une thrombolyse, il apparaît que les centres qui ont thrombolysé au-delà de 3 heures, étaient pour la plupart (12/15) des centres ayant accès à l'IRM en première intention (150). Certains travaux suggèrent que la présélection des patients par les données de l'IRM de diffusion et de perfusion permet non seulement d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de thrombolyse par voie IV dans un délai de moins de 3 heures mais aussi au-delà de 3 heures (151,153,155,156,233,234). Des études montrent également que l'IRM permet d'augmenter le nombre de patients éligibles pour la thrombolyse par rapport au scanner (139,141,234-236). Dans une étude rétrospective multicentrique qui portait sur 1 210 patients, il apparaît que l'utilisation de l'IRM pour sélectionner les patients en vue d'une thrombolyse au-delà de 3 heures, est corrélée à un bon pronostic (151). Ce résultat va dans le même sens que les données d'une étude de cohorte portant sur 382 patients qui a montré que les patients sélectionnés sur les données IRM avaient moins de risque d'hémorragie symptomatique cérébrale et une mortalité à 3 mois moindre par rapport aux patients sélectionnés sur la base des données scanographiques (avec respectivement 3 % *versus* 9 %, et 12 % *versus* 21 %) (234). L'étude prospective, multicentrique DEFUSE a évalué la corrélation entre les données de l'IRM et le pronostic clinique de 74 patients consécutifs ayant un IC thrombolysé par voie IV dans un délai entre 3 et 6 heures. Une IRM avec des séquences de diffusion, perfusion et une ARM cérébrale était réalisée entre 3 et 6 heures après le début des symptômes et 3 à 6 heures après la réalisation de la thrombolyse par voie IV. Les patients qui avaient une reperfusion précoce après thrombolyse avaient un meilleur pronostic clinique lorsqu'ils avaient un *mismatch* initial par rapport à ceux qui n'avaient pas de *mismatch*. En revanche, les patients avec un IC de grande taille, avaient un risque d'hémorragie cérébrale après reperfusion important, alors qu'il y avait un *mismatch* sur l'IRM initiale (155). Cette donnée suggère que même si l'analyse du *mismatch* pourra sans doute permettre de mieux sélectionner les patients en vue d'une thrombolyse notamment au-delà de 3 heures, il faudra aussi tenir compte d'autres données comme la taille initiale de l'hypersignal en diffusion ou la persistance d'une occlusion artérielle.

Dans une étude portant sur 120 patients consécutifs traités par rt-PA dans les 3 heures, les auteurs avaient pris comme critères d'exclusion les critères « classiques » de l'étude NINDS, mais ils avaient aussi défini des critères d'inclusion ou d'exclusion spécifiques à l'IRM dans

certaines situations qui sont habituellement des contre indications (162). Si le patient avait une hypoglycémie, une crise d'épilepsie initiale ou lorsqu'il était sédaté, la présence d'un hypersignal sur la séquence de diffusion était un argument pour quand même sélectionner le patient pour le traitement fibrinolytique. Par ailleurs, les auteurs ont estimé que les données de l'IRM pouvaient permettre de s'affranchir des limites d'âge ou des limites supérieure ou inférieure du score *NIHSS* comme critères d'exclusion à la thrombolyse. Les résultats sont globalement superposables à ceux de 2 grands registres multicentriques de traitement par rt-PA (STARS et CASES) (211,237) en ce qui concerne le délai de traitement, le bon pronostic à 3 mois et le taux d'hémorragie cérébrale symptomatique (162). L'accès à l'IRM pourrait permettre d'étendre les indications de la thrombolyse, il faudrait à présent valider ces nouveaux critères.

L'âge

L'altéplase est actuellement indiqué chez les patients de moins de 80 ans. Plusieurs études observationnelles suggèrent que les patients de plus de 80 ans pourraient tirer eux aussi un bénéfice de ce traitement (238-240), ce qui est cependant controversé par d'autres (241). Une revue systématique portant sur 6 études comparant le rt-PA IV chez des patients de moins de 80 ans *versus* ceux âgés de plus de 80 ans, n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque d'hémorragie cérébrale symptomatique dans le groupe le plus âgé (13 % *versus* 8 %). Il n'y avait pas non plus de différence significative en ce qui concerne le pronostic favorable à 3 mois (Rankin ≤ 1) entre les 2 sous groupes (29 % *versus* 37 %). Les auteurs rapportent une mortalité 3 fois plus élevée dans le sous groupe des patients de plus de 80 ans (32 % *versus* 12 %, $p=0,005$) (242). Certaines études utilisant l'IRM pour sélectionner les patients à la thrombolyse ne tiennent pas compte du critère âge (162,234). En cas de décision de thrombolyse chez le sujet âgé, il faudra tenir compte du niveau d'autonomie pré existant à l'AVC.

La crise d'épilepsie à la phase aiguë

À la phase aiguë de l'AVC une crise est habituellement retenue comme une contre indication au rt-PA du fait de la difficulté de discerner un déficit post critique d'un déficit secondaire à un IC. Cependant certaines équipes proposent de négliger cette contre indication sous réserve que le déficit neurologique soit attribué à une ischémie cérébrale aiguë plutôt qu'à un déficit post critique (238). L'accès à l'IRM pourrait aussi permettre de s'affranchir de cette contre indication en confirmant la présence d'un infarctus (162).

L'hypertension artérielle

Les patients ayant une pression artérielle $>$ à 185/110 avant la thrombolyse, pourraient bénéficier de ce traitement si un traitement anti hypertenseur permet de diminuer ces chiffres de manière stable avant l'administration du thrombolytique (179).

La gravité du déficit

Les patients avec un score *NIHSS* $>$ à 22 sont habituellement exclus, puisque les patients ayant l'état le plus grave ont un risque augmenté d'hémorragie cérébrale. Il existe cependant des données qui suggèrent que certains d'entre eux pourraient aussi tirer un bénéfice du traitement thrombolytique (162,234,240,243).

Le caractère modéré ou régressif des symptômes neurologiques

Les patients qui ont un déficit modéré ou régressif n'ont habituellement pas accès à la thrombolyse, alors qu'il existe un risque potentiel d'aggravation clinique dans un deuxième temps (240). Environ un tiers des patients avec un déficit rapidement régressif à l'admission, n'ayant pas été thrombolysés, ont développé une aggravation secondaire ou gardent un déficit constitué dans une étude rétrospective portant sur 41 patients (244). De plus, dans une étude réalisée chez 19 patients avec un déficit régressif rapide, le traitement par rt-PA IV a été associé à un bon pronostic (245). Une analyse *post-hoc* de l'étude NINDS a suggéré que les patients avec un IC mineur tireraient aussi un bénéfice du rt-PA par rapport aux IC plus sévères, sans augmentation du risque d'effets indésirables (246). Pour certains, les

patients ayant un score *NIHSS* faible (au minimum de 2 ou 3) pourraient aussi être candidats à la thrombolyse (247). Dans une étude rétrospective portant sur 162 patients, 25 % des patients avec un déficit initial modéré ou rapidement régressif datant de moins de 6 heures non thrombolysés avaient un mauvais pronostic à 3 mois (Rankin entre 2 et 6). Cette étude a montré qu'un score *NIHSS* initial supérieur à 10 était associé à un risque de mauvais pronostic multiplié par 16,9 et qu'une occlusion artérielle proximale était associée à un risque de mauvais pronostic multiplié par 7,13 (248).

La taille de l'hypodensité sur le scanner

Même si les résultats de l'étude ECASS (fenêtre de moins de 6 heures) avaient montré qu'il y avait un risque de transformation hémorragique lorsque la thrombolyse était réalisée chez des patients qui avaient une ischémie cérébrale dont la taille sur le scanner dépassait le tiers du territoire de l'artère sylvienne, ce critère ne peut être retenu comme critère d'exclusion à l'heure actuelle. Il y a des données qui montrent qu'une hypodensité de plus du tiers du territoire sylvien n'est pas associée de manière indépendante à un mauvais pronostic dans le délai de moins de 3 heures (148,181,240). De plus l'accès à l'IRM va permettre de mieux sélectionner les patients, et les patients avec une ischémie plus étendue peuvent aussi tirer un bénéfice du traitement par rt-PA (234).

L'hyperglycémie

À la phase aiguë d'un AVC, l'hyperglycémie est associée à un plus grand risque d'hémorragie cérébrale et à un plus mauvais pronostic. Une étude rétrospective portant sur 138 patients consécutifs traités par rt-PA IV a montré qu'une glycémie au-delà de 11 mmol/l était associée à 25 % d'hémorragie intracérébrale symptomatique. Une augmentation de la glycémie de 5,5 mmol/l était, après ajustement sur la taille de l'hypodensité, l'âge, l'état fumeur et le *NIHSS*, le seul facteur prédictif de survenue d'hémorragie intracérébrale symptomatique (OR : 2,26 [IC 95 % 1,05 – 4,83] ; $p = 0,04$) et d'hémorragie intracérébrale de tous types (OR : 2,26 [IC 95 % 1,07 – 4,69] ; $p = 0,03$). Quand la glycémie était substituée par le diabète, ce dernier était également, après ajustement sur les mêmes variables, un facteur prédictif indépendant de survenue d'hémorragie intracérébrale symptomatique (OR : 7,46 [IC 95 % 2,68 - 96,4] ; $p = 0,002$) et d'hémorragie intracérébrale de tous types (OR : 3,61 [IC 95 % 1,43 – 9,14] ; $p = 0,007$) (249). Dans l'étude PROACT II (contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique, en simple aveugle, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la r-pro-urokinase en intra artériel jusqu'à 6 heures après la survenue de symptômes d'un AVC par occlusion de l'artère cérébrale moyenne) les patients avec une glycémie $>$ à 11 mmol/l avaient un risque d'hémorragie cérébrale symptomatique de 36 % *versus* 9 % pour ceux qui avaient une glycémie $<$ à 11 mmol/l (250). Il convient au vu de ces résultats de contre indiquer la thrombolyse au-delà de 11 mmol/l et d'évaluer l'intérêt de traiter de manière drastique l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'IC sur le pronostic et le risque hémorragique cérébral.

Les autres contre indications

Il apparaît difficile de discuter les autres contre indications pour lesquelles les données de la littérature sont anecdotiques et reposent sur la description de cas cliniques le plus souvent isolés comme la thrombolyse chez l'enfant, chez le patient ayant un anévrisme intra crânien ou une malformation artérioveineuse, chez le patient ayant eu une chirurgie récente, ou chez la femme enceinte (232).

5.1.6 Place de la sonothrombolyse

Il existe des données suggérant que les ultrasons pourraient accélérer la thrombolyse du caillot. Ce concept a été évalué dans l'étude **CLOTBURST** chez 126 patients victimes d'IC, traités par rt-PA IV dans les 3 heures puis randomisés dans un bras ultrasons (Doppler transcrânien continu 2 MHz) ($n = 63$) ou dans un bras placebo ($n = 63$). L'administration continue transcrânienne d'ultrasons a été associée à une reperméabilisation complète à 2 heures de 49 % des patients dans le groupe ultrasons *versus* 30 % dans le groupe contrôle ($p = 0,03$). Il n'y avait par contre pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne la

récupération clinique à 3 mois (251). L'effet des ultrasons pourrait être renforcé par l'administration de microbulles (252).

5.1.7 Qui peut thrombolyser ?

Recommandations existantes : la thrombolyse est réalisée par des médecins expérimentés et formés à la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë (11,132).

Actuellement en France, d'après le libellé actuel de l'AMM en cas d'AVC ischémique à la phase aiguë, il est précisé dans le paragraphe relatif au mode d'administration que « *le traitement doit être administré par un médecin spécialiste en neurologie* », et dans le paragraphe mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi complémentaires que « *le traitement doit être administré uniquement par des médecins formés et expérimentés en neurologie* » (RCP Actilyse® - Afssaps – mis à jour 02/07/2007).

Une précision voire un élargissement des conditions d'administration pourrait intervenir au cours de l'analyse des études demandées dans le cadre de l'AMM conditionnelle. À cet égard, il existe un DIU de pathologie neurovasculaire qui forme neurologues et autres spécialistes sur 2 ans avec un stage de pratique clinique et de Doppler. Il serait possible d'envisager une extension d'autorisation de réalisation de la thrombolyse à d'autres spécialistes dont en particulier les médecins non neurologues titulaires du DIU, exerçant au sein d'une UNV.

Selon la Commission de la transparence, « *le traitement par Actilyse® doit être administré par un médecin spécialiste en neurologie* » (226).

5.1.8 Lieu de réalisation et organisation de la thrombolyse ? Rôle de la télé-médecine ?

En France, d'après l'AMM, « *tout traitement thrombolytique/fibrinolytique nécessite une prise en charge adaptée. Actilyse® ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés et formés à l'utilisation des agents thrombolytiques et disposant des moyens de surveillance adéquats. Il est recommandé d'administrer Actilyse® au sein de structures disposant en permanence d'équipements et de traitements de réanimation* » (RCP Actilyse® - Afssaps 2007).

Selon l'avis de la Commission de la transparence de 2003, « *l'utilisation d'Actilyse® dans cette indication devrait être limitée aux seules UNV* » (226).

Or le nombre d'UNV est actuellement insuffisant en France.

La téléconsultation de neurologie par télé-médecine, qui permet de réaliser l'examen clinique et de visualiser l'imagerie cérébrovasculaire à distance, peut être une solution particulièrement utile dans les établissements hospitaliers dépourvus de service de neurologie ou de neurologue de garde, mais aussi particulièrement en zones rurales. La faisabilité, l'efficacité et la sécurité ont été démontrées dans l'état de Géorgie aux Etats Unis dans l'expérience REACH (253,254), en Bavière avec l'étude TEMPiS (204,205), dans le Maryland (255), au Canada (256) et aux Etats Unis (257). Une autre étude est en cours en France en région parisienne (*TRUST-tPA trial*). Il s'agit d'une étude randomisée avec 2 stratégies (thrombolyse sur place, puis transfert vers l'UNV ou transfert immédiat vers l'UNV, puis thrombolyse) qui sont comparées. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus, s'ils étaient favorables, ils permettraient de réaliser la thrombolyse dans les hôpitaux dépourvus d'UNV (258). L'efficacité du traitement, le taux de complications, ainsi que le pronostic à court et à long terme des patients traités par rt-PA, sont similaires après une consultation par télé-médecine, dans les hôpitaux non universitaires, à ceux traités dans les centres universitaires (259,260).

Une revue de la littérature a conclu que même si les études évaluant la télé-médecine sont peu nombreuses et uniquement observationnelles, elles ont comme intérêts de montrer la faisabilité, la sécurité de l'emploi de cet outil dans la prise en charge de l'AVC à la phase

aiguë et de pouvoir augmenter le nombre potentiel de patients susceptibles d'être thrombolysés (261).

► **Quelle est la place du médecin des urgences dans une telle organisation ?**

Recommandations existantes : comme cela a été spécifié dans les recommandations européennes de l'*European Stroke Organization* (ESO), il est recommandé d'envisager l'utilisation de la télémédecine dans les régions isolées ou rurales, afin d'améliorer l'accès aux traitements (10). Le développement de réseaux de santé, incluant le système de télémédecine, est recommandé afin d'élargir l'accès aux soins les plus spécialisés en neurologie vasculaire. Les recommandations faites par le NICE stipulent que la thrombolyse doit se faire dans des centres pouvant respecter les autorisations de mise sur le marché du rt-PA (11).

Dans les structures ne disposant pas d'une UNV et participant à la filière de soins pour les AVC, la thrombolyse pourrait être envisagée après avis du neurologue vasculaire de la structure (quand il est présent) ou après avis à distance grâce au développement dans les services d'urgence de la télémédecine avec téléconsultation du neurologue et/ou du médecin neurovasculaire d'une UNV, avec un transfert du patient dans un deuxième temps au sein de cette UNV.

Le patient bénéficiant d'une thrombolyse avant son transfert vers l'unité neurovasculaire doit pouvoir bénéficier d'une surveillance rapprochée à la recherche de complications ou d'effets indésirables comme elle s'organise en unité neurovasculaire. Des procédures doivent avoir définies au préalable en fonction de l'organisation locale le lieu d'administration du traitement thrombolytique et de la surveillance du patient (salle de déchocage aux urgences, unité de soins intensifs, réanimation).

Actuellement l'encadrement juridique et le financement de la télémédecine (et donc des actes de téléconsultation et de télé expertise qui peuvent être utilisés dans ce cas précis) ne sont pas définis.

La base légale existante définie par l'article 32 de la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie ne permet pas de donner un encadrement juridique suffisant au développement de la télémédecine (262).

Suite aux recommandations établies par P. Simon et D. Acker dans leur rapport sur la « Place de la télémédecine dans l'organisation des soins » (201), un amendement sur la télémédecine à la loi « Hôpital Patients Santé Territoires » est actuellement en cours de rédaction. Il vise à définir la télémédecine au sein du Code de la santé publique afin de donner une assise juridique suffisante au développement des actes médicaux et paramédicaux de téléconsultation, télé expertise, télésurveillance et télé assistance.

Par ailleurs, les conditions de mise en œuvre et les conditions de prise en charge financière de la télémédecine seront fixées par décrets, actuellement en cours de préparation (champ d'application de la télémédecine, définition des différents actes et des responsabilités juridiques engagées, respect des règles déontologiques, aspect financier lié à son fonctionnement).

5.1.9 Recommandations

La thrombolyse intraveineuse par rt-PA des infarctus cérébraux est recommandée jusqu'à 4 heures 30 (hors AMM voir annexe 14) (accord professionnel). Elle doit être effectuée le plus tôt possible (grade A).

La thrombolyse IV peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures (accord professionnel).

En dessous de 18 ans, les indications de thrombolyse doivent être discutées au cas par cas avec un neurologue d'une unité neuro-vasculaire (accord professionnel).

Une glycémie initiale supérieure à 11 mmol/l doit conduire à réévaluer l'indication de la thrombolyse, du fait du risque hémorragique accru (grade C).

Les données actuelles ne permettent pas de recommander la sonothrombolyse.

Dans les établissements disposant d'une UNV, la thrombolyse IV est prescrite par un neurologue (AMM) et/ou un médecin titulaire du DIU de pathologie neuro-vasculaire (hors AMM). Le patient doit être surveillé au sein de l'unité neuro-vasculaire. (accord professionnel).

Dans les établissements ne disposant pas d'une UNV, l'indication de la thrombolyse doit être portée par téléconsultation par télémédecine du médecin neuro-vasculaire de l'UNV où le patient sera transféré après thrombolyse (hors AMM) (accord professionnel).

5.2 Thrombolyse intra artérielle (IA), thrombolyse IA IV combinée et revascularisation mécanique

Il a été montré dans une méta analyse, qu'il existe une association entre la recanalisation artérielle et le pronostic des patients victimes d'IC (263). Lors d'une occlusion d'une artère sylvienne, il est admis que la thrombolyse IV permet une recanalisation dans 1/3 des cas, alors que la thrombolyse IA permet une recanalisation dans 2/3 des cas. Dans le territoire vertébro basilaire, la thrombolyse IV permet une recanalisation dans 53 % des cas, et la voie IA dans 65 % des cas (154).

Les avantages de la thrombolyse IV sont sa rapidité de mise en œuvre et son niveau de preuve avec cependant un taux de recanalisation plus faible que la thrombolyse IA, et d'autant plus faible que l'occlusion artérielle est proximale (264). La thrombolyse IA permet d'être en contact direct avec le thrombus avec un taux de recanalisation plus important que la thrombolyse IV, mais elle est plus longue à mettre en œuvre et nécessite un équipement spécifique et une équipe de neuroradiologie interventionnelle formée (160).

Il n'y a pas à ce jour de données issues d'études randomisées évaluant la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre, mais une étude italienne (SYNTHESIS) multicentrique, randomisée, contrôlée, ouverte comparant le pronostic des patients victimes d'IC randomisés sur les données du scanner dans les 3 heures traités par le rt-PA par voie IV débuté dans les 3 heures, au rt-PA IA débuté dans les 6 heures est en cours (265).

5.2.1 Thrombolyse IA

► De l'artère cérébrale moyenne

Études avec l'urokinase

L'étude **PROACT-II** est la seule étude randomisée (contrôlée, ouverte, multicentrique, en simple aveugle) qui a montré que la thrombolyse intra artérielle *in situ* utilisant la r-pro-urokinase (9 mg) lors d'un IC sylvien datant de moins de 6 heures était bénéfique avec une efficacité sur la récupération fonctionnelle : il y avait 40 % des 121 patients traités par r-pro-urokinase et 25 % des 59 patients traités par placebo avec un score de Rankin entre 0 et 2 à 90 jours (différence absolue de 15 %, $p = 0,04$). Le taux de recanalisation était de 66 % avec la r-pro-urokinase *versus* 18 % avec le placebo ($p < 0,001$). Il y avait une augmentation significative des hémorragies cérébrales : 10 % dans le groupe traité *versus* 2 % dans le groupe placebo ($p = 0,06$), et pas de différence sur la mortalité (25 % dans le groupe traité et 27 % dans le groupe placebo ; $p =$ non significatif) (266). Malgré ces résultats, la FDA n'a pas autorisé l'utilisation de la r-pro-urokinase pour le traitement de l'IC.

De petites études supplémentaires randomisées ayant utilisé la r-pro-urokinase (PROACT I) (267) ou l'urokinase (MELT) (268) ainsi qu'une méta analyse de PROACT I, PROACT II, et de MELT indiquent que la thrombolyse IA est bénéfique dans les 6 heures chez les patients avec une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (269). La r-pro-urokinase n'a pas été approuvée par la FDA et n'est donc pas disponible en pratique courante. Le rt-PA a été utilisé par voie IA dans des études observationnelles et non randomisées (270,271).

Une petite étude randomisée multicentrique française a comparé l'urokinase IV avec l'urokinase IA dans les 6 heures après un IC. Sept patients sur 27 sont décédés (26 %), 4 dans le bras IV, et 3 dans le bras IA, justifiant l'arrêt prématuré de l'étude. Même s'il y avait une tendance à la récupération plus rapide avec la voie IA, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sous groupes (272).

Une étude japonaise cas témoins a comparé 91 patients traités par urokinase IA dans les 4,5 heures à 182 patients témoins appariés sur le score *NIHSS*, le sexe et l'âge. Les auteurs ont rapporté un meilleur pronostic (Rankin 0 à 2) chez les patients traités par urokinase *versus* placebo (50,5 % *versus* 34 %), sans différence de mortalité (11 % *versus* 13,3 %) (273).

Études avec le rt-PA

Une étude non randomisée a comparé le pronostic de 83 patients avec ou sans artère sylvienne spontanément hyperdense sur le scanner, traités par rt-PA IV dans les 3 heures ($n = 66$) ou IA dans les 6 heures ($n = 17$). Les résultats montrent que les patients traités par thrombolyse IV ont un meilleur pronostic lorsqu'ils n'ont pas de signe de l'artère spontanément hyperdense, alors que pour les patients traités par voie IA, cette différence n'est pas observée. Cette étude pourrait inciter à traiter préférentiellement par voie IA les patients ayant une artère sylvienne spontanément hyperdense (274).

La thrombolyse IA pourrait être une alternative lorsque la thrombolyse par voie IV n'est pas indiquée (comme après une chirurgie récente, lors d'un déficit neurologique sévère, d'une occlusion d'une artère extra crânienne par exemple), ou lorsque le délai de 3 heures est dépassé. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention puisque le délai de mise en œuvre est plus long que la voie IV, avec un caractère plus invasif occasionné par la nécessité d'un cathétérisme intraartériel réalisé par un neuroradiologue interventionnel.

► Du tronc basilaire

Le développement de thérapeutiques invasives lors d'IC de la circulation postérieure est motivé du fait de la gravité de l'occlusion du tronc basilaire avec une mortalité entre 80 % et 90 % (154).

Le traitement IA de l'occlusion du tronc basilaire avec de l'urokinase ou du rt-PA existe mais n'a jamais fait l'objet d'étude randomisée avec une réelle puissance statistique.

Une étude randomisée de 16 patients avec un déficit neurologique datant de moins de 24 heures, ayant une occlusion dans le territoire vertébro basilaire visualisée en artériographie a été menée. Les patients ont été traités soit par pro-urokinase IA, soit avec un traitement conservateur sans thrombolyse. Le pronostic était bon pour 4 patients sur 8 dans le bras IA, et 1 sur 8 dans le groupe contrôle. Cette étude a été stoppée prématurément du fait de la lenteur des inclusions, et du fait du retrait du marché de la pro-urokinase rendant toute conclusion impossible (275).

Des résultats encourageants issus d'études observationnelles de patients ayant eu une occlusion du tronc basilaire sont disponibles :

- dans une étude sur 51 patients ayant eu une thrombolyse à l'urokinase ($n = 44$) ou au rt-PA ($n = 7$), la mortalité a été de 46 % (12/26) dans le groupe recanalisation du tronc basilaire après thrombolyse et de 92 % (23/25) dans le groupe sans recanalisation ($p = 0,0004$). Au terme d'un suivi médian de 32 mois, 10 des 16 survivants avaient un

score ≥ 95 au *Barthel Index*, 5 patients avaient une atteinte fonctionnelle modérée et une atteinte fonctionnelle sévère (276) ;

- parmi 43 patients ayant eu une thrombolyse à la streptokinase ou à l'urokinase, la recanalisation du tronc basilaire a été obtenue pour 19 patients et l'occlusion a persisté pour 24 patients. Tous les patients du groupe sans recanalisation sont décédés. Dans le groupe recanalisation, 5 patients sont décédés, 10 ont survécu avec un déficit neurologique minimal ou modéré (277) ;
- dans une étude sur 40 patients ayant eu une thrombolyse à l'urokinase dans les moins de 12 heures, les résultats ont montré à 3 mois : un résultat favorable (mRS ≤ 2) pour 14 patients (35 %), mauvais (mRS 3 – 5) pour 9 patients (23 %) et 17 patients (42 %) sont décédés (278). Un score *NIHSS* bas à l'admission, et la présence d'une recanalisation du tronc basilaire post traitement étaient deux marqueurs indépendants de bon pronostic. De plus la recanalisation était d'autant plus fréquente que le traitement était débuté tôt (278).

Une revue systématique de la littérature sur le traitement des occlusions du tronc basilaire n'a pas pu démontrer de différences significatives en ce qui concerne la mortalité et le pronostic, entre la thrombolyse IV (3 études, 76 patients) ou IA (10 études, 344 patients) (279). Cette revue a inclus les trois études citées précédemment (276-278).

Il est actuellement difficile de recommander la voie IA en première intention lors d'un IC de moins de 3 heures secondaire à une occlusion du tronc basilaire, par contre il apparaît licite de la proposer en cas de contre indications à la thrombolyse IV ou au-delà du délai de 3 heures, à la condition que le patient ait accès à une UNV située dans un établissement disposant d'un service de neuro radiologie interventionnelle. Lors d'une occlusion du tronc basilaire, l'extension du délai de la thrombolyse au-delà de 6 heures peut être discutée du fait du pronostic catastrophique de ce type de pathologie.

5.2.2 Thrombolyse combinée

Recommandations existantes : pour l'ESO et l'ASA le traitement IA d'une occlusion aiguë de l'artère cérébrale moyenne, dans les 6 heures est recommandé comme alternative thérapeutique à la voie IV (4,10). La thrombolyse IA doit être proposée par des UNV qui ont un accès immédiat à l'artériographie et au radiologue interventionnel ou au neuro radiologue (4). Il est proposé de réaliser une thrombolyse IA chez les patients ayant une contre indication à la thrombolyse IV comme une chirurgie récente par exemple (4). Pour l'occlusion du tronc basilaire, la thrombolyse IA est recommandée pour certains patients bien définis (7,10).

Chez les patients thrombolysés, le pronostic clinique est corrélé à la recanalisation, et au caractère précoce de la thrombolyse (280). L'intérêt de combiner thrombolyse IV et IA est lié au fait que lors d'une thrombolyse IV, notamment lors de l'occlusion d'un gros tronc (artère carotide interne ou artère cérébrale moyenne), la recanalisation est souvent incomplète, justifiant une thrombolyse complémentaire par voie IA (280,281). Or la réalisation de la thrombolyse par voie IV est plus simple et plus rapide à instaurer alors que la thrombolyse IA nécessite de réaliser d'abord une artériographie génératrice d'un délai, mais aussi d'avoir accès à une équipe de neuroradiologie interventionnelle. La technique combinée permet de cumuler 2 avantages : instaurer le traitement rapidement par voie IV, puis transférer si nécessaire le patient dans un centre disposant de spécialiste compétent pour réaliser le traitement complémentaire par voie IA (en cas de persistance de l'occlusion artérielle) qui aura comme avantage de permettre une meilleure recanalisation (160,265).

L'étude **EMS** multicentrique randomisée en double insu contrôlée contre placebo (phase I), a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité, la faisabilité et la sécurité du traitement combiné par thrombolyse IV (0,6 mg/kg sur 30 minutes) et IA (22 mg) dans les 3 heures (n = 17 patients) *versus* placebo IV suivi d'une thrombolyse IA (n = 18 patients). Cette étude n'a pas mis en

évidence de différence concernant le pronostic clinique entre les 2 groupes. Il y avait cependant un taux de recanalisation plus important dans le groupe IV IA combiné (54 %) par rapport au groupe placebo/IA (10 %). Cette étude a montré que le traitement combiné était faisable et sûr, mais n'a pas pu montrer de différence en termes d'efficacité clinique entre les 2 groupes (282).

Les études pilotes **IMS-I et IMS-II** de faisabilité et de sécurité, ont comparé l'utilisation de la thrombolyse combinée (IV 0,6 mg/kg puis IA 22 mg) chez 80 et 76 patients dans les 3 heures à celle de la thrombolyse IV des patients de l'étude NINDS. La différence entre IMS-I et IMS-II repose sur le cathéter délivrant le rt-PA en IA dans IMS-II qui est doté d'une sonde à ultrasons dont l'objectif est d'accélérer la lyse du caillot (système EKOS). Ces études ont montré que le traitement combiné était sûr, avec un taux d'hémorragies cérébrales symptomatiques et une mortalité comparables à ceux de l'étude NINDS. Dans IMS-II les patients ayant reçu le traitement combiné plus les ultrasons avaient un taux de recanalisation totale ou partielle de 69 %, alors que ceux de IMS-I (sans ultrasons) avaient un taux de 55 % (280,283).

L'essai IMS-III, ouvert, multicentrique, randomisé, de phase 3, financé par le *NIH*, aura pour objectif de comparer la thrombolyse combinée IV et IA (0,6 mg/kg IV rt-PA suivi par rt-PA IA) *versus* la thrombolyse IV seule (0,9 mg/kg, 90 mg maximum) administrée dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes d'IC. Dans le groupe combiné, la thrombolyse IV sera immédiatement suivie d'une angiographie :

- en l'absence de thrombus accessible au traitement la thrombolyse IA ne sera pas réalisée ;
- si un thrombus accessible au traitement est identifié, il est prévu de réaliser :
 - soit une embolectomie avec le dispositif MERCI,
 - soit une thrombolyse IA avec un cathéter doté d'une sonde à ultrasons (EKOS),
 - soit thrombolyse IA avec un cathéter standard.

Le choix de la stratégie reviendra au neuroradiologue interventionnel. La thrombolyse IA devra être débutée dans les 5 heures et réalisée dans les 7 heures suivant l'apparition des premiers symptômes (149).

5.2.3 Revascularisation mécanique endovasculaire

► Thrombectomie mécanique

L'utilisation de dispositif permettant une thrombectomie mécanique et une dissolution mécanique du caillot a été évaluée dans l'étude **MERCI** chez des patients inéligibles pour la thrombolyse IV. Cette étude prospective, non randomisée, multicentrique qui a inclus 151 patients, a utilisé un dispositif IA apte à enlever un thrombus d'une artère intracrânienne. Le taux de recanalisation a été de 48 % chez les patients qui avaient bénéficié de la mise en place du dispositif dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes. La fréquence de l'hémorragie intracrânienne symptomatique a été de 7,8 % et la mortalité a été de 44 % (281,284).

L'étude **MULTIMERCI** est un essai de suivi prospectif, à un seul bras, multicentrique international. Au total, 123 patients ont été inclus mais le dispositif n'a pu être déployé que chez 111/123 patients. Ces patients, pour 30/111 avaient reçu un traitement par thrombolyse IV non suivi de recanalisation, ou pour 81/111 avaient été déclarés inéligibles pour la thrombolyse IV. L'essai a été mis en attente en raison des problèmes de sécurité en rapport avec les hémorragies intracrâniennes et des violations de protocole. Les résultats ont montré un taux de recanalisation de 54 % (60/111) après thrombectomie seule et de 69 % (77/111) après thrombolyse rt-PA IA en complément de la thrombectomie (rt-PA IA administré en cas d'échec de la thrombectomie ou pour traiter un embol distal non accessible au dispositif après embolectomie proximale). La fréquence de l'hémorragie symptomatique intracrânienne a été de 9 % (10/111), et la mortalité de 31 % (33/111) (285).

La FDA a autorisé la commercialisation de ce dispositif sur la base des résultats, ce qui a été beaucoup critiqué au sein de la communauté médicale du fait qu'il s'agisse d'une étude non randomisée, simple bras. Il n'existe pas actuellement de données randomisées démontrant que le pronostic des patients est meilleur avec l'utilisation de ce dispositif. Ce dispositif autorisé uniquement aux Etats Unis a été inclus dans l'étude IMS-III qui est en cours, dont l'objectif est d'évaluer la thrombolyse combinée par rapport à la thrombolyse IV.

► **Thrombolyse mécanique par ultrasons**

L'étude prospective, non randomisée **EPAR** portant sur 34 patients avec un IC de moins de 6 heures, a montré la sécurité et la faisabilité d'une technique de thrombolyse mécanique par fragmentation du caillot par les ultrasons par voie endovasculaire (286).

5.2.4 Recommandations

Des décisions de thrombolyse par voie intra artérielle peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors AMM). (accord professionnel)

La thrombolyse par voie IA doit être réalisée dans un établissement disposant d'un centre de neuroradiologie interventionnelle autorisé dans le cadre du SIOS (schémas interrégionaux d'organisation ou sanitaire) et d'une UNV (accord professionnel).

La thrombolyse combinée (IV puis IA) et la revascularisation mécanique par thrombectomie ou ultrasons par voie endovasculaire ne sont pas recommandées et doivent être évaluées.

Annexe 1. Tableaux de présentation des principaux travaux analysés

- Tableau 1. Recommandations professionnelles
- Tableau 2. Résumé standardisé de l'étude HEME (*Hemorrhage and Early MRI Evaluation*) (141)
- Tableau 3. Résumé standardisé de l'étude de Fiebach *et al.*, 2004 (142)
- Tableau 4. Résumé standardisé de l'étude de Chalela *et al.*, 2007 (137)
- Tableau 5. Résumé standardisé de la revue *Cochrane* sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC)
- Tableau 6. Résumé standardisé de l'étude NINDS (I et II) (179)
- Tableau 7. Résumé standardisé de l'étude CASES (211)
- Tableau 8. Résumé standardisé de l'étude SITS-MOST (212)
- Tableau 9. Résumé standardisé de l'étude ECASS (178)
- Tableau 10. Résumé standardisé de l'étude ECASS II (213)
- Tableau 11. Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS A (214)
- Tableau 12. Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS B (215)
- Tableau 13. Résultats issus de la méta analyse de Wardlaw *et al.*, 2003 (216)
- Tableau 14. Résultats issus de la méta analyse des études poolées (217)
- Tableau 15. Résumé standardisé de l'étude ECASS III (219)
- Tableau 16. Résumé standardisé de l'étude SITS-ISTR (220)

Tableau 1. Recommandations professionnelles

	Intitulé	Population cible	Recherche et analyse systématique de la littérature	Gradation des recommandations	Groupe d'experts pluri-disciplinaire	Relecture et validation externe
Anaes, 2002 (86) France	Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral. Aspects médicaux	Patient ayant un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique	Oui	Oui	Oui	Oui
SPREAD, 2005 (7) Italie	Italian guidelines for stroke prevention and management	Patients ayant un accident vasculaire cérébral aigu	Oui	Oui	Oui	Oui (<i>National Forum "Stroke" Florence</i>)
Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires, 2007 (8)	Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC 2006	Patient ayant un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique	Oui *	Oui	Oui	Oui (Conférence consensuelle nationale)
AHA, 2007 (4) Etats Unis	Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke	Patients ayant un accident vasculaire ischémique aigu (infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire)	Oui	Oui	Oui	Oui (<i>American Academy of Neurology</i>)
AHA, 2007 (5) Etats Unis	Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update	Patients ayant un accident vasculaire cérébral hémorragique aigu	Oui	Oui	Oui	Oui (<i>American Academy of Neurology</i>)
NSF, 2007 (9) Australie	Clinical guidelines for acute stroke management	Patient ayant un infarctus cérébral, un accident ischémique transitoire, ou une hémorragie intra-cérébrale	Oui	Oui	Oui	Oui (Consultation publique)
ESO, 2008 (10)	Recommandations 2008 pour la prise en charge des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires	Patient ayant un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire	Oui	Oui	Oui	Oui (essentiellement neurologues)
NICE, 2008 (11) Royaume Uni	Stroke : diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA)	Patient ayant un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire	Oui	Non †	Oui	Oui (Consultation publique)

Anaes : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; AHA : *American Heart Association* ; NSF : *National Stroke Foundation* ; ESO : *European Stroke Organization* ; NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence* ; SPREAD : *Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion* ; * : examen exhaustif des lignes directrices pour les soins de l'AVC et adaptation des recommandations (avec méthode Delphi) ; † : hiérarchisation du niveau de preuve mais pas de gradation des recommandations

Tableau 2. Résumé standardisé de l'étude HEME (*Hemorrhage and Early MRI Evaluation*) (141)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM <i>et al.</i> Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. JAMA 2004;292(15):1823-1830
Type de l'étude	Prospective, multicentrique
Source de financement	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) American Heart Association
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <p>Patients admis dans les 6 heures suivant l'apparition d'un déficit neurologique focalisé</p> <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Coma ; ● Pacemaker ou autre contre-indication à l'IRM ; ● Signes faisant évoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne ; ● Impossibilité d'obtenir une IRM dans les 6 heures suivant l'apparition des premiers symptômes d'AVC ; ● Instauration d'un traitement thrombolytique ; ● Traitement antithrombotique intraveineux ou anticoagulant ; ● médicament antithrombotique avant la réalisation des deux examens d'imagerie ; ● instabilité cardio-respiratoire
Cadre et lieu de l'étude	2 academic stroke centers, États-Unis
Examens diagnostiques	<p>Tous les patients ont eu une IRM suivie d'un scanner sans injection</p> <p>Les deux examens étaient réalisés dans les 90 minutes suivant l'arrivée aux urgences avec au maximum 30 minutes entre la fin de l'IRM et le début du scanner (critères non exclusifs)</p> <p>Pour être inclus les patients doivent avoir eu en IRM une séquence en écho de gradient et une séquence pondérée en diffusion</p> <p>Les images ont été interprétées de façon indépendante par deux neuro-radiologues et deux neurologues en insu des signes cliniques.</p> <p>En recherchant sur les clichés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● présence ou absence d'hémorragie ; ● en cas d'hémorragie : <ul style="list-style-type: none"> ▶ son caractère aiguë ou chronique, ▶ son type (sous-arachnoïdienne, sous-durale, épidurale, intraventriculaire, intraparenchymateuse) ▶ sa localisation ▶ le nombre. <p>Hémorragies classées en :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● hématome chronique ou aigu ● transformation hémorragique ● <i>microbleeds</i> (micro-saignements anciens silencieux non visualisés par le scanner) <p>Diagnostic final porté à la sortie à partir de toutes les données disponibles cliniques, biologiques et des deux examens d'imagerie</p>

Résumé standardisé de l'étude HEME (suite)	
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Sensibilité et spécificité de l'IRM comparée au scanner pour la détection des hémorragies aiguës
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Sensibilité et spécificité de l'IRM comparée au scanner : <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour la détection d'une hémorragie quelle qu'elle soit (aiguë ou chronique) ▶ pour la détection d'une hémorragie chronique
Taille de l'échantillon	<p>Initialement essai de non infériorité (avec test unilatéral) (en faisant l'hypothèse que le scanner a une sensibilité de 100 % pour la détection des hémorragies et que l'IRM a aussi une sensibilité de 100 %). Nécessité d'une concordance exacte entre IRM et scanner sur 55 hémorragies</p> <p>En 2003 une analyse intermédiaire non planifiée a été réalisée lors de la publication des résultats préliminaires de l'étude de Fiebach. Il est apparu avec cette analyse que l'IRM détectait des hémorragies aiguës non visualisées par le scanner et que la taille de l'échantillon initial basé sur l'utilisation du scanner comme technique de référence n'était pas valable.</p> <p>Le plan d'analyse initial a été changé pour essai comparatif avec test bilatéral</p> <p>L'étude a été arrêtée précocement après l'inclusion de 200 patients, pour faire l'analyse complète des données en raison de l'impact potentiel de ces résultats sur la prise en charge des AVC à la phase aiguë.</p>
Méthode de randomisation	-
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	391 patients consécutifs sélectionnés 200 patients inclus
Durée de l'étude	28 mois (octobre 2000 à février 2003)
Caractéristiques des patients	<ul style="list-style-type: none"> ● Délai médian de réalisation de l'IRM : 2 h 13 min (extrêmes : 23 min - 5 h 58 min) ● Délai médian de réalisation du scanner : 3 h 3 min (extrêmes : 56 min - 6 h 20 min) ● Score NIHSS médian : 6 (extrêmes : 0 – 33) ● Diagnostic final à la sortie : <ul style="list-style-type: none"> ○ accident ischémique cérébral : 169 (84,5 %) ○ hémorragie intracérébrale aiguë : 27 (13,5 %) ○ les deux : 4 (2 %)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Hémorragie aiguë</p> <ul style="list-style-type: none"> ● (CT+/IRM+) : 25 ● (CT-/IRM+) : 4 (interprété comme une transformation hémorragique d'un infarctus ischémique par le médecin traitant sur les données cliniques et radiologiques) ● (CT+/IRM-) : 4 (3/4 : interprété comme « hémorragie chronique » sur l'IRM ; 1/4 : diagnostic final IC avec hémorragie sous arachnoïdienne) ● (CT-/IRM-) : 167 <p>La concordance entre le scanner et l'IRM est de 96 %.</p>
Revue critique de la qualité de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ● Validité externe : <ul style="list-style-type: none"> ▶ patients admis dans les 6 heures après la survenue des premiers symptômes d'AVC ; ▶ exclusion des patients ayant des signes évocateurs d'hémorragie sous-arachnoïdienne ; ▶ NIHSS médian au départ : 6 ● Validité interne : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de randomisation de l'examen d'imagerie réalisé en premier, ▶ Interprétation des clichés en insu des données cliniques, ▶ Initialement scanner sans injection considéré comme la technique de référence pour calculer la sensibilité et la spécificité de l'IRM. Suite au changement du plan d'analyse, la sensibilité et la spécificité n'ont pas été calculées. Puis l'étude a été arrêtée.

Tableau 3. Résumé standardisé de l'étude de Fiebach *et al.*, 2004 (142)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, <i>et al.</i> Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage. A multicenter study on the validity of stroke imaging. <i>Stroke</i> 2004;35(2):502-506
Type de l'étude	Étude prospective multicentrique cas-contrôle
Source de financement	<i>Bundesministerium für Bildung und Forschung Deutsche Forschungsgemeinschaft from Dr Schellinger</i>
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Heure de survenue des premiers symptômes connue ; ● Déficit neurologique focalisé avec un score <i>NIHSS</i> > 3 ; ● Patients médicalement stables <p>Critères d'exclusion :</p> <p>Contre-indication générale à l'IRM</p>
Cadre et lieu de l'étude	6 hôpitaux universitaires, en Allemagne
Examens diagnostiques	<ul style="list-style-type: none"> ● IRM (séquence pondérée en écho de gradient et séquence pondérée en diffusion) ● Scanner sans injection (technique de référence) <p>Diagnostic d'hémorragie intracérébrale confirmé par scanner immédiatement avant ou après l'IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM première dans 2 centres (n = 14), - randomisation de l'ordre de réalisation des deux examens dans un centre (n = 88) ; - scanner premier dans 3 centres (n = 22). <p>Il n'y a pas eu de lecture centralisée post-hoc des scanners.</p> <p>Données anonymisées dans chaque centre (identité des patients dissimulée et affectation de nombres au hasard) puis envoyées au site investigateur principal Diagnostic clinique final reporté sur un formulaire séparé</p> <p>Interprétation des clichés d'imagerie en insu des données cliniques et des données du scanner par 2 neurologues et 1 neuroradiologue de façon indépendante</p> <p>Pour chaque patient, diagnostic porté sur l'IRM et évaluation de la qualité de l'image</p>
Critère de jugement principal	Sensibilité, spécificité, VPP et VPN
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-
Taille de l'échantillon	n = 50 patients par groupe (intervalle de confiance de 95 à 100 % à 100 % de sensibilité)
Méthode de randomisation	-

Résumé standardisé de l'étude de Fiebach *et al.*, 2004 (142) (suite)

RESULTATS

Nombre de sujets analysés

- 62 patients ayant une hémorragie intracérébrale admis dans les 6 premières heures après les premiers symptômes d'AVC
- 62 patients contrôles non appariés remplissant les critères d'inclusion sélectionnés à partir des patients vus en pratique courante (58 infarctus cérébraux ; 3 AIT ; 1 hémiparésie post-ictus après crise comitiale d'origine tumorale (lobe temporal)). Chaque centre a contribué pour le nombre de patients contrôles en proportion du nombre de patients ayant une hémorragie cérébrale

Durée de l'étude

26 mois
(février 2000 à avril 2002)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

- NIHSS médian :
 - ▶ groupe hémorragie : 9,5 (extrêmes : 4 à 31)
 - ▶ groupe contrôle : 10 (extrêmes : 4 à 24)
- délai moyen du premier examen d'imagerie :
 - ▶ groupe hémorragie : 198 minutes (écart-type : 89 minutes)
 - ▶ groupe contrôle : 203 minutes (écart-type : 87 minutes)
- premier examen d'imagerie dans les 3 premières heures :
 - ▶ groupe hémorragie : 29 patients
 - ▶ groupe contrôle : 30

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Chaque expert a identifié toutes les hémorragies cérébrales aiguës.

- Sensibilité pour le diagnostic de l'hémorragie intra-cérébrale : 1,00 (IC binomial : 0,971 – 1,000)
- Spécificité et valeur prédictive positive et négative : 1,00

Qualité des images jugée bonne dans 83 % des examens ; 17 % de qualité limitée mais suffisante pour l'évaluation diagnostique

Revue critique de la qualité de l'étude

- Validité externe :
 - ▶ patients admis dans les 6 heures après la survenue des premiers symptômes d'AVC ;
 - ▶ exclusion des patients ayant une contre-indication générale à l'IRM ;
 - ▶ NIHSS médian au départ : 9,5 - 10
- Validité interne :
 - ▶ randomisation de l'examen d'imagerie réalisé en premier pour 44/62 patients ayant une hémorragie intracérébrale,
 - ▶ Interprétation des clichés en insu des données cliniques,
 - ▶ Scanner sans injection considéré comme la technique de référence pour calculer la sensibilité et la spécificité de l'IRM.

La population sur laquelle a été testée l'IRM n'est pas représentative de celle sur laquelle l'IRM est utilisée en pratique courante. Il s'agit d'une population reconstituée à partir de patients ayant une hémorragie intracérébrale pour 50 % et de patients ayant un AVC non hémorragique pour 50 %. Outre le fait que les patients ayant un AVC hémorragique sont surreprésentés (environ 15 % des AVC en population générale), la population ne comporte pas de patients ayant un diagnostic autre que cérébro-vasculaire.

Tableau 4. Résumé standardisé de l'étude de Chalela *et al.*, 2007 (137)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, <i>et al.</i> Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. <i>Lancet</i> 2007;369(9558):293-298
Type de l'étude	étude prospective monocentrique Les résultats d'un sous-groupe de ces patients a été rapporté (141) (comparaison de l'IRM et du scanner pour le diagnostic des hémorragies intra-crâniennes dans les 6 heures après la survenue des symptômes)
Source de financement	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)</i>
METHODE	
Critères d'éligibilité	Critères d'inclusion : Patients adressés pour une suspicion d'AVC à la phase aiguë quelle que soit l'heure de début des symptômes, leur sévérité et le diagnostic clinique final (cérébrovasculaire ou autre) Critères d'exclusion : <ul style="list-style-type: none"> ● les contre-indications à l'IRM ; ● les symptômes fortement évocateurs d'une hémorragie sous-arachnoïdienne ; ● l'instauration d'un traitement antithrombotique ou thrombolytique avant la réalisation des deux examens ; ● l'impossibilité de réaliser les deux examens dans un délai permettant un traitement thrombolytique dans les 3 heures après le début des symptômes.
Cadre et lieu de l'étude	Academic center stroke, États-Unis
Examens diagnostiques	Seuls les patients ayant eu en IRM une séquence en écho de gradient et une séquence pondérée en diffusion et un scanner sans injection ont été inclus. La décision d'imagerie était prise par le médecin d'urgence avant l'évaluation par le médecin neuro-vasculaire. Selon le protocole de l'étude, l'IRM était réalisée avant le scanner, et les deux examens étaient réalisés dans un délai de deux heures (critères non exclusifs). Les images ont été interprétées de façon indépendante par deux neuro-radiologues et deux neurologues en insu des signes cliniques. Un cas était jugé positif pour les différentes variables d'intérêt si l'interprétation concordait pour au moins 3 examinateurs sur les 4. Le diagnostic clinique final était celui documenté dans le dossier du patient durant l'hospitalisation par le neurologue responsable de l'équipe AVC, sur la base de toutes les informations cliniques disponibles, incluant les imageries cérébrales de suivi et les autres examens. Les patients ayant un infarctus cérébral à l'imagerie ont eu un diagnostic final d'AVC ischémique même si le déficit a été transitoire. Le diagnostic d'AIT a été réservé aux déficits transitoires (durant moins de 24 heures) sans image d'infarctus.
Critère de jugement principal	Sensibilité et spécificité de l'IRM et du scanner (par rapport au diagnostic final retenu)
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires (n = 380) a été calculé en faisant l'hypothèse d'une différence de sensibilité entre les deux examens de 2,5 % pour le diagnostic d'une hémorragie intracrânienne et d'une proportion de 3,5 % de paires discordantes et avec une puissance de 0,80.

Résumé standardisé de l'étude de Chalela *et al.*, 2007 (137) (suite)

RESULTATS

Nombre de sujets analysés

- 450 patients ont été sélectionnés
- 356 patients ont été évalués et analysés

Durée de l'étude

29 mois
(30/09/2000 – 25/02/2002)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Le délai médian entre le début des symptômes et l'imagerie a été :

- pour l'IRM de 367 minutes (étendue interquartiles : 2 h 32 mn à 8 h 34 mn) ;
- pour le scanner de 390 minutes (étendue interquartiles : 2 h 52 mn à 8 h 51 mn). L'IRM a été réalisée avant le scanner chez 304 patients (85 %).

Le diagnostic clinique final retenu a été :

- **AVC à la phase aiguë** chez 217/356 patients (61 %). Dans 39 % des cas (139/356), il ne s'agissait pas d'un AVC à la phase aiguë et dans 25 % des cas (89/356) le diagnostic final a été autre que cérébro-vasculaire. L'AVC a été diagnostiqué :
 - ▶ par IRM chez 185/356 patients (52 % [IC 95 % : 47 - 58]),
 - ▶ par scanner chez 59/356 patients (17 % [IC 95 % : 13 - 21]) (différence significative entre l'IRM et le scanner ; $p < 0,0001$).
- **Hémorragie aiguë intracrânienne** chez 27/356 patients (8 %). L'hémorragie aiguë intracrânienne a été diagnostiquée :
 - ▶ par IRM chez 23/356 patients (6 % [IC 95 % : 4–10%]),
 - ▶ par scanner chez 25/356 (7 % [IC 95 % : 5–10%]) (différence non significative).
- **Infarctus cérébral** chez 190/356 patients (53 %) (chez 50/356 patients [14 %] il s'agissait d'un AIT). Le score NIHSS médian était de 3 (extrêmes : 0 - 37). L'IC a été diagnostiqué :
 - ▶ par IRM chez 164/356 patients (46 % [IC 95 % : 41 - 51]),
 - ▶ par scanner chez 35/356 patients (10 % [IC 95 % : 7 - 14]) (différence significative entre l'IRM et le scanner ; $p < 0,0001$).

Dans le sous-groupe des patients ayant été évalués dans les 3 heures après le début des symptômes, un IC a été diagnostiqué :

- ▶ par IRM chez 41/90 patients (46 % [IC 95 % : 35 - 56]),
- ▶ par scanner chez 6/90 patients (7 % [IC 95 % : 3 - 14]).

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Diagnostic clinique final d' AVC à la phase aiguë		
	Sensibilité [IC 95 %]	Spécificité [IC 95 %]
IRM	0,83 (181/217) [0,78 - 0,88]	0,97 [0,92 - 0,99]
Scanner	0,26 (56/217) [0,20 - 0,32]	0,98 [0,93 - 0,99]
Diagnostic clinique final d' hémorragie intra-cérébrale aiguë		
IRM	0,81 [0,61 - 0,93]	1,00 [0,98 - 1,00]
Scanner	0,89 [0,70 - 0,97]	1,00 [0,98 - 1,00]
Diagnostic clinique final d' infarctus cérébral à la phase aiguë		
IRM *	0,83 (157/190) [0,77 - 0,88]	0,96 [0,92 - 0,99]
Scanner	0,16 (56/217) [0,12 - 0,23]	0,98 [0,94 - 0,99]

* le taux de faux négatifs de 0,17 [IC 95 % : 0,12- 0,24]. Aucun faux-négatif en IRM n'a été positif au scanner

Résumé standardisé de l'étude de Chalela *et al.*, 2007 (137) (suite)

Revue critique de la qualité de l'étude

- Validité externe :
 - ▶ patients adressés pour une suspicion d'AVC à la phase aiguë quelle que soit l'heure de début des symptômes, leur sévérité et le diagnostic clinique final (cérébrovasculaire ou autre),
 - ▶ exclusion des patients ayant des signes évocateurs d'hémorragie sous-arachnoïdienne ;
 - ▶ *NIHSS* médian au départ : 3 pour les patients ayant un infarctus cérébral

- Validité interne :
 - ▶ Pas de randomisation de l'examen d'imagerie réalisé en premier,
 - ▶ Interprétation des clichés en insu des données cliniques,
 - ▶ Pour calculer la sensibilité et la spécificité, c'est le diagnostic final porté avec les données cliniques, biologiques et des deux examens d'imagerie qui est la référence.

La population sur laquelle ont été testés l'IRM et le scanner est celle des patients adressés à un hôpital pour suspicion d'AVC (AIT, IC, hémorragie intracérébrale aiguë) en excluant les patients médicalement trop instables pour avoir une IRM, ce qui a conduit à éliminer des AVC sévères. Dans l'étude 49/450 patients (11 %) ont été exclus en raison d'une contre-indication à l'IRM (implants électroniques, agitation, claustrophobie ou instabilité médicale). Mis à part les AVC sévères, la population de l'étude est celle des patients admis aux urgences pour suspicion d'AVC et les résultats de cette étude semblent transposables à la pratique courante.

Tableau 5. Résumé standardisé de la revue *Cochrane* sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (192)

RUBRIQUE		DESCRIPTION
Référence		Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 4.
Type de l'étude		Revue Cochrane
Objectifs		<p>Initialement l'objectif de la revue a été d'établir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● les principales caractéristiques de la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) ; ● si la prise en charge hospitalière des patients ayant un AVC dans des unités AVC peut fournir de meilleurs résultats que les autres formes de prise en charge ; ● si les bénéfices sont retrouvés dans plusieurs populations de patients ; ● si différents types de prise en charge organisée en unité AVC sont efficaces (en particulier, il est fait l'hypothèse qu'une prise en charge organisée serait plus efficace qu'une prise en charge dans un service de médecine conventionnel, mais différentes formes de prise en charge organisée pourrait donner des résultats similaires) <p>La présente revue a pour objectif de déterminer si les conclusions précédentes (SUTC Cochrane 2002) sont modifiées par l'inclusion de nouvelles données issues d'essais récents</p>
METHODE		
Critères d'éligibilité des études	des	<p>Critères d'inclusion des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● études prospectives ayant comporté une randomisation des patients ayant un AVC en deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> ▸ prise en charge hospitalière organisée (unité AVC) ▸ autre forme de prise en charge hospitalière (généralement la prise en charge conventionnelle contemporaine, parfois un autre modèle de prise en charge hospitalière organisée) ● qualité de la randomisation : études randomisées ou quasi-randomisées (en fonction des lits disponibles ou de la date d'admission)
Types de participants		<p>Tout patient ayant eu un AVC hospitalisé Quel que soit le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission Définition clinique de l'AVC : déficit neurologique focal dû à une maladie cérébro-vasculaire à l'exclusion d'une hémorragie sous arachnoïdienne et d'un hématome sous-dural</p>
Interventions		<p>La prise en charge hospitalière organisée des AVC (unité AVC ou <i>Stroke Unit</i>) peut être considérée comme une intervention organisationnelle complexe comportant une équipe multidisciplinaire délivrant un ensemble complexe de soins aux patients ayant un AVC à l'hôpital</p> <p>L'organisation des services prenant en charge les AVC peut être hiérarchisée comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Service AVC : équipe multidisciplinaire incluant du personnel infirmier spécialisé dans un service individualisé dédié exclusivement aux patients ayant un AVC. Cette catégorie peut être subdivisée en : <ul style="list-style-type: none"> ▸ Unité AVC aiguë, qui accepte les patients à la phase aiguë avec une sortie précoce (habituellement dans les 7 jours). Elle peut être divisée en 3 sous-catégories : <ul style="list-style-type: none"> - Soins intensifs avec surveillance continue, personnel infirmier spécialisé et prise en charge potentielle des détresses vitales, - Soins « semi-intensifs » avec surveillance continue, personnel infirmier spécialisé mais ne pouvant prendre en charge les détresses vitales, - Soins non intensifs, avec aucune des caractéristiques ci-dessus <p>Ceux sont ces unités qui se rapprochent le plus des unités neuro-vasculaires en France.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▸ Unité AVC de réadaptation, qui accepte les patients après un délai > 7 jours et axée sur la réadaptation,

	<p>Résumé standardisé de la revue <i>Cochrane</i> sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (192) (suite)</p>
<p>Interventions (suite)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Unité AVC globale (qui combine soins aigus et réadaptation) qui accepte les patients à la phase aiguë mais délivre aussi des soins de réadaptation pour quelques semaines si nécessaire. <p>Ensemble l'unité AVC de réadaptation et l'unité AVC globale offrent une période de réadaptation prolongée.</p>
<p>Critères de jugement principal</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Service de réadaptation mixte : une équipe multidisciplinaire incluant du personnel infirmier spécialisé dans un service délivrant une réadaptation générique mais pas exclusivement aux patients ayant un AVC ; ● Equipe mobile AVC : équipe multidisciplinaire (sans personnel infirmier spécialisé) délivrant des soins dans différents services ; ● Service de médecine conventionnel : service de médecine de court séjour ou service de neurologie sans pratique multidisciplinaire. <ul style="list-style-type: none"> ● Décès ● Dépendance <p>(L'indépendance signifie que le patient ne nécessite pas d'aide pour les déplacements, la mobilité, l'habillement, les repas, la toilette. Les patients qui ne remplissent pas tous ces critères ont été considérés dépendants. L'indépendance est équivalente à un score mRS 0 – 2, un index de Barthel > 18 – 20 ou un index d'activité > 83)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nécessité en fin de suivi d'un séjour prolongé en maison non médicalisé (<i>residential home</i>), en maison médicalisée (<i>nursing home</i>) ou à l'hôpital
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Qualité de vie ; ● Satisfaction des patients et des soignants ● Durée de séjour à l'hôpital ou en institution ou les deux
<p>Méthode</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Sélection des études par 2 auteurs de la revue (sur les critères d'éligibilité et sur la méthode) ; ● Date à laquelle de nouvelles études ont été incluses-exclues : avril 2006 ; ● Date des modifications les plus récentes : août 2007 ; ● Par rapport à la revue <i>Cochrane</i> de 2002, la présente revue comporte des données nouvelles sur 2 027 participants à partir de 8 essais ; ● Évaluation de la qualité de la méthode sur : <ul style="list-style-type: none"> ▶ la méthode de randomisation, ▶ la qualité du suivi qui devait être complet, ▶ l'analyse en intention de traiter, ▶ l'évaluation en insu du résultat ; ● Extraction des données : <ul style="list-style-type: none"> ▶ le principal auteur de la revue a obtenu des informations descriptives sur les caractéristiques des services de prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) et des services de soins conventionnels par entretien structuré ou questionnaire auprès des coordinateurs de l'essai, ▶ les données des essais publiés ont été confirmées et complétées avec des informations non publiées fournies par le coordinateur de chaque essai. Ces informations ont concerné : <ul style="list-style-type: none"> - le nombre de patients décédés, dépendants, placés en institution, les perdus de vue à la fin du suivi - des données non publiées agrégées ont été obtenues pour la majorité des essais ● Méthode d'analyse : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Analyse des variables binaires - par l'odds ratio (OR) avec l'intervalle de confiance à 95 % d'un effet défavorable, - méthode de calcul basée sur un modèle fixe en l'absence d'une hétérogénéité significative <i>a contrario</i> les résultats ont été confirmés par un modèle aléatoire - les analyses en sous-groupes ont impliqué une ré-analyse stratifiée par sous-groupe de patients ou de service ▶ analyse des durées de séjour à l'hôpital ou en institution en utilisant la différence moyenne standardisée avec modèle aléatoire

Résumé standardisé de la revue *Cochrane* sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (192) (suite)

RESULTATS

Description des études

48 essais identifiés, 13 exclus, 2 en attente d'évaluation, 2 en cours
Au total, 31 essais sur 6 936 patients inclus dans l'analyse

Informations descriptives disponibles pour tous les essais :

- accès seulement aux informations publiées pour 4 essais ;
- informations détaillées non publiées pour 4 essais ;
- informations issues d'un entretien structuré avec le coordinateur de l'essai pour 23 essais

Les principales caractéristiques retrouvées invariablement dans les unités AVC sont :

- du personnel multidisciplinaire (médical, infirmier et paramédical, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, assistante sociale) ;
- prise en charge par une équipe multidisciplinaire coordonnée incluant des réunions au minimum hebdomadaires.

Parmi les 31 essais,

- 28 essais ont comporté une réadaptation durant plusieurs semaines si nécessaires (19 unités admettant les patients à la phase aiguë et 9 après un délai de 1 à 2 semaines ;
- 3 essais ont évalué une unité AVC (semi-intensive) sans réadaptation continue ;
- 1 essai difficile à classer comportant des éléments d'unité AVC aigu (soins semi-intensifs) avec de la réadaptation (classé en unité AVC globale)

Services comparés dans les essais inclus			
Nombre d'essais	Nombre de patients	Prise en charge index (intervention)	Prise en charge moins organisée (contrôle)
16	4261	Service AVC (sans préjuger du type d'unité AVC)	Service de médecine conventionnel
6	630	Service de réadaptation mixte	Service de médecine conventionnel
4	679	Équipe mobile AVC	Service de médecine conventionnel
5	720	Service AVC (sans préjuger du type d'unité AVC)	Service de réadaptation mixte
1	304	Service AVC (sans préjuger du type d'unité AVC)	Équipe mobile AVC
2	322	Service AVC (unité AVC aiguë – soins semi-intensifs)	Service AVC (unité AVC globale)

Le nombre total de comparaison est de 34 (pour 31 essais inclus) car dans 3 essais les patients pouvaient être randomisés dans 2 alternatives à l'unité AVC.

Qualité des études

- Qualité de la randomisation :
 - ▶ Randomisation par enveloppes scellées ou centrale : 16 essais,
 - ▶ Méthode de randomisation non précisée : 8 études,
 - ▶ Études quasi-randomisées : disponibilité d'un lit, date d'admission, ou date de naissance du patient : 7 études.

À chaque étape, l'analyse des résultats a été faite sur toutes les études puis après exclusion des études quasi-randomisées.

- Qualité du suivi :

En l'absence d'informations sur le décès ou le séjour en institution pour 32 patients d'unités AVC et 52 patients contrôles (dans 9 essais au total), il a été fait l'hypothèse pour l'analyse que ces patients étaient vivants et à leur domicile.

- Qualité de l'insu :

Évaluation des résultats en insu sans équivoque pour tous les patients dans 10 essais seulement

Résumé standardisé de la revue Cochrane sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (suite) (192). Résultats 1						
Question 1 : Quel est l'impact sur les résultats cliniques d'un niveau élevé d'organisation de la prise en charge hospitalière des AVC comparé à prise en charge alternative (moins organisée) ? (quand les 2 services comparés pouvaient satisfaire la définition d'une unité AVC le système de soins le plus organisé a été pris comme service index)						
Lieu : hôpital						
Qualité des données disponibles :				Résumé des résultats		
				Nombre de participants		Taille de l'effet
Nombre d'études	Design	Limites des études	Homogénéité	Unité AVC (intervention)	Alternative (contrôle)	OR global (IC 95 %)
Critère de jugement : Décès à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois ; extrêmes : 6 semaines à 12 mois)						
31	ECR	OR inchangé : quand l'analyse est restreinte aux essais dont le suivi était fixé à 6 mois ou 1 an. quand les 7 essais quasi-randomisés sont exclus	Homogénéité (p = ns)	- (sous-totaux)	- (sous-totaux)	0,82 (0,73 – 0,92) p = 0,001
7 *	ECR	-	-	-	-	0,82 (0,64 – 1,05) p = ns
Critère de jugement : Décès ou séjour prolongé en institution à la fin du suivi (suivi médian : 1 an après l'AVC)						
31	ECR	OR inchangé : quand les essais ayant un suivi très court ou une durée de suivi variable sont exclus quand les 7 essais quasi-randomisés sont exclus	Homogénéité (p = ns)	- (sous-totaux)	- (sous-totaux)	0,81 (0,74 – 0,90) p < 0,0001
7 *	ECR	-	-	-	-	0,77 (0,63 – 0,96) p = 0,02
Critère de jugement : Décès ou dépendance à la fin du suivi						
31	ECR	OR inchangé : quand les essais ayant un suivi très court ou une durée de suivi variable sont exclus quand les 7 essais quasi-randomisés sont exclus	Homogénéité (p = ns)	- (sous-totaux)	- (sous-totaux)	0,79 (0,71 – 0,88) p < 0,0001
10		quand seuls les essais ayant une évaluation finale des résultats en insu sans équivoque sont inclus				0,75 (0,62 – 0,90) p = 0,002
7 *	ECR	-	-	-	-	0,76 (0,62 – 0,93) p = 0,009

* Analyse de sensibilité avec les 7 essais ayant un faible risque de biais (randomisation stricte ; évaluation des résultats en insu sans équivoque ; période de suivi fixe d'un an).

Résumé standardisé de la revue Cochrane sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (suite) (192). Résultats 2						
Question 1 (suite) : Quel est l'impact sur les résultats cliniques d'un niveau élevé d'organisation de la prise en charge hospitalière des AVC comparé à prise en charge alternative (moins organisée) ? (quand les 2 services comparés pouvaient satisfaire la définition d'une unité AVC le système de soins le plus organisé a été pris comme service index) (suite)						
Lieu : hôpital						
Qualité des données disponibles :				Résumé des résultats		
				Nombre de participants		Taille de l'effet
Nombre d'études	Design	Limites des études	Homogénéité	Unité AVC (intervention)	Alternative (contrôle)	OR global (IC 95 %) ou DMS (IC 95 %)
Critère de jugement : Durée de séjour (en jours) à l'hôpital ou en institution ou les deux						
26	ECR	Limites : durée de séjour calculée de différentes façons (court-séjour ; séjour total à l'hôpital ou en institution) ; résultats de la médiane et non de la moyenne dans 2 essais ; écart-type non fournis dans 2 essais	Hétérogénéité considérable ($p < 0,0001$)	3 109 (comprend : - service AVC, - service de réadaptation mixte, - équipe mobile)	3 050	-0,17 (-0,32 – -0,03) $p = 0,02$ (Différence équivalente à une réduction de 4 jours [2 – 6])
						Durée de séjour (moyenne ou médiane)
						Unité AVC
						Contrôle
						8 j – 162 j
						10 j – 129 j
Critère de jugement : Décès à 5 ans de suivi						
3	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	588	551	0,74 (0,59 – 0,94) $p = 0,01$
Critère de jugement : Décès ou séjour en institution à 5 ans de suivi						
2	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	286	249	0,62 (0,43 – 0,89) $p = 0,01$
Critère de jugement : Décès ou dépendance à 5 ans de suivi						
2	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	286	249	0,59 (0,38 – 0,92) $p = 0,02$
Critère de jugement : Décès à 10 ans de suivi						
2	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	286	249	0,53 (0,36 – 0,80) $p = 0,002$
Critère de jugement : Décès ou séjour en institution à 10 ans de suivi						
2	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	286	249	0,57 (0,37 – 0,88) $p = 0,01$
Critère de jugement : Décès ou dépendance à 10 ans de suivi						
2	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	286	249	0,77 (0,45 – 1,31) $p = ns$

Résumé standardisé de la revue <i>Cochrane</i> sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (suite) (192). Résultats 3						
Question 2 : Quel est l'impact sur les résultats cliniques d'une prise en charge hospitalière organisée des AVC comparée à une prise en charge dans des services de médecine conventionnels (service de médecine de court séjour ou service de neurologie sans pratique multidisciplinaire) ?						
Lieu : hôpital						
Qualité des données disponibles :				Résumé des résultats		
				Nombre de participants		Taille de l'effet
Nombre d'études	Design	Limites des études	Homogénéité	Unité AVC (intervention)	Service médecine conventionnel (contrôle)	OR global (IC 95 %) ou DMS (IC 95 %)
Critère de jugement : Décès à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois)						
26	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	2 845 (comprend : unité AVC globale, unité AVC de réadaptation, équipe mobile, service de réadaptation mixte)	2 747	0,86 (0,76 – 0,98) $p = 0,02$
12	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	1 888 (unité AVC globale)	1 840	0,85 (0,72 – 0,99) $p = 0,03$
Critère de jugement : Décès ou séjour prolongé en institution à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois)						
25	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	2 814	2 724	0,82 (0,73 – 0,92) $p = 0,0006$
12	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	1 888 (unité AVC globale)	1 840	0,80 (0,70 – 0,92) $p = 0,002$
Critère de jugement : Décès ou dépendance à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois)						
23	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	2 328	2 286	0,82 (0,73 – 0,92) $p = 0,001$
12	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	1 373 (unité AVC globale)	1 379	0,83 (0,71 – 0,97) $p = 0,02$
Critère de jugement : Durée de séjour (en jours) à l'hôpital ou en institution ou les deux						
20	ECR	-	Hétérogénéité considérable ($p < 0,0001$)	2 295	2 241	-0,11 (-0,23 – 0,01) $p = ns$

Résumé standardisé de la revue <i>Cochrane</i> sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (suite) (192). Résultats 4						
Question 3 : Quel est l'impact sur les résultats cliniques de la forme d'organisation de la prise en charge hospitalière des AVC ? (essais comparant directement de deux différentes formes de prise en charge organisée de l'AVC)						
Lieu : hôpital						
Qualité des données disponibles :				Résumé des résultats		
				Nombre de participants		Taille de l'effet
Nombre d'études	Design	Limites des études	Homogénéité	Unité AVC aiguë (intervention)	Autre unité AVC (contrôle)	OR global (IC 95 %) ou DMS (IC 95 %)
Critère de jugement : Décès à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois)						
3	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	259 (soins semi-intensifs)	274 (unité AVC globale ou de réadaptation)	0,72 (0,24 – 2,14) $p = ns$
Critère de jugement : Décès ou séjour prolongé en institution à la fin du suivi						
3	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	259	274	1,06 (0,75 – 1,50) $p = ns$
Critère de jugement : Décès ou dépendance à la fin du suivi						
3	ECR	Un modèle aléatoire n'a pas montré de différence significative de l'odds ratio	Hétérogénéité considérable ($p < 0,0001$)	259	274	0,50 (0,15 – 1,59) $p = ns$
Critère de jugement : Durée de séjour (en jours) à l'hôpital ou en institution ou les deux						
3	ECR	-	Hétérogénéité considérable ($p < 0,0001$)	259	274	-0,88 (-1,70 – -0,06) $p = 0,04$
Nombre d'études	Design	Limites des études	Non applicable	Unité AVC globale (intervention)	Équipe AVC mobile (contrôle)	OR global (IC 95 %) ou DMS (IC 95 %)
Critère de jugement : Décès à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois)						
1	ECR	-	Non applicable	152	152	0,35 (0,19 – 0,65) $p = 0,0009$
Critère de jugement : Décès ou séjour prolongé en institution à la fin du suivi						
1	ECR	-	Non applicable	152	152	0,40 (0,23 – 0,68) $p = 0,0009$
Critère de jugement : Décès ou dépendance à la fin du suivi						
1	ECR	-	Non applicable	152	152	0,73 (0,46 – 1,14) $p = ns$
Critère de jugement : Durée de séjour (en jours) à l'hôpital ou en institution ou les deux						
1	ECR	-	Hétérogénéité considérable ($p < 0,0001$)	152	149	-0,07 (-0,16 – 0,30) $p = ns$

Résumé standardisé de la revue <i>Cochrane</i> sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (suite) (192). Résultats 5						
Question 3 (suite) : Quel est l'impact sur les résultats cliniques de la forme d'organisation de la prise en charge hospitalière des AVC ? (essais comparant directement de deux différentes formes de prise en charge organisée de l'AVC) (suite)						
Lieu : hôpital						
Qualité des données disponibles :				Résumé des résultats		
				Nombre de participants		Taille de l'effet
Nombre d'études	Design	Limites des études	Homogénéité	Unité AVC de réadaptation (intervention)	Service de réadaptation mixte (contrôle)	OR global (IC 95 %) ou DMS (IC 95 %)
Critère de jugement : Décès à la fin du suivi (suivi médian : 12 mois)						
4	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	258	251	0,51 (0,29 – 0,90) $p = 0,02$
Critère de jugement : Décès ou séjour prolongé en institution à la fin du suivi						
4	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	258	251	0,74 (0,52 – 1,07) $p = ns$
Critère de jugement : Décès ou dépendance à la fin du suivi						
4	ECR	-	Homogénéité ($p = ns$)	258	251	0,86 (0,57 – 1,30) $p = ns$
Critère de jugement : Durée de séjour (en jours) à l'hôpital ou en institution ou les deux						
4	ECR	-	Hétérogénéité considérable ($p < 0,0001$)	258	251	0,18 (-0,35 – 0,72) $p = ns$

Conclusion

Résumé standardisé de la revue *Cochrane* sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (192) (suite)

● **question 1 : impact d'un niveau élevé d'organisation de la prise en charge hospitalière des AVC comparé à une prise en charge alternative (moins organisée)**

Les essais inclus dans cette méta-analyse ont comparé :

▶ Pour 22 d'entre eux, un service AVC (i.e. une équipe multidisciplinaire incluant du personnel infirmier spécialisé dans un service individualisé dédié exclusivement aux patients ayant un AVC sans préjuger du type d'unité AVC – aigu, de réadaptation, globale)

- soit à un service de médecine conventionnel (service de médecine de court séjour ou service de neurologie sans pratique multidisciplinaire) (n = 16)
- soit à un service de réadaptation mixte (n = 5)
- soit à une équipe mobile AVC (n = 1)

▶ Pour 2 d'entre eux, un service AVC (unité AVC aiguë – soins semi-intensifs) à un service AVC (unité AVC globale) (n = 2)

▶ Pour 10 d'entre eux, les comparaisons ne concernaient pas un service AVC. Il s'agissait de comparer dans ces essais :

- un service de réadaptation mixte à un service de médecine conventionnel (n = 6)
- une équipe mobile AVC à un service de médecine conventionnel (n = 4)

Un niveau plus élevé d'organisation dans la prise en charge des AVC était associé au terme du suivi (médiane : 1 an) à une réduction significative de la survenue d'événements défavorables (décès ou critères composites : décès-séjour en institution ou décès-dépendance) avec une signification statistique du résultat plus robuste pour les critères composites :

- ▶ décès (OR : 0,82 [IC 95 % : 0,73 – 0,92] ; p = 0,001)
- ▶ décès ou séjour prolongé en institution (OR : 0,81 [IC 95 % : 0,74 – 0,90] ; p < 0,0001)
- ▶ décès ou dépendance (OR : 0,79 [IC 95 % : 0,71 – 0,88] ; p < 0,0001)

L'analyse de sensibilité avec les 7 essais ayant un faible risque de biais (randomisation stricte ; évaluation des résultats en insu sans équivoque ; période de suivi fixe d'un an) a confirmé les résultats en faveur d'un niveau élevé de prise en charge sur les critères composites. Pour le critère décès, les résultats n'atteignaient pas le seuil de significativité.

● **question 2 : impact d'une prise en charge hospitalière organisée des AVC comparée à une prise en charge dans des services de médecine conventionnels**

Les 26 essais inclus dans cette méta-analyse ont comparé à un service de médecine conventionnel :

- ▶ soit un service AVC :
 - une unité AVC globale (n = 12),
 - une unité AVC de réadaptation (n = 4),
- ▶ soit ce qui n'était pas un service AVC :
 - une équipe mobile (n = 4),
 - un service de réadaptation mixte (n = 6)

La prise en charge hospitalière organisée des AVC était associée au terme du suivi à une réduction significative de la survenue d'événements défavorables par rapport à la prise en charge dans des services de médecine conventionnels (médiane du suivi : 1 an) :

- ▶ décès (OR : 0,86 [IC 95 % : 0,76 – 0,98] ; p = 0,02),
- ▶ décès ou séjour prolongé en institution (OR : 0,82 [IC 95 % : 0,73 – 0,92] ; p = 0,0006),
- ▶ décès ou dépendance (OR : 0,82 [IC 95 % : 0,73 – 0,92] ; p = 0,001).

La méta-analyse sur les 12 essais qui ont comparé une unité AVC globale à un service de médecine conventionnel (sur 3 728 patients au total) tend à montrer des résultats superposables à ceux de la méta-analyse sur l'ensemble des 26 essais :

- ▶ décès (OR : 0,85 [IC 95 % : 0,72 – 0,99] ; p = 0,03),
- ▶ décès ou séjour prolongé en institution (OR : 0,80 [IC 95 % : 0,70 – 0,92] ; p = 0,002),
- ▶ décès ou dépendance (OR : 0,83 [IC 95 % : 0,71 – 0,97] ; p = 0,02).

Conclusion (suite)	<p>Résumé standardisé de la revue <i>Cochrane</i> sur la prise en charge hospitalière organisée des AVC (unités AVC) (192) (suite)</p> <ul style="list-style-type: none">● question 3 : Comparaison de différentes formes d'organisation de la prise en charge hospitalière des AVC <p>Trois types de comparaisons ont été réalisées à partir de 8 essais :</p> <ul style="list-style-type: none">▶ comparaison d'une unité AVC aiguë (soins semi-intensifs)- et d'une unité AVC globale (n = 2)- et d'un service de réadaptation mixte (n = 1)▶ comparaison d'une unité AVC globale et d'une équipe mobile AVC (n = 1)▶ comparaison d'une unité AVC de réadaptation et d'un service de réadaptation mixte (n = 4) <p>L'unité AVC globale était associée à une réduction significative des décès ($p < 0,001$) ou du critère composite décès et séjour prolongé en institution ($p < 0,001$) comparé à l'équipe mobile AVC.</p> <p>L'unité AVC de réadaptation était associée à une réduction significative des décès ($p = 0,02$) comparé à un service de réadaptation mixte.</p> <p>Ces résultats doivent être confirmés par des études complémentaires.</p> <p>Pour le reste, les résultats ne permettaient pas de conclure.</p> <p>Il n'est pas précisé dans la revue si la thrombolyse a été utilisée chez certains patients. La question pourrait être posée en ce qui concerne les nouvelles données sur 2 027 patients des 8 nouveaux essais inclus depuis 2002.</p>
---------------------------	--

Tableau 6. Résumé standardisé de l'étude NINDS (I et II) (179)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333(24):1581-1587
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé en double-aveugle contre placebo
Source de financement	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Infarctus cérébral ● Heure de début des symptômes connue ● Déficit neurologique mesurable avec le NIHSS ● Pas de signes d'hémorragie intracrânienne au scanner cérébral <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Antécédent d'AVC ou de traumatisme crânien dans les 3 derniers mois ● Chirurgie dans les 15 derniers jours ● Antécédent d'hémorragie intra-crânienne ● Pression artérielle systolique > 185 mmHg ● Pression artérielle diastolique > 110 mmHg ● Symptômes rapidement améliorés ou mineurs ● Symptômes évoquant une hémorragie sous-arachnoïdienne ● Hémorragie gastro-intestinale ou urinaire dans les 3 dernières semaines ● Ponction artérielle dans un site non compressible dans les 7 derniers jours ● Crise comitiale au début de l'accident vasculaire ● Patients sous anticoagulants ou qui ont reçu de l'héparine dans 48 dernières heures et qui ont un temps de thromboplastine allongé ou un temps de prothrombine > 15 secondes ● Plaquettes < 100 000 /mm³ ● Glycémie < 0,5 g/l (2,7 mmol/l) ou > 4 g/l (22,2 mmol/l) ● Patients traités pour maintenir leur chiffres tensionnels en dessous des limites spécifiées
Cadre et lieu de l'étude	9 centres, États-Unis à l'hôpital
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo ● Alteplase (recombinant tissue Plasminogen Activator) à la dose de 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion intraveineuse continue sur 1 heure) <p>Administrés dans les 3 heures après les premiers symptômes</p> <p>Médicaments anticoagulants ou anti-plaquettaires ne doivent pas être administrés dans les 24 heures suivant le traitement La pression artérielle doit être maintenue dans les valeurs spécifiées supra.</p>
Critère de jugement principal	<p>Partie I : Amélioration précoce : proportion de patients ayant une disparition complète du déficit neurologique ou amélioration par rapport au score <i>NIHSS</i> de départ de 4 points ou plus à 24 heures après le traitement. Chaque groupe a été évalué selon le délai entre les premiers symptômes et le début du traitement : 0 à 90 minutes, 91 à 180 minutes, 0 à 180 minutes. Les patients non évalués par le score <i>NIHSS</i> à 24 heures sont considérés non améliorés.</p> <p>Partie II : proportion de patients qui ont bien récupéré à 3 mois après le traitement sans déficit ou avec un déficit résiduel minimal mesuré sur une échelle composite de 4 échelles (incluant l'index de Barthel [95 ou 100], le score de Rankin modifié [≤ 1], le score <i>NIHSS</i> [≤ 1], le score de Glasgow [= 1]) Les plus mauvais scores sont affectés aux patients décédés dans les trois premiers mois.</p>

Résumé standardisé de l'étude NINDS (179) (suite)	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Partie I : critères principaux de la partie II à 3 mois Partie II : critère principal de la partie I à 24 heures (<i>NIHSS</i> à 24 heures)
Taille de l'échantillon	Partie I : - nombre calculé de sujets nécessaires : 280 (rt-PA : 140 ; placebo : 140) (puissance 0,90 ; alpha 0,05 ; différence entre les groupes : 24 % ; proportion théorique d'amélioration dans le groupe placebo : 16 %) - nombre de patients inclus : rt-PA : 144 ; placebo : 147 Partie II : - nombre calculé de sujets nécessaires : 320 (rt-PA : 160 ; placebo : 160) (puissance 0,95 ; alpha 0,05 ; différence entre les groupes : 20 %) - nombre de patients inclus : rt-PA : 168 ; placebo : 165
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc de permutation de différentes tailles Patients stratifiés sur le centre d'essai clinique et le délai entre le début des signes et le début du traitement (0 à 90 ou 91 à 180 minutes)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter de tous les patients randomisés : Partie I : rt-PA : 144 ; placebo : 147 Partie II : rt-PA : 168 ; placebo : 165
Durée de l'étude	4 ans (début du recrutement janvier 1991 – fin du suivi janvier 1995)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupe comparables sauf pour (<i>p</i> non fourni) : Partie I : le poids Partie II : l'âge et le nombre de patients traités par aspirine Âge moyen (écart-type) : Partie I : rt-PA : 67 ± 10 ; placebo : 66 ± 11 Partie II : rt-PA : 69 ± 12 ; placebo : 66 ± 13 <i>NIHSS</i> médian : Partie I : rt-PA : 14 ; placebo : 14 Partie II : rt-PA : 14 ; placebo : 15
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Partie I : proportion de patients ayant une disparition complète du déficit neurologique ou amélioration par rapport au score <i>NIHSS</i> de départ de 4 points ou plus à 24 heures après le traitement : rt-PA : 47 % ; placebo : 39 % ; RR : 1,2 (IC 95 % : 0,9–1,6) ; <i>p</i> = 0,21 Partie II : proportion de patients avec un résultat favorable pour chacun des scores des 4 échelles à 3 mois supérieur dans le groupe rt-PA de : + 12 % pour Barthel index ; + 13 % pour modified Rankin scale ; + 12 % pour score Glasgow ; + 11 % pour <i>NIHSS</i> OR pour un résultat favorable dans le groupe rt-PA mesuré sur l'échelle composite : 1,7 (IC 95 % : 1,2 – 2,6) ; <i>p</i> = 0,008
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Partie I : proportion de patients avec un résultat favorable pour chacun des scores des 4 échelles à 3 mois supérieur dans le groupe rt-PA de : + 15 % pour Barthel index ; + 20 % pour modified Rankin scale ; + 16 % pour score Glasgow ; + 17 % pour <i>NIHSS</i> OR pour un résultat favorable dans le groupe rt-PA mesuré sur l'échelle composite : 2,1 (IC 95 % : 1,3 – 3,2) ; <i>p</i> = 0,001 Partie II : proportion de patients ayant une disparition complète du déficit neurologique ou amélioration par rapport au score <i>NIHSS</i> de départ de 4 points ou plus à 24 heures après le traitement : rt-PA : 48 % ; placebo : 39 % ; RR : 1,2 (IC 95 % : 0,9–1,5) ; <i>p</i> = 0,19
Effets indésirables	Taux d'hémorragie intracrânienne (scanner) dans les 36 premières heures après les premiers symptômes : rt-PA : 6,4 % ; placebo : 0,6 % (<i>p</i> < 0,001) Mortalité dans les trois premiers mois après les premiers symptômes : rt-PA : 17 % ; placebo : 21 % (<i>p</i> = 0,30)

Revue critique de la qualité de l'étude

Résumé standardisé de l'étude NINDS (179) (suite)

- Validité externe :
 - ▶ Patients traités entre 0 et 3 heures après la survenue des premiers signes d'infarctus ;
 - ▶ Pas d'exclusion des patients ayant des signes précoces d'AVC au scanner ;
 - ▶ *NIHSS* médian au départ : rt-PA : 14 ; placebo : 14

- Validité interne :
 - ▶ pas de détail sur la randomisation ;
 - ▶ double insu ;
 - ▶ analyse en intention de traiter ;
 - ▶ groupe comparables à l'initiation du traitement. Mais étude critiquée en raison d'un déséquilibre des groupes concernant la sévérité de l'AVC (davantage d'infarctus sévères dans le groupe placebo). Les analyses complémentaires n'ont pas mis en évidence de différence entre les sous-groupes de patients, mais la puissance de l'étude n'a pas été calculée pour mettre en évidence une différence (287).

- Commentaires généraux :

Efficacité potentielle du rt-PA : le traitement par t-PA s'accompagne d'une amélioration significative des résultats cliniques à 3 mois mesurée sur une échelle composite avec une fréquence d'hémorragie cérébrale significativement plus grande mais sans augmentation de la mortalité.

Tableau 7. Résumé standardisé de l'étude CASES (211)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. CMAJ 2005;172(10):1307-1312
Type de l'étude	Étude de cohorte prospective observationnelle
Source de financement	Canadian Stroke Consortium, the Canadian Stroke Network and Hoffmann–La Roche Canada Ltd
METHODE	
Critères d'éligibilité	Recrutement des hôpitaux sur leur capacités à administrer le traitement par altéplase selon les RPC canadiennes Critères d'inclusion des patients : Tout patient ayant reçu un traitement par altéplase intraveineux pour un infarctus cérébral au Canada entre le 17 février 1999 et le 30 juin 2001
Cadre et lieu de l'étude	60 centres hospitaliers (Canada) (représente 84 % des patients traités par thrombolyse au Canada – 144 centres n'ont pas participé à l'étude)
Interventions	rt-PA (tissue Plasminogen Activator) à la dose de 0,9 mg/kg Traitement associé : - 17 patients (1,5 %) ont reçu un traitement par thrombolyse intra-artérielle ; - 146 patients ont été inclus dans un essai clinique évaluant un traitement neuroprotecteur adjuvant ; - 5 patients ont été inclus dans l'étude IMS (Interventional Management of Stroke Study) et ont reçu altéplase à la dose de 0,6 mg/kg suivi d'un traitement par altéplase par voie intra-artérielle (au maximum 22 mg).
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patients ayant un résultat fonctionnel excellent à 3 mois (score modified Rankin Scale 0 ou 1, score NIHSS 0 ou 1 et retour au domicile) ● Proportion de patients ayant un résultat fonctionnel excellent à 3 mois ou le retour à leur niveau fonctionnel antérieur à l'infarctus, ou les deux (résultat fonctionnel excellent ajusté sur le score mRS antérieur à l'infarctus) ● Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une hémorragie intracrânienne symptomatique (définie par toute détérioration de l'état neurologique dans les premières 24 heures après la thrombolyse survenue entre le scanner à l'admission n'ayant pas montré d'hémorragie et le scanner à 24-48 heures qui montre une hémorragie compatible avec l'apparition ou la dégradation des signes cliniques) ; - Proportion de patients ayant une hémorragie intra-crânienne asymptomatique ; - Proportion de patients ayant une hémorragie systémique sérieuse (définie par un épisode de saignement autre qu'une HIC mettant en danger la vie du malade ou résultant en une baisse de la concentration de l'hémoglobine de 0,5 g/l ou plus et nécessitant la transfusion de 2 unités de globules rouges ou plus) - Proportion de patients ayant un angio-oedème
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patient fonctionnellement indépendants à 3 mois (score modified Rankin scale 0 à 2) ● Proportion de patients ayant une récupération neurologique complète (score NIHSS 0–1)
Taille de l'échantillon	Nombre de patients inclus : 1 135

Résumé standardisé de l'étude CASES (211) (suite)	
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Données de suivi pour les premières 24 heures disponibles pour 1 135 patients (100 %) Données complètes de suivi à 3 mois disponibles pour 987 patients (87 %) 25 patients (2,2 %) perdus de vue 24 heures après le traitement Résultat final disponible pour 1 110 patients Proportion de violations du protocole : 154 patients (13,6%).
Durée de l'étude	2,5 ans (17/02/2008 au 30/06/2008)
Caractéristiques des patients	Âge médian : 73 ans (et : 63-80) Délai médian entre la survenue des premiers symptômes et le traitement : 155 minutes (écart interquartile : 130–175) Nombre de patients traités moins de 120 minutes après la survenue des premiers symptômes : 20,8 % Nombre de patients traités plus de 180 minutes après la survenue des premiers symptômes : 12 % Délai médian entre l'arrivée aux urgences et le traitement : 85 minutes (écart interquartile : 60–109,5) NIHSS médian à l'admission : 14 (écart interquartile : 9-19) NIHSS > 15 : 44 %. Score ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) médian à l'admission : 8 (écart interquartile : 6–9). Score ASPECTS = 10 à l'admission (scanner normal) : 21,5 %
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none">● Proportion de patients ayant un résultat fonctionnel excellent : 31,8 %● Proportion de patients ayant un résultat fonctionnel excellent ajusté sur le score mRS antérieur à l'infarctus : 36,8 % (pas significativement plus bas que le résultat attendu calculé à partir de l'étude NINDS : 39,9 % ; $p = 0,15$) Le score ASPECTS à l'admission est un facteur de pronostic du résultat (un score ASPECTS plus faible est associé à une probabilité d'indépendance fonctionnelle plus faible : OR : 0,81 (IC 95 % : 0,75–0,87) pour une diminution du score ASPECTS de 1 point.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	non décrits
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">● Mortalité globale à 90 jours : 22,3 % (IC 95 % : 20–25)● Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique dans les 24 heures : 4,6 % (IC 95 % : 3,4–6,0) (dont 83,8 % d'hématomes parenchymateux selon la classification d'ECASS)● Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale fatale à 90 jours : 3,6 % (IC 95 % : 2,6 %–4,9 %)● Proportion de patients ayant un angio-œdème : 1,3 % (15 patients) (IC 95 % : 0,7 %–2,2 %)● Proportion de patients ayant une hémorragie systémique sérieuse : 0,4 % (4 patients)

Revue critique de la qualité de l'étude

Résumé standardisé de l'étude CASES (211) (suite)

- Validité externe :
Étude en population générale (tout patient ayant reçu le traitement dans un centre pouvant traiter les patients selon les recommandations de bonne pratique canadiennes). Le traitement a été réalisé dans des unités neuro-vasculaires.

- Validité interne :
Essai ouvert.
Les données à 3 mois de suivi étaient disponibles pour 87 % des patients.

- Commentaires généraux :
Les résultats du traitement par thrombolyse intraveineuse en pratique courante des patients ayant un infarctus cérébral au Canada sont transposables aux résultats des essais cliniques (le retour à un niveau fonctionnel antérieur à l'infarctus observé dans CASES : 36,8 % des patients est similaire au résultat attendu calculé à partir de l'étude NINDS de 39,9 %). La fréquence des hémorragies intracrâniennes est faible par rapport à celle issue des ECR 4,6 %.

Tableau 8. Résumé standardisé de l'étude SITS-MOST (212)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, <i>et al.</i> Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. <i>Lancet</i> 2007;369(9558):275-282
Type de l'étude	Étude observationnelle de surveillance prospective multicentrique en ouvert (cohorte établie à partir du SITS-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR))
Source de financement	Boehringer Ingelheim
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Participation à SITS-MOST possible pour tout centre d'un pays affilié à l'EMEA (European Evaluation of Medicines Agency), sur les critères suivants : reconnaissance nationale comme unité neuro-vasculaire ; surveillance des patients pendant et après la thrombolyse ; politique de mobilisation et de rééducation précoces des patients ; prise en charge des patients par un médecin neurologue ou neurovasculaire expérimenté.</p> <p>Les centres ont l'obligation d'enregistrer tous les patients traités par thrombolyse dans le centre.</p> <p>Critères d'inclusion des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Âge 18 à 80 ans ● Patient se présentant dans les 3 heures après la survenue des premiers symptômes <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Selon le résumé des caractéristiques du produit ● Signes d'infarctus sévère sur le scanner à l'admission ● Score NIHSS \geq 25 ● Patient ayant eu un AVC dans les 3 derniers mois ● Patient diabétique ayant des antécédents d'AVC avec un déficit fonctionnel résiduel ● Patients sous anticoagulant par voie orale ou intraveineuse à haute dose lors de la survenue de l'AVC
Cadre et lieu de l'étude	14 pays (États membres de l'Union Européenne, Norvège, Islande) 285 centres nouveaux (142) ou expérimentés (143) (centres expérimentés s'ils avaient participé à ECASS I et/ou ECASS II, ou avaient pratiqué au moins 5 thrombolyse chez des patients atteints d'AVC)
Interventions	rt-PA (tissue Plasminogen Activator) à la dose de 0,9 mg/kg selon le résumé des caractéristiques du produit
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique dans les 24 heures (hémorragie parenchymateuse locale ou à distance de type 2 au scanner réalisé dans les 22 à 36 heures après le traitement, associée à une détérioration de l'état neurologique \geq 4 points sur le score NIHSS par rapport au score à l'admission, ou par rapport à la plus faible valeur du score NIHSS entre l'admission et 24 heures, ou conduisant au décès) ● Proportion de patients décédés dans les 3 mois
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patient fonctionnellement indépendants à 3 mois (indépendance fonctionnelle définie par un score sur la modified Rankin scale de 0 à 2)

Résumé standardisé de l'étude SITS-MOST (212) (suite)	
Critère(s) de jugement secondaire(s) (suite)	<ul style="list-style-type: none"> ● Autres critères : <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique définie selon l'étude NINDS et les revues Cochrane (par une hémorragie quelle qu'elle soit associée à une détérioration de l'état neurologique (score NIHSS \geq 1) ou conduisant au décès dans les 7 jours) - proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique quelle qu'elle soit définie selon l'étude ECASS (par une hémorragie associée à une détérioration de l'état neurologique \geq 4 points sur le score NIHSS par rapport au score à l'admission, ou par rapport à la plus faible valeur du score NIHSS entre l'admission et 7 jours, ou conduisant au décès) - proportion de patients ayant une récupération complète (modified Rankin score de 0 ou 1) à 3 mois
Taille de l'échantillon	Nombre de patients inclus : 6 483
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Données de suivi pour les 7 premiers jours disponibles pour 6 476 patients (99,9%) Données d'imagerie à l'admission disponibles pour 6 450 patients (99,5%) Données d'imagerie pour le suivi de 22 à 36 heures disponibles pour 6 283 patients (97%) Données de suivi pour le modified Rankin score à 3 mois disponible pour 6 136 patients (94,6%)
Durée de l'étude	3,5 ans (25 décembre 2002, 30 avril 2006)
Caractéristiques des patients	<p>Âge moyen : 68 ans (et : 59–75) Délai moyen entre la survenue des premiers symptômes et le traitement : 136 minutes (et : 33) Nombre de patients traités entre 0 et 90 minutes : 10,6 % ; Nombre de patients traités entre 90 et 180 minutes : 66 %</p> <p>NIHSS médian à l'admission : 12 (écart interquartile : 8–17) (ECR poolés placebo : 14 [9–19] ; altéplase : 13 [8–18]) NIHSS 1-7 : 23 % ; NIHSS 8-14 : 37 % ; NIHSS \geq 15 : 40 %.</p> <p>Signes d'infarctus sur l'imagerie à l'admission : 20,4 %</p> <p>Caractéristiques des patients à l'admission comparées à celles des patients des ECR poolés (patients des groupes placebo (n = 465) et rt-PA (n = 464) des études NINDS, ECASS I et II et ATLANTIS) : NIHSS médian à l'admission : SITS–MOST : 12 (écart interquartile : 8–17) ECR poolés placebo : 14 (9–19) ; altéplase : 13 (8–18)</p>
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique dans les 24 heures : (107/6444) 1,7 % (IC 95% : 1,4–2,0) ● Mortalité dans les 3 mois : (701/6218) 11,3 % (IC 95% : 10,5–12,1) (comparaison aux ECR poolés : 17,3 % (IC 95 % : 14,1–21,1))

Résumé standardisé de l'étude SITS-MOST (212) (suite)	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patient fonctionnellement indépendants à 3 mois (mRS 0–2) : 54,8 % (IC 95 % : 53,5–56,0) (comparaison aux ECR poolés : 49,0% (IC 95 % : 44,4–53,6)) ● Autres critères : <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique définie selon l'étude NINDS et les revues Cochrane : 7,3 % (IC 95 % : 6,7–7,9) (comparaison aux ECR poolés : 8,6 % (6,3–11,6)) - Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique quelle qu'elle soit définie selon l'étude ECASS : 4,6 % (IC 95 % : 4,1–5,1) - Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale fatale dans les 24 heures : 0,28 % (IC 95 % : 0-17–0-45) - Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale fatale définie selon l'étude NINDS et les revues Cochrane dans les 7 jours : 2,2 % (IC 95 % : 1-9–2-6) - Proportion de patients ayant complètement récupéré à 3 mois (mRS 0 ou 1) : 38,9 % (IC 95 % : 37,7–40,1) (comparaison aux ECR poolés : 42,3 % (IC 95 % : 37,8–47,0)) ● Analyse en sous-groupe (centres expérimentés/nouveaux) <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité à 3 mois : expérimentés 10,6 % (IC 95 % : 9,8–11,6), nouveaux 13,3 % (IC 95 % : 11,6–15,1) - Proportion de patients fonctionnellement indépendant à 3 mois (mRS 0 à 2) : expérimentés 54,4 % (IC 95 % : 53,0–55,8), nouveaux 56,0 % (IC 95 % : 53,4–58,5) - Proportion de patients ayant une hémorragie locale quelle qu'elle soit sur une imagerie quelle qu'elle soit après le traitement : expérimentés 17,5 % (IC 95 % : 16,4–18,6), nouveaux 15,8 % (IC 95 % : 14–17,8) - Proportion de patients ayant complètement récupéré à 3 mois (mRS 0 ou 1) : expérimentés 38,3 % (IC 95 % : 36,9–39,7), nouveaux 40,7 % (IC 95 % : 38,2–43,2)
Revue critique de la qualité de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Validité externe : Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient ceux du RCP. Le traitement a été réalisé dans des unités neuro-vasculaires. - Validité interne : Les données à l'admission étaient disponibles pour la plupart des patients (99,5 %), les données de suivi à 3 mois étaient disponibles pour 95 % des patients. Une des difficultés de l'étude de registre de traitement est de s'assurer que tous les patients traités ont été inclus dans la base et qu'il n'y a pas eu de biais d'enregistrement. Les vérifications auprès des centres n'ont pas montré de biais d'enregistrement. - Commentaires généraux : La comparaison des résultats de cette étude avec ceux issus des ECR sur l'altéplase montre que : <ul style="list-style-type: none"> ● l'altéplase utilisé en pratique courante donne des résultats de sécurité au moins aussi bons que ceux issus des ECR sur l'altéplase (la proportion de patients ayant développé une hémorragie intracérébrale symptomatique dans SITS-MOST et dans les ECR sur l'altéplase est presque la même si on prend des définitions similaires de l'hémorragie intracérébrale. Il y a une réduction notable de la mortalité dans les 3 mois dans SITS-MOST par rapport aux ECR poolés). ● l'altéplase est un traitement efficace quand il est utilisé dans les 3 premières heures après la survenue des premiers symptômes d'un infarctus même dans les centres peu expérimentés. La comparaison des résultats des centres expérimentés avec ceux issus des centres moins expérimentés montre que : <ul style="list-style-type: none"> ● Il n'y a pas de différence significative dans la proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique ni dans la proportion de patients fonctionnellement indépendant à 3 mois. ● La mortalité est plus élevée dans les nouveaux centres par rapport aux centres expérimentés, mais elle reste plus basse que celle précédemment rapportée dans les ECR sur l'altéplase.

Tableau 9. Résumé standardisé de l'étude ECASS (178)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, <i>et al.</i> Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995;274(13):1017-1025
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé prospectif multicentrique en double-aveugle contre placebo
Source de financement	Boehringer Ingelheim
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● âge 18-80 ans ● Diagnostic clinique d'infarctus cérébral stable modéré à sévère (défini par une hémiparésie de grade modéré à élevé, troubles sensitifs, dysarthrie ou aphasia non fluente, et occasionnellement hémianopsie) ● Pouvant être traités dans les 6 heures après la survenue des premiers symptômes ● Scanner initial absence de signes ou seulement des signes précoces mineurs d'infarctus <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Patients ayant une hémiplégié et des troubles de la conscience et/ou une déviation forcée de la tête et des yeux ● Patients avec des signes d'AVC mineurs (> 50/58 points sur l'échelle d'AVC scandinave) ● Patients déjà améliorés ● Patients ne pouvant pas être traités dans la fenêtre des 6 heures ● Patients ayant des antécédents de maladie neurologique handicapante ou de condition clinique concomitante telles que varices œsophagiennes, ulcère gastro-duodéal, colite, anévrisme de l'aorte, ou ayant eu récemment (dans les 3 derniers mois) un traumatisme, une chirurgie, ou des ponctions ● Patients ayant au scanner des signes d'hémorragie intracérébrale ou intracrânienne ou des signes précoces d'infarctus cérébral majeur œdème de tout un hémisphère cérébral, hypodensité parenchymateuse, et/ou effacement des sillons cérébraux sur plus de 33 % du territoire de l'artère cérébrale moyenne <p>La présence des signes précoces d'infarctus a été évaluée par les neurologues et les neuroradiologues du centre avant randomisation. Chaque scanner a été revu individuellement par un comité indépendant en insu du traitement (mais pas nécessairement des scanners suivants).</p>
Cadre et lieu de l'étude	75 hôpitaux dans 14 pays européens
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> ● placebo ● t-PA (tissu Plasminogen Activator) à la dose de 1,1 mg/kg (maximum 100 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion intraveineuse continue sur 1 heure) <p>Héparine intra-veineuse, anticoagulants oraux, neuroprotecteurs, agents hémostatiques, ne doivent pas être administrés dans les 24 heures suivant le traitement. Héparine sous-cutanée à faible dose autorisée quel que soit le moment en prévention de la thrombose veineuse profonde. Patients sous aspirine au long cours peuvent être randomisés</p>
Critère de jugement principal	<p>Comparaison entre les deux groupes de la valeur médiane de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● l'index de Barthel à 90 ± 14 jours après le traitement (les patients décédés ont le plus mauvais score = 0) (index de Barthel : échelle en 100 points qui évalue les activités de la vie quotidienne) ● la modified Rankin scale à 90 jours après le traitement (les patients décédés ont le plus mauvais score = 6)

Résumé standardisé de l'étude ECASS (178) (suite)	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Score Scandinavian Stroke Scale à 90 jours (les patients décédés ont le score le plus mauvais) ● Mortalité à 30 jours ● Score combiné index de Barthel/modified Rankin scale à 90 jours (uniquement chez les patients survivants) <p>Définition du score combiné :</p> <ul style="list-style-type: none"> . un patient ayant un index de Barthel à 100 points sans signe neurologique (ie modified Rankin scale = 0) à un score combiné de 110 points. . un patient ayant un index de Barthel à 100 points avec légère incapacité neurologique (ie modified Rankin scale = 1) à un score combiné de 105 points <ul style="list-style-type: none"> ● modifications neurologique précoces (score SSS médian à 2 h, 8 h, 24 h, 7 jours, 30 jours) ● durée de séjour hospitalier pour les survivants ● NIHSS (échelle en 46 points qui évalue le déficit neurologique) à J1 et à J90 <p>Sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalité globale, ● Fréquence des événements hémorragiques intracrâniens (<i>infarctus hémorragique</i> - HI I : petites pétéchies à la limite de la zone d'infarctus ; HI II : pétéchies confluentes dans la zone d'infarctus, mais sans effet de masse ; <i>hématome parenchymateux</i> - PH I : caillot < 30 % du volume de l'infarctus avec un effet de masse léger ; PH II : caillot(s) > 30 % du volume de l'infarctus avec un effet de masse net). ● Décès par hémorragie ● Effet de masse de l'infarctus
Taille de l'échantillon	<p>- nombre calculé de sujets nécessaires : 480 (t-PA : 240 ; placebo : 240) (puissance 0,80 ; alpha 0,05 ; différence entre les groupes : 15 points de l'index de Barthel à 90 jours et différence d'un grade du modified Rankin scale à 90 jours) 600 patients recrutés pour compenser d'éventuelles violations de protocole</p> <p>- nombre de patients inclus : 620 (313 randomisés pour le groupe t-PA ; 307 randomisés pour le groupe placebo)</p>
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>- Analyse en intention de traiter de tous les patients randomisés (5 patients : 3 t-PA et 2 placebo, ont été randomisés mais non traités ; 9 patients : 7 t-PA et 2 placebo, ont été perdus de vue). Hypothèse du pire : les 10 patients t-PA ont eu le plus mauvais score et les 4 patients placebo ont eu le meilleur score pour l'analyse en intention de traiter.</p> <p>52 patients (8,3 %) ont été inclus malgré des signes précoces d'infarctus majeur au scanner (t-PA : 31 <i>versus</i> placebo 21 ; <i>p</i> non significatif) t-PA : 313 ; placebo : 307</p> <p>- Analyse de l'effectif cible : 109 patients ont été exclus. Il y a eu significativement plus de violation de protocole dans le groupe t-PA (n = 66) par rapport au groupe placebo (n = 43) (<i>p</i> = 0,03). t-PA : 264 ; placebo : 247</p>
Durée de l'étude	18 mois (620 patients randomisés en 14 mois entre fin 1992 et mars 1994)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Groupe comparables au départ</p> <p>Délai entre le début des signes et le traitement : t-PA : 4,3 heures ; placebo : 4,4 heures</p> <p>SSS score à la randomisation : t-PA : 28 ; placebo : 27</p> <p>NIHSS médian au départ : t-PA : 12 ; placebo : 13</p>
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Index de Barthel à 90 ± 14 jours (score médian) : pas de différence entre les deux groupes en analyse en intention de traiter et analyse de l'effectif cible</p> <p>Modified Rankin Score à 90 ± 14 jours (score médiant) : pas de différence entre les deux groupes en analyse en intention de traiter mais différence significative en analyse de l'effectif cible score médian : 2 t-PA ; 3 placebo (<i>p</i> = 0,035) en faveur du t-PA</p>

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Résumé standardisé de l'étude ECASS (178) (suite)
Effets indésirables	<p>- Score SSS à 90 ± 14 jours : t-PA : 39 ; placebo : 36 (<i>p</i> non significatif) analyse en intention de traiter ; t-PA : 43 ; placebo : 37 (<i>p</i> = 0,04) en analyse de l'effectif cible en faveur du t-PA</p> <p>- Score combiné index de Barthel/modified Rankin scale à 90 ± 14 jours : t-PA : 97,5 ; placebo : 90 (<i>p</i> = 0,003) analyse en intention de traiter ; t-PA : 100 ; placebo : 90 (<i>p</i> < 0,001) en analyse de l'effectif cible ; en faveur du t-PA</p> <p>- Mortalité à 30 jours : t-PA : 56 (17,9 %) ; placebo : 39 (12,7 %) (<i>p</i> non significatif) analyse en intention de traiter et analyse de l'effectif cible ;</p> <p>- modifications neurologique précoces : amélioration significative du score SSS à 2 h (<i>p</i> = 0,005), 8 h (<i>p</i> = 0,01), 24 h (<i>p</i> = 0,04), 7 jours (<i>p</i> = 0,02), dans le groupe t-PA par rapport au groupe placebo en analyse en intention de traiter ; amélioration significative également en analyse de l'effectif cible ; en faveur du t-PA</p> <p>- durée médiane de séjour hospitalier pour les survivants : t-PA : 17 jours, placebo 21 jours (<i>p</i> = 0,002) en analyse en intention de traiter ; différence significative également en analyse de l'effectif cible ; en faveur du t-PA</p> <p>- score médian <i>NIHSS</i> à J1 : t-PA : 10, placebo 12 (<i>p</i> = 0,02) en analyse en intention de traiter ; différence significative également en analyse de l'effectif cible ; en faveur du t-PA</p>
Revue critique de la qualité de l'étude	<p>- Mortalité à 90 jours (± 14) : t-PA : 69 (22,4 %) ; placebo : 48 (15,8 %) différence significative (<i>p</i> = 0,04) en analyse en intention de traiter mais non significative en analyse de l'effectif cible t-PA : 19,4 % ; placebo : 14,8 % (<i>p</i> = 0,17).</p> <p>Parmi les 52 patients inclus malgré les signes d'infarctus majeur au scanner, 21 (40,4 %) sont décédés. Parmi les 31 patients ayant des signes d'infarctus majeur au scanner et traités par t-PA, 15 (48,4 %) sont décédés la plupart dans les 7 premiers jours.</p> <p>Mortalité par hémorragie intracrânienne : t-PA : 19 (6,3 %) placebo 7 (2,4 %) différence significative (<i>p</i> = 0,02) en analyse en intention de traiter mais non significative en analyse de l'effectif cible.</p> <p>- événements hémorragiques intracrâniens : quels que soit leur degré : t-PA : 134 (42,8 % ; 37,5-48,5) <i>versus</i> placebo : 113 (36,8 % ; 31,4-42,5) pas de différence en analyse en intention de traiter ; <i>infarctus hémorragique</i> : t-PA : 72 (23 % ; 18,5-28,1) <i>versus</i> placebo : 93 (30,3 % ; 25,3-35,8) (<i>p</i> < 0,001) ; <i>hématome parenchymateux</i> : 62 (19,8 % ; 15,6-24,8) <i>versus</i> placebo 20 (6,5 % ; 4,1-10) (<i>p</i> < 0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Validité externe : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Patients traités entre 0h et 6h après la survenue des premiers symptômes, ▶ Exclusion des patients ayant une hypodensité parenchymateuse ou un effet de masse dans plus du tiers de l'artère cérébrale moyenne, ▶ Le nombre de patients traités entre 0 et 3 heures était de 40 (13 %) dans le groupe placebo et de 52 (17 %) dans le groupe rt-PA, ▶ Dose de t-PA (1,1mg/kg poids corporel) est supérieure à celle utilisée dans les autres essais. ● Validité interne : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Randomisation adéquate, ▶ Double insu, ▶ Analyse en intention de traiter, ▶ Groupes comparables à l'initiation du traitement <p>109 (17,5 %) violations de protocole dont 52 patients (8,3 %) ont été inclus malgré des signes précoces d'infarctus majeur au scanner.</p> <p>Le score combiné index de Barthel/modified Rankin scale n'était pas validé au moment de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Commentaires généraux : <p>Efficacité potentielle du rt-PA administré entre 0 et 6h après la survenue des premiers symptômes d'infarctus cérébral par rapport au placebo, pour améliorer les résultats cliniques fonctionnels à 90 jours et neurologiques précoces (critères de jugement secondaires) chez les patients ayant un AVC avec un déficit neurologique modéré à sévère et sans signes d'infarctus étendu sur le scanner initial. Cependant l'identification de ce groupe de patients est difficile et dépend de la reconnaissance des signes précoces d'infarctus majeur au scanner.</p>

Tableau 10. Résumé standardisé de l'étude ECASS II (213)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, <i>et al.</i> Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). <i>Lancet</i> 1998;352(9136):1245-1251
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé en double-aveugle contre placebo
Source de financement	Boehringer Ingelheim (assistance pour la conduite de l'étude)
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● âgés 18-80 ans ● Diagnostic clinique d'infarctus cérébral modéré à sévère ● Pouvant être traités dans les 6 heures après la survenue des premiers symptômes ● Scanner initial seulement des signes précoces mineurs d'infarctus ● Pouvant être suivis sur une période de 3 mois <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Au scanner, signes d'hémorragie intracérébrale ou hypo-atténuation tissulaire excédant le tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne ● Œdème cérébral excédant le tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne (à la différence avec ECASS I œdème de tout un hémisphère cérébral) ● Hémorragie sous-arachnoïdienne ● Heure de début de l'AVC pas connue précisément (exemple : réveil avec signes d'AVC) ● Coma ou stupeur, hémiplégie avec déviation oculaire ● Signes d'AVC mineurs (> 50/58 points sur l'échelle d'AVC scandinave avant la randomisation ou amélioration rapide des signes) ● Crise comitiale dans les 6 derniers mois ● Pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg au moment de la randomisation ● Antécédent de traumatisme cérébral dans les deux dernières semaines ● Chirurgie du système nerveux central dans les 3 derniers mois ● Hémorragie gastro-intestinale ou urinaire ● Traitement par héparine par voie intra-veineuse ou sous-cutanée en cours et qui ont un allongement du temps de coagulation, ● Maladie hémorragie héréditaire ou acquise avec allongement du temps de thromboplastine du temps de prothrombine (exemple : déficit non corrigé d'un facteur de la coagulation, traitement anticoagulant par voie orale, rétinopathie hémorragique) ● Allaitement, grossesse ou accouchement récent (dans les 30 derniers jours) ● Absence de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer ● Glycémie < 0,5 g/l (2,7 mmol/l) ou > 4 g/l (22,2 mmol/l) ● Plaquettes < 100 000 /mm³ ● Hématocrite < 25 % ● Participation récente à un autre essai clinique médicamenteux ● Pré-traitement par aspirine autorisé ● Contrôle renforcé de la pression artérielle par protocoles standardisés
Cadre et lieu de l'étude	108 centres dans 14 pays européens, l'Australie et la Nouvelle-Zélande À l'hôpital
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> ● - placebo ● - t-PA (tissue Plasminogen Activator) à la dose de 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion intraveineuse continue sur 1 heure) <p>Administrés dans les 6 heures après les premiers symptômes d'AVC Héparine intra-veineuse, anticoagulants oraux, anti-plaquettaires, neuroprotecteurs, agents hémostatiques, médicaments de remplissage ne doivent pas être administrés dans les 24 heures suivant le traitement. Héparine sous-cutanée (sans dépasser 10 000 UI) autorisée dans les 24 premières heures en prévention de la thrombose veineuse profonde. Agents osmotiques autorisés en cas d'augmentation de la pression intra-crânienne</p>

Résumé standardisé de l'étude ECASS II (213) (suite)	
Critère de jugement principal	Proportion de patients qui ont un score de Rankin modifié de 0 ou 1 à 90 jours (\pm 14) après le traitement (score de Rankin modifié : échelle en 7 points qui évalue la fonction globale, le décès est coté 6) Analyse post-hoc : résultat favorable défini par un score de Rankin modifié de 0, 1, ou 2
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Modification du score <i>NIHSS</i> médian (échelle en 46 points qui évalue le déficit neurologique) entre J1 et J30 : comparaison entre les deux groupes Combinaison de deux échelles : l'index de Barthel (échelle en 100 points qui évalue les activités de la vie quotidienne) et la modified Rankin scale à 90 jours (voir ECASS I)
Taille de l'échantillon	- nombre calculé de sujets nécessaires : 700 (t-PA : 350 ; placebo : 350) (puissance 0,80 ; alpha 0,05 ; différence entre les groupes : 10 % ; proportion théorique de résultats favorables dans le groupe placebo : 30 %) 800 patients recrutés pour compenser d'éventuelles violations de protocole - nombre de patients inclus : t-PA : 409 ; placebo : 391
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée permutation par bloc de 4 (au minimum un bloc 0 à 3 heures et un bloc 3 à 6 heures par centre) Dans chaque centre, assignation par nombre séquentiel de patients En cas d'urgence, les investigateurs ont accès à des enveloppes scellées contenant le traitement assigné. Méthode d'insu : placebo et t-PA identiques en apparence
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter de tous les patients randomisés (y compris 7 patients non traités car refus (2), détérioration (2), amélioration (3)) : t-PA : 409 ; placebo : 391
Durée de l'étude	18 mois (début du recrutement octobre 1996 – fin du suivi avril 1998)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupe comparables au départ Nombre de patients traités entre 0 et 3 h : t-PA : 81 ; placebo : 77 Nombre de patients traités entre 3 et 6 h : t-PA : 328 ; placebo : 314 <i>NIHSS</i> médian au départ : t-PA : 11 ; placebo : 11 72 violations de protocole (34 dans le groupe t-PA, 38 dans le groupe placebo) la plupart sur des critères scannographiques
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score Rankin modifié 0 ou 1 Groupe t-PA : 165/409 (40,3 % [IC95% : 35,6–45,4]) Groupe placebo : 143/391 (36,6 % [IC95 % : 31,8–41,6]) Différence en faveur du t-PA : 3,7 % ($p=0,277$) OR : 1,17 (IC95 % : 0,9–1,6)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Modification médiane <i>NIHSS</i> entre J1 et J30 : t-PA : - 6 ; placebo : - 5 ($p=0,035$)
Effets indésirables	- Mortalité à 90 jours (\pm 14) : t-PA : 43/409 (10,9 %) ; placebo : 42/391 (10,7 %) - Hémorragie intracrânienne symptomatique (présence de sang quelle que soit sa localisation sur le scanner cérébral, selon l'interprétation du groupe de lecture des scanners indépendamment de l'interprétation de l'investigateur), détérioration clinique documentée par l'investigateur, ou effet indésirable correspondant à une aggravation clinique (ex : somnolence, aggravation de l'hémi-parésie) ou provoquant une diminution du <i>NIHSS</i> d'au moins 4 points : t-PA : 36/409 (8,8 %) ; placebo : 13/391 (3,4 %)

Revue critique de la qualité de l'étude

Résumé standardisé de l'étude ECASS II (213) (suite)

- Validité externe :
 - ▶ patients traités entre 0 et 6h après la survenue des premiers symptômes,
 - ▶ le nombre de patients traités entre 0 et 3 heures était de 20 % dans le groupe t-PA et de 20 % dans le groupe placebo,
 - ▶ les patients ayant des signes précoces d'infarctus atteignant plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne étaient exclus de l'étude,
 - ▶ *NIHSS* médian au départ : rt-PA : 11 ; placebo : 11.

- Validité interne :
 - ▶ randomisation adéquate,
 - ▶ double insu,
 - ▶ analyse en intention de traiter,
 - ▶ groupe comparables à l'initiation du traitement
 - ▶ les investigateurs ont suivi une formation spécialisée pour la réalisation et l'interprétation des scanners cérébraux. Cependant n'a pas empêché les violations de protocole : 4,6 % des patients avaient une hypodensité > 33 % dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (8,3 % pour ECASS I).

- Commentaires généraux :

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes sur la proportion de patients ayant un score de Rankin modifié de 0 ou 1 à 3 mois. Le traitement par t-PA s'accompagne d'une fréquence d'hémorragie cérébrale plus grande mais sans augmentation de la mortalité.

Tableau 11. Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS A (214)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (a0276g). Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Stroke 2000;31(4):811-816
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé multicentrique en double-aveugle contre placebo, phase II
Source de financement	Genentech, Inc
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Âge 18 à 79 ans ● Diagnostic clinique d'infarctus cérébral à l'origine d'un déficit neurologique mesurable. L'infarctus cérébral est caractérisé par la survenue soudaine d'un déficit neurologique focalisé présumé secondaire à une ischémie cérébrale après exclusion d'une hémorragie au scanner ● Apparition des symptômes d'infarctus dans les 6 heures avant de débiter le traitement à l'étude. L'heure de survenue des symptômes est soit l'heure précise lorsque celle-ci est connue, soit l'heure à laquelle le patient a été vu la dernière fois sans aucun déficit. <p>Critères d'exclusion</p> <p>Cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Coma, obnubilation sévère, déviation forcée des yeux ou hémiplegie totale ● Patients ayant des signes d'accident vasculaire mineurs (score NIHSS de 4 points, élocution normale et champ visuel normal) ou signes majeurs qui sont rapidement améliorés au moment de la randomisation ● Antécédents d'AVC dans les 6 semaines précédentes ● Antécédents d'épilepsie ou première crise comitiale dans les 6 dernières heures immédiatement avant l'administration du médicament à l'étude ● Antécédent d'hémorragie intracrânienne, cancer, malformation artérioveineuse sous-arachnoïdienne hémorragique ou anévrisme ● Tableau clinique évocateur d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, même si le scanner initial est normal ● Hypertension : pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg à des mesures répétées avant l'entrée dans l'étude ou nécessitant un traitement agressif pour réduire la pression artérielle dans ces limites ● Suspicion d'embols septiques ● Suspicion de péricardite ou présence de thrombus ventriculaire ou d'anévrisme lié à un infarctus du myocarde récent ● Chirurgie ou biopsie tissulaire dans les 30 derniers jours ● Traumatisme avec lésions internes ou plaies dans les 30 derniers jours ● Traumatisme crânien dans les 3 mois précédents ● Hémorragie active ou récente dans les 30 derniers jours ● Maladie hémorragique héréditaire ou acquise ● Grossesse, allaitement, ou accouchement dans les 30 derniers jours ● Glycémie < 50 ou > 400, plaquettes < 100 000, hématoците < 25 ● Autre maladie à un stade avancé ou terminal ● Toute situation clinique laissée à l'appréciation de l'investigateur qui augmenterait le risque chez le patient si un traitement par t-PA était entrepris ● Participation en cours à un autre essai de recherche clinique médicamenteux <p>Scanner cérébral</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lésion hyperdense compatible avec une hémorragie quelle que soit sa taille ● Preuve d'un effet de masse avec déviation par rapport à la ligne médiane ● Hémorragie sous arachnoïdienne

Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS A (214) (suite)	
Cadre et lieu de l'étude	42 centres en Amérique du Nord
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> ● placebo ● rt-PA (tissu Plasminogen Activator) à la dose de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion intraveineuse continue sur 1 heure) <p>Héparine intra-veineuse, anticoagulants oraux, anti-aggrégants plaquettaires, agents hémostatiques, ne doivent pas être administrés dans les 24 heures suivant le traitement.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Résultat clinique : proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS ou une disparition complète des signes entre l'état initial et l'état à 24 heures et entre l'état initial et l'état à 30 jours après le traitement ● Volume de l'infarctus cérébral mesuré sur le scanner cérébral à 30 jours
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Résultat clinique : proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS ou disparition complète des signes entre l'état initial et l'état à 2 heures, 7 jours, et 90 jours après le traitement ● Mortalité à 30 jours et à 90 jours ● Récupération fonctionnelle mesuré par score médian de l'index de Barthel à 30 et à 90 jours et par le score médian du modified Rankin score à 30 jours et à 90 jours ● Différence médiane entre le modified Rankin score avant l'AVC et à 30 jours et le modified Rankin score avant l'AVC et à 90 jours <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● mortalité globale ● hémorragie intracrânienne asymptomatique ● hémorragie intracrânienne symptomatique ● autres effets indésirables graves
Taille de l'échantillon	<p>nombre calculé de sujets nécessaires : 300 (t-PA : 150 ; placebo : 150) (puissance 0,90 ; alpha 0,05 ; pour détecter une proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS de 47 % dans le groupe rt-PA ; proportion théorique estimée de récupération spontanée dans le dans le groupe placebo : 30 %) ATLANTIS A : 142 patients inclus (rt-PA : 71 ; placebo : 71)</p>
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée (1 : 1) randomisation par bloc stratifiée par centre
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	- Analyse en intention de traiter de tous les patients randomisés rt-PA : 71 ; placebo : 71
Durée de l'étude	ATLANTIS A : début des inclusions en août 1991, arrêtées en octobre 1993 suite aux résultats de l'analyse intermédiaire, après inclusion de 142 patients, en raison de problèmes de sécurité chez les patients traités entre 5 et 6 heures après l'apparition des premiers signes
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Groupe comparables au départ Sauf pour la proportion de patients diabétiques significativement plus grande dans le groupe placebo (rt-PA : 13 % ; placebo : 25 % Nombre de patients traités entre 0 et 3 h : rt-PA : 14 % ; placebo : 17 % Nombre de patients traités entre 3 et 5 h : rt-PA : 55 % ; placebo : 50 % Nombre de patients traités entre 5 et 6 h : rt-PA : 31 % ; placebo : 34 %</p> <p>NIHSS médian au départ : rt-PA : 10 ; placebo : 11</p>

Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS A (214) (suite)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none">● proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS à 24 heures : rt-PA : 40 % ; placebo : 21 % ($p = 0,02$)● proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS à 30 jours : rt-PA : 60 % ; placebo : 75 % ($p = 0,05$)● Volume de l'infarctus cérébral mesuré sur le scanner cérébral à 30 jours : rt-PA : 45 ± 54 cm³ ; placebo : 64 ± 74 cm³ ($p = 0,17$)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none">● proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS à 7 jours, et 90 jours après le traitement : pas de différence entre les 2 groupes● Mortalité à 30 jours et à 90 jours● Récupération fonctionnelle mesurée<ul style="list-style-type: none">- par score médian de l'index de Barthel : à 30 jours : rt-PA : 82,5 ; placebo : 85 ($p = 0,08$) à 90 jours : rt-PA : 90 ; placebo : 90 ($p = 0,60$)- par le score médian du modified Rankin score à 30 jours : rt-PA : 5 ; placebo : 2 ($p = 0,05$) à 90 jours : rt-PA : 5 ; placebo : 2 ($p = 0,05$)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">● mortalité globale : à 30 jours : rt-PA : 13 (18,3 %) ; placebo : 3 (4,2 %) ($p = 0,008$) à 90 jours : rt-PA : 16 (22,5 %) ; placebo : 5 (7 %) ($p = 0,009$)● hémorragie intracrânienne asymptomatique à 10 jours : rt-PA : 9 (12,7 %) ; placebo : 3 (4,2 %) ($p = 0,07$)● hémorragie intracrânienne symptomatique à 10 jours ou fatale : rt-PA : 8 (11,3 %) ; placebo : 0 % ($p = 0,003$)
Revue critique de la qualité de l'étude	<ul style="list-style-type: none">● Validité externe :<ul style="list-style-type: none">▶ Patients traités entre 0h et 6h après l'apparition des premiers signes d'infarctus ;▶ Le nombre de patients traités entre 0 et 3 h était de 14 % dans le groupe rt-PA et de 17 % dans le groupe placebo ;▶ NIHSS médian au départ : rt-PA : 10 ; placebo : 11 ;▶ Pas d'exclusion des patients ayant des signes précoces d'infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne● Validité interne :<ul style="list-style-type: none">▶ randomisation adéquate ;▶ double insu ;▶ analyse en intention de traiter ;▶ groupes comparables à l'initiation du traitement <p>Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant une diminution de 4 points du score NIHSS. Pour le calcul du nombre de sujets nécessaire, il a été estimé que 30 % des patients du groupe placebo pourraient atteindre ce niveau de récupération. Or dans l'étude cette proportion est de 75 % à 30 jours pouvant être à l'origine d'une erreur de type II.</p> <ul style="list-style-type: none">● Commentaires généraux :<ul style="list-style-type: none">▶ Étude arrêtée après inclusion de 142 patients sur les 300 nécessaires, en raison de problèmes de sécurité chez les patients traités entre 5 et 6 heures après l'apparition des premiers signes.▶ L'essai n'a pas montré de bénéfice de la thrombolyse intraveineuse chez les patients ayant un infarctus cérébral quand le traitement est débuté entre 3 et 5 heures après la survenue des premiers symptômes. Il n'a pas été montré de différence entre les groupes sur des critères cliniques neurologiques et fonctionnels, au contraire, meilleure récupération dans le groupe placebo.

Tableau 12. Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS B (215)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. ATLANTIS trial. Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Stroke 2002;33(2):493-495.
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé multicentrique en double-aveugle contre placebo, phase III
Source de financement	Genentech, Inc
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Âge 18 à 79 ans ● Diagnostic clinique d'infarctus cérébral à l'origine d'un déficit neurologique mesurable. L'infarctus cérébral est caractérisé par la survenue soudaine d'une déficite neurologique focalisé présumé secondaire à une ischémie cérébrale après exclusion d'une hémorragie au scanner ● Apparition des premiers symptômes d'infarctus cérébral 3 à 5 heures avant de débiter le traitement à l'étude. L'heure de survenue des symptômes est soit l'heure précise lorsque celle-ci est connue, soit l'heure à laquelle le patient a été vu la dernière fois sans aucun déficit. <p>Critères d'exclusion :</p> <p>Cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Coma, obnubilation sévère, déviation forcée des yeux ou hémiparésie totale ● Patients ayant des signes d'accident vasculaire mineurs (score NIHSS de 4 points, élocution normale et champ visuel normal) ou signes majeurs qui sont rapidement améliorés au moment de la randomisation ● Antécédents d'AVC dans les 6 semaines précédentes ● Antécédents d'épilepsie ou première crise comitiale dans les 6 dernières heures immédiatement avant l'administration du médicament à l'étude ● Antécédent d'hémorragie intracrânienne, cancer, malformation artérioveineuse sous-arachnoïdienne hémorragique ou anévrisme ● Tableau clinique évocateur d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, même si le scanner initial est normal ● Hypertension : pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg à des mesures répétées avant l'entrée dans l'étude ou nécessitant un traitement agressif pour réduire la pression artérielle dans ces limites ● Suspicion d'embolies septiques ● Suspicion de péricardite ou présence de thrombus ventriculaire ou d'anévrisme lié à un infarctus du myocarde récent ● Chirurgie ou biopsie tissulaire dans les 30 derniers jours ● Traumatisme avec lésions internes ou plaies dans les 30 derniers jours ● Traumatisme crânien dans les 3 mois précédents ● Hémorragie active ou récente dans les 30 derniers jours ● Maladie hémorragique héréditaire ou acquise ● Grossesse, allaitement, ou accouchement dans les 30 derniers jours ● Glycémie < 50 (2,8 mmol/l) ou > 400 (22,2 mmol/l), plaquettes < 100 000, hématoците < 25 ● Autre maladie à un stade avancé ou terminal ● Toute situation clinique laissée à l'appréciation de l'investigateur qui augmenterait le risque chez le patient si un traitement par t-PA était entrepris ● Participation en cours à un autre essai de recherche clinique médicamenteux <p>Scanner cérébral</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lésion hyperdense compatible avec une hémorragie quelle que soit sa taille ● Preuve d'un effet de masse avec déviation par rapport à la ligne médiane ● Hémorragie sous arachnoïdienne ● Hypodensité parenchymateuse, perte de distinction substance grise/blanche, et/ou effacement des sillons intercérébraux > 33 % du territoire de l'artère cérébrale moyenne

Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS B (215) (suite)	
Cadre et lieu de l'étude	140 centres en Amérique du Nord
Interventions	<ul style="list-style-type: none">● placebo● rt-PA (tissue Plasminogen Activator) à la dose de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion intraveineuse continue sur 1 heure) Héparine intra-veineuse, anticoagulants oraux, anti-aggrégants plaquettaires, agents hémostatiques, ne doivent pas être administrés dans les 24 heures suivant le traitement.
Critère de jugement principal	proportion de patients ayant score NIHSS = 0 ou 1 à 3 mois
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none">● Résultat clinique :<ul style="list-style-type: none">▶ résultat global évalué par la proportion de patients ayant un score NIHSS = 0 ou 1, un score modified Rankin scale ≤ 1, un index de Barthel ≥ 95 et un score sur l'échelle de Glasgow = 1 à 90 jours▶ proportion de patients ayant une récupération fonctionnelle excellente à 30 jours et à 90 jours sur la modified Rankin scale (score ≤ 1), l'index de Barthel (score ≥ 95) et l'échelle de Glasgow (score = 1) comme variables séparées▶ distribution des résultats sur le NIHSS, la modified Rankin scale, l'index de Barthel et l'échelle de Glasgow à 90 jours▶ Autres critères :<ul style="list-style-type: none">. proportion de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥ 11 entre l'état initial et l'état à 90 jours ou une récupération complète avec un score NIHSS = 0 à 1-3, 30 et 90 jours. score NIHSS moyen à 2 heures, 24 heures et 7 jours. proportion de patients ayant une récupération fonctionnelle complète définie comme un score = 105 sur l'index de Barthel/modified Rankin scale combinés différence médiane du modified Rankin score avant l'AVC et l'état à J30 et entre l'état avant l'AVC et l'état à J90
Taille de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none">● Volume de l'infarctus cérébral mesuré sur le scanner cérébral à 30 jours● Effets indésirables :<ul style="list-style-type: none">▶ mortalité globale▶ hémorragie intracrânienne asymptomatique▶ hémorragie intracrânienne symptomatique▶ autres effets indésirables graves - nombre calculé de sujets nécessaires : 968 (puissance 0,80 ; alpha 0,05 ; pour détecter une proportion de patients ayant score NIHSS = 0 ou 1 de 44 % dans le groupe rt-PA ; proportion théorique estimée de récupération spontanée dans le dans le groupe placebo : 35 %)
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée (1 : 1) randomisation par bloc stratifiée par centre
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter des 613 patients randomisés rt-PA : 307 ; placebo : 306 Effectif cible : 547 patients (63 traités en dehors de la fenêtre 3-5 heures et 3 non traités) rt-PA : 272 ; placebo : 275
Durée de l'étude	4,5 ans (décembre 1993 à juillet 1998) ATLANTIS B : début des inclusions en décembre 1993 avec réduction de la fenêtre thérapeutique (d'une heure par rapport à ATLANTIS A) de 0 à 5 heures après les premiers symptômes. La fenêtre thérapeutique a de nouveau été modifiée en février 1996 suite à la publication des résultats de l'étude NINDS. À cette date, 100 nouveaux centres d'essai ont été ajoutés. 31 patients ont été inclus entre 0 et 3 heures après le début des premiers signes jusqu'en février 1996. étude arrêtée prématurément en juillet 1998, après inclusion de 613 patients suite aux résultats d'une analyse intermédiaire, « étant peu probable que le traitement soit bénéfique » – et non en raison de problèmes de sécurité.

Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS B (215) (suite)	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Groupe comparables au départ</p> <p>Sauf pour la proportion d'hommes significativement plus grande dans le groupe placebo (rt-PA : 62 % ; placebo : 57 %)</p> <p>Délai médian entre la survenue des premiers symptômes et le traitement :</p> <p>rt-PA : 4 h 36 ; placebo : 4 h 30</p> <p>Nombre de patients traités entre 0 et 3 h : rt-PA : 4 % ; placebo : 9 %</p> <p>Nombre de patients traités entre 3 et 4 h : rt-PA : 19 % ; placebo : 18 %</p> <p>Nombre de patients traités entre 4 et 5 h : rt-PA : 72 % ; placebo : 70 %</p> <p>Nombre de patients traités entre 5 et 6 h : rt-PA : 4 % ; placebo : 3 %</p> <p>NIHSS médian au départ : rt-PA : 10 ; placebo : 10</p> <p>NIHSS moyen au départ : rt-PA : 11 ; placebo : 11</p>
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>proportion de patients ayant un score NIHSS = 0 ou 1 à 3 mois :</p> <p>rt-PA : 34,5 % ; placebo : 34 % (<i>p</i> non significatif)</p> <p>L'analyse sur l'effectif cible a montré des résultats similaires.</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● proportion de patients ayant un score NIHSS = 0 à 30 jours : rt-PA : 32,8 % ; placebo : 26,2 % (<i>p</i> non significatif) ● proportion de patients ayant un index de Barthel > 95 : à 90 jours : rt-PA : 54,1 % ; placebo : 54,6 % (<i>p</i> non significatif) à 30 jours : rt-PA : 47,2 % ; placebo : 47 % (<i>p</i> non significatif) ● proportion de patients ayant un modified Rankin scale ≤ 1 : à 90 jours : rt-PA : 41,7 % ; placebo : 40,5 % (<i>p</i> non significatif) à 30 jours : rt-PA : 36,2 % ; placebo : 31,9 % (<i>p</i> non significatif) ● proportion de patients ayant score de Glasgow = 1 : à 90 jours : rt-PA : 46,3 % ; placebo : 46,1 % (<i>p</i> non significatif) à 30 jours : rt-PA : 42,3 % ; placebo : 38 % (<i>p</i> non significatif) ● proportion de patients ayant un score = 105 sur l'index de Barthel/modified Rankin scale combinés à 90 jours : rt-PA : 37,5 % ; placebo : 36,6 % (<i>p</i> non significatif) à 30 jours : rt-PA : 32,2 % ; placebo : 28,9 % (<i>p</i> non significatif) ● proportion de patients ayant une diminution du score NIHSS ≥ 11 : à 90 jours : rt-PA : 45,1 % ; placebo : 39 % (<i>p</i> non significatif) à 30 jours : rt-PA : 41,1 % ; placebo : 32,2 % (<i>p</i> = 0,02) ● Volume moyen de l'infarctus cérébral au scanner cérébral : à 30 jours : rt-PA : 47 cm³ ; placebo : 47 cm³ % (<i>p</i> non significatif)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ● mortalité globale : à 30 jours : rt-PA : 7,6 % ; placebo : 4,2 % (<i>p</i> = 0,08) à 90 jours : rt-PA : 10,9 % ; placebo : 6,9 % (<i>p</i> = 0,08) ● hémorragie intracrânienne asymptomatique : rt-PA : 11,3 % ; placebo : 4,2 % (<i>p</i> = 0,001) ● hémorragie intracrânienne symptomatique : rt-PA : 6,7 % ; placebo : 1,3 % (<i>p</i> < 0,001) ● hémorragie intracrânienne fatale : rt-PA : 2,6 % ; placebo : 0,3 % (<i>p</i> < 0,001) ● hémorragie systémique sévère : < 0,2 % dans les deux groupes ● L'analyse sur l'effectif cible a montré des résultats similaires.

Revue critique de la qualité de l'étude

Résumé standardisé de l'étude ATLANTIS B (215) (suite)

- Validité externe :
 - ▶ Patients traités entre 3h et 5h après l'apparition des premiers symptômes,
 - ▶ *NIHSS* médian au départ : rt-PA : 10 ; placebo : 10,
 - ▶ Exclusion des patients ayant des signes précoces d'infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne.

- Validité interne :
 - ▶ Randomisation adéquate,
 - ▶ Double insu,
 - ▶ Analyse en intention de traiter,
 - ▶ Groupe comparables à l'initiation du traitement,
 - ▶ L'étude a été arrêtée prématurément après inclusion de 63 % des patients prévus. La proportion de patients ayant une diminution du score *NIHSS* > 11 à 30 jours était significativement plus grande dans le groupe rt-PA. C'était le seul résultat positif sur tous les critères testant l'efficacité (peut être du aux comparaisons multiples).

- Commentaires généraux :

L'essai n'a pas montré de bénéfice à 90 jours de la thrombolyse intraveineuse chez les patients ayant un infarctus cérébral quand le traitement est débuté entre 3 et 5 heures après la survenue des premiers symptômes. Le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique est augmenté avec le rt-PA. Et ce risque n'est pas contrebalancé par le bénéfice clinique.

Tableau 13. Résultats issus de la méta analyse de Wardlaw <i>et al.</i>, 2003 (216)							
Question : Est-ce que la thrombolyse par rt-PA intraveineux administré dans les 6 premières heures après l'AVC augmente le risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique ou fatale dans les dix premiers jours ?							
Lieu : hôpital							
Qualité des données disponibles :				Résumé des résultats			
				Nombre de participants		Taille de l'effet	
Nombre d'études	Design	Limites des études	Homogénéité	t-PA	placebo	Relatif (OR) (IC 95 %)	Absolu (IC 95 %)
Critère de jugement : hémorragie intracrânienne symptomatique							
8	ECR	relatives à la méthode *	Homogénéité ($p = 0,11$)	1496	1459	3,13 (2,34–4,19)	62/1 000 (40/1 000 à 90/1 000)
Question : Est-ce que la thrombolyse par rt-PA intraveineux administré dans les 6 premières heures après l'AVC augmente la mortalité au terme du suivi ?							
Critère de jugement : mortalité globale (incluant les décès précoces) pendant le suivi							
8	ECR	relatives à la méthode *	Hétérogénéité ($p = 0,04$) †	1496	1459	1,17 (0,95-1,45)	19/1 000 (-6/1 000 à 48/1 000)
Question : Est-ce que la thrombolyse par rt-PA intraveineux administré dans les 6 premières heures après l'AVC réduit la proportion de patients décédés ou dépendants à 3 mois ?							
Critère de jugement : décès ou dépendance à 3 mois (modified Rankin 3 à 6)							
6	ECR	relatives à la méthode	Hétérogénéité ($p = 0,02$) †	1431	1399	0,80 (0,69-0,93)	-55/1 000 (-18/1 000 à -92/1 000)

ECR : essai contrôlé randomisé ; * : randomisation adéquate pour 3/8 études, 2 études arrêtées prématurément ; † : les différences entre les études portent sur les critères d'inclusion/exclusion, la dose de traitement

Tableau 14. Résultats issus de la méta analyse des études poolées, 2004 (217)					
Question : le délai du traitement par thrombolyse IV après l'apparition des premiers symptômes est-il un facteur prédictif décisif du bénéfice thérapeutique ?					
Est-ce que l'odds ratio d'un résultat clinique favorable 3 mois après l'AVC augmente quand le délai entre la survenue des premiers symptômes et le traitement diminue ?					
Lieu : hôpital					
Qualité des données disponibles :			Résumé des résultats		
			Délai du traitement		
Nombre d'études	Design	Limites	effectif t-PA	effectif placebo	Taille de l'effet Relatif (OR _a) (IC 95 %)
6	Essais contrôlés randomisés : NINDS ECASS ECASS II ATLANTIS A ATLANTIS B	les différences de méthode entre les essais portent sur les critères d'inclusion et d'exclusion (différences de délai entre la survenue des premiers symptômes et le traitement ; limites d'âge dans 4/6 ECR ; différences d'exclusion des patients ayant un infarctus cérébral mineur ou sévère ; exclusion des patients ayant des signes précoces d'infarctus cérébral étendu sur le scanner cérébral dans 3/6 ECR ; le traitement (différence de dose de rt-PA)			
Critère de jugement : résultat clinique favorable à 3 mois (modified Rankin scale = 0 ou 1, Index de Barthel = 95 ou 100, et score NIHSS = 0 ou 1)					
			0-90 minutes		
			161	150	2,81 (1,75 – 4,50) *
			91 – 180 minutes		
			302	315	1,55 (1,12 – 2,15) *
			181 – 270 minutes		
			390	411	1,40 (1,05 – 1,85) *
			271 – 360 minutes		
			538	508	1,15 (0,90 – 1,47)*
Critère de jugement : mortalité à 3 mois					
			0-90 minutes		
			161	150	0,88 (0,54 – 1,46) †
			91 – 180 minutes		
			302	315	1,15 (0,77 – 1,70) †
			181 – 270 minutes		
			390	411	1,24 (0,84 – 1,84) †
			271 – 360 minutes		
			538	508	1,45 (1,02 – 2,07) †

OR_a : odds ratio ajusté ; * : OR ajusté sur l'âge, la glycémie initiale, le score NIHSS à l'admission, la pression diastolique à l'admission, les antécédents d'HTA, l'interaction entre l'âge et le score NIHSS à l'admission ; † : OR ajusté sur le NIHSS à l'admission

Résultats issus de la méta analyse des études poolées, 2004 (217) (suite)			
		Délai du traitement	
	t-PA	placebo	Nombre % (IC 95 %)
Critère de jugement : fréquence de l'hémorragie intracérébrale *			
0-90 minutes			
	161	150	5 0 3,1 (1,6 – 5,6)
91 – 180 minutes			
	302	315	17 3 5,6 (3,9 – 7,9) 1,0 (0,4 – 2,0)
181 – 270 minutes			
	390	411	23 7 5,9 (4,3 – 8,0) 1,7 (1,0 – 2,9)
271 – 360 minutes			
	538	508	37 5 6,9 (5,3 – 8,7) 1,0 (0,5 – 1,8)

* : hématorne parenchymateux type II, défini par un caillot de sang dense dépassant 30 % du volume de l'infarctus avec effet de masse

Tableau 15. Résumé standardisé de l'étude ECASS III (219)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, <i>et al.</i> Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. <i>N Engl J Med</i> 2008;359(13):1317-1329
Type de l'étude	essai contrôlé randomisé en double-aveugle contre placebo (ECASS III)
Source de financement	Boehringer Ingelheim
METHODE	
Critères d'éligibilité	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Diagnostic clinique d'infarctus cérébral aigu ● Âge 18-80 ans ● Survenue des premiers symptômes 3 à 4,5 heures avant de débuter le traitement ● Signes d'infarctus présent depuis au moins 30 minutes sans signes d'amélioration avant le traitement <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Au scanner, signes d'hémorragie intracrânienne ● Heure de début des signes inconnue ● Amélioration rapide des signes ou seulement des signes mineurs avant le début de l'injection ● Infarctus cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple : score NIHSS > 25) ou avec un examen d'imagerie adapté (lésion excédant le tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne) ● Crise comitiale au début de l'infarctus ● Antécédent personnel d'infarctus cérébral ou de traumatisme cérébral sévère dans les 3 mois précédents ● Antécédent d'infarctus cérébral antérieur associé à un diabète ● Administration d'héparine dans les 48 heures précédant le début de l'infarctus cérébral, avec un allongement du temps de thromboplastine activée à l'admission ● Plaquettes < 100 000 /mm³ ● Pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg au moment de la randomisation ou nécessité d'un traitement agressif (par voie intraveineuse) pour maintenir les chiffres tensionnels dans ces limites ● Glycémie < 0,5 g/l (2,7 mmol/l) ou > 4 g/l (22,2 mmol/l) ● Signes évocateurs d'une hémorragie sous-arachnoïdienne même si le scanner est normal ● Traitement par anticoagulant oraux ● Chirurgie majeure ou traumatisme sévère dans les 3 derniers mois ● Autre pathologie majeure associée à l'origine d'un risque hémorragique accru
Cadre et lieu de l'étude	130 centres dans 19 pays européens À l'hôpital
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> ● placebo ● t-PA (tissue Plasminogen Activator) à la dose de 0.9 mg/kg (maximum 90 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion intraveineuse continue sur 1 heure) <p>Héparine intra-veineuse, anticoagulants oraux, aspirine, médicaments de remplissage ne doivent pas être administrés dans les 24 heures suivant le traitement. Héparine sous-cutanée (sans dépasser 10 000 UI) autorisée dans les 24 premières heures en prévention de la thrombose veineuse profonde.</p>

Résumé standardisé de l'étude ECASS III (219) (suite)	
Critère de jugement principal	Indépendance fonctionnelle évaluée par la proportion de patients qui ont un score de Rankin modifié de 0 ou 1 à 90 jours après le traitement
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Résultat global évalué par la proportion de patients ayant à 90 jours un score de Rankin modifié = 0 ou 1, un score ≥ 95 sur le Barthel index, un score NIHSS = 0 ou 1 et un score = 1 sur l'échelle de Glasgow ● Proportion de patients ayant un score NIHSS = 0 ou 1, ou une amélioration du score ≥ 8 points, à 30 jours et à 90 jours ● Proportion de patients ayant un score de Rankin ≤ 2, à 30 jours et à 90 jours ● Proportion de patients ayant un score ≥ 95 sur l'index de Barthel, à 30 jours et à 90 jours Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalité globale à 90 jours ● Hémorragie intracrânienne ● Hémorragie intracrânienne symptomatique (définie par la présence extravasculaire de sang intracérébrale ou intracrânienne associée à une détérioration clinique elle-même définie par une augmentation ≥ 4 points du score NIHSS ou conduisant au décès et qui a été identifiée comme la principale cause de détérioration neurologique) ● Analyse per-protocole du taux d'hémorragies intra-crâniennes symptomatiques ● Œdème cérébral symptomatique (œdème avec effet de masse retenu comme principale cause de la détérioration clinique) ● Autres effets indésirables sérieux
Taille de l'échantillon	- nombre calculé de sujets nécessaires : 800 (t-PA : 400 ; placebo : 400) (puissance 0,90 ; alpha 0,05 ; pour détecter un odds-ratio = 1,4 pour le critère de jugement principal) - nombre de patients inclus : 821 (t-PA : 418 ; placebo : 403)
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée (système vocal interactif) permutation par bloc de 4 Mise à part l'extension de la fenêtre thérapeutique, altéplase utilisée selon le résumé des caractéristiques du produit Méthode d'insu : placebo et t-PA identiques en apparence
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Analyse en intention de traiter de tous les patients randomisés (y compris 7 patients non traités car refus (2), détérioration (2), amélioration (3)) : t-PA : 409 ; placebo : 391
Durée de l'étude	4,5 ans (début du recrutement 29/07/2003 – fin du suivi février 2008)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupe comparables au départ sauf pour NIHSS médian au départ : t-PA : 9 ; placebo : 10 ($p = 0,03$) Antécédent personnel d'AVC : t-PA : 7,7 % ; placebo : 14,1 % ($p = 0,03$) Nombre de patients traités entre 3 h et 3,5 h : t-PA : 9,6 % ; placebo : 10,4 % Nombre de patients traités entre 3,5 et 4 h : t-PA : 45,7 % ; placebo : 47,9 % Nombre de patients traités entre 4 h et 4,5 h : t-PA : 41,6 % ; placebo : 36,7 % 91 violations de protocole (43 dans le groupe t-PA – dont 10 sur des critères scannographiques, 48 dans le groupe placebo – dont 7 sur des critères scannographiques)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Score Rankin modifié 0 ou 1 Groupe t-PA : 219/418 (52,4 %) Groupe placebo : 182/403 (45,2 %) Différence en faveur du t-PA : 7,2 % OR : 1,34 (IC95 % : 1,02-1,76) ($p=0,04$) OR ajusté : 1,42 (IC95 % : 1,02-1,98) ($p=0,04$) (ajustement sur le groupe assigné, le score NIHSS à l'admission, le caractère fumeur, le délai entre la survenue des premiers symptômes et le début du traitement, les antécédents personnels d'hypertension)

	Résumé standardisé de l'étude ECASS III (219) (suite)
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>OR global d'un résultat favorable à 3 mois : 1,28 ; IC 95 % : 1,00-1,65 ; $p < 0,05$</p> <p>Distribution du score mRS à 3 mois : différence significative en faveur du groupe rt-PA ($p = 0,02$)</p> <p>OR (mRS = 0 ou 1) à 1 mois : 1,42 ; IC 95 % : 1,02-1,88 ; $p = 0,01$</p> <p>OR (NIHSS = 0 ou 1, ou amélioration > 8 points par rapport à l'admission) à 1 mois : 1,35 ; IC 95 % : 1,02-1,78 ; $p = 0,03$</p>
Effets indésirables	<p>Mortalité globale au terme du suivi : rt-PA 32/418 (7,7 %) <i>versus</i> placebo 34/403 (8,4 %) ($p = 0,68$)</p> <p>Mortalité à 7 jours : rt-PA 12/418 (2,9 %) <i>versus</i> placebo 13/403 (3,2 %)</p> <p>Proportion d'hémorragies intracrâniennes : rt-PA 113/418 (27 %) <i>versus</i> placebo 71/403 (17 %) ($p = 0,01$)</p> <p>Proportion d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques selon la définition : ECASS III : rt-PA 10/418 (2,4 %) <i>versus</i> placebo 1/403 (0,2 %) ($p = 0,008$) ECASS II : rt-PA 22/418 (5,3 %) <i>versus</i> placebo 9/403 (2,2 %) ($p = 0,02$) SITS-MOST : rt-PA 8/418 (1,9 %) <i>versus</i> placebo 1/403 (0,2 %) ($p = 0,02$) NINDS : rt-PA 33/418 (7,9 %) <i>versus</i> placebo 14/403 (3,5 %) ($p = 0,006$)</p> <p>Œdème symptomatique : rt-PA 29/418 (6,9 %) <i>versus</i> placebo 29/403 (7,2 %) ($p = 0,89$)</p> <p>Pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres effets indésirables</p>
Revue critique de la qualité de l'étude	<ul style="list-style-type: none">● Validité externe :<ul style="list-style-type: none">▶ Patients traités entre 3h et 4h30 (97 % du groupe rt-PA et 94 % du groupe placebo) ;▶ Exclusion des patients ayant un infarctus jugé sévère cliniquement ou avec un examen d'imagerie (selon le RCP altéplase)▶ NIHSS médian au départ : rt-PA : 9 ; placebo : 10.● Validité interne :<ul style="list-style-type: none">▶ randomisation adéquate,▶ double insu,▶ analyse en intention de traiter,▶ groupes comparables au départ sauf pour le score NIHSS médian plus élevé dans le groupe placebo (+1 point) et la proportion de patients ayant un antécédent personnel d'infarctus cérébral significativement plus élevée dans le groupe placebo.● Commentaires généraux :<ul style="list-style-type: none">▶ Efficacité modeste mais significative de l'altéplase intraveineuse administrée entre 3h et 4,5h après la survenue des premiers symptômes d'infarctus cérébral par rapport au placebo, évaluée sur le résultat clinique à 3 mois▶ Augmentation significative de la fréquence des hémorragies intracrâniennes avec l'altéplase par rapport au groupe placebo (mais pas supérieure à celle des hémorragies intracrâniennes chez les patients traités dans les 3 heures) sans augmentation de la mortalité▶ Résultat cohérent avec les résultats de l'étude NINDS et avec les résultats de la méta-analyse de 2004 (217)

Tableau 16. Résumé standardisé de l'étude SITS-ISTR (220)

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, <i>et al.</i> Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. <i>Lancet</i> 2008;372(9646):1303-1309
Type de l'étude	Étude observationnelle comparative à partir des données du registre <i>internet</i> prospectif multinational multicentrique des patients ayant un infarctus cérébral aigu traité par thrombolyse (<i>Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register</i> [SITS-ISTR])
Source de financement	SITS-ISTR est financé par Boehringer Ingelheim et l'European Union Public Health Executive Authority
METHODE	
Critères d'éligibilité	<ul style="list-style-type: none"> ● groupe 3h-4,5h : Patients ayant un infarctus cérébral aigu traité par altéplase intraveineux entre 3h et 4,5h après la survenue des premiers symptômes et enregistrés dans SITS-ISTR entre le 25 décembre 2002, 15 novembre 2007 ● groupe < 3h : Patients traités dans les 3h et enregistrés dans SITS-ISTR. Dans ce groupe sont inclus tous les patients qui ont participé à l'étude SITS-MOST. <p>Critères d'inclusion et d'exclusion : selon le résumé des caractéristiques du produit (mis à part le délai entre la survenue des premiers symptômes et le début du traitement dans le groupe 3h-4,5h)</p>
Cadre et lieu de l'étude	<p>Groupe 3h à 4,5h :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 25/31 pays participant au registre ● 203/478 centres collectant les données sur la thrombolyse
Interventions	<p>Altéplase administré par voie intraveineuse à la dose de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) (10 % en bolus, 90 % en perfusion continue sur une heure)</p> <p>Tous les patients remplissaient les autres critères du résumé des caractéristiques du produit</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique dans les 24 heures (définie selon l'étude SITS-MOST par une hémorragie parenchymateuse locale ou à distance de type 2 au scanner réalisé dans les 22 à 36 heures après le traitement, associée à une détérioration de l'état neurologique ≥ 4 points sur le score NIHSS par rapport au score à l'admission, ou par rapport à la plus faible valeur du score NIHSS entre l'admission et 24 heures, ou conduisant au décès) Une hémorragie parenchymateuse de type 2 est définie par un caillot sanguin occupant plus de 30 % de la zone infarctée avec effet de masse. ● Autres définitions de l'hémorragie cérébrale symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Selon la définition de l'étude NINDS : hémorragie non vue sur un scanner antérieur et associée à une suspicion clinique d'hémorragie ou à une détérioration de l'état neurologique, ○ Selon la définition de l'étude ECASS II : saignement intracrânien quel qu'il soit associé à une détérioration ≥ 4 point du score NIHSS ● Indépendance fonctionnelle défini par un score modified Rankin scale ≤ 2 à 3 mois ● Récupération excellente définie par un score mRS de 0 ou 1 à 3 mois ● Mortalité globale à 3 mois
Critère(s) de jugement secondaire(s)	-

Résumé standardisé de l'étude SITS-ISTR (220) (suite)	
Taille de l'échantillon	<p>Nombre de patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Groupe 3h à 4,5h : 664 ● Groupe < 3h : 11 865
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<ul style="list-style-type: none"> ● Groupe 3h à 4,5h : 664 ● Groupe < 3h : 11 865
Durée de l'étude	<p>Pour le groupe 3h et 4,5h après la survenue des premiers symptômes : 5 ans (enregistrés entre le 25 décembre 2002, 15 novembre 2007)</p>
Caractéristiques des patients	<ul style="list-style-type: none"> ● Âge médian : Groupe 3-4,5h : 65 ans (55–73) Groupe < 3h : 68 ans (58–74) ($p < 0.0001$) ● Délai moyen entre la survenue des premiers symptômes et le traitement : Groupe 3-4,5h : 195 min (187–210) Groupe < 3h : 140 (115–165) ($p < 0.0001$) ● NIHSS médian à l'admission : Groupe 3-4,5h : 11 (7–16) < 0.0001 Groupe < 3h : 12 (8–17) ($p < 0.0001$) ● Signes d'infarctus sur l'imagerie à l'admission : Groupe 3-4,5h : 195/656 (30 %) Groupe < 3h : 2367/11 769 (20 %) ($p < 0.0001$) ● Proportion de patients traités dans des nouveaux centres : Groupe 3-4,5h : 156/657 (24 %) Groupe < 3h : 3516/11 533 (31 %) ($p = 0.0003$) ● Hypertension artérielle Groupe 3-4,5h : 355/646 (55 %) 6892/11 594 (59%) Groupe < 3h : 6892/11 594 (59 %) ($p = 0,02$) ● Hyperlipidémie Groupe 3-4,5h : 181/598 (30 %) 0.03 Groupe < 3h : 3631/10 466 (35 %) ($p = 0,03$)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ● Proportion de patients ayant une hémorragie intracérébrale symptomatique, que ce soit selon la définition de l'étude SITS-MOST, de l'étude NINDS ou ECASS II : pas de différence significative entre les deux groupes ● Mortalité dans les 3 mois : pas de différence significative entre les deux groupes ● Indépendance fonctionnelle (score mRS ≤ 2) à 3 mois : pas de différence significative entre les deux groupes ● Récupération excellente (score mRS de 0 ou 1) à 3 mois : pas de différence significative entre les deux groupes <p>En analyse multivariée, pas de différence significative dans les résultats entre les deux groupes après ajustement sur les autres facteurs de pronostic (</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	-

Revue critique de la qualité de l'étude

Résumé standardisé de l'étude SITS-ISTR (220) (suite)

- Validité externe :

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient ceux du RCP. Le traitement a été réalisé dans des unités neuro-vasculaires, en pratique courante.

Pour la moitié des patients traités entre 3h et 4,5h, la thrombolyse a été débutée entre 3h et 3h15. La différence de délai médian entre les premiers symptômes et le début du traitement a été de 55 minutes entre les deux groupes.

- Validité interne :

Étude observationnelle

Des différences techniques et d'interprétation entre les centres sont possibles et pourraient avoir affecté l'évaluation des hémorragies intracrâniennes.

Possible biais de sélection des patients traités après 3h (plus jeunes, ayant un infarctus moins sévère, moins d'hypertension artérielle et moins d'hyperlipidémie). L'analyse multivariée avec ajustement sur les variables non comparables à l'admission pourrait ne pas avoir pris en compte toutes les différences entre les deux groupes.

- Commentaires généraux :

Les taux d'hémorragie intracérébrale symptomatique, de mortalité et d'indépendance fonctionnelle à 3 mois de suivi après thrombolyse intraveineuse des patients ayant un infarctus cérébral aigu en pratique courante sont similaires entre le groupe de patients traités entre 3h et 4,5h après le début des premiers symptômes et le groupe des patients traités dans les 3 heures après le début de l'infarctus cérébral.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats de la méta-analyse de 2004 (217) et avec les résultats de l'étude ECASS III.

Annexe 2. Les 5 signes d'alerte de l'AVC selon l'American Stroke Association

<http://www.strokeassociation.org/downloadable/stroke/1145364883802PTES%20Warning%20signs.pdf>
d'après l'American Stroke Association, 2008 (31)

What are the stroke warning signs?

You and your family should learn the warning signs of stroke today. If you or someone you're with has any of these signs, a stroke may be occurring:

- Sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body
- Sudden confusion, trouble speaking or understanding
- Sudden trouble seeing in one or both eyes
- Sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination
- Sudden, severe headache with no known cause

Not all of these warning signs occur in every stroke. If one does, don't wait. Get help immediately. Stroke is a medical emergency — call 9-1-1.

What are the key points to remember?

- **Reduce** your chances of having a stroke by learning the risk factors and working with your doctor to help reduce your risk.
- **Recognize** the warning signs of a stroke. Stroke is a medical emergency. Every second counts!
- **Respond** by calling 9-1-1 immediately if you or someone close to you is having warning signs of stroke. Then check the time. When did the first symptom start? You'll be asked this important question later.

Annexe 3. Echelle préhospitalière de Cincinnati - Examen facial - Manœuvre des bras tendus

d'après Kothari *et al.*, 1999 (28) et l'*American Heart Association*, 2005 (288)



Facial Droop

(The patient shows teeth or smiles)

- **Normal** : Both sides of face move equally
- **Abnormal** : One side of face does not move as well as the other



Arm Drift

(The patient closes their eyes and extends both arms straight out for 10 seconds)

- **Normal** : Both arms move the same, or both arms do not move at all
- **Abnormal** : One arm either does not move, or one arm drifts down compared to the other

Speech

(The patient repeats "The sky is blue in Cincinnati")

- **Normal** : The patient says correct words with non slurring of words
- **Abnormal** : The patient slurs words, says the wrong words, or is unable to speak

Annexe 4. Message FAST créé à partir de l'échelle pré-hospitalière de Cincinnati

D'après Kleindorfer *et al.*, 2007 (32)

SIGNS and SYMPTOMS of Stroke **For a Brain Attack think F-A-S-T**



F=face numbness or weakness especially one side



A=arm numbness or weakness especially one side of body



S=speech slurred or difficulty speaking or understanding



T=time to call 911 if these occur suddenly or are accompanied by: the loss of vision, the loss of balance with dizziness or the worst headache of your life, with no known cause, both sudden and severe.

Time is of the essence – treatment with tPA needs to begin within three hours of onset.

Annexe 5. Algorithme de scorage de l'échelle ABCD par dimension explorée

D'après l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2007 (2)

Score / dimension	0	1	2
(A) age	< 60 ans	≥ 60 ans	NA*
(B) pression sanguine	Systolique > 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg	Systolique ≤ 140 mmHg et/ou diastolique < 90 mmHg	NA*
(C) symptomatologie clinique	autre	Atteinte de la parole sans déficit associé	Déficit unilatéral
(D) durée des symptômes de l'AIT	< 10 min	entre 10 et 59 min	≥ 60 min

* NA est pour non applicable

Annexe 6. Echelle préhospitalière de Los Angeles

d'après Kidwell *et al.*, 2000 (64)

Critères d'éligibilité	oui	non	inconnu
1. Age de plus de 45 ans			
2. Aucune histoire antérieure de convulsion			
3. Début des symptômes neurologiques depuis moins de 24h			
4. Avant l'incident, le patient pouvait se déplacer et n'était pas alité			
5. Glycémie entre 3,0 mmol/L et 20,0 mmol/L			
Evaluation physique :	normal	côté droit	côté gauche
sourire/grimace faciale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> déviaton labiale	<input type="checkbox"/> déviaton labiale
force de résistance des mains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> poigne faible	<input type="checkbox"/> poigne faible
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> absence de poigne	<input type="checkbox"/> absence de poigne
bras tendus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> s'affaisse	<input type="checkbox"/> s'affaisse
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tombe rapidement	<input type="checkbox"/> tombe rapidement
		oui	non
6. Evaluation physique : asymétrie dans au moins l'un des 3 examens ci-dessus :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 7. Echelle du *National Institutes of Health* (NIH)

Site Internet : http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf (Rev 10/1/2003)

D'après Brott *et al.*, 1989 (66)

Instructions	Scale Definition	Score
<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive.</p> <p>1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond.</p> <p>2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped).</p> <p>3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>	<p>_____</p>
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly.</p> <p>1 = Answers one question correctly.</p> <p>2 = Answers neither question correctly.</p>	<p>_____</p>
<p>1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly.</p> <p>1 = Performs one task correctly.</p> <p>2 = Performs neither task correctly.</p>	<p>_____</p>
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present.</p> <p>2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	<p>_____</p>

Annexe 7 (suite). Echelle du *National Institutes of Health* (NIH)

<p>3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.</p>	<p>0 = No visual loss. 1 = Partial hemianopia. 2 = Complete hemianopia. 3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).</p>	<p>_____</p>
<p>4. Facial Palsy: Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>0 = Normal symmetrical movements. 1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling). 2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face). 3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).</p>	<p>_____</p>
<p>5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds. 1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support. 2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity. 3 = No effort against gravity; limb falls. 4 = No movement. UN = Amputation or joint fusion, explain: _____ 5a. Left Arm 5b. Right Arm</p>	<p>_____ _____ _____</p>
<p>6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds. 1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed. 2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity. 3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately. 4 = No movement. UN = Amputation or joint fusion, explain: _____ 6a. Left Leg 6b. Right Leg</p>	<p>_____</p>
<p>7. Limb Ataxia: This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.</p>	<p>0 = Absent. 1 = Present in one limb. 2 = Present in two limbs. UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p>	<p>_____</p>

Annexe 7 (suite). Echelle du *National Institutes of Health* (NIH)

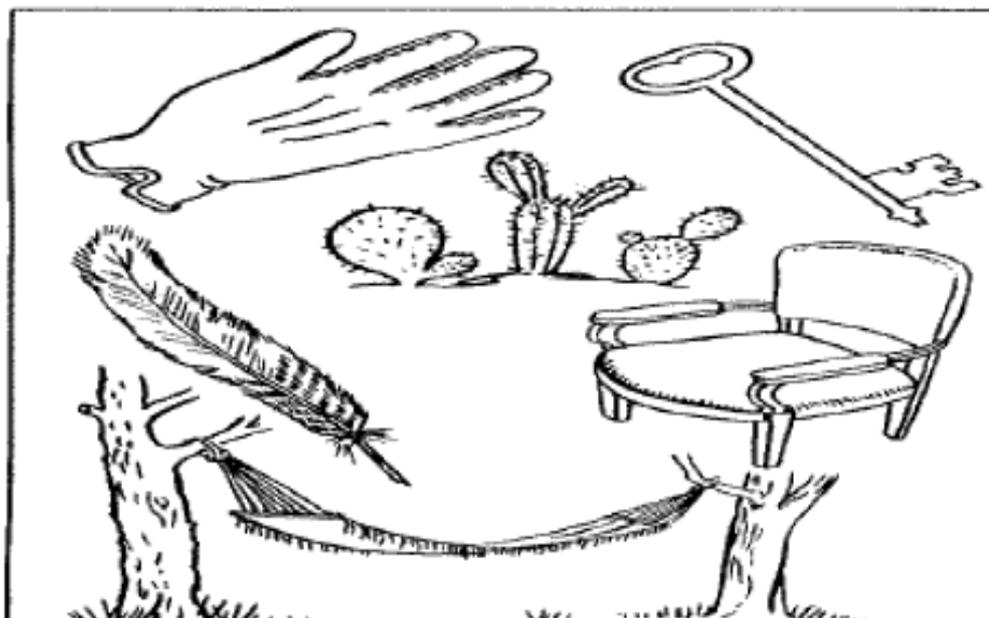
<p>8. Sensory: Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, "severe or total sensory loss," should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will, therefore, probably score 1 or 0. The patient with brainstem stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients in a coma (item 1a=3) are automatically given a 2 on this item.</p>	<p>0 = Normal; no sensory loss.</p> <p>1 = Mild-to-moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched.</p> <p>2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.</p>	<p>_____</p>
<p>9. Best Language: A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient in a coma (item 1a=3) will automatically score 3 on this item. The examiner must choose a score for the patient with stupor or limited cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.</p>	<p>0 = No aphasia; normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.</p> <p>2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.</p> <p>3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.</p>	<p>_____</p>
<p>10. Dysarthria: If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient is intubated or has other physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.</p> <p>2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.</p> <p>UN = Intubated or other physical barrier, explain: _____</p>	<p>_____</p>
<p>11. Extinction and Inattention (formerly Neglect): Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.</p>	<p>0 = No abnormality.</p> <p>1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.</p> <p>2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one side of space.</p>	<p>_____</p>

Annexe 7 (suite). Echelle du *National Institutes of Health* (NIH)

Figures of item 9



Copyright © 1983 by J. H. & H. H. H. H.



Annexe 7 (suite). Echelle du *National Institutes of Health* (NIH)

Liste de mots cf item 9

**You know how.
Down to earth.
I got home from work.
Near the table in the dining room.
They heard him speak on the
radio last night.**

**MAMA
TIP – TOP
FIFTY – FIFTY
THANKS
HUCKLEBERRY
BASEBALL PLAYER**

Annexe 8. Grille de cotation du NIHSS de la SFNV

Item	Intitulé	cotation	score	
1a	vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes 2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse		
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué		
2	oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme franche 3 cécité bilatérale ou coma (1a=3)		
4	paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète) 2 paralysie faciale unilatérale centrale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	motricité membre supérieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut réaliser une contraction musculaire avec ou sans mouvement du membre.) 4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt	G
6	motricité membre inférieur	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit. 2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit. 3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction.) 4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire) X cotation impossible (amputation, arthrodèse)	Dt	G
7	ataxie	0 ataxie absente 1 ataxie présente pour 1 membre 2 ataxie présente pour 2 membres ou plus		
8	sensibilité	0 sensibilité normale 1 hypoesthésie minime à modérée 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	langage	0 pas d'aphasie 1 aphasie discrète à modérée : communication informative 2 aphasie sévère 3 mutisme ; aphasie totale		
10	dysarthrie	0 normal 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible		
11	extinction, négligence	0 absence d'extinction et de négligence 1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle. 2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
			TOTAL	

Explication des scores X :

Annexe 9. Echelle neurologique pour infarctus sylvien (score d'Orgogozo)

Vigilance	Normale -Eveil 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
Déviaton 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 Paralysie ou parésie marquée = 0
Elévation 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
Elévation 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	

Source : Orgogozo JM, Capildeo R, Anagnostou CN, Juge O, Pere JJ, Dartigues JF, *et al.* Mise au point d'un score neurologique pour l'évaluation clinique des infarctus sylviens. *Presse Med* 1983;12(48):3039-44.

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 hémiplégique).

Coma : le patient ne peut être réveillé 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 paraphrasies 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 héli-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 spasticité : hypotonie ou spasticité franche par rapport au côté sain. Hypertonie permanente 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.

Annexe 10. Echelle neurologique canadienne

D'après Côté *et al.*, 1989 (71)

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
	Leg: Distal	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		

Annexe 11. Echelle d'AVC scandinave

D'après *The Scandinavian Stroke Study Group*, 1985 (72)

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

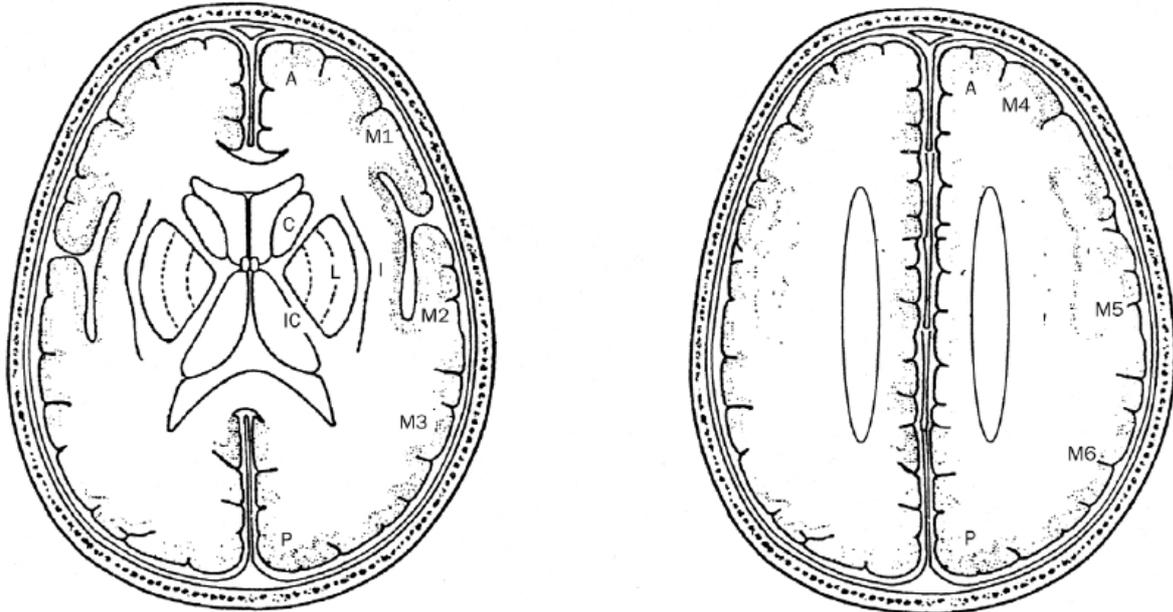
Annexe 12. Score de Glasgow

D'après Teasdale et Jennett, 1974 (67)

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

Annexe 13. Score ASPECT

D'après Barber *et al.*, 2000 (145)



Légende : A: circulation antérieure, P: circulation postérieure, C : noyau caudé, L : noyau lenticulaire, IC : capsule interne, I : ruban insulaire, MCA : artère sylvienne, M1 : cortex sylvien antérieur, M2 : cortex sylvien latéral au ruban insulaire, M3 : cortex sylvien postérieur, M4, M5, M6 sont les territoires corticaux antérieur, latéral et postérieur de l'artère cérébrale moyenne au-dessus de M1, M2, M3 et en-dehors des ganglions de la base. Les structures sous-corticales sont représentées par 3 items (C, L, IC) et le cortex sylvien par 7 points (cortex insulaire, M1, M2, M3, M4, M5 et M6).

Annexe 14. Contre indications du rt-PA retenues dans l'AMM de l'ACTILYSE®

« Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Comme tous les agents thrombolytiques, ACTILYSE est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé :

- trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des six derniers mois
- diathèse hémorragique connue
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple warfarine)
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente
- antécédents 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 intra-rachidienne)
- massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire)
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- endocardite bactérienne, péricardite
- pancréatite aiguë
- ulcères gastro-intestinaux 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'accident vasculaire cérébral 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 NIHSS > 25) et/ou par imagerie

- crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral
- signes d'hémorragie intracrânienne (HIC) 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'accident vasculaire cérébral
- antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois
- plaquettes inférieures à 100 000/mm³
- pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils
- glycémie inférieure à 50 ou supérieure à 400 mg/dl.

Utilisation chez l'enfant, l'adolescent et le patient âgé

ACTILYSE® n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans. »

Annexe 15. Critères d'exclusion à la thrombolyse IV des IC de moins de 3 heures selon les recommandations de la SFNV

d'après la Société française Neuro-Vasculaire, 2000 (225)

1. traitement anticoagulant oral en cours ou INR>1,7
2. traitement par héparine au cours des 24 heures précédant l'accident ischémique cérébral et allongement du temps de céphaline activée
3. nombre de plaquettes<100 000/mm³
4. un autre AVC ou un traumatisme crânien sévère au cours des 3 mois précédents
5. pression artérielle systolique > 185 ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg au moment d'administrer le traitement
6. déficit neurologique en voie de régression
7. déficit neurologique mineur tel que déficit sensitif isolé, ataxie isolée, dysarthrie isolée ou déficit moteur minime
8. antécédent d'hémorragie intra-crânienne
9. glycémie < 0,5 g/l ou >4g/l
10. crise d'épilepsie lors de l'installation de l'accident ischémique cérébral
11. hémorragie digestive ou urinaire au cours des 21 jours précédents
12. infarctus du myocarde récent
13. ponction récente d'un vaisseau incompressible
14. score NIH>22 ou coma profond
15. atténuation de densité ou effet de masse dans plus du tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne
16. âge>80 ans
17. femme enceinte et âge<18 ans
18. heure de début des symptômes incertaine

Références bibliographiques

1. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, *et al.* Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. *Rev Neurol* 2008;164(2):138-47.
2. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur la prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux 2007. <http://www.sfnv-france.com/pdf/OPEPS-La_prise_en_charge_precoce_des_AVC.pdf> [consulté le 17-4-2008].
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
4. American Heart Association, American Stroke Association, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38(5):1655-711.
5. American Heart Association, American Stroke Association, High Blood Pressure Research Council, Broderick J, Connolly S, Feldmann E, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38(6):2001-23.
6. European Stroke Initiative. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(4):311-37.
7. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Italian guidelines for stroke prevention and management. Syntheses and recommendations. 4th ed. Milan: SPREAD; 2005.
8. Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires, Fondation des maladies du coeur du Canada. Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC 2006 2007. <<http://www.canadianstrokenetwork.ca/eng/tools/downloads/StrokeStrategyManual-FR.pdf>> [consulté le 30-11-2007].
9. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for acute stroke management 2007. <<http://www.strokefoundation.com.au/news/welcome/clinical-guidelines-for-acute-stroke-management>> [consulté le 30-11-2007].
10. European Stroke Organization. Recommandations 2008 pour la prise en charge des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires 2008. <http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_French.pdf> [consulté le 20-5-2008].
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). NICE clinical guideline 68. London: NICE; 2008.
12. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33(2):116-21.
13. Heart and Stroke Foundation. Management of acute stroke. Toronto: HSF; 2004.
14. Société scientifique de médecine générale. La prise en charge des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral. Recommandations de bonne pratique 2003. <http://www.ssmg.be/new/files/RBP_AVC.pdf> [consulté le 20-2-2008].

15. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Ilmavirta M. Factors delaying hospital admission after acute stroke. *Stroke* 1996;27(3):398-400.
16. Wester P, Rådberg J, Lundgren B, Peltonen M. Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA. A prospective, multicenter study. *Stroke* 1999;30(1):40-8.
17. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke. The Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke* 2000;31(11):2585-90.
18. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke. Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke* 2001;32(1):63-9.
19. 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.
20. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325(7354):17.
21. Chang KC, Tseng MC, Tan TY. Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35(3):700-4.
22. Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Roll S, Wegscheider K, *et al.* Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med* 2004;44(5):476-83.
23. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, *et al.* Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37(4):963-6.
24. Iguchi Y, Wada K, Shibasaki K, Inoue T, Ueno Y, Yamashita S, *et al.* First impression at stroke onset plays an important role in early hospital arrival. *Intern Med* 2006;45(7):447-51.
25. Debais S, Bonnaud I, Giraudeau B, Perrotin D, Gigot JL, Saudeau D, *et al.* Création d'une filière neuro-vasculaire régionale : évaluation de la prise en charge à 18 mois. *Rev Neurol* 2007;163(8-9):817-22.
26. Palomeras E, Fossas P, Quintana M, Monteis R, Sebastián M, Fábregas C, *et al.* Emergency perception and other variables associated with extra-hospital delay in stroke patients in the Maresme region (Spain). *Eur J Neurol* 2008;15(4):329-35.
27. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38(7):2115-22.
28. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999;33(4):373-8.
29. Agency for Healthcare Research and Quality. Acute stroke: evaluation and treatment. Evidence Report/Technology Assessment No. 127. Rockville: AHRQ; 2005.
30. Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, Staub L, King M, Chan W. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163(18):2198-202.
31. American Stroke Association. Warning signs 2008. <<http://www.strokeassociation.org/downloadable/stroke/1145364883802PTES%20Warning%20signs.pdf>> [consulté le 17-4-2008].
32. Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, *et al.* Designing a message for public education regarding stroke. Does FAST capture enough stroke? *Stroke* 2007;38(10):2864-8.
33. Hodgson CS. To FAST or Not to FAST? [editorial]. *Stroke* 2007;38(10):2631-2.
34. Pellerin C, Maugey Y, Bouju A, Rouanet F, Petitjean ME, Dabadie P. Accident vasculaire cérébral. *Méd Urg* 2003;107-17.

35. Roebbers S, Wagner M, Ritter MA, Dornbach F, Wahle K, Heuschmann PU. Attitudes and current practice of primary care physicians in acute stroke management. *Stroke* 2007;38(4):1298-303.
36. Samu de France, Société francophone de médecine d'urgence, Société française de cardiologie. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus, 23 novembre 2006, Paris, faculté de médecine Paris V.
37. Williams O, Noble JM. 'Hip-hop' stroke. A stroke educational program for elementary school children living in a high-risk community. *Stroke* 2008;39(10):2809-16.
38. Dressman LA, Hunter J. Stroke awareness and knowledge retention in children: the Brain Child Project. *Stroke* 2002;33(2):623-5.
39. Morgenstern LB, Gonzales NR, Maddox KE, Brown DL, Karim AP, Espinosa N, *et al.* A randomized, controlled trial to teach middle school children to recognize stroke and call 911. The kids identifying and defeating stroke project. *Stroke* 2007;38(11):2972-8.
40. Morgenstern LB, Staub L, Chan W, Wein TH, Bartholomew LK, King M, *et al.* Improving delivery of acute stroke therapy. The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33(1):160-6.
41. Handschu R, Reitmayer M, Raschick M, Erbguth F, Neundörfer B, Babjar E. First aid in acute stroke. Introducing a concept of first action to laypersons. *J Neurol* 2006;253(10):1342-6.
42. Evenson KR, Brice JH, Rosamond WD, Lellis JC, Christian JB, Morris DL. Statewide survey of 911 communication centers on acute stroke and myocardial infarction. *Prehosp Emerg Care* 2007;11(2):186-91.
43. Jarrell B, Tadros A, Whiteman C, Crocco T, Davis SM. National healthline responses to a stroke scenario. Implications for early intervention. *Stroke* 2007;38(8):2376-8.
44. National Association of EMS Physicians. NAEMSP position statement. *Prehosp Emerg Care* 2007;11(3):312.
45. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38(10):2765-70.
46. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC. Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36(7):1512-8.
47. Woimant F, de Broucker T, Vassel P. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France métropolitaine. Résultats de 3 enquêtes nationales. *Rev Neurol* 2003;159(5 Pt 1):543-51.
48. Maes Roqueirol C. Évaluation des pratiques professionnelles dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux à la phase aiguë : influence de la sensibilisation des acteurs à la filière de soins [thèse]. Dijon: Université de Bourgogne; 2006.
49. Misdiagnoses in 1,250 consecutive patients admitted to an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 1997;7(5):284-8.
50. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1063-72.
51. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2417-22.
52. Circulaire DHOS/O4 n°2007-108 du 22 mars 2007 relative à la place des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients présentant un accident vasculaire cérébral. *Bulletin Officiel* 2007;2007/4.

53. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, *et al.* A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6(11):953-60.
54. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JNE, *et al.* Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370(9596):1432-42.
55. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009;8(3):235-43.
56. National Stroke Association. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006;60(3):301-13.
57. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284(22):2901-6.
58. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JNE, Warlow CP, *et al.* A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366(9479):29-36.
59. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, *et al.* Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369(9558):283-92.
60. Sciollo R, Melis F. Rapid identification of high-risk transient ischemic attacks. Prospective validation of the ABCD score. *Stroke* 2008;39(2):297-302.
61. Purroy F, Molina CA, Montaner J, Álvarez-Sabín J. Absence of usefulness of ABCD score in the early risk of stroke of transient ischemic attack patients [letter]. *Stroke* 2007;38(3):855-6.
62. Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, Pacelli J, Maus D, Shah Q, *et al.* Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? *Stroke* 2006;37(7):1710-4.
63. Purroy F, Montaner J, Rovira Á, Delgado P, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004;35(10):2313-9.
64. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke* 2000;31(1):71-6.
65. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, *et al.* The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4(11):727-34.
66. 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.
67. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
68. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, *et al.* Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53(1):126-31.
69. Tirschwell DL, Longstreth WT, Becker KJ, Gammans RE, Sabounjian LA, Hamilton S, *et al.* Shortening the NIH Stroke scale for use in the prehospital setting. *Stroke* 2002;33(12):2801-6.
70. Orgogozo JM, Capildeo R, Anagnostou CN, Juge O, Péré JJ, Dartigues JF, *et al.* Mise au point d'un score neurologique pour l'évaluation

- clinique des infarctus sylviens. *Presse Med* 1983;12(48):3039-44.
71. 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.
72. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke. Background and study protocol. *Stroke* 1985;16(5):885-90.
73. National Audit Office. Reducing brain damage: faster access to better stroke care 2005. <http://www.nao.org.uk/publications/nao_reports/05-06/0506452.pdf> [consulté le 20-2-2008].
74. Smith WS, Corry MD, Fazackerley J, Isaacs M. Paramedic accuracy in the application of the NIH Stroke Scale to victims of stroke [abstract]. *Acad Emerg Med* 1997;4(5):379-80.
75. Porteous GH, Corry MD, Smith WS. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3(3):211-6.
76. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, *et al.* Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22(5):357-61.
77. Handschu R, Poppe R, Rauß J, Neundörfer B, Erbguth F. Emergency calls in acute stroke. *Stroke* 2003;34(4):1005-9.
78. Kothari R, Barsan W, Brott T, Broderick J, Ashbrock S. Frequency and accuracy of prehospital diagnosis of acute stroke. *Stroke* 1995;26(6):937-41.
79. Sablot D, Magnaudeix M, Akouz A, Rey J, de la Vega C, Blenet JC, *et al.* Intérêt d'un médicalisation préhospitalière des accidents vasculaires cérébraux de moins de 3 heures en milieu semi-rural. *Presse Med* 2008;37(3 pt 1):401-5.
80. Bertrand C, Dusseux E, Bellaiche G, Garitain P, Lecarpentier E, Boudenia K. Transports sanitaires hélicoptérés. Pourquoi oui ? *Méd Urg* 2000;57-68.
81. Goldstein P, van Laer V, Mauriaucourt P, Lachery P, Marel V, Facon A. Transports sanitaires hélicoptérés. Pourquoi non ? *Méd Urg* 2000;69-76.
82. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG. Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34(3):729-33.
83. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ, Silbergleit R. Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10(9):966-72.
84. Gottesman RF, Alt J, Wityk RJ, Llinas RH. Predicting abnormal coagulation in ischemic stroke: reducing delay in rt-PA use. *Neurology* 2006;67(9):1665-7.
85. Henzler D, Cooper DJ, Tremayne AB, Rossaint R, Higgins A. Early modifiable factors associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care Med* 2007;35(4):1027-31.
86. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral. Aspects médicaux. Paris: ANAES; 2002.
87. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke. Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30(4):744-8.
88. American Stroke Association, Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, *et al.* Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34(4):1056-83.
89. Société française Neuro-Vasculaire. Oedème cérébral ischémique 2003. <<http://sfny-france.com/pdf/Oedeme-cerebral.pdf>> [consulté le 21-4-2008].

90. Wojner-Alexandrov AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down. Flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;64(8):1354-7.
91. Huff JS. Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20(3):583-95.
92. Hinkle JL, McKenna Guanci M. Acute ischemic stroke review. *J Neurosci Nurs* 2007;39(5):285-93, 310.
93. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, de Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007;130(Pt 6):1626-30.
94. 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.
95. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29(12):2455-60.
96. Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, *et al.* Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2002;33(7):1759-62.
97. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005;352(2):135-45.
98. Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;Issue 4.
99. Krieger DW, de Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, *et al.* Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid). An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001;32(8):1847-54.
100. Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension* 2004;43(2):137-41.
101. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569-81.
102. Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke. A two-edged sword? [editorial]. *Neurology* 2003;61(8):1030-1.
103. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35(2):520-6.
104. Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PAG. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33(5):1315-320.
105. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review. *Hypertension* 2004;43(1):18-24.
106. 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(3):204-10.
107. Fogelholm R, Palomäki H, Erilä T, Rissanen A, Kaste M. Blood pressure, nimodipine, and outcome of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2004;109(3):200-4.
108. Mistri AK, Robinson TG, Potter JF. Pressor therapy in acute ischemic stroke. Systematic review. *Stroke* 2006;37(6):1565-71.
109. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis

of stroke in nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426-32.

110. Samson Y, Bruandet M, Lejeune M, Deltour S, Grimaldi A. Place de l'insuline dans le traitement des accidents ischémiques cérébraux. *Presse Med* 2006;35(4 Pt 2):696-8.

111. Jones SP, Leathley MJ, McAdam JJ, Watkins CL. Physiological monitoring in acute stroke: a literature review. *J Adv Nurs* 2007;60(6):577-94.

112. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006;22(2-3):116-22.

113. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KGMM, 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.

114. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GKMM, O'Connell JE. Poststroke hyperglycemia. Natural history and immediate management. *Stroke* 2004;35(1):122-6.

115. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NEF, *et al.* Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6(5):397-406.

116. Bruno A, Saha C, Williams LS, Shankar R. IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patients. *Neurology* 2004;62(8):1441-2.

117. Samson Y, Bruandet M, Lapergue B, Deltour S, Lejeune M, Crozier S, *et al.* L'insuline est-elle un traitement efficace de l'infarctus cérébral ? *Rev Neurol* 2005;161(1):1S28-30.

118. Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30(10):2033-7.

119. Sulter G, Elting JW, Stewart R, den Arend A, de Keyser J. Continuous pulse oximetry in acute hemiparetic stroke. *J Neurol Sci* 2000;179(S 1-2):65-9.

120. Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Fisher M, Ramirez A. Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology* 1995;45(4):640-4.

121. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. Results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 2003;34(2):571-4.

122. Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto AN. An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-5.

123. Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Roll S, Klein M, *et al.* Emergency department delays in acute stroke - analysis of time between ED arrival and imaging. *Eur J Neurol* 2006;13(3):225-32.

124. Hamidon BB, Dewey HM. Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14(9):831-4.

125. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67(2):334-6.

126. Kwan J, Hand P, Sandercock P. Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97(5):273-9.

127. Gomez CR, Malkoff MD, Sauer CM, Tulyapronchote R, Burch CM, Banet GA. Code stroke. An attempt to shorten in-hospital therapeutic delays. *Stroke* 1994;25(10):1920-3.

128. Englander RN, Morich DH, Minniti MM. Accelerating the evaluation of acute stroke

patients in a community hospital [abstract]. *Neurology* 1998;50:A114.

129. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, *et al.* Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients. The Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38(11):2948-52.

130. Tilley BC, Lyden PD, Brott TG, Lu M, Levine SR, Welch KMA. Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1997;54(12):1466-74.

131. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Imagerie de l'accident vasculaire cérébral aigu. Paris: ANAES; 2002.

132. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke. NICE technology appraisal guidance 122. London: NICE; 2007.

133. Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriat H, *et al.* EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13(12):1271-83.

134. Schellinger PD. The evolving role of advanced MR imaging as a management tool for adult ischemic stroke: a Western-European perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15(2):245-58.

135. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PAG, Lewis SC, Mielke O. Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4):452-8.

136. Kidwell CS, Hsia AW. Imaging of the brain and cerebral vasculature in patients with suspected stroke: advantages and disadvantages of CT and MRI. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(1):9-16.

137. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, *et al.* Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369(9558):293-8.

138. Oppenheim C, Naggara O, Arquizan C, Brami-Zylberberg F, Mas JL, Meder JF, *et al.* Imagerie de l'ischémie cérébrale dans les premières heures : IRM. *J Radiol* 2005;86(9 Pt 2):1069-78.

139. Davis SM, Donnan GA, Butcher KS, Parsons M. Selection of thrombolytic therapy beyond 3 h using magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2005;18(1):47-52.

140. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, *et al.* Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34(7):1681-3.

141. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, *et al.* Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292(15):1823-30.

142. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, *et al.* Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage. A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35(2):502-6.

143. Hyenne A, Jeanblanc G, Osseby GV, Giroud M, Combiér E. Caractérisation des différents types de prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : des unités neuro-vasculaires aux services conventionnels. Résultats d'une enquête par questionnaire. *Rev Neurol* 2007;163(12):1215-26.

144. Circulaire DHOS/DGS/DGAS n°2003-517 du 3 novembre 2003 relative à la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. *Bulletin Officiel* 2003;2003/47.

145. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting

outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355(9216):1670-4.

146. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(8):1612-6.

147. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, *et al.* Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34(8):1925-31.

148. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36(10):2110-5.

149. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozzella JA, *et al.* Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke* 2008;3(2):130-7.

150. Klein I, Oppenheim C, Leclerc X. Thrombolyse IV et ischémie cérébrale : quelle imagerie en France en 2007 ? *J Neuroradiol* 2008;35(1):34-41.

151. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, *et al.* MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows. An analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38(10):2640-5.

152. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, *et al.* Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients. Comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006;37(3):852-8.

153. Hacke W, Albers G, al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, *et al.* The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36(1):66-73.

154. Ciccone A, Valvassori L, Gasparotti R, Scomazzoni F, Ballabio E, Sterzi R. Debunking 7 myths that hamper the realization of randomized controlled trials on intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38(7):2191-5.

155. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, *et al.* Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60(5):508-17.

156. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, *et al.* Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS). Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37(5):1227-31.

157. Ostrem JL, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Duckwiler G, *et al.* Acute basilar artery occlusion. Diffusion-perfusion MRI characterization of tissue salvage in patients receiving intra-arterial stroke therapies. *Stroke* 2004;35(2):e30-4.

158. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):485-90.

159. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, *et al.* Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke? *Stroke* 2006;37(1):98-104.

160. Almekhlafi MA, Hill MD. Combined intravenous and intra-arterial approach in acute stroke treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(12):1837-45.

161. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, *et al.* Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(4):299-309.

162. Kang DW, Chalela JA, Dunn W, Warach S. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* 2005;36(9):1939-43.
163. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, Harkness K, Eales H, Joubert I, *et al.* Utility of an ultrafast magnetic resonance imaging protocol in recent and semi-recent strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(7):1002-5.
164. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9521):1503-12.
165. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, de Nigris E, Thomas S, Gillard J, *et al.* Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10(30).
166. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis. A systematic review. *Stroke* 2003;34(5):1324-32.
167. Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004;35(10):2306-12.
168. Holloway RG, Benesch CG, Burgin WS, Zentner JB. Prognosis and decision making in severe stroke. *JAMA* 2005;294(6):725-33.
169. Crozier S, Woimant F. Infarctus cérébral grave : quelle prise en charge ? *Réanimation* 2007;16:441-51.
170. Hénon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, *et al.* Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995;26(3):392-8.
171. Cucchiara BL, Kasner SE, Wolk DA, Lyden PD, Knappertz VA, Ashwood T, *et al.* Early impairment in consciousness predicts mortality after hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med* 2004;32(1):241-5.
172. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, *et al.* Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):67-71.
173. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, *et al.* Predicting prognosis after stroke. A placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000;55(7):952-9.
174. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score. A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32(4):891-6.
175. Hallevy C, Ifergane G, Kordysh E, Herishanu Y. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. Criteria for short-term functional outcome prediction. *J Neurol* 2002;249(12):1704-9.
176. Morgenstern LB, Spears WD. A triethnic comparison of intracerebral hemorrhage mortality in Texas. *Ann Neurol* 1997;42(6):919-23.
177. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, *et al.* Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205(2):327-33.
178. 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). *JAMA* 1995;274(13):1017-25.
179. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.

180. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28(5):957-60.
181. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, *et al.* Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286(22):2830-8.
182. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, *et al.* Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51(4):417-32.
183. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, *et al.* Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 2007;68(9):694-7.
184. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, *et al.* Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57(6):848-54.
185. Baracchini C, Manara R, Ermani M, Meneghetti G. The quest for early predictors of stroke evolution. Can TCD be a guiding light? *Stroke* 2000;31(12):2942-7.
186. Ois A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Martínez-Rodríguez JE, *et al.* Early arterial study in the prediction of mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38(7):2085-9.
187. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, *et al.* Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28(1):1-5.
188. Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Dávalos A. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36(1):86-91.
189. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344(19):1450-60.
190. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24(7):987-93.
191. Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000;31(1):123-7.
192. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 4.
193. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat. Systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38(6):1886-92.
194. Rønning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(5):631-4.
195. Glader EL, Stegmayr B, Johansson L, Hulter-Åsberg K, Wester PO. Differences in long-term outcome between patients treated in stroke units and in general wards. A 2-year follow-up of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2001;32(9):2124-30.
196. Silvestrelli G, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, *et al.* Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol* 2006;13(3):250-5.
197. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365(9457):387-97.

198. Grillo P, Velly L, Bruder N. Accident vasculaire cérébral hémorragique : nouveautés sur la prise en charge. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25(8):868-73.
199. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, *et al.* Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007;38(9):2506-17.
200. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, *et al.* Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6(3):215-22.
201. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. La place de la télémédecine dans l'organisation des soins 2008. <http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_final_Telemedecine.pdf> [consulté le 4-5-2009].
202. Ordre national des médecins. Télémédecine. Les préconisations du Conseil national de l'ordre des médecins 2009. <<http://www.web.ordre.medecin.fr/rapport/telemedecine2009.pdf>> [consulté le 4-5-2009].
203. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH. Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30(10):2141-5.
204. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Clarana S, Kühn J, Vatankhah B, Schenkel J, *et al.* Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke. The Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36(2):287-91.
205. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5(9):742-8.
206. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, Obler R, Zivin JA, Rao R, *et al.* Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoKE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol* 2008;7(9):787-95.
207. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Telehealth for acute stroke management (Telestroke): systematic review of analytic studies and environmental scan of relevant initiatives [Technology report number 99]. Ottawa: CADTH; 2008.
208. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice. A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34(12):2847-50.
209. Labiche LA, al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke* 2003;34(3):695-8.
210. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, *et al.* R1. Systemic thrombolysis in German stroke units. The experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 2003;250(3):320-4.
211. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172(10):1307-12.
212. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.
213. 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(9136):1245-51.

214. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g). Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000;31(4):811-6.
215. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial. Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 2002;33(2):493-5.
216. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 3.
217. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-74.
218. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, *et al.* Early stroke treatment associated with better outcome. The NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55(11):1649-55.
219. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
220. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372(9646):1303-9.
221. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, Dennis M, Lewis S, Venables G, *et al.* The third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials* 2008;9(37).
222. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335(3):145-50.
223. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;346(8989):1509-14.
224. Hacke W. Results from the phase III study of Desmoteplase In Acute Ischemic Stroke Trial 2 (DIAS 2). 16th European Stroke Conference; June 1, 2007; Glasgow, Scotland. 2007. <<http://www.theheart.org/article/794617.do>> [consulté le 19-11-2008].
225. Société française Neuro-Vasculaire. Recommandations pour l'utilisation du traitement thrombolytique intra-veineux dans l'accident ischémique cérébral. *Rev Neurol* 2000;156(12):1178-85.
226. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable, flacons de 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg. Avis de la Commission de la transparence du 2 juillet 2003. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003.
227. Samson Y. Combien avez-vous pratiqué de thrombolyse IV pour un infarctus cérébral dans les trois premières heures dans votre hôpital/clinique en 2005 ? *Lettre Neurol* 2006;10(2):72-3.
228. 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(8):1544-9.
229. Collins DR, O'Neill D, McCormack PME. Potential for treatment with thrombolysis in an Irish stroke unit. *Ir Med J* 1999;92(1):236-8.
230. Fiorelli M, Falcou A, Sacchetti ML, Toni D, di Angelantonio E, Ferrari M, *et al.* The rome emergency departments network for acute stroke: pilot study on incidence, referral pathways, and eligibility for thrombolytic therapy in Rome urban area [abstract]. *Taj J Neuro Sci* 1999;20:S137.
231. Woimant F, Simon-Prel R. Evaluation de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans les Unités neurovasculaires d'Île de France. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2008;56(Suppl 1):15.
232. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke. Beyond the guidelines and in

particular clinical situations. *Stroke* 2007;38(9):2612-8.

233. Thomalla G, Sobesky J, Köhrmann M, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, *et al.* Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia. MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 2007;38(2):313-8.

234. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, *et al.* MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5(8):661-7.

235. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke. Present status. *Stroke* 2003;34(2):575-83.

236. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, *et al.* Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005;36(2):388-97.

237. 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(9):1145-50.

238. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(7):826-9.

239. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, *et al.* Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(7):690-3.

240. Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007;369(9558):319-30.

241. Van Oostenbrugge RJ, Hupperts RMM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):375-7.

242. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B, *et al.* Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65(11):1795-8.

243. Qureshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, Safdar A, Ahmed S, Ferguson R, *et al.* Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology* 2005;64(12):2115-20.

244. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36(11):2497-9.

245. Baumann CR, Baumgartner RW, Gandjour J, von Büdingen HC, Siegel AM, Georgiadis D. Good outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis despite regressing neurological symptoms. *Stroke* 2006;37(5):1332-3.

246. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46(3):243-52.

247. Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Dippel DWJ. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international Delphi study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(7):685-9.

248. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, *et al.* Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38(9):2531-5.

249. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Chi TL, Hu W, Wein 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.
250. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, *et al.* Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke. The PROACT II trial. *Neurology* 2001;57(9):1603-10.
251. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, *et al.* Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351(21):2170-8.
252. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, *et al.* Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37(2):425-9.
253. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, *et al.* REACH. Clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36(9):2018-20.
254. Switzer JA, Hall C, Gross H, Waller J, Nichols FT, Wang S, *et al.* A web-based Telestroke system facilitates rapid treatment of acute ischemic stroke patients in rural emergency departments. *J Emerg Med* 2009;36(1):12-8.
255. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, *et al.* Telemedicine for acute stroke. Triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34(3):725-8.
256. Waite K, Silver F, Jaigobin C, Black S, Lee L, Murray B, *et al.* Telestroke: a multi-site, emergency-based telemedicine service in Ontario. *J Telemed Telecare* 2006;12(3):141-5.
257. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, *et al.* Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11(11):1193-7.
258. Amarenco P, Nadjar M. Telemedicine for improving emergent management of acute cerebrovascular syndromes. *Int J Stroke* 2007;2(1):47-50.
259. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Fürst A, *et al.* Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69(9):898-903.
260. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, *et al.* Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers. The Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37(7):1822-7.
261. Wu O, Langhorne P. The challenge of acute-stroke management: does telemedicine offer a solution? *Int J Stroke* 2006;1(4):201-7.
262. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. *Journal Officiel* 2004;17 août.
263. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome. A meta-analysis. *Stroke* 2007;38(3):967-73.
264. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38(3):948-54.
265. Mattle HP. Intravenous or intra-arterial thrombolysis? It's time to find the right approach for the right patient [editorial]. *Stroke* 2007;38(7):2038-40.
266. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, *et al.* Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(21):2003-11.
267. 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.
268. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, *et al.* Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. The middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38(10):2633-9.
269. Saver JL. Intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke. The message of melt [editorial]. *Stroke* 2007;38(10):2627-8.
270. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, *et al.* Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37(12):3002-7.
271. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, *et al.* Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008;39(2):379-83.
272. Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Anxionnat R, Lacour JC, Guillemin F, *et al.* Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neuroradiol* 2005;32(1):26-32.
273. Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(4):225-8.
274. Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, Eshkar N, Verro P, Cohen B, *et al.* Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17(2-3):182-90.
275. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, *et al.* Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(1):12-7.
276. Brandt T, von Kummer R, Müller-Küppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27(5):875-81.
277. 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.
278. Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, Baumgartner RW, Remonda L, Loher TJ, *et al.* Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):857-62.
279. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion. A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37(3):922-8.
280. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35(4):904-11.
281. Janjua N, Brisman JL. Endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1086-93.
282. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, *et al.* Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30(12):2598-605.
283. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38(7):2127-35.
284. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, *et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36(7):1432-8.
285. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue

plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(6):1177-82.

286. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, Norbash A, Wechsler L, Jungreis CA, *et al.* Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke* 2004;35(5):1112-6.

287. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, *et al.* Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke* 2004;35(10):2418-24.

288. Part 9: adult stroke. *Circulation* 2005;112:IV-111-IV-120.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Association de recherche en soins infirmiers ;
- bataillon des marins-pompiers de Marseille ;
- brigade des sapeurs-pompiers de Paris ;
- Centre européen de référence pour l'éducation aux premiers secours ;
- Collège des neurologues des hôpitaux généraux ;
- Collège français de médecine d'urgence ;
- Collège national des généralistes enseignants ;
- Collège professionnel des gériatres français ;
- Fédération des médecins coordonnateurs en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) ;
- Fédération française de neurologie ;
- France AVC ;
- Observatoire régional des urgences de Midi-Pyrénées ;
- Samu de France ;
- Société de formation thérapeutique du généraliste ;
- Société de réanimation de langue française ;
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale ;
- Société française de médecine générale ;
- Société française de neurologie ;
- Société française neuro-vasculaire ;
- Société française de cardiologie ;
- Société française de gériatrie et de gérontologie ;
- Société française de médecine d'urgence ;
- Société française de médecine sapeurs-pompiers ;
- Société française de neurochirurgie ;
- Société française de pédiatrie ;
- Société française de radiologie ;
- SOS Médecin France.

Comité d'organisation

M. Bruno Bailly, chef de projet, SEVAM, HAS, Saint-Denis

Dr Jérôme Beaujard, médecine générale, La Fare-des-Oliviers

Pr Max Budowski, médecine générale, Paris

Dr Muriel Dhénain, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Patrice Dosquet, chef du service des bonnes pratiques professionnelles, HAS, Saint-Denis

Dr Guillaume Foucart, urgentiste, Samu 31, Toulouse

Pr Marc Freysz, anesthésie-réanimation, Samu 21, Dijon

Mme Christine Gardel, chef de service, IPAQS, HAS, Saint-Denis

Dr Sylvie Gillier-Poirier, médecine générale, Saint-Sébastien-sur-Loire

Dr Michel Laurence, chef de projet, HAS, Saint-Denis

Dr Daniel Meyran, anesthésie-réanimation, bataillon des marins-pompiers de Marseille, Marseille

Dr France Woimant, neurologie, Paris

Groupe de travail

Dr France Woimant, neurologie, Paris - présidente du groupe de travail

Dr Yann L'hermitte, médecine d'urgence, médecin régulateur Samu 77, Melun - chargé de projet

Dr Valérie Wolff, neurologie, Strasbourg - chargée de projet

Dr Muriel Dhénain, HAS, Saint-Denis - chef de projet

Dr Thomas Aczel, médecine d'urgence, médecin régulateur, bataillon des marins-pompiers de Marseille, Marseille
Pr Alain Bonafé, radiologie, Montpellier
Dr Catherine Busseuil, médecine d'urgence, Montélimar
Dr Pascal Cassan, médecine d'urgence, Croix-Rouge française, Paris
Dr Alban Chantegret, médecine d'urgence, médecin régulateur Samu 21, Dijon
Mme Denise Desseaux, représentante d'association de patients, France AVC, Tourcoing
Dr Stéphane Dubourdieu, médecine d'urgence, médecin régulateur, brigade des sapeurs-pompiers de Paris, Paris
Dr Jean-Louis Ducassé, anesthésie-réanimation, médecin régulateur Samu 31, Toulouse

Mme Marie Erbaut, chef de projet, SPP, HAS, Saint-Denis
Dr Sandrine Greffard, gériatrie, Paris
Pr Charles Honnorat, médecine générale, Rennes
Dr Jean-Pierre Larrumbe, médecine générale, Velaux
Dr Elisabeth Medeiros de Bustos, neurologie, Besançon
Dr Patrick Miroux, médecine d'urgence, Compiègne
Pr Jean-Philippe Neau, neurologie, Poitiers
Dr Philippe Niclot, neurologie, Pontoise
Pr François Proust, neurochirurgie, Rouen
Mme Évelyne Uzols, infirmière de service d'urgence, Aurillac

Groupe de lecture

Dr Laurent d'Araujo, médecine d'urgence, Provins
Dr Caroline Arquizan, neurologie, Montpellier
Dr Christophe Barberis, médecine d'urgence, bataillon des marins-pompiers de Marseille, Marseille
Dr Denis Berthelon, radiologie, Le Creusot
Dr Frédéric Berthier, médecine d'urgence, médecin régulateur Samu 44, Nantes
Dr Karine Blanc-Lasserre, neurologie, Valence
Dr Éric Bodiguel, neurologie, Bourges
Dr Pierre-Edouard Bollaert, réanimation médicale, Nancy
Dr Anne Boulin, radiologie, Paris
Dr Jacques Boulliat, neurologie, France AVC, Paris
Pr Marie-Germaine Bousser, neurologie, Paris
Dr Thomas de Broucker, neurologie, Saint-Denis
Dr Yves Burckel, médecine d'urgence, bataillon des marins-pompiers de Marseille, Marseille
Dr Anne Castot, Afssaps, Saint-Denis
Dr Renato Colamarino, neurologie, Vichy
M. Yvon Croguenec, infirmier anesthésiste, Samu 29, Brest

Dr Emmanuel Cuny, neurochirurgie, Bordeaux
Dr Olivier Dereeper, neurologie, Calais
Dr Claude Depriester, neuroradiologie, Lille
Dr Sabine Deveaux, médecine d'urgence, Cergy-Pontoise
Dr Jean-Michel Dudouit, médecine d'urgence, médecin régulateur Samu 972, Fort-de-France
Dr Antoine Dunac, neurologie, Nice
Dr Emmanuel Ellie, neurologie, Bayonne
Dr Annette Girard-Claudon, médecine d'urgence, coordinateur neurologie et référent filière AVC, médecin régulateur Samu 972, Fort-de-France
Pr Maurice Giroud, neurologie, Dijon
Dr Patrick Goldstein, anesthésie-réanimation, médecin régulateur Samu 59, Lille
Dr Benoît Guillon, neurologie, Nantes
Dr Jean-Michel Hervochon, radiologie, La Rochelle
Dr Vincent Hubert, anesthésie-réanimation, Amiens
Dr Christophe Lapras, neurochirurgie, Argonay
Dr Benoît Lavallart, gériatrie, Paris
Pr Xavier Leclerc, neuroradiologie, Lille
Dr Christian Léorier, médecine générale, Saint-Paul-les-Trois-Châteaux

Dr Daniel Levy, médecine d'urgence, bataillon des marins-pompiers de Marseille, Marseille
Dr David Luis, réanimation polyvalente Bondy
Dr Guillaume Marc, neurologie, Angers
Dr Nathalie Maubourguet, médecine générale, Pessac
Dr Jacques Miguères, médecine générale, Paris
Dr Thierry Moulin, neurologie, Besançon
Dr François Mounier-Vehier, neurologie, Lens
Pr Catherine Oppenheim, radiologie, Paris
Dr Hervé Outin, réanimation médicale, Poissy
M. Patrick Peulmeule, infirmier anesthésiste, Villeneuve-sur-Lot
Dr Jean-Marc Philippe, médecine d'urgence, Aurillac

Pr Laurent Pierot, radiologie, Reims
Dr Jean-François Pinel, neurologie, Rennes
Dr Laurent Renie, neurologie, Aix-en-Provence
Dr Catherine Rey-Quino, Afssaps, Saint-Denis
Dr Gilles Rodier, neurologie, Pringy
Dr Thierry Rusterholtz, ARH Rhône-Alpes, Lyon
Dr Denis Sablot, neurologie, Perpignan
Dr Jean-François Savet, neurologie, France AVC, Mâcon
Dr Igor Sibon, neurologie, Bordeaux
Dr Serge Timsit, neurologie, Brest
Dr Xavier Vandamme, neurologie, La Rochelle
Pr Marc Verny, gériatrie, Paris
Dr Viguier Alain, neurologie, Toulouse

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus ainsi que les personnes dont les noms suivent, pour leur implication particulière dans la rédaction de certains paragraphes ou annexes de l'argumentaire ou leur relecture en interne au sein de la HAS :

Mme Isabelle Bongiovanni, chef de projet, SEMESP, HAS, Saint-Denis

Dr Armelle Desplanques, chef du service des programmes pilotes (SPP), HAS, Saint-Denis

Mme Gersende Georg, chef de projet, SBPP, HAS, Saint-Denis

Dr Valérie Izard, chef de projet, SEM, HAS, Saint-Denis

Mme Catherine Rumeau-Pichon, adjointe au directeur DEMESP, HAS, Saint-Denis

Mme Francine Reymann, Association des infirmières de neurologie, Mulhouse