

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Année 2016 N° 210

**EPIDEMIOLOGIE ET PRONOSTIC A MOYEN TERME DES
ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX GRAVES
ADMIS EN REANIMATION ENTRE 2011 ET 2015 :
ETUDE DE COHORTE MONOCENTRIQUE
DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **26 Octobre 2016**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Adrien Oudotte

Né le 23 juin 1987 à Fontaine les Dijon

Sous la direction du Dr Frédéric Dailler

Année 2016 N° 210

**EPIDEMIOLOGIE ET PRONOSTIC A MOYEN TERME DES
ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX GRAVES
ADMIS EN REANIMATION ENTRE 2011 ET 2015 :
ETUDE DE COHORTE MONOCENTRIQUE
DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **26 Octobre 2016**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Adrien Oudotte

Né le 23 juin 1987 à Fontaine les Dijon

Sous la direction du Dr Frédéric Dailler

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON1

Président

Frédéric FLEURY

Président du Comité de

Pierre COCHAT

Coordination des Etudes Médicales

Directrice Générale des Services

Dominique MARCHAND

Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est

Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud-

Doyen : Carole BURILLON

Charles Mérieux

Institut des Sciences Pharmaceutiques
Et Biologiques (ISPB)

Directrice : Christine VINCIGUERRA

UFR d'Odontologie

Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques
De Réadaptation (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

Département de Biologie Humaine

Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies

Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des

Directeur : Yannick VANPOULLE

Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Polytech Lyon

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T.

Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières

Directeur : Nicolas LEBOISNE

Et Assurances (ISFA)

Observatoire de Lyon

Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat
Et de l'Education (ESPE)

Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie

Jullien Kodjikian Krolak Salmon	Denis Laurent Pierre	Dermato-vénéréologie Ophtalmologie Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rymlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie

Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
Lainé	Xavier

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lehot, Président du Jury. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et des conseils précieux que vous m'avez prodigués au cours de mon internat. Je vous remercie par avance de m'accueillir prochainement au sein de votre équipe.

A Monsieur le Professeur Norbert Nighoghossian. Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de votre savoir, de votre enseignement patient, de m'avoir donné le goût de la neurologie vasculaire et de m'avoir accompagné dans mes changements d'orientation professionnelle. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent Piriou. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre simplicité et votre chaleur humaine. J'ai été sincèrement touché de votre soutien au cours des moments de questionnements difficiles qui émaillent l'internat et de l'intérêt que vous portez personnellement à chacun de vos internes.

A Monsieur le Professeur Jean-Stéphane David. Je vous remercie pour votre enseignement au lit du malade, toujours pratique et de bon sens, de la confiance et de l'autonomie que vous m'avez accordé dans les dernières heures de mon internat, et pour nos discussions enflammées sur la traumatologie crânienne dans la simplicité d'une pause café.

A Monsieur le Docteur Frédéric Dailier, directeur de thèse. Je vous remercie de tout le savoir transmis sur la réanimation neurologique et neurochirurgicale, qui nous motive chaque jour à travailler pour devenir meilleur, de votre bienveillance, de votre soutien tout au long de l'internat et votre tolérance vis-à-vis de mes erreurs de jeunesse.

A Madame le Docteur Anne-Claire Lukaszewicz. Je vous remercie pour votre dynamisme et de votre disponibilité, de la confiance que vous m'accordez et de la motivation que vous m'insufflez pour de futurs travaux de recherche.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Fellahi. Je vous remercie pour tout le temps que vous m'avez consacré, la motivation que vous avez su me redonner au bon moment et votre implication personnelle qui a été déterminante pour mon projet professionnel.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	1
RESUME.....	2
I. INTRODUCTION.....	3
A. Généralités	3
B. AVC ischémique : Spécificités cliniques et thérapeutiques	5
1. Physiopathologie	5
2. Modalités d'admission en réanimation	6
3. Spécificités thérapeutiques	8
C. AVC hémorragique: Spécificités cliniques et thérapeutiques	21
1. Spécificités cliniques	21
2. Spécificités thérapeutiques	25
II. MATERIELS ET METHODES	37
A. Sélection des patients et mode de recueil des données	37
B. Variables recueillies.....	38
C. Analyses statistiques.....	42
III. RESULTATS	44
A. Statistiques descriptives de la population générale	44
B. Statistiques descriptives selon le type d'AVC	51
C. Comparaison des AVC ischémiques et hémorragiques	54
D. Sous groupe : Motifs d'admission extra-neurologiques	60
E. Analyse de survie	62
F. Déterminants du pronostic neurologique à moyen terme	64
1. Population générale : mRS et GCS à moyen terme.....	64
2. Devenir neurologique à moyen terme.....	67
3. Analyse en en sous-groupe selon le type d'AVC.....	69
4. Sous-groupe: Motif d'admission neurologique	72
5. Effets de la taille de l'AVC sur le devenir neurologique	73

IV.	DISCUSSION	75
A.	Interprétation des résultats	75
1.	Statistiques descriptives de la population générale	75
2.	Statistiques descriptives selon le type d'AVC.....	79
3.	Comparaison des AVC ischémiques et hémorragiques	80
4.	Déterminants du pronostic neurologique à moyen terme	82
B.	Echelles validées d'évaluation du devenir neurologique	83
C.	Facteurs du pronostic neurologique dans la littérature	87
1.	Dans l'AVC ischémique	87
2.	Dans l'AVC hémorragique	91
3.	Rôle de la ventilation mécanique	93
D.	Limites et points forts de l'étude.....	96
E.	Enjeux éthiques	99
1.	Critères d'admission en réanimation.....	99
2.	Décision de non réanimation à la phase aiguë	100
3.	Limitation et arrêt des thérapeutiques actives	101
4.	Discussion éthique à la phase aiguë des AVC graves	102
5.	Cadre législatif des décisions de LATA en France	105
V.	CONCLUSIONS	107
VI.	BIBLIOGRAPHIE	109
VII.	ANNEXES	121

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Atriale
ACSOS : Agression Cérébrale Systémique d'Origine Secondaire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AOD : Anticoagulant Oral Direct (anciennement NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux)
ATA : Arrêt des Thérapeutiques Actives
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti Vitamine K
CCP : Concentré de Complexes Prothrombiniques
cmH₂O : centimètres d'eau
DNR : Do Not Reanimate orders ou instruction de non réanimation
DVE : Dérivation Ventriculo-Externe
ECLS : Extra Corporeal Life Support ou circulation extracorporelle
FDA : Food and Drug Administration
GCS : Glasgow Coma Scale ou Score de Glasgow
GEHT : Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose
GHIP : Groupement d'Intérêt en Hémostase Périonatoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTIC : Hyper-Tension Intra-Crânienne
INR : International Normalized Ratio ou ratio international normalisé
EIQ : Ecart Inter Quartile
[IC95] : Intervalle de confiance à 95%
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LATA : Limitation des Thérapeutiques Actives
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
mg : milligrammes
mmol : millimoles
mOsmol : milliosmoles
mmHg : millimètres de mercure
mRS : Modified Rankin Scale ou Score modifié de Rankin
NIRS : Near Infra Red Spectroscopy ou spectroscopie de proche infra-rouge
NIHSS : National Institute of Health Stroke Score
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAS : Pression Artérielle Systolique
PFC : Plasma Frais Congelé
PPC : Pression de Perfusion Cérébrale
PIC : Pression Intra-Crânienne
PEP : Pression Expiratoire Positive
PET : Tomodensitométrie par Emission de Positrons
PRx : Pressure Reactivity Index ou index de réactivité en pression
PtiO₂ : Pression tissulaire en oxygène
RFE : Recommandations Formalisées d'Expert
ROTEM : Thromboélastométrie rotationnelle
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SFNV : Société Française de Neurologie Vasculaire
VM : Ventilation mécanique
VNI : Ventilation Non Invasive
TT : Temps de Thrombine

RESUME :

INTRODUCTION : L'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique est, de par sa fréquence, un problème de santé publique. La gravité du tableau peut nécessiter des soins réanimatoires, dont l'impact sur le devenir neurologique est incertain. Il existe peu d'études européennes de grande ampleur étudiant le devenir de ces patients souffrant d'AVC, dits graves. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques de la population des AVC graves admis en réanimation dans notre centre sur une période rétrospective de 4 ans, puis de dégager des facteurs pronostiques de l'évolution neurologique de ces patients à moyen terme de façon globale et en fonction du type d'AVC.

MATERIEL ET METHODES : Entre avril 2011 et 2015, nous avons identifié les patients admis au décours d'un AVC ischémique ou hémorragique dans notre réanimation spécialisée (Hôpital Pierre Wertheimer, Bron) et recueilli leurs comorbidités, leurs traitements, l'état clinique à l'admission et les soins reçus en réanimation. Le devenir neurologique a été évalué sur le score de Glasgow et le score modifié de Rankin à la sortie du service de réanimation, à la sortie du service de médecine/chirurgie et à un an (moyen terme). Nous avons étudié l'impact des facteurs pronostiques sur le devenir neurologique à moyen terme par analyse de régression logistique uni- puis multivariée sur la population globale et par type d'AVC et effectué une analyse de survie. Nous avons étudié l'effet de l'étendue de l'AVC et d'un motif d'admission extraneurologique.

RESULTATS : Notre population compte 201 patients, 131 hommes (65,2%) et 70 femmes (34,8%), répartis en 79 AVC hémorragiques (39,3%) et 122 AVC ischémiques (60,7%) dont 24 AVC mixtes à type de virages hémorragiques (19,8%). L'âge moyen était de 57,7 ans. Les causes d'admission étaient principalement neurologiques (90%). Le principal motif d'admission extraneurologique était la détresse respiratoire. La principale complication médicale en réanimation était l'infection pulmonaire (34%). Le pronostic vital de l'AVC grave reste sombre avec une mortalité globale cumulée de 31% en réanimation (dont 70% suite à une décision de limitation/arrêt thérapeutique), de 36% à la sortie du service (dont 64% suite à une limitation) et de 41% à 1 an. La prise en charge réanimatoire permet d'obtenir une bonne évolution neurologique à un an (score de Rankin ≤ 3) chez 42% des patients, soit chez 71% des survivants.

En analyse multivariée, les facteurs associés à une dégradation mRS à moyen terme étaient une comorbidité hypertensive antérieure (RR=1,29 IC95 [1,14 ; 1,44]), la gravité globale initiale sur l'IGS (RR=1,01 [0,87 ; 1,15] $p=0,002$), l'utilisation d'amines (RR=1,15 IC95 [1 ; 1,3]) et une décision de LATA (RR=1,64 IC95 [1,49 ; 1,79]). La craniectomie décompressive était associée à une amélioration du GCS à moyen terme chez les survivants (RR=1,18 IC95 [1,03 ; 1,33]). La pose de DVE était associée à un meilleur devenir neurologique (mRS ≤ 3) à moyen terme (RR=0,29 IC95 [0,07 ; 0,51]). Une cause d'admission extraneurologique est un facteur péjoratif sur le mRS à moyen terme (mRS médian à 6 EIQ [4 ; 6] contre 4 EIQ [2 ; 6] ; $p=0,03$). Il n'y avait pas de différence de gravité ou de pronostic neurologique en fonction du type ischémique ou hémorragique de l'AVC. Nous n'avons pas démontré d'effet de l'étendue de l'AVC sur la survie ni sur le devenir neurologique à moyen terme ($p>0,05$).

CONCLUSION: Dans notre centre, les AVC graves sont principalement admis en réanimation pour motif neurologique. Les facteurs de pronostic neurologique défavorable à moyen terme sont les comorbidités du patient, la gravité initiale, la nécessité d'amine en réanimation et une décision de limitation thérapeutique. Les traitements chirurgicaux de l'HTIC sont associés à un meilleur pronostic. Il n'y avait pas de différence de pronostic en cas d'AVC hémorragique plutôt qu'ischémique et en cas de coma initial. Ceci plaide pour le caractère licite de l'admission en réanimation des AVC même les plus graves, éventuellement dans l'attente d'une évolution vers la mort encéphalique et d'un prélèvement d'organes. Cette réanimation sera au mieux réalisée dans un centre expert.

I. INTRODUCTION

A. Généralités

Avec plus de 130 000 nouveaux cas par an en France, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie fréquente, mais également grave, puisqu'elle est la 3^e cause de mortalité et la première cause de handicap chez l'adulte. En effet, près de 20% des patients touchés décèdent précocement au cours du premier mois et près d'un quart des survivants resteront dépendants (1). La fréquence et la gravité de cette pathologie en font évidemment un problème majeur de santé publique (2). Le vieillissement de la population, qui a comme corollaire l'augmentation relative de la morbidité cardiovasculaire par rapport aux autres tranches d'âge, ne fera que rendre cette problématique plus prégnante dans les années à venir.

Si la population médicale est globalement vieillissante, la population des unités de réanimation l'est aussi grâce aux progrès constants des thérapeutiques réanimatoires, qui permettent d'améliorer le pronostic vital des patients, y compris âgés et comorbides. Ainsi, la réanimation de patients atteints d'accidents vasculaires cérébraux, qui était il y a encore quelques années une thérapeutique d'exception ou de sauvetage à visée essentiellement symptomatique ou suspensive, est devenue l'apanage quotidien des unités de soins intensifs et de réanimation neurologiques et neurochirurgicales.

Depuis quelques années émerge la notion d'AVC grave, qui n'a pas de définition consensuelle, mais qui sous-entend un fort risque d'évolution défavorable vers un handicap majeur ou le décès en l'absence d'une prise en charge agressive en réanimation. Cette prise en charge concerne à la fois les AVC ischémiques, dont l'axe principal de prise en charge initial est la revascularisation, que les AVC hémorragiques dont l'enjeu initial est le contrôle de l'hypertension intracrânienne, avec un rôle controversé des procédures neurochirurgicales.

Dotée d'un arsenal thérapeutique développé, la réanimation neurovasculaire peut aujourd'hui enrayer voire inverser l'évolution de pathologies hier encore létales, mais qui restent néanmoins encore grevées d'un pronostic lourd. Aussi la mise en jeu de telles thérapeutiques doit être mise en balance avec le bénéfice attendu à l'échelle individuelle afin de ne pas tomber dans la futilité, ou pire dans l'acharnement thérapeutique (3). D'autre part au niveau collectif, il est nécessaire de définir une stratégie médico-économique globale et cohérente comme pour toute pathologie de santé publique.

Malgré les innovations thérapeutiques majeures récentes, l'évaluation prédictive du devenir des patients à moyen et long terme reste particulièrement difficile en neuro-réanimation du fait de la grande variabilité des pathologies rencontrées, mais aussi de la méconnaissance à l'heure actuelle des déterminants individuels qui conditionnent la réponse aux thérapeutiques entreprises. Il est donc nécessaire de se doter d'outils pronostiques validés les plus discriminants possibles afin de décider de l'admission et de la mise en jeu de thérapeutiques de suppléance vitale dans cette population (4).

De telles thérapeutiques soulèvent de nombreuses questions éthiques (5) concernant le niveau de prise en charge et une éventuelle désescalade thérapeutique, en fonction des volontés exprimées ou supposées du patient et de sa famille, volontés parfois non congruentes. Ces questions amènent à des interrogations plus profondes sur la valeur de la vie et l'acceptabilité du handicap pour soi-même, ses proches et la société, compliquant encore la prise de décisions médicales chez ce type de patients. C'est encore une fois par la connaissance d'éléments pronostiques validés que le clinicien pourra prendre au lit du malade les meilleures décisions et faire accepter son raisonnement médical au patient, à ses proches et à l'équipe soignante dans son ensemble.

C'est l'objet de ce travail que d'essayer de dégager les principaux facteurs épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques déterminant le pronostic neurologique à moyen terme des AVC ischémiques et hémorragiques, dits « graves » et pris en charge en soins intensifs et en réanimation à la phase aigüe de leur accident. Ce travail s'appuiera d'une part sur l'analyse critique des données de la littérature des trente dernières années sur le pronostic des AVC et en particulier des AVC graves, et d'autre part sur une étude de cohorte rétrospective portant sur une période de 4 ans effectuée dans notre centre, analysant l'impact des différents facteurs pronostiques rapportés dans la littérature.

En guise d'introduction, nous rappellerons les spécificités épidémiologiques, cliniques et de la prise en charge actuelle des AVC graves ischémiques et hémorragiques. Nous exposerons notre méthodologie et présenterons nos résultats. Nous discuterons finalement, à la lumière de ces résultats, des outils actuellement validés d'évaluation pronostique du poids respectif des principaux facteurs pronostics retrouvés dans la littérature en fonction du type d'AVC, et enfin des problématiques éthiques soulevées par cette pathologie.

B. AVC ischémique : Spécificités cliniques et thérapeutiques

1. Physiopathologie

L'AVC ischémique, ou infarctus cérébral, se définit par une souffrance anoxo-ischémique brutale et subite d'une partie plus ou moins étendue du cerveau, à l'origine d'une crise métabolique et énergétique de l'unité cellulaire neurovasculaire (unités neurones-astrocytes-névroglie-microvascularisation). La traduction moléculaire de cette crise énergétique est la dysfonction aiguë de la pompe Na/K ATPase, aboutissant par un effet osmotique à l'œdème puis à la mort cellulaire. A l'échelle tissulaire, on parle d'œdème cérébral dit « cytotoxique » et de nécrose cérébrale (6) . L'origine de cette hypoperfusion cérébrale focale peut être purement hémodynamique, comme dans les cas d'AVC peropératoires par hypotension artérielle prolongée, où la souffrance cérébrale peut être localement majorée dans les territoires dépendants pour leur vascularisation d'un axe artériel significativement sténosé au niveau intra ou extracrânien. Ce mécanisme est plutôt rare dans la population des AVC graves dont il est question dans ce travail. Bien plus souvent, il s'agit de l'occlusion d'un tronc artériel intra ou extracrânien alimentant la vascularisation cérébrale. Le calibre de ces troncs occlus est variable allant d'axes artériels majeurs (carotide extra crânienne interne voire commune, tronc basilaire...) à des artères de calibre mineur mais vascularisant des zones fonctionnellement indispensables (artères perforantes capsulo-lenticulo-striées, pédonculaires...). Ainsi la symptomatologie clinique dépend du volume cérébral global touché par l'ischémie (lui-même proportionnel au calibre et donc au caractère proximal de l'artère occluse), du degré et de la durée d'occlusion. Il dépend aussi de la fonctionnalité des zones touchées, et de l'existence d'un réseau de collatéralité, en sachant que le développement d'un réseau de suppléance favorisé par l'ischémie cérébrale chronique est un phénomène mineur, voire controversé au niveau cérébral, contrairement à d'autres territoires impliquées dans la maladie athéroscléreuse (artériopathie oblitérante des membres inférieures). La possibilité d'une symptomatologie majeure consécutive à l'occlusion de petits troncs artériels explique la négativité non exceptionnelle de l'imagerie vasculaire cérébrale pourtant performante, dans le diagnostic topographique de l'occlusion. Deux mécanismes principaux d'occlusion vasculaire sont décrits : l'occlusion d'origine athéroscléreuse in situ ou par embolie distale dans une artère de plus petit calibre, et l'origine cardioembolique dont les particularités sont l'occlusion de gros troncs artériels par des caillots de grande taille (emboles fibrino-cruoriques) et le caractère multifocale de lésions simultanées ou très rapprochées dans le temps (« pluie d'emboles »). A part, on peut citer la dissection artérielle qui peut conduire à une ischémie

par les différents mécanismes : hémodynamique par sténose critique, occlusion in situ par dissection complète ou thrombose, ou embolisation distale d'un thrombus formé au niveau de la dissection.

2. Modalités d'admission en réanimation

Deux types de circonstances distinctes peuvent amener un patient souffrant d'un AVC ischémique à être pris en charge en réanimation. L'une ultra-précoce est la dégradation de l'état de vigilance par lésion focale des centres de la conscience, décrit depuis 1972 par Plum et Posner dans leur ouvrage princeps « Diagnosis of Stupor and Coma », nécessitant un rapide recours à la ventilation mécanique sur tube endotrachéal du fait de la perte des réflexes de protection des voies aériennes, et/ou d'une atteinte concomitante directe des centres respiratoires, localisés dans le tronc cérébral. Les centres de la conscience sont localisés en sous tentorielle au niveau bulbo-protubérantielle et comprennent la formation réticulée mésencéphalique, ou ancien « système réticulé activateur ascendant », les noyaux mésopontins cholinergiques, les noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires cholinergiques ou à aspartate/glutamate, les noyaux du locus coeruleus noradrénergiques, les noyaux sérotoninergiques du raphé antérieur. Tous ces noyaux via leurs différents neuromédiateurs excitateurs sont responsables de l'activation corticale via le tronc cérébral et des relais sustentoriels notamment au niveau thalamique. Ainsi leur atteinte est responsable d'une hypoactivation corticale et donc de trouble de vigilance allant jusqu'au coma profond. Leur localisation mésencéphalique à proximité des noyaux oculomoteurs (notamment du III^e nerf crânien ou oculomoteur commun) explique la symptomatologie oculomotrice et pupillaire fréquemment associé aux troubles de conscience (7). Cette localisation explique également que ce mécanisme prédomine dans les accidents de la circulation vertébrobasilaire.

L'autre circonstance principale pouvant conduire au coma et donc en réanimation à la phase aigüe d'un AVC ischémique est la survenue d'une hypertension intracrânienne (HTIC). Généralement d'origine sus-tentorielle, elle nécessite un important volume lésionnel et donc l'occlusion d'un gros tronc artériel, en particulier de la circulation antérieure (ou carotidienne). Plus rarement, son origine est sous-tentorielle par infarctus cérébelleux massif, souvent par occlusion des artères cérébelleuses supérieures et postéro-inférieures. Dans les deux cas, le stade terminal de cette affection est le coma par transmission de la pression intracrânienne sur les structures du tronc cérébral responsable de la vigilance, par engagement trans-tentoriel des structures sus-tentorielles : soit central (engagement du diencéphale) ou uncal (engagement du lobe temporal interne).

Secondairement, l'HTIC est responsable d'une hypo-perfusion corticale globale causant un œdème cellulaire cytotoxique, aboutissant à une inflation du volume du secteur tissulaire cérébral. Cette augmentation du volume survient initialement au dépens des compartiments intracrâniens sanguins et du liquide céphalorachidien, conformément à la doctrine de Monro-Kellie sur l'inextensibilité de la boîte crânienne chez l'adulte et l'interdépendance des volumes des secteurs tissulaire, sanguin et du liquide céphalorachidien (LCR) (8). Une fois ces mécanismes de compensation dépassés, l'augmentation de l'œdème cérébral conduit à l'augmentation de la pression intracrânienne.

Il s'agit d'un cercle vicieux puisque l'hypoperfusion cérébrale générée par l'HTIC (baisse de la pression de perfusion cérébrale ou PPC) est responsable d'une aggravation de l'ischémie, donc d'une majoration de l'œdème. L'HTIC évolue pour son propre compte, on parle alors d'œdème malin, d'évolution spontanément létale. On comprend également que la survenue de troubles de conscience par HTIC puisse être différée jusqu'à plusieurs jours après l'accident, correspondant au délai de constitution de l'œdème par opposition aux atteintes focales directes du tronc cérébral. L'œdème cérébral cytotoxique peut secondairement être aggravé par un œdème vasogénique pendant la phase hyperhémique réactionnelle qui, sur une barrière hématoencéphalique lésée, aboutit à une fuite plasmatique du secteur capillaire vers le secteur tissulaire. Les autres causes d'HTIC secondaires à un AVC ischémique sont l'augmentation du volume sanguin cérébral par vasodilatation artérielle, la congestion veineuse par obstacle au retour veineux et l'hydrocéphalie aigue.

Les autres circonstances amenant ces patients à une prise en charge réanimatoire sont plus marginales et correspondent à la survenue d'un état de mal épileptique ou de défaillances d'organes extra-neurologiques, en particulier cardiorespiratoires, et ce d'autant plus que le terrain sous-jacent est débilité en particulier poly-vasculaire, fréquent dans cette population. Ces défaillances d'organe sont à l'origine de troubles hémodynamiques et métaboliques qui constituent des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), qui peuvent en soi générer ou aggraver un trouble de conscience lié à la lésion cérébrale première. Ainsi, la prise en charge de ces patients en réanimation, en outre de la gestion thérapeutique neurovasculaire classique, repose sur la gestion des différentes problématiques sus-citées : à savoir, la gestion de malades comateux, la prévention et le traitement de l'épilepsie vasculaire, de l'hypertension intracrânienne et l'éventuelle décompensation de tares associées.

3. Spécificités thérapeutiques

a) Thérapeutiques de revascularisation

i. Thrombolyse intraveineuse

Concernant la thérapeutique neurovasculaire classique, la priorité est la revascularisation cérébrale rapide pour diminuer la souffrance cérébrale ischémique, limiter les conséquences fonctionnelles de l'AVC, voire une régression plus ou moins rapide des symptômes. La désobstruction de l'artère occluse s'obtient soit par méthode chimique (thrombolyse intraveineuse) soit par thrombectomie mécanique intra-artérielle (radiologie interventionnelle).

La thrombolyse intraveineuse consiste à l'injection d'alteplase, un activateur tissulaire du plasminogène, pour initier la dégradation de la fibrine. Seule molécule ayant démontré un bénéfice dans cette indication, son efficacité est connue depuis le milieu des années 1990, en termes d'amélioration des scores de récupération neurologique et fonctionnelle à 3 mois (National Institute of Health Stroke Score ou NIHSS, Glasgow Outcome Scale, score de Rankin modifié ou mRS, index de Barthel) (9). Cette étude a permis l'approbation par la FDA aux Etats-Unis, puis l'AMM par les autorités européennes, avec généralisation de son utilisation par les unités neurovasculaires pendant les années 2000. Le point critique est le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'administration du traitement. Initialement, le délai recommandé était de 3h entre le début des symptômes et la thrombolyse, conformément aux études initiales. Ce délai a été allongé jusqu'à 4h30 suite à l'étude ECASS III (10) montrant un bénéfice de cette thérapeutique jusqu'à ce délai, mais pas au-delà (11). Ce délai de 4h30 ne constitue pas une limite absolue, les bénéfices de la recanalisation, notamment par thrombectomie, ayant été décrits jusqu'à la 6^e heure. Cela signe cependant la grande dépendance au facteur temps, qui rends futile toute prise en charge de désobstruction artérielle tardive, le cerveau ayant déjà souffert irrémédiablement.

L'autre point important est l'éligibilité à cette thérapeutique qui repose sur l'absence de certaines comorbidités et co-médications, sur l'état clinique du patient et la gravité de l'AVC. Ces critères visent essentiellement à réduire les complications iatrogènes hémorragiques du traitement, notamment intracérébrales (ou transformation hémorragiques), complications principales de cette thérapeutique pouvant atteindre 6-8% d'hémorragies majeures dans une méta analyse récente, avec une incidence relative très

augmentée par rapport aux groupes contrôles (1-3% d'hémorragie intracérébrale majeure spontanée) (12). L'application de ces critères associée à la disponibilité géographique de cette thérapeutique ne rendait ce traitement accessible qu'à moins de 10% des patients. Aujourd'hui, malgré l'extension du délai, de la généralisation de cette thérapeutique et de l'optimisation de la prise en charge pré-hospitalière, ce chiffre a malheureusement peu évolué dans les études nord-américaines (13), avec des chiffres discrètement meilleurs en France du fait de l'organisation du système de soins.

Il n'en reste pas moins que la majorité des patients ne sont pas éligibles à ce traitement, donc sans solution thérapeutique spécifique à l'occlusion artérielle, et ne reçoivent qu'un traitement symptomatique comme à l'ère pré thrombolyse. D'où la nécessité de développer de nouveaux outils de désobstruction artérielle qui, si elles ne permettent pas d'allonger le délai de prise en charge, pourraient contourner certaines contre-indications à la thrombolyse (traitement anticoagulant, hémorragie récente) voire lui être supérieure dans les cas où la thrombolyse est moins efficace (occlusion proximale de gros troncs artériels, gros caillots d'origine cardioembolique). C'est dans cette optique qu'ont été développées les approches de recanalisation artérielle par voie endovasculaire.

ii. Radiologie interventionnelle

Les approches radiologiques interventionnelles intra-artérielles comprennent la thrombolyse in situ, la thrombectomie mécanique et des approches combinées de thrombolyse intraveineuse ou intra-artérielle et de thrombectomie mécanique, séquentielles ou simultanées. Ces approches sont indiquées en cas d'occlusion proximale des gros troncs artériels, à savoir la carotide interne extra et intracrânienne, l'artère sylvienne dans sa portion proximale (segments M1 et M2), les artères vertébrales et le tronc basilaire. En effet, les gros troncs présentent des occlusions avec des caillots de volume supérieur, fréquemment d'origine cardioembolique, plus difficiles à dissoudre chimiquement. D'autre part, seuls les gros troncs sont accessibles à ce type de procédure pour des raisons techniques.

A la fin des années 1990, l'étude PROACT2(14) est la première étude randomisée de thrombolyse in situ (par urokinase) qui a permis de démontrer un taux de recanalisation de l'ordre de 60% (contre 18% sous héparine à doses anticoagulantes) avec amélioration des scores neurologiques, au prix d'une augmentation des hémorragies intracérébrales (10% environ) et d'un délai long de recanalisation de l'ordre de 5h. De nombreuses autres études

ont été réalisées depuis permettant essentiellement de valider du matériel de plus en plus performant (lasso, Merci®, Trevo®, Penumbra®, Solitaire®, stent retrievers) avec des taux de recanalisation atteignant 80-90% à l'imagerie (critères TICI) (15)(16). En 2013, 2 études de grande ampleur permettent de démontrer la sécurité et la non infériorité des approches de thrombectomie intra-artérielle seule versus thrombolyse intraveineuse (17) ou dans une étude stratégie séquentielle après thrombolyse intraveineuse versus thrombolyse intraveineuse seule (étude IMS III) (18). Cependant, ces études ne permettaient pas de démontrer un bénéfice des approches intra artérielles sur l'évolution neurologique à moyen terme, malgré de meilleurs taux de recanalisation artérielle. L'étude IMS III a d'ailleurs été arrêtée précocement pour futilité sur l'amélioration du critère de jugement principal (mRS à J90) dans les analyses intermédiaires. L'étude rétrospective ICARO-3 de 2015 (19), portant sur les occlusions de la carotide interne extracrânienne a démontré une réduction de la mortalité globale par l'approche intra-artérielle, mais sans amélioration du pronostic neurologique (proportion de patients décédés ou lourdement handicapés identique), avec même une augmentation des complications hémorragiques intracérébrales dans le groupe endovasculaire. Dans l'analyse secondaire, il semble exister un bénéfice neurologique dans le sous-groupe de patients avec procédure intra-artérielle sans thrombolyse intraveineuse associée.

La principale difficulté dans toutes ces études reste la durée d'obtention de la recanalisation, avec un seuil critique entre 4h30 et 6h, pour des raisons de délai de mobilisation d'un plateau technique lourd comparé à une simple injection intraveineuse. Ceci explique la dissociation entre une recanalisation radiologique satisfaisante et l'absence de bénéfice clinique par rapport à la thrombolyse intraveineuse seule. Il faudra attendre 2015 pour qu'une méta-analyse de 8 études récentes permette enfin de démontrer un bénéfice sur l'évolution neurologique (mRS à J90) des stratégies combinées de thrombolyse intraveineuse et thrombectomie intra-artérielle versus thrombolyse intraveineuse seule (20) sans augmentation des hémorragies cérébrales ni de la mortalité toutes causes confondues. Ce résultat a été confirmé en 2016 par une méta analyse de données individuelles de 5 études récentes de grande ampleur (21) (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND IA) qui démontrent un net bénéfice neurologique à J90 des procédures combinées dans les occlusions proximales de la circulation antérieure (carotide interne et sylvienne proximale), sans augmentation des hémorragies intracrâniennes avec un nombre de 2,6 patients à traiter pour diminuer le handicap neurologique. Le bénéfice de l'approche endovasculaire est confirmé même dans les sous-groupes de patients pris en charge après

la 5^e h du début des symptômes, dans le sous-groupe des patients les plus âgés (>80 ans), et chez ceux récusés pour la thrombolyse. A noter que si toutes ces études portent sur les accidents de la circulation antérieure, le registre BASICS sur les occlusions basilaires démontre dès 2012 un bénéfice des approches endovasculaires sur le devenir neurologique pour les recanalisation avant la 3^e heure (22), avec un effondrement du pronostic après 6h d'occlusion, infirmant une ancienne idée reçue de plus grande résistance du tronc cérébral à l'ischémie par rapport aux structures corticales.

Ainsi, la revascularisation par voie endovasculaire est aujourd'hui une thérapeutique validée, bénéficiant d'un solide niveau de preuve et faisant partie intégrante des recommandations de prises en charge en ce qui concerne les accidents de la circulation antérieure proximale, et constitue une thérapeutique de sauvetage dans les occlusions basilaires qui doit être tentée si elle peut être réalisée précocement étant donné le pronostic spontanément catastrophique de ce type d'accident. On insiste sur la grande dépendance au facteur temps qui démontre encore une fois l'extrême sensibilité du cerveau à l'ischémie en comparaison avec d'autres organes, en particulier le myocarde, où les approches de revascularisation radiologiques ont rapidement démontré un bénéfice clinique et se sont donc rapidement imposées en pratique courante. Le développement de ces techniques en cardiologie est allé de pair avec une rationalisation maximale des plateaux techniques pour raccourcir les délais de prise en charge, et cela constituera probablement un axe de travail majeur en soins intensifs neurovasculaires dans les années à venir.

b) Soins de support réanimatoire

i. Contrôle des voies aériennes supérieures

Pour les raisons explicitées plus haut, la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aigüe dépasse parfois le niveau de soins qui peut être prodigué en unité de soins intensifs neurovasculaire. La première circonstance rencontrée est la nécessité d'un support ventilatoire chez un patients présentant une défaillance respiratoire intégrée ou non dans un tableau de coma. La première étape pouvant être réalisée en milieu médical consiste à l'administration d'oxygène, à la libération des voies aériennes supérieures éventuellement par une canule de Guédel, et à une antibiothérapie en cas de suspicion de pneumopathie d'inhalation. Ces moyens peuvent s'avérer insuffisant chez le patient stuporeux ou comateux, du fait d'une obstruction des voies aériennes supérieures par hypotonie pharyngée et de la langue, d'une altération des réflexes de déglutition et de toux, d'une

immunodépression rendant vulnérable à l'infection pulmonaire par inhalation, pouvant conduire à la détresse respiratoire et à l'arrêt cardiaque hypoxique. Ces patients relèvent d'une ventilation mécanique sur sonde endotrachéale après intubation en séquence rapide. Les agents hypnotiques actuellement recommandés pour l'induction sont l'étomidate pour son bon profil de tolérance hémodynamique, contre indiqué en cas d'insuffisance surrénalienne et historiquement en cas d'épilepsie (contre-indication relative), qui feront choisir le propofol voir le midazolam dans ces cas. Le curare généralement utilisé est la célocurine pour sa rapidité d'action, mais sa place est de plus en plus discutée du fait des effets secondaires connus (hyperkaliémie, aggravation de tableau myopathique). A fortiori, le patient neurolésé est soumis d'une part au risque de poussée d'HTIC transitoire après succinylcholine (23) et d'autre part au risque d'hyperkaliémie maligne si administré après la 48-72^{ème} heure suivant une hémiplegie massive. Cette sensibilité est consécutive à une hyper-expression des récepteurs cholinergiques de la jonction neuromusculaire suite à la désafférentation neuromusculaire. Ceci pourrait faire préférer l'administration de curare non dépolarisant d'action prolongée comme le rocuronium, dont le délai d'action à fortes doses est compatible avec l'intubation en séquence rapide. L'utilisation concomitante de morphiniques pour diminuer la réaction hémodynamique à la laryngoscopie est rapportée, de même que la lidocaïne intraveineuse pour limiter le réflexe de toux et l'augmentation consécutive de la PIC (24).

Une fois le patient intubé, l'objectif de la ventilation mécanique est d'assurer le maintien d'une normoxie et d'une normocapnie. Les objectifs sont de ne pas aggraver l'anoxo-ischémie par hypoxie, de ne pas générer de stress radicalaire par hyperoxie, d'éviter l'ischémie par hypoperfusion cérébrale (vasoconstriction hypocapnique) et l'HTIC par augmentation du volume sanguin cérébral (vasodilatation hypercapnique). L'application d'une pression expiratoire positive (PEP), longtemps controversée du fait de ses effets supposés sur la pression intracrânienne par gêne au retour veineux, a démontré son innocuité en terme d'augmentation de la PIC au niveau usuel de pression de 5 cmH₂O, et même jusqu'à 12 cmH₂O (25) voire 20cmH₂O en l'absence d'HTIC préalable (26). La stratégie de ventilation doit être protectrice sur le plan pulmonaire avec limitation des volumes courants à 6-8ml/kg de poids théoriques et l'application d'une PEP minimale en particulier en cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe associée (SDRA). Ceci peut générer un conflit thérapeutique, l'hypercapnie permissive recommandée dans le SDRA ne pouvant être tolérée chez un patient neurolésé, menant parfois à l'ECLS (Extra Corporeal Life Support) (27).

ii. Sédation-analgésie

Le recours à la sédation-analgésie est souvent nécessaire en relais de l'induction anesthésique pour assurer une stabilité hémodynamique, la tolérance à la ventilation contrôlée, réduire la demande métabolique, le stress global, les asynchronies patient-ventilateur et la toux, afin d'éviter les pics d'HTIC à la phase aigüe (28). La sédation analgésie repose généralement sur l'association d'un hypnotique et d'un morphinique par voie intraveineuse continue. Les morphiniques sont généralement des dérivés liposolubles du fentanyl, dont l'administration est au mieux titrée sur des échelles comportementales de douleurs (type Behavioral Pain Scale ou BPS) (29). Le rémifentanyl, du fait d'un métabolisme plasmatique complètement indépendant de la fonction hépatique, rénale et de la durée d'administration, présente une demi-vie d'élimination très courte de l'ordre de quelques minutes. Il permet des épreuves de réveil rapprochées et donc un monitoring neuroclinique et des épreuves fréquentes de sevrage respiratoire.

L'hypnotique de choix est aujourd'hui le propofol du fait de ses propriétés sédatives, hypnotiques, anxiolytiques, amnésiantes, antiémétiques et anticonvulsivantes, et de sa demi-vie d'élimination relativement courte, permettant en association au rémifentanyl des évaluations neurologiques rapprochées. Les effets secondaires du propofol sont une dépression cardiorespiratoire dose dépendante et le Propofol Related Infusion Syndrome ou PRIS, associant un tableau biologique d'acidose métabolique lactique et de défaillance multiviscérale, parfois fatale (30). L'alternative au propofol est alors l'administration d'une benzodiazépine, le midazolam, avec un excellent profil de tolérance, mais une élimination grandement dépendante des fonctions rénales et hépatiques avec des risques d'accumulation pouvant retarder le réveil de plusieurs jours. La place de la Dexmédétomidine, agoniste sélectif α_2 adrénergique dérivé de la clonidine, avec des propriétés sédatives, analgésiques et sympatholytiques, reste à préciser en neuroréanimation. Dépourvu d'effet dépresseur respiratoire, elle pourrait être utile en phase de sevrage et pourrait diminuer le délirium par rapport au perfusion continue de benzodiazépine (31).

iii. Mesures générales de réanimation

L'ensemble des traitements médicaux de support de l'AVC en réanimation ont fait l'objet d'un récent travail de revue ayant débouché sur des Recommandations Formalisés d'Expert (RFE) en 2012 (32).

Les mesures générales reposent sur la prévention de l'ulcère de stress par l'administration d'anti-sécrétoires gastriques (antihistaminique de type 2 ou inhibiteurs de pompes à proton), la thromboprophylaxie par l'association d'héparine sous cutanée, de bas de contention, voire de compression veineuse intermittente pour les patients immobiles (hémiplégie complète, sédation profonde). L'héparine sous cutanée doit être débuté à J0 en l'absence de thrombolyse et J1 sinon, selon les dernières recommandations formalisées d'expert de 2012 (32). La prévention des ACSOS passe par le contrôle glycémique avec une glycémie cible entre 4 et 10 mmol (RFE). En l'absence de monitoring de la pression de perfusion cérébrale, la pression artérielle doit être maintenue inférieure à 220/120mmHg avant thrombolyse et 185/110mmHg après, sauf en cas de sténose artérielle critique. L'objectif du traitement antihypertenseur est l'obtention d'une pression artérielle inférieure à 180 mmHg de systolique sur un terrain hypertendu ou 160 mmHg sinon, à moduler à la baisse en cas de décompensation cardiaque concomitante ou de dissection aortique (rare). Les traitements recommandés sont la nicardipine, l'uradipil et le labétalol administrés de préférence au pousse seringue électrique.

iv. Thérapeutiques anti-épileptiques

Le traitement de l'épilepsie vasculaire est indiqué quand celle-ci est mise en évidence cliniquement ou sur l'électroencéphalographie (état de mal convulsivant non moteur). Il n'y a à ce jour pas d'indication à un traitement antiépileptique préventif systématique avant la survenue des crises chez le patient éveillé, évaluable neurologiquement. Concernant le patient comateux, les sédatifs hypnotiques (propofol et midazolam) ont des propriétés anticonvulsivantes intrinsèques. Le dépistage par électroencéphalogramme de crises infra clinique doit être d'indication large chez ces patients notamment en cas de trouble de conscience inexpliqué, d'HTIC réfractaire ou d'indice signant un hypermétabolisme cérébral.

La prise en charge médicamenteuse par les antiépileptiques est sans spécificité, elle associe généralement un anti-épileptique d'action rapide (benzodiazépine de type clobazam) associé à un traitement de fond à doses progressivement croissantes jusqu'au contrôle des crises. Le choix se porte actuellement souvent sur le lévétiracétam du fait de son bon profil de tolérance cardiorespiratoire, de l'absence de sédation, de son index thérapeutique large, de sa relative rapidité d'action le traitement pouvant être introduit d'emblée à doses efficace, du peu d'interaction médicamenteuse, de la faible accumulation même en cas d'insuffisance rénale, et de la galénique à la fois intraveineuse et entérale avec une biodisponibilité égale.

v. Dépistage de l'HTIC

Sa survenue est intriquée avec la problématique respiratoire puisque l'HTIC cause le coma et donc la détresse respiratoire et que le traitement de l'HTIC repose sur le maintien d'une hématoxe correcte. La première étape de prise en charge consiste à confirmer le diagnostic d'HTIC et à la quantifier pour le suivi des interventions thérapeutiques ultérieures.

Le diagnostic est suspecté cliniquement sur des signes peu spécifiques (dégradation du niveau de vigilance, vomissements en jet, signe de souffrance variés du tronc cérébral diffus ou focaux comme les anomalies pupillaires ou oculomotrices en lien avec un engagement central ou temporal). Il existe des signes d'orientation paraclinique sur l'imagerie cérébrale (processus expansif intracrânien, œdème cérébral, disparition des sillons corticaux et des citernes de la base, collapsus ventriculaire, déviation de la ligne médiane, signe direct d'engagement temporal ou amygdalien) et sur l'échographie-doppler transcrânien (déviation de la ligne médiane, diminution des vitesses diastoliques, augmentation de l'index de pulsativité) en particulier sur les artères sylviennes, avec une valeur forte de l'asymétrie et de la latéralisation des signes du côté supposé où l'HTIC prédomine. Ces signes, s'ils ont une valeur prédictive forte quand ils sont associés (33), ne permettent pas de quantifier précisément le niveau d'HTIC et ne permettent pas son suivi en continu au lit du malade. Le diagnostic de certitude repose sur l'insertion intracrânienne d'un capteur de pression (par micro-transducteurs de pression ou fibre optique), soit en intraventriculaire (technique de référence historique) soit en intraparenchymateux (technique actuelle). Sa pose est indiquée dans les circonstances sus-décrites de suspicion d'HTIC. Les valeurs normales de pression intracrânienne (PIC) chez l'adulte sont inférieures à 15 mmHg au repos. L'existence d'une PIC > 20 mmHg signe l'HTIC imposant une intervention thérapeutique correctrice. Outre la valeur de la PIC, ce capteur renseigne sur la forme instantanée battement par battement de l'onde de PIC (renseignant sur la compliance cérébrale), sur ses variations sur plusieurs heures (ondes lentes de type A ou B renseignant sur le caractère pathologique ou physiologique des oscillations de la PIC), sur la pression de perfusion cérébrale (ou PPC égale au différentiel de la pression artérielle moyenne ou PAM et de la PIC), et sur les variations relatives de la PIC par rapport à la PPC (Pressure Reactivity Index ou PRx qui renseigne sur le statut d'autorégulation cérébrale). Ce monitoring, longtemps débattu dans l'AVC ischémique grave (34), a été finalement adopté en pratique, notamment chez le patient comateux où le monitoring clinique n'est pas réalisable, par analogie avec le monitoring des autres situations à risque d'HTIC comme le traumatisme crânien grave, où il a prouvé un impact sur les thérapeutiques entreprises (35).

vi. Traitements médicaux de première ligne de l'HTIC

Une fois l'hypertension intracrânienne diagnostiquée et quantifiée, il faut identifier son mécanisme qui, comme on l'a vu, conformément à la doctrine de Monro-Kellie, relève soit de l'œdème tissulaire (cytotoxique ou vasogénique), soit de l'augmentation du volume sanguin cérébral (par vasodilatation artérielle ou congestion veineuse), soit d'une hydrocéphalie. Le croisement du contexte clinique avec les données scannographiques et du doppler transcrânien permet généralement d'identifier facilement le mécanisme en cause et d'apporter une solution thérapeutique adaptée, médicale ou chirurgicale.

L'œdème cérébral sera traité par osmothérapie ou craniectomie décompressive, la vasodilatation artérielle par hyperventilation et l'hydrocéphalie par drainage ventriculaire externe. Les mesures médicales de lutte contre l'HTIC comprennent des mesures générales de première intention : la ventilation mécanique, la sédation analgésie, la surélévation de la tête de 30° dans une position neutre sans compression jugulaire (notamment par les attaches du tube endotrachéal), le maintien d'une homéostasie métabolique (normoglycémie, normonatrémie, normoxie, normocapnie, normothermie stricte), la surveillance et le traitement de crises d'épilepsie, l'optimisation de la pression de perfusion cérébrale par le remplissage ou des vasopresseurs. L'objectif de maintenir une pression de perfusion PPC > 50 mmHg et une PIC < 20 mmHg. Une seconde approche est la titration de la PPC sur les vitesses de l'ACM au doppler transcrânien. Au mieux, l'objectif de PPC est titré individuellement et quotidiennement grâce à la détermination du seuil d'autorégulation cérébrale en pression (PRx cf. supra) ou à des indices métaboliques d'adéquation de la perfusion à la consommation tissulaire en oxygène (Saturation jugulaire rétrograde en O₂, NIRS, PtiO₂) (36).

vii. Traitement médicaux de seconde ligne de l'HTIC

En cas d'échappement à cette première ligne thérapeutique, les traitements médicaux de seconde ligne peuvent juguler au moins transitoirement l'HTIC. Une hyperventilation modérée avec un objectif de PaCO₂ de 30 à 35 mmHg provoque une vasoconstriction artérielle cérébrale, par une alcalinisation du LCR avec changement de concentration en ion hydrogène H⁺, entraînant une diminution du volume sanguin cérébral et de la PIC. Cette mesure doit être transitoire. D'une part car son effet est épuisable, le pH du LCR s'équilibrant avec la nouvelle valeur de capnie via l'interface hémoméningée des

plexus choroïdes en seulement quelques heures. D'autre part, si l'hypocapnie est profonde ou prolongée, elle peut mener à l'oligémie voire à l'ischémie cérébrale (37). En revanche, une hyperventilation modérée peut être logiquement prolongée dans les cas avérée d'HTIC par hyperhémie (vasodilatation cérébrale).

L'osmothérapie est l'autre traitement de seconde ligne de l'HTIC, indiquée en cas d'œdème cérébral. Elle repose classiquement sur le mannitol, hexose métaboliquement inerte avec un fort coefficient de réflexion sur la barrière hématoencéphalique, à la posologie de 0,25 à 2 g/kg. L'osmolalité plasmatique cible peut aller jusqu'à 360mOsm/l, soit un trou osmolaire (différence entre osmolalité mesuré et osmolarité calculé) entre 20 et 55 mOsm/l. La difficulté est de maintenir un état hyperosmotique mais euvolémique en contrôlant la balance hydrique, le mannitol étant un diurétique osmotique. Le gradient osmotique ainsi généré permet le rappel d'eau du tissu vers le secteur intravasculaire. Mais ce seul effet semble quantitativement trop faible pour expliquer l'effet intense et rapide sur la pression intracrânienne : l'effet d'un bolus de mannitol est probablement également hémodynamique avec une augmentation du débit cardiaque en réponse au remplissage, et rhéologique par diminution de la viscosité sanguine, ces deux phénomènes augmentant le débit sanguin cérébral, et sont donc de façon réactionnelle responsables d'une baisse du volume sanguin cérébral et de donc de la PIC. Le délai d'action est de 20 à 30 min, et la durée d'action de plusieurs heures. L'utilisation doit rester prudente car une administration répétée peut léser la barrière hémato-encéphalique avec transfert intraparenchymateux d'osmoles qui aggrave l'œdème cérébral vasogénique (38). L'alternative thérapeutique est le sérum salé hypertonique, avec objectif de natrémie entre 155 et 160 mmol/l, et ayant à doses équi-molaires une efficacité supérieure sur l'œdème et l'HTIC dans deux récentes méta-analyses, une chez le traumatisé crânien (39) et l'autre chez le patient neuro-réanimatoire tout venant (40), grâce à un coefficient de réflexion plus important sur la barrière hématoencéphalique (BHE), et de potentiels effets anti inflammatoires et stabilisant de membrane, au prix d'effets secondaires parfois grave (acidose hyperchlorémique, œdème pulmonaire, hémolyse, défaillance rénale, hypokaliémie, convulsions, démyélinisation osmotique...) (41).

L'hypothermie thérapeutique permet de contrôler les situations d'HTIC réfractaire par une action multimodale : réduction du métabolisme cérébral et donc du risque de faillite énergétique, inhibition de la libération de neurotransmetteurs excitateurs (excitotoxicité),

diminution du stress radicalaire, de l'inflammation et de l'apoptose, et donc de l'œdème cytotoxique. L'ensemble de ces mécanismes réduit le volume sanguin cérébral, diminue l'altération de la BHE et donc l'œdème vasogénique. Tout ceci concourt à diminuer la pression intracrânienne (42). L'efficacité de l'hypothermie a été démontrée dans la réduction de l'HTIC par œdème cérébral quelle qu'en soit la cause (43). Dans le cadre de l'AVC ischémique de nombreuses études ont été humaines menées chez des patients sédatisés ou non, en situation d'HTIC ou non, dont les résultats sont mitigés, malgré des études animales nombreuses convaincantes. Scwhab et al. ont démontré un contrôle de la PIC après AVC sylvien malin par une hypothermie induite à 32-33°C (44), (45), et plus récemment la réduction de l'œdème et du risque de transformation hémorragique après recanalisation (par thrombolyse IV) des AVC sylviens par une hypothermie modérée à 34,5°C (46). Il s'agit néanmoins d'un traitement lourd avec de nombreux effets secondaires métaboliques, un risque infectieux majeur, qui nécessite souvent une curarisation concomitante pour le contrôle des frissons ajoutant à la morbidité de cette thérapeutique.

Le coma barbiturique peut contrôler une HTIC réfractaire, en particulier en situation hyperhémique (47). Anciennement au pentobarbital, il consiste aujourd'hui en une administration intraveineuse de thiopental sodique avec une dose de charge de 5 mg/kg sur 15-30 minutes, suivi d'une administration de 1 à 5 mg/kg/h, au mieux monitoré par la barbitémie et l'électroencéphalogramme, jusqu'à obtention d'un tracé de « burst suppression » (avec un écart inter burst de 6 à 8s). Les effets secondaires sont majeurs : forte dépression cardiovasculaire, immunodépression, troubles métaboliques, ralentissement du transit et thrombocytopénie. A notre connaissance, si le coma barbiturique a démontré son efficacité dans la résolution rapide de l'HTIC dans les AVC étendus (sylvien malin) (48), ce traitement n'a jamais démontré de bénéfice sur le pronostic neurologique dans cette pathologie, probablement en raison de la gravité des patients à qui on propose cette thérapeutique de sauvetage, qui sont probablement déjà au-delà de toute ressource thérapeutique. Il existe probablement un effet plafond des barbituriques dans la pathologie ischémique. En effet, le mode d'action est une puissante vasoconstriction cérébrale, supérieure à celle qu'on attendrait par simple couplage débit métabolisme, réduisant drastiquement le volume sanguin cérébral et donc la PIC mais pouvant, à l'instar de l'hypocapnie profonde, conduire à l'ischémie cérébrale. Ce traitement est donc plutôt indiqué en cas de profil hyperhémique, avec un effet probablement limité voire délétère en cas de profil olighémique, comme c'est souvent le cas dans la pathologie ischémique.

viii. Traitements chirurgicaux de l'HTIC

Devant la morbidité de ces traitements médicaux, il convient d'envisager précocement une solution chirurgicale à l'HTIC guidée par l'imagerie, sans attendre que les traitements médicaux soient dépassés. La première option à envisager est le drainage ventriculo-externe d'une hydrocéphalie aiguë obstructive (49), qui survient généralement suite à une ischémie de fosse postérieure (cérébelleuse en particulier) qui comprime les voies de drainage du LCR, principalement le 4^e ventricule. Plus rarement, son origine est sus tentorielle par collapsus complet d'un ventricule latéral et du 3^e ventricule, occasionnant une dilatation du ventricule contro-latéral.

L'autre thérapeutique chirurgicale à envisager précocement, avant même la survenue de l'hypertension intracrânienne, est l'hémicraniectomie décompressive avec plastie dure-mérienne d'agrandissement pour les AVC sylviens malins. Ces derniers résultent de l'occlusion, souvent cardioembolique, de l'artère cérébrale moyenne proximale ou de l'artère carotide interne. La définition du caractère malin est basée sur un volume lésionnel majeur à l'imagerie (>2/3 du territoire sylvien au scanner ou volume lésionnel > 145 cm³ à l'IRM). Chez un sujet jeune, un tel volume lésionnel est prédictive d'une évolution vers un œdème cytotoxique majeur, une HTIC réfractaire et la mort par engagement temporal homolatéral chez la chez 2/3 des patients (50). De nombreuses essais cliniques randomisés européens menés au cours des années 2000 ont montré chez l'adulte de moins de 60 ans (HAMLET, DESTINY, DECIMAL) et de plus de 60 ans (DESTINY 2) (51), un bénéfice de l'hémicraniectomie avant la 48^e heure sur la survie et le pronostic neurologique à moyen (6 mois) ou long terme (>1 an).

Ce bénéfice est confirmé dans une méta analyse de ces 4 études qui montre une augmentation de la survie à 1 an de 78% versus 29% sous traitement médical, et l'amélioration du pronostic neurologique de 75% de patients mRS [2-4] contre 24% dans le groupe contrôle, avec un nombre patient à traiter pour éviter un handicap majeur (mRS < 4) de 4 patients. Ce bénéfice est retrouvé quel que soit l'hémisphère touché avec une qualité de vie moindre en cas d'atteinte de l'hémisphère majeur, inconstante selon les études (52), et de façon générale des scores élevés de dépression chez les survivants (53). Le critère décisif pour un bénéfice clinique est la précocité de la chirurgie une fois la situation de malignité identifiée (54), une craniectomie trop tardive étant futile et faisant survivre des patients en état végétatif.

En ce qui concerne la craniectomie de fosse postérieure avec plastie dure-mérienne d'agrandissement, elle doit être envisagée pour les AVC cérébelleux massifs en particulier ceux impliquant une occlusion de l'artère cérébelleuse supérieure et postéro-inférieure de pronostic plus défavorable (55). L'indication chirurgicale est formelle en cas de dégradation de conscience sur un œdème de fosse réfractaire au traitement médical, qui survient généralement entre J2 et J4 de l'accident. Bien que de pratique courante, il n'existe pas d'études randomisées prouvant le bénéfice de cette thérapeutique, ni de données sur le timing optimal de l'intervention : doit-elle être précoce sur des considérations radiologiques ou au contraire différée et seulement en cas d'une dégradation clinique ? On ignore de même si le geste doit être associé ou non à une nécrosectomie cérébelleuse ou à une ventriculocysternostomie systématique. Ce qui est en revanche clair est qu'on ne doit pas effectuer de drainage ventriculo-externe pour hydrocéphalie obstructive sur œdème de fosse sans y associer un geste de craniectomie de fosse (56). Ceci permet d'éviter un engagement transtentorial « paradoxal » ou rétrograde du tronc cérébral, tout aussi catastrophique sur le plan de la conscience et du pronostic neurologique que l'engagement central antérograde.

Ainsi, l'AVC ischémique grave relève de nombreuses spécificités physiopathologiques, aboutissant à des présentations cliniques variées, parfois trompeuses, et débouchant sur des thérapeutiques étiologiques et symptomatiques, empruntées à la fois aux domaines de la neurologie vasculaire et de la réanimation neurochirurgicale. Elles doivent être parfaitement connues et maîtrisées des praticiens amenés à traiter ces patients, si l'on espère pouvoir leur apporter un bénéfice clinique dans la prise en charge de cette pathologie au pronostic spontanément sombre.

C. AVC hémorragique: Spécificités cliniques et thérapeutiques

1. Spécificités cliniques

L'AVC hémorragique, aussi dénommé hémorragie intracérébrale ou hématome intraparenchymateux, est un évènement neurologique majeur, dont le pronostic reste sombre, avec une morbidimortalité qui s'est peu améliorée au cours des dernières décennies. L'AVC hémorragique s'oppose par définition aux hémorragies méningées ou intraventriculaires qui surviennent dans les espaces sous arachnoïdiens et ventriculaires. Par définition également, il s'agit d'un saignement spontané hors du cadre traumatique ou post opératoire neurochirurgicale. Il s'agit d'un évènement fréquent : au moins deux fois plus que l'hémorragie méningée (57), son incidence est estimée entre 12 et 15/100000 personnes/an (58), doublant par tranches d'âge de 10 ans après 35 ans. Le sexe ratio montre une légère prédominance masculine (59) et une prévalence augmentée dans les populations hispaniques, afroaméricaines et japonaises (60). La mortalité de cette pathologie reste très élevée dans les études américaines de l'ordre de 30 à 40% concernant la mortalité hospitalière à J30 (61). La mortalité ultérieure des patients survivants au premier mois est ensuite de 8% par an pendant les 5 années suivantes, la moitié des causes de décès étant directement en lien avec l'accident initial (62). Le nombre de patients indépendants à 6 mois est compris entre 21% et 38% (63).

Les étiologies sont nombreuses, classées en causes primaires ou secondaires (en lien avec une lésion sous-jacente congénitale ou acquise à l'origine du saignement). Elles restent nettement dominées par les causes primaires, au premier rang desquelles l'hypertension artérielle historiquement responsable de 75% des accidents, ou un peu moins (45-56% des cas) dans une études plus récente (64). La seconde cause primaire identifiée est l'angiopathie amyloïde qui consiste en une infiltration amyloïde des parois artériolaires cérébrales des sujets âgés, et serait la cause d'au moins 20% des AVC hémorragiques après 70 ans (65), et de plus de 60% après 90 ans (séries autopsiques). Les causes médicamenteuses sont fréquentes : la prise d'antiaggrégants, anticoagulants ou fibrinolytiques est rencontrée dans au moins 10% des cas, avec un risque relatif de survenue d'hémorragie cérébrale multiplié par 10 (66). Les médicaments et toxiques à l'origine de poussée hypertensive comme les vasoconstricteurs, les amphétamines, la cocaïne peuvent être impliqués. Les causes secondaires sont représentées par les lésions tumorales primaires ou métastatiques, qui représentent moins de 10% des causes

d'hémorragie, les lésions vasculaires (malformations artérioveineuses, cavernomes, autres angiomes et anévrismes artériels) qui représentent moins de 5% dans la globalité, mais jusqu'à 38% chez les patients de moins de 45 ans. Dans les causes rares, on peut mentionner le virage hémorragique d'un infarctus cérébral, la thrombophlébite cérébrale, les vascularites cérébrales et le syndrome de vasoconstriction cérébral réversible (SVCR) à l'origine de vasospasmes spontanés multifocaux et de saignements.

Le principal facteur de risque d'hémorragie est l'hypertension artérielle, qui peut être un facteur causal ou précipitant, avec un rôle à la fois du niveau d'hypertension et du nombre d'années d'exposition (concept parallèle au nombre de paquets*années en cancérologie). Ainsi l'incidence des AVC hémorragiques qui avait bien diminué au cours des années 1980 suite à la meilleure prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires, notamment par les traitements antihypertenseurs, connaît aujourd'hui un plateau (67). Parmi les autres facteurs de risque, la littérature retient la consommation abusive d'alcool (68), soit en raison de la dysfonction plaquettaire, soit de la génération d'arythmies à l'origine de micro-embolie cérébrale et de saignement sur ces micro-infarctus. Plus récemment, l'hypocholestérolémie (cholestérol total < 160 mg/dl) a montré une augmentation par 3 du risque d'AVC hémorragique dit « hypertensif » chez l'homme d'âge moyen (69). Ces données n'ont pas été confirmées par la suite et l'explication physiopathologique reste à préciser. Les autres facteurs de risque sont le tabagisme (70) avec un effet discrètement plus marqué chez l'homme, la survenue d'épistaxis, et de façon anecdotique la mutation du facteur XIII (71) et la saison hivernale (72) (en lien avec les fluctuations de pression artérielle).

Le substratum anatomique de l'AVC hémorragique hypertensif se situe au niveau des petites artères perforantes qui irriguent les ganglions de la base ou noyaux gris centraux. Ces petites artères débouchent directement de gros troncs artériels (carotide interne intracrânienne, portion initiale de l'artère cérébrale moyenne) ce qui les rend particulièrement sensibles à l'hypertension. En général, les artères sont protégées des à-coups hypertensifs par une diminution progressive de leur calibre aux cours des divisions successives des branches ce qui limitent la contrainte pariétale. Ce n'est pas le cas de ses petites artères qui débouchent de gros troncs. Cette contrainte plus importante entraîne un remaniement anatomopathologique dénommée lipohyalinose qui touche les perforantes et leurs artéioles de plus petit calibre. Ce phénomène prédomine aux bifurcations vasculaires, zones de contrainte mécanique maximale, il consiste en une prolifération fibroblastique

associée à un dépôt de macrophages, chargés de substances lipidiques, entraînant un processus d'athérosclérose avec remplacement de la média artérielle par du collagène, rigidification du vaisseau, réduction de son calibre et déformation de la paroi, constituant les classiques micro-anévrysmes de Charcot et Bouchard.

De façon intéressante, ce processus est à la fois responsable de processus ischémiques par occlusion des vaisseaux (AVC lacunaires et démence vasculaire), mais également de processus hémorragiques par rupture des microanévrysmes à la faveur d'une poussée tensionnelle, à l'origine d'un hématome intraparenchymateux parfois majeur. D'une part, la constitution de l'hématome entraîne un effet de masse sur les structures adjacentes avec réduction de la pression de perfusion cérébrale expliquant une souffrance étendue au-delà de l'hématome lui-même. D'autre part, sous l'effet de la pression artérielle, l'hémorragie progresse de façon disséquante au sein de la substance blanche, à l'origine de désafférentation de structure plus à distance. Dans un second temps, l'œdème cérébral se constitue, avec une importante composante vasogénique, en lien avec la destruction de la barrière hématoencéphalique et la fuite des composants plasmatiques vers le tissu. Dans un troisième temps, la génération de thrombine et les produits de dégradation de l'hème vont être responsables d'une neurotoxicité directe et indirecte (73).

Des mécanismes de souffrance cérébrale se surajoutent ensuite : tout d'abord, l'ischémie de la zone entourant l'hématome dite zone de pénombre par diminution locale du débit sanguin cérébral (74) avec une diminution causale ou consécutive du métabolisme, suivie d'une excitotoxicité glutamatergique périlésionnelle (75), et enfin l'induction d'un processus d'apoptose entraînant la mort cellulaire dans les modèles expérimentaux (76). L'ensemble de ces mécanismes relève d'une physiopathologie complexe, rendant compte de la possibilité de dégâts neurologiques bien à distance du saignement, aussi bien dans le temps que dans l'espace du cerveau.

La présentation clinique est variable avec la taille et la localisation de l'hématome, elle associe classiquement des céphalées, des vomissements et un ensemble de déficits neurologiques progressifs dont l'association syndromique ne répond pas à une systématisation artérielle (cas des AVC ischémiques). Les localisations fréquentes qu'on peut suspecter devant une association syndromique sont: l'atteinte du noyau caudé (hémiplégie proportionnel controlatéral, déviation conjuguée du regard, aphasie pour l'hémisphère majeur ou hémignégligence pour l'hémisphère mineur), la localisation thalamique (anomalie oculomotrice et pupillaires associées, trouble de conscience), la

localisation cérébelleuse (ataxie, nystagmus, paralysie faciale et oculomotrice homolatérales), la localisation pontique (anomalies pupillaires à type de myosis, paralysie oculomotrice, tétraplégie, trouble de conscience, détresse respiratoire et dysautonomie). La survenue de crises d'épilepsie précoces est fréquente, touchant plus de la moitié des patients en cas d'hématome lobaire (77), et non prédictive du développement d'une épilepsie séquellaire à distance (78).

La survenue de troubles de conscience, amenant le patient en réanimation, est comme pour l'AVC ischémique, la conséquence d'une atteinte directe du diencéphale ou du tronc cérébral par extension de l'hémorragie ou par effet de masse sur ces structures. L'autre mécanisme d'altération de la conscience est la survenue d'une hypertension intracrânienne (cf. supra). Cette hypertension intracrânienne est généralement due à l'effet de masse d'un volumineux hématome lobaire, plus qu'à l'œdème péri-lésionnel. Ainsi, contrairement à l'AVC ischémique, où les troubles de conscience sont différées à la période de constitution de l'œdème, le coma dans l'AVC hémorragique est souvent précoce, voire inaugural. L'autre mécanisme d'HTIC, qui lui peut être différé, est la survenue d'une hydrocéphalie aigue. L'obstruction des voies de drainage peut se faire par compression extrinsèque (troisième ou quatrième ventricule) ou par des troubles de résorption du LCR lié à la présence de sang frais intraventriculaire (hémorragie intraventriculaire associée ou « ventriculisation » de l'hématome).

Le diagnostic positif repose sur l'imagerie cérébrale par tomodensitométrie ou IRM. Le diagnostic étiologique repose sur les séquences vasculaires injectées, recherchant une cause secondaire à l'hématome de nature vasculaire ou tumorale sous-jacente (sensibilité supérieure de l'IRM pour la caractérisation d'anomalie parenchymateuse), ou de signes indirects d'une cause primitive à distance de l'hématome (leucopathie vasculaire ou leucoaraiose évoquant l'origine hypertensive, micro-hémorragies ou micro-bleeds évoquant l'angiopathie amyloïde). A la phase aigüe, les examens à visée étiologique peuvent manquer de sensibilité, notamment en cas de lésion de petite taille (cavernome) ou d'hématome volumineux, la présence de sang masquant les lésions sous-jacentes. Le diagnostic peut être précisé par une IRM à distance après résorption de l'hématome. En cas d'urgence diagnostique et de forte suspicion de lésion vasculaire sous-jacente, la réalisation d'une artériographie cérébrale à la phase aigüe doit être discutée, en particulier chez le sujet jeune et en cas de saignement associé intraventriculaire ou sous arachnoïdien, à la recherche

d'une pathologie anévrysmale. La négativité de ces examens à la phase aigüe associée à l'anamnèse (passé hypertensif, histoire démentielle...) oriente vers une cause primaire. La topographie de l'hématome peut alors être discriminante : une localisation profonde (noyaux gris centraux, capsule interne) évoque l'origine hypertensive, alors qu'une topographie corticale évoque une angiopathie amyloïde. La répétition du scanner dans les 24 heures de l'accident est probablement indiquée, car un nombre conséquent de patient va continuer de saigner au cours des premières heures, avec augmentation du volume de l'hématome pour une proportion de patients variant entre 12% sur une imagerie avant la 20^e heure (79) et des patients à 26% sur une imagerie à la 3^e heure (80). Un signe récemment décrit, prédictif de l'augmentation ultérieure du volume de l'hématome, est la présence sur les séquences injectées de l'imagerie initiale d'une hyperdensité punctiforme plus marquée au milieu de l'hématome signant le saignement actif de l'artériole causale (« spot sign »), dont la sensibilité et la spécificité ont fait l'objet d'une méta analyse récente (81). L'augmentation de volume de l'hématome, rare après la 24^e heure, est corrélée à la dégradation neuroclinique des patients, d'où l'importance de la détecter systématiquement.

2. Spécificités thérapeutiques

a) Thérapeutiques neurovasculaires

i. Correction des troubles de l'hémostase

Les troubles de la crase sanguine, dont l'origine principale dans notre population est la prise de médicaments anticoagulants ou antiagrégants, sont responsables d'une augmentation de l'incidence d'AVC hémorragiques, avec des hématomes plus volumineux, de pronostic neurologique plus défavorable (82). Il s'agit en plus d'un facteur de risque de poursuite du saignement et d'augmentation du volume de l'hématome dans les 24 premières heures. Ceci impose une normalisation rapide de l'hémostase, en premier lieu l'arrêt immédiat et total du traitement en cause quel qu'il soit et quelle que soit son indication.

Dans le cas d'un traitement anticoagulant oral par anti-vitamine K (AVK), la réversion immédiate de l'effet anticoagulant passe par l'apport de facteurs de coagulation du complexe prothrombinique historiquement par plasma frais congelé (PFC) et plus récemment par concentré de complexe prothrombinique (CCP ou PPSB pour prothrombine / proconvertine / Stuart / facteur anti-hémophilique de type B).

La posologie exacte de PFC pour une normalisation complète de l'hémostase sous AVK est encore débattue, mais est probablement supérieure à 15 ml/kg (83), soit, pour un patient de corpulence moyenne, un volume supérieure à 1L de plasma à administrer rapidement. Ceci est évidemment problématique chez les patients avec une comorbidité cardiaque et en cas d'œdème cérébral vasogénique où l'hypervolémie est délétère. Cette surcharge volémique peut être évitée par l'utilisation de concentrés prothrombiniques, dont le bénéfice en situation neurochirurgicale est connu depuis les années 2000 (84), expliquant aujourd'hui son utilisation en pratique courante et sa place privilégiée dans les recommandations. Les autres bénéfices théoriques des CCP vis-à-vis du PFC sont une diminution des réactions anaphylactoïdes à l'injection et la diminution de la transmission d'agents pathogènes. La posologie des CCP est fonction du poids, de l'INR initial et de l'INR cible à atteindre (INR<1,2 ou taux de prothrombine > 60% en situation neurochirurgicale), recommandée à 25U/kg en l'absence d'INR immédiatement disponible pour un INR supposée en zone thérapeutique entre 2 et 3 (soit 1ml/kg pour les CCP commercialisées en France, Octaplex® et Kanokad®), avec un dosage de l'INR 30 min après la perfusion, et si nécessaire réadministration de CCP jusqu'à obtention de l'INR cible.

Si le délai d'action de ces thérapeutiques est instantanée, sa durée d'action n'est que de quelques heures imposant l'association à un apport de vitamine K, idéalement par voie parentérale en intraveineuse lente pour diminuer les réactions anaphylactoides. La dose idéale est discutée en fonction de l'hémorragie et du risque thrombotique. Une posologie faible de 2 mg a montré en intraveineuse une efficacité dès la 4^e heure (85). Une posologie forte de 10 mg par voie orale ou intraveineuse, correspond aux recommandations actuelles de l'HAS en 2008 en cas d'hémorragie sous AVK non immédiatement contrôlable ou dans un organe critique quel que soit le niveau d'INR (recommandations grade C) (86). La place du facteur 7 activé reste discutée dans les hémorragies survenant sous AVK et ne fait actuellement pas partie des recommandations de prise en charge, du fait du haut risque thrombotique de cette thérapie.

L'autre situation fréquente de trouble de l'hémostase est la prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine et clopidogrel en majorité, inhibiteurs de P2Y₁₂ comme le prasugrel et le ticagrelor, inhibiteurs direct de l'ADP comme la ticlopidine). Le bénéfice de la transfusion plaquettaire dans cette indication est peu claire sans recommandations actuelles en faveur, avec un essai randomisé ouvert récent montrant même une surmortalité et une aggravation du pronostic neurologique après transfusion plaquettaire (87). L'absence

de bénéfice de la transfusion plaquettaire pourrait s'expliquer par les taux circulants de médicaments non liés aux plaquettes, inhibant les plaquettes saines après leur transfusion. La survenue d'un AVC hémorragique sous héparine non fractionnée impose l'antagonisation par la protamine. La place du monitoring biologique du niveau d'antiagregation par des tests fonctionnels plaquettaires ou thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM) pour guider l'administration de produits sanguin ou hémostatique reste encore à définir.

Plus récemment, on observe la survenue d'un nombre croissant d'hémorragie intracérébrale sous nouveaux anticoagulants oraux ou NACO (inhibiteur oral direct du II : dabigatran ou du X : rivaroxaban et apixaban), parallèlement à leur prescription croissante en cardiologie. Les recommandations actuelles du Groupement d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) de 2012 préconisent le dépistage biologique de l'imprégnation par un bilan d'hémostase standard avec un Temps de Thrombine (TT), une héparinémie anti XA HBPM, associé si possible à des dosages spécifiques. Le GIHP recommande l'antagonisation rapide par 50 U/kg de CCP ou de 30-50 U/kg de CCP recombinant activé (FEIBA®) en l'absence d'antidotes spécifiques(88), attitude confirmée dans les recommandations de 2014 de la SFNV pour les hémorragies cérébrales sous AOD, réalisé en collaboration avec le GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose). A noter que le dabigatran est une molécule dialysable et que quelques cas cliniques ont décrit une clairance par l'épuration extrarénale en phase aigüe d'hémorragie. Un antagoniste spécifique du dabigatran est disponible en Europe (l'anticorps monoclonal recombinant Idarucizumab) et deux autres antidotes des anti-X oraux direct (l'Andexanet et le Ciraparantag) sont actuellement en développement avec des essais cliniques de phase III en cours. Les recommandations réactualisées de la SFNV de 2016 préconise l'administration d'Idarucizumab (Praxbind ®) si disponible en cas d'AVC hémorragique survenant sous dabigatran (89).

La survenue d'un hématome intracérébrale suite à une procédure thrombolytique est plus fréquente en cas d' AVC ischémique (de l'ordre de 10% cf. supra) qu'en cas de thrombolyse pour embolie pulmonaire ou infarctus du myocarde, pour deux raisons probables : l'une est l'utilisation de posologie supérieure de thrombolytique (alteplase à 0,9 mg/kg, 90mg maximum), et l'autre la fragilité du parenchyme cérébral en phase de nécrose ischémique. La prise en charge hémostatique de cette situation est non codifiée, et doit probablement faire appel à une association de CCP ou PFC, associé à du fibrinogène, des

plaquettes, voire des globules rouges et des agents antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique utilisé en France (Exacyl®) ou l'acide aminocaproïque, testé dans cette indication aux Etats Unis (90). L'utilité de tests fonctionnels de coagulation explorant la voie de la fibrinolyse (ROTEM et en particulier le FIBTEM®) semble déterminante pour guider la thérapeutique bien que non étudiée dans ce cas précis.

De façon plus anecdotique, le neurologue vasculaire ou le réanimateur peut être amené à prendre en charge un patient atteint d'un trouble constitutionnel ou acquis de l'hémostase, l'avis d'un spécialiste en hémostase clinique pouvant être requise.

Enfin, l'utilisation de thérapeutiques médicales hémostatiques par voie systémique a été évoqué chez des patients ne présentant pas d'anomalie clinique ou biologique de la crase sanguine, ni de traitement pouvant interférer avec l'hémostase, dans l'optique d'enrayer le plus précocement possible le mécanisme hémorragique par activation locale des processus biologiques hémostatiques. On peut citer une étude sur les agents antifibrinolytiques (acide aminocaproïque utilisé aux Etats-Unis) (91) et plusieurs études sur l'utilisation du facteur VII activé recombinant (92) qui n'ont pas permis de démontrer de bénéfice dans la prévention de l'augmentation de taille de l'hématome. Ces thérapeutiques pourraient être indiquées chez les patients présentant un fort risque d'augmentation secondaire de l'hématome sur les données de l'imagerie initiale (spot sign cf. supra).

ii. Gestion de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est extrêmement fréquente à la phase initiale et d'origine multifactorielle : douleur des céphalées, état d'hyper-adrénergie, arrêt des traitements antihypertenseurs oraux en cas de trouble de déglutition et hypertension réactionnelle à l'augmentation de pression intracrânienne. Celle-ci est médiée par le tronc cérébral qui déclenche la libération de catécholamines endogènes. La tolérance ou non de cette hypertension artérielle et le niveau de pression artérielle cible d'un traitement antihypertenseur est débattu : théoriquement, une pression artérielle plus élevée permet de maintenir la pression de perfusion cérébrale en situation d'hypertension intracrânienne, en particulier dans les zones péri-lésionnelles où la PIC régionale est plus importante par effet de masse de l'hématome. Cette zone, dite «de pénombre » par analogie avec l'AVC ischémique, constitue un enjeu thérapeutique majeure puisqu'elle initialement viable mais à risque de souffrance secondaire.

Il a été démontré une modification de l'autorégulation cérébrale en zone pénombrale avec une élévation de la borne inférieure du plateau d'autorégulation, augmentation de l'extraction d'oxygène avec désaturation jugulaire chez les patients ayant reçu un traitement antihypertenseur agressif (93) : ceci plaide en faveur d'une souffrance métabolique par hypoperfusion des zones péri-lésionnelles.

D'un autre côté, une pression de perfusion cérébrale trop élevée est à l'origine d'une poursuite du saignement, avec augmentation du volume de l'hématome dans les 24 premières heures (94), dégradation du pronostic neurologique en cas d'hypertension artérielle à la prise en charge (95) et amélioration du pronostic chez les patients avec pression artérielle moyenne maintenue inférieure à 125 mmHg. Les études expérimentales animales sont en faveur de la sécurité d'un contrôle modéré de l'hypertension artérielle en terme de préservation du débit sanguin cérébral (96), ce qui a été confirmé chez l'homme dans des études de petits effectifs montrant une conservation du débit sanguin régional (évalué par tomодensitométrie à émissions de positron ou PET) pour des PAM maintenues inférieures à 120mmHg (97), remettant en cause l'existence d'une pénombre ischémique. Récemment, deux études randomisées contrôlées multicentriques de grande envergure INTERACT et INTERACT II (98) ont évalué l'effet d'une baisse rapide de la pression artérielle avec un objectif de pression systolique < 140mmHg maintenu pendant 7 jours comparé aux recommandations standards (PAS <180mmHg) sur le devenir neurologique à J90. Si ces études n'ont pas montré de bénéfice significatif sur le critère principal ni sur la prévention de l'augmentation de la taille de l'hématome, elles montrent quand même après ajustement une tendance à l'amélioration des scores de Rankin, en faveur du groupe de traité agressivement. L'analyse secondaire montre également une amélioration sur certains items des scores de qualité de vie. Le traitement agressif montre également un bon profil de sécurité sans augmentation de la mortalité ni de la survenue d'évènements indésirables. Ainsi cette approche a probablement un effet neuro-protecteur en particulier sur la genèse de l'œdème cérébral vasogénique.

Les recommandations de la SFNV de 2015 préconisent une baisse rapide de la PA systolique, avec une cible inférieure à 140 mmHg en moins de 60 min pour les patients ayant une hémorragie cérébrale de moins de 6 heures, non traumatique, non malformative (« spontanée »), et une PA Systolique spontanée entre 150 et 220 mmHg (99). Les drogues recommandées pour le traitement de l'hypertension sont les bloqueurs calciques, les bêta-bloquants, le labétalol (alpha et bêta bloquant mixte), ainsi que les IEC du fait de leurs effets

neutre sur la pression intracrânienne (par opposition aux vasodilatateurs veineux ou artérioveineux comme les dérivés nitrés ou l'hydralazine pouvant être responsable d'une vasodilatation cérébrale). La prudence est de rigueur en cas d'administration parentérale en bolus ou sublinguale (nifédipine) pouvant effondrer la pression artérielle systémique et donc le débit sanguin cérébral.

L'absence de conclusion des nombreuses études sur le niveau cible optimal de pression artérielle révèle la multiplicité et la complexité des mécanismes mis en jeu, avec des disparités interindividuelles majeures et une course temporelle de la maladie en plusieurs phases : la phase hémorragique, la phase œdémateuse et la phase de résorption de l'œdème puis de résorption de l'hématome. Ainsi, dans les années à venir, la détermination du niveau optimal de pression artérielle devrait donc devenir l'objet d'une démarche individualisée et basée sur des indices continus, régulièrement réévalués, disponibles aux lits du malade, à la fois hémodynamiques (reflétant la macrocirculation : pression de perfusion cérébrale et déterminations des seuils d'autorégulation) et métaboliques (reflétant la microcirculation locale : pression tissulaire en oxygène ou pTiO₂, spectroscopie de proche infrarouge ou NIRS, micro-dialyse cérébrale), comme cela a été démontré dans le trauma crânien et d'autres situations neurochirurgicales à risque d'HTIC, mais dont le bénéfice reste encore à démontrer dans l'AVC hémorragique.

b) Soins de support réanimatoires

i. Mesures générales de neuro-réanimation

Les soins de support réanimatoires diffèrent peu de ceux de l'AVC ischémique décrits plus haut. Par analogie, ils sont centrés sur la gestion des troubles de conscience, la prévention et le traitement des crises d'épilepsie, les traitements de l'hypertension intracrânienne, et la gestion d'éventuelles défaillances d'organes associées. Nous ne détaillerons ici que les spécificités en lien avec le caractère hémorragique de l'AVC.

La survenue de trouble de conscience, avec un score de Glasgow dont le seuil est classiquement fixé à 8 ou moins pour définir le coma, expose au risque de détresse respiratoire et impose donc la protection des voies aériennes supérieures par intubation orotrachéale et la ventilation mécanique. L'induction anesthésique se fait en séquence

rapide avec comme objectif prioritaire de ne pas majorer l'hypertension intracrânienne souvent présente d'emblée dans les AVC hémorragiques graves. Le choix se porte sur un hypnotique d'action rapide privilégiant ceux abaissant la pression intracrânienne (thiopental 1-1,5mg/kg ou propofol en titration) ou ceux ayant un effet neutre sur la PIC (étomidate à 0,1-0,2mg/kg). Le midazolam et la kétamine en induction sont à éviter pour leurs effets controversés sur la PIC. La lidocaïne intraveineuse (1-2mg/kg IVD) est couramment utilisée outre-Atlantique pour prévenir le réflexe de toux et la poussée consécutive d'HTIC (23). Si un curare est nécessaire pour l'intubation, un curare non dépolarisant d'action rapide (atracurium 0,3-0,4mg/kg ou rocuronium à 0,6-1,2mg/kg) sera préféré. La poursuite des sédations est sans particularité, en privilégiant l'absence de curarisation et l'allègement rapide des sédations, dès la phase à risque d'HTIC passée, pour l'obtention rapide d'un monitoring neuroclinique. La ventilation mécanique doit être protectrice ciblant la normocapnie ou une hypocapnie légère avec une cible entre 30-35mmHg en cas d'hypertension intracrânienne. La balance hydrosodée doit être surveillée de près, en évitant le recours à des solutés hypotoniques, l'hypo-osmolalité plasmatique aggravant l'œdème cérébral. L'hypervolémie doit être évitée car majorant l'œdème vasogénique.

Concernant les mesures générales, on peut citer la prévention de l'ulcère de stress. La thromboprophylaxie repose avant tout sur les moyens physiques (bas et compressions veineuses intermittentes), l'iso-coagulation par héparine sous cutanée à dose préventive étant généralement débutée à la 48^e heure dans le contexte hémorragique. Le délai de réintroduction d'un traitement anticoagulant à doses efficaces est débattu, mais est probablement sécuritaire entre J10 et J14 selon les auteurs (100). Cela est bien sûr à moduler en fonction du risque embolique. En revanche, il semble raisonnable de ne pas reprendre l'anticoagulation chez les patients présentant une fibrillation atriale n'ayant jamais embolisé, le risque de récurrence hémorragique étant supérieur au risque d'embolie cérébrale (101). L'hyperthermie est fréquente, due à la présence de produits de dégradation de l'hème dans les espaces sous arachnoïdiens, et par conséquent difficile à traiter par les moyens classiques, alors même qu'elle est particulièrement délétère dans ce contexte d'HTIC, et son traitement doit donc être agressif associant les moyens pharmacologiques habituels et des moyens physiques de refroidissement par voie externe voire interne(102).

Les crises d'épilepsie cliniquement décelables doivent être traitées sans retard, car l'hyper métabolisme cérébral induit une augmentation du débit sanguin et donc du volume

sanguin cérébral pouvant décompenser une situation d'hypertension intracrânienne, chez des patients déjà sur leur réserve de compliance cérébrale. Le traitement des crises est sans particularité dans les AVC ischémiques ou hémorragiques, les traitements décrits dans la littérature variant surtout en fonction des pays concernés. Les habitudes françaises associant généralement une benzodiazépine d'action rapide par voie parentérale (clonazépam en particulier) avec l'introduction précoce d'un traitement de fond par un antiépileptique d'action longue par voie parentérale ou entérale (cf. supra). La prophylaxie anti-épileptique systématique est controversée. En effet, comme on l'a vu la survenue de crises est beaucoup plus fréquente que dans les AVC ischémiques, touchant plus de la moitié des patients en cas d'hématome lobaire. L'indication doit donc être évaluée au cas par cas en fonction du volume de l'hématome, de son caractère cortical, des facteurs de risque et antécédents épileptiques du patient et d'un éventuel traitement neurochirurgical.

ii. Dépistage et traitements médicaux de l'HTIC

La gestion de l'HTIC passe, comme pour l'AVC ischémique, par un panel de traitements médicaux et chirurgicaux, qui sont commun, mais dont l'indication et la hiérarchisation seront différentes eu égard à la physiopathologie différentes de l'HTIC dans les deux types d'AVC. La première étape consiste de la même façon à poser l'indication d'une surveillance invasive de la PIC, bien que celle-ci n'ait jamais démontré à elle seule de bénéfice clinique sur le pronostic neurologique (103), comme dans d'autres pathologies neurochirurgicales où elle pourtant est couramment utilisée. Elle semble indiquée pour les hématomes les plus volumineux, en cas d'hémorragie intraventriculaire et de coma avec un score de Glasgow inférieur à 8, ou de sédation qui empêche le monitoring neurologique. Une fois en place, le capteur de PIC permet de confirmer le diagnostic d'HTIC, d'optimiser le niveau de PPC (cf. supra) et de monitorer l'efficacité des thérapeutiques entreprises.

Comme dans l'AVC ischémique, le traitement de première ligne de l'HTIC repose sur les mesures neuro-réanimatoires générales, la sédation et le maintien de la perfusion cérébrale. Quand ces mesures sont dépassées, on envisage les traitements de seconde ligne : l'hyperventilation modérée (PaCO₂ cible autour de 30mmHg) permet d'abaisser rapidement la pression intracrânienne par les mécanismes sus décrits de vasoconstriction artérielle cérébrale avec le même risque d'hypoperfusion et d'ischémie cérébrale en cas d'hyperventilation intense ou prolongée. Le recours à l'osmothérapie pour le traitement de

l'œdème cérébral fait appel au mannitol ou au sérum salé hypertonique, à la même posologie et avec les mêmes risques que dans l'AVC ischémique, avec probablement une place moins importante, hors situation d'urgence, puisque la part de l'œdème dans la genèse de l'HTIC est moindre. Le recours au coma barbiturique ou à l'hypothermie thérapeutique est largement décrit dans l'AVC hémorragique suivant les modalités sus-citées. Concernant , le traitement anti-oedémateux cérébral, il faut noter le recours historique à la corticothérapie systémique dans l'AVC hémorragique qui a depuis montré son absence de bénéfice sur la mortalité et l'état neurologique à court terme, avec une augmentation des complications médicales chez les patients corticothérapés (101), et un effet rebond de dégradation neurologique à l'arrêt du traitement (104).

iii. Traitements neurochirurgicaux

Le premier à évaluer est la pose d'une DVE, du fait de son caractère peu invasif avec un bénéfice important sur la pression intracrânienne. Elle est indiquée en cas d'hydrocéphalie aiguë, en particulier en cas d'hémorragie intraventriculaire, pouvant engager le pronostic vital à court terme, la DVE permettant d'éviter l'évolution vers la mort encéphalique. Même dans cette indication, son utilisation reste controversée car son bénéfice sur le pronostic neurologique n'est pas démontré dans les séries rétrospectives (105). Ceci est dû à la gravité clinique des patients avec une hémorragie intraventriculaire en stade d'hypertension intracrânienne, qui présente une souffrance neurologique irréversible et dont le drainage ventriculaire ne fait qu'enrayer l'évolution vers la mort encéphalique.

L'autre procédure chirurgicale à discuter précocement est l'évacuation de l'hématome. Son objectif est double, réduire l'effet de masse et l'augmentation locale de la PIC, avec un bénéfice théorique sur la perfusion de la « zone de pénombre », et retirer au maximum les produits de dégradation du sang (notamment la thrombine) pour limiter l'œdème cytotoxique qu'ils génèrent. L'évacuation peut se réaliser par un abord mini-invasif de craniotomie, mais plus généralement, en particulier en cas d'HTIC, il s'agit d'un abord de craniectomie avec repose de volet en fin d'intervention une fois la détente cérébrale obtenue. L'évacuation de l'hématome est donc une intervention lourde, agressive pour le parenchyme cérébral, par la dissection de tissus sain pour accéder à l'hématome. Si son indication est indiscutable dans les situations d'HTIC décompensée, car il s'agit d'une mesure vitale, son

bénéfice paraît moins claire dans les autres indications. Pour cette raison, elle est généralement indiquée chez des patients jeunes, avec des hématomes corticaux volumineux, en cas de dégradation neurologique secondaire. Les patients présentant un déficit neurologique profond et persistant (score de Glasgow < 5) sont de mauvais candidats à la chirurgie du fait de leur pronostic sombre. Il n'y a plus de bénéfice à l'évacuation des hématomes profonds ou de petits volumes (< 10 cm³) (futilité). Au niveau sous tentoriel, le niveau de preuve dans la littérature est encore plus faible, les indications chirurgicales validées portant sur les volumineux hématomes cérébelleux (> 3 cm) avec des signes neurologiques évolutifs de compression du tronc cérébral. Comme pour l'AVC ischémique, l'indication d'une craniectomie de fosse postérieure associée à une dérivation ventriculaire doit être judicieusement posée, notamment en ce qui concerne la séquence thérapeutique, afin d'éviter l'engagement transtentoriel rétrograde (cf. supra).

Depuis le début des années 1990, de nombreux essais cliniques ont été réalisés comparant le traitement chirurgical et conservateur des AVC hémorragiques, critiquables dans leur méthodologie pour leurs petits effectifs et l'hétérogénéité des critères d'inclusion, des délais d'intervention et des techniques chirurgicales. Les résultats de ces études étaient généralement mitigés, aucune n'ayant pu montrer un bénéfice significatif de l'évacuation chirurgicale sur le pronostic neurologique, certaines concluant même à une augmentation de la mortalité et du niveau de dépendance après chirurgie. En 2000, une méta-analyse de 7 essais réalisés dans les années 1990 (106) rapporte pour la première fois une tendance à la réduction de la mortalité et une amélioration du niveau de dépendance, mais de façon non significative.

Ces travaux ont abouti à la réalisation d'essais cliniques randomisés multicentriques de forte puissance STICH I (107) et STICH II (108) évaluant l'évacuation chirurgicale précoce chez les patients de gravité intermédiaire, chez qui règne l'incertitude concernant le bénéfice de cette procédure. L'étude STICH I publiée en 2005, reste l'étude de plus grande puissance avec un effectif de plus de 1000 patients, souffrant d'hématomes hémisphériques lobaires ou profonds, avec une randomisation équilibrée entre un traitement médical et une chirurgie dans les 96 heures suivant l'AVC. Le bénéfice sur le pronostic neurologique évalué par le Glasgow Outcome Scale (GOS) à 6 mois n'est pas démontré avec un pronostic favorable de 26% dans le bras chirurgical contre 24% dans le bras médical (p=0,41). De façon intéressante, l'analyse médico-économique sur les coûts globaux de prise en charge à 6

mois ne montre pas de surcoût dans le bras chirurgical, avec même une augmentation des durées de séjour et des coûts annexes dans le bras conservateur. En revanche, l'analyse en sous-groupe, pré-spécifiée dans le protocole de l'étude, montre une aggravation du pronostic par la chirurgie chez les patients d'emblée comateux, et un bénéfice significatif ($p=0,02$) du traitement chirurgical dans le sous-groupe des hématomes lobaires situés à moins de 1 cm de la surface corticale, avec une augmentation absolue de 8% de bon pronostic à 6 mois.

C'est dans cette optique qu'a été construite l'étude STICH II incluant plus de 600 patients conscients souffrant d'hématomes lobaires de volume compris entre 10 et 100 cm³, à moins de 1 cm de profondeur de la surface corticale, avec un temps médian d'évacuation de 26h par abord mini invasif de craniotomie dans la grande majorité. L'ensemble de ces conditions visent théoriquement à diminuer au maximum l'impact de la chirurgie sur le tissu cérébral viable. L'étude publiée en 2013 n'a pas atteint la significativité avec un taux de bon pronostic sur le GOS à 6 mois de 41% dans le groupe chirurgical contre 38% dans le groupe médical (OR 0,86 $p=0,37$), avec une tendance à la réduction de mortalité à 6 mois dans le groupe chirurgical (18% contre 24%, $p=0,095$). L'analyse en sous-groupe révèle une interaction avec le pronostic prédit : les patients de pronostic prédit sombre (Glasgow initial 9-12) ont un meilleur devenir dans le bras chirurgical que dans le bras médical. Ceci est probablement en lien avec le cross over de certains patients graves du groupe médical au groupe chirurgical pendant la prise en charge en cas d'indication opératoire formelle (engagement, hypertension intracrânienne réfractaire...).

L'approche chirurgicale semble sécuritaire et n'augmente pas la survenue d'évènements indésirables médicaux. Le timing optimal de la chirurgie reste à définir probablement entre la 24^e et la 96^e heure comme décrit dans la littérature. Les études pilotes de faible effectif semblent suggérer un bénéfice de la chirurgie précoce avant la 12^e heure (109), mais pas de la chirurgie ultra –précoce avant la 3^e heure (110) : l'étude a en effet été arrêtée précocement du fait d'un taux important de resaignement, aggravant le devenir neurologique. L'hémicrâniectomie décompressive seule sans évacuation de l'hématome pourrait avoir un bénéfice théorique sur l'HTIC sans effraction du tissu cérébral, par analogie avec l'AVC ischémique. Cependant cette approche n'a jamais fait l'objet d'essai randomisé.

En conclusion, malgré des efforts méthodologiques évidents, le bénéfice des procédures neurochirurgicales d'évacuation, n'est toujours pas démontré dans les situations de gravité intermédiaire. Leur indication doit donc reposer sur une évaluation individuelle, basée sur les indices pronostiques connus en prenant en compte la morbidité chirurgicale. C'est pourquoi de nouvelles approches d'évacuation encore moins invasives ont été développées et testées. Il s'agit d'approches de drainage radiologique scannoguidé ou endoscopique par mini-craniotomie, éventuellement associée à la thrombolyse in situ de l'hématome par instillation d'alteplase. Elles permettraient une meilleure évacuation des caillots au prix d'un traumatisme chirurgical théoriquement minime sur le tissu sain. La description initiale de cette méthode date de 1985 (111) et utilisait à l'époque l'urokinase. Dès 1989, cette technique démontre une amélioration de la mortalité et de la qualité de vie à 6 mois par rapport au traitement médical, dans les hématomes lobaires les plus volumineux, mais pas dans les hématomes profonds (112). Plus récemment, un essai clinique multicentrique randomisé sur le drainage stéréotaxique associé à des séquences répétées d'instillation de thrombolytique et d'aspiration ne montrait pas de bénéfice sur le volume de l'hématome ou la mortalité (113).

Devant ces résultats discordants, a été développé l'étude MISTIE (Minimally Invasive Surgery plus rtPA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation) dont les données de phase II (MISTIE II) ont été publiées en 2013 (114), avec des résultats encourageants au plan scannographique, en terme de réduction du volume de l'hématome et de l'œdème péri-lésionnel. Ceci plaide en faveur d'un effet bénéfique de l'évacuation des produits de dégradation du sang sur la genèse de l'œdème cytotoxique ultérieure. L'étude de phase III est en cours et permettra peut-être de répondre à la question du bénéfice clinique de cette procédure.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients et mode de recueil des données

Nous avons inclus de façon rétrospective sur une période de 4 ans, allant d'avril 2011 à avril 2015, une cohorte de 201 patients consécutifs admis en soins intensifs neurologiques ou en réanimation neurochirurgicale à la phase aigüe d'un AVC ischémique ou hémorragique. Le délai d'inclusion a été borné à une durée de 3 mois suivant l'accident initial, et l'admission en réanimation/soins intensifs devait se faire au cours de l'hospitalisation initiale afin d'être considérée comme une complication de la phase aigüe. Il s'agit d'une étude monocentrique conduite dans le centre hospitalo-universitaire des Hospices Civils de Lyon à l'hôpital Neurologique et Neurochirurgical Pierre Wertheimer, situé à Bron, dans un service spécialisé de réanimation et de soins continus de 30 lits (20 lits de réanimation et 10 de soins continus), dédié aux pathologies neurologiques et neurochirurgicales.

Les patients sélectionnés devaient présenter un AVC ischémique, hémorragique ou mixte avec une imagerie caractérisante initiale par IRM ou TDM, montrant des signes directs d'AVC hémorragique (hématome intraparenchymateux ou intraventriculaire) ou ischémique (ischémie aigüe ou zone de nécrose compatible avec une systématisation vasculaire), ou des signes indirects d'AVC ischémique (occlusion artérielle). L'anamnèse devait évidemment être compatible : avec l'apparition d'un déficit neurologique nouveau, d'apparition brutale (anciennement « attaque cérébrale »), avec une symptomatologie persistant plus d'une heure (exclusion des accidents ischémiques transitoires). L'anamnèse devait exclure un traumatisme crânien récent. Les diagnostics différentiels posés à priori ou a posteriori sur des arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques excluaient les patients de l'analyse : parmi eux, citons les hémorragies méningées notamment d'origine anévrysmale, les saignements d'origine tumorale, les déficits neurologiques aigus liés à des crises d'épilepsie hors causes vasculaires, une hypoglycémie ou un trouble conversif hystériforme. Ces deux derniers cas font rarement partie des motifs d'hospitalisation en réanimation/soins intensifs.

La sélection des patients s'est faite via les courriers de sortie de réanimation/soins intensifs centralisés sur l'informatique, en retenant comme critère l'AVC (défini plus haut), comme motif d'hospitalisation, diagnostic principal ou diagnostic secondaire, si l'AVC datait de moins de 3 mois avec une complication en rapport motivant l'admission en réanimation. La recherche portait sur une période rétrospective de 4 ans, remontant jusqu'à la date de mise en place dans les service de réanimations/soins intensifs, du logiciel informatique centralisé (ICCA® anciennement ICIP®) de prescription et de surveillance afin de recueillir un maximum de renseignements cliniques, biologiques et thérapeutiques, ainsi que les observations médicales d'entrée, les mots de suivi et les relèves paramédicales. Les données radiologiques ont été extraites du PACS®, logiciel centralisé de radiologie permettant de valider le diagnostic sur les comptes rendus et la relecture des images en cas de doute. Le recueil des antécédents, des traitements au long cours s'est fait par recoupement des dossiers informatiques du réseau des Hospices Civils de Lyon (Cristalnet® et Easily®), et des dossiers papiers via les archives de l'hôpital au besoin.

Les données d'évolution à moyen terme ont été recueillies via les consultations de suivi neurologiques et/ou neurochirurgicales, les comptes rendus d'hospitalisation dans les structures de rééducation, de réanimation ou de médecine en cas de transfert secondaire, et au besoin par recueil téléphonique auprès des médecins généralistes et des structures de rééducation ou de long séjour. Pour plus de standardisation et de comparabilité dans les informations recueillies, les données des 201 patients ont été colligées par un investigateur unique.

B. Variables recueillies

Les variables recueillies ont été centralisées avant analyse statistique dans un fichier Excel®. Elles comportent des données épidémiologiques de bases des patients (nom, prénom, date de naissance, âge, sexe), leurs antécédents médicaux, leurs traitements de fond, le type d'AVC, les données sur l'hospitalisation en réanimation et les traitements effectués, les données sur le séjour post réanimation en service de médecine ou de chirurgie, et les données de suivi neurologique à moyen terme. Les données choisies sont basées sur l'étude de la littérature en ciblant celles ayant ou pouvant avoir un impact sur le pronostic neurologique à moyen termes des AVC graves.

Concernant les comorbidités antérieures des patients, nous avons retenu : l'hypertension artérielle (définie comme une pression artérielle habituelle supérieure à 140 mmHg de systolique et/ou 90mmHg de diastolique, ou la présence d'un traitement antihypertenseur), l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale ou ACFA (ou un traitement antiarythmique), l'athérosclérose définie comme l'existence d'un antécédent vasculaire artériel ou coronarien associé aux facteurs de risques (HTA, diabète, dyslipidémie, surpoids), le diabète (défini comme une hémoglobine glyquée supérieure à 6,5% ou la présence de traitements antidiabétiques oraux ou d'insuline), la dyslipidémie (hypertriglycémie ou hypercholestérolémie supérieures aux normes ou traitement hypolipémiant hors du cadre de la prévention secondaire d'une maladie vasculaire), un antécédent d'AVC ischémique, hémorragique ou d'AIT (cf. supra), l'épilepsie (ou un traitement anti-épileptique non expliqué par ailleurs), une cardiopathie quelle que soit son origine (ou des traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque), l'existence d'une comorbidité respiratoire lourde (insuffisance respiratoire chronique défini par la nécessité d'oxygénothérapie au long cours, syndrome d'apnée du sommeil appareillé ou avec indication d'appareillage, bronchopneumopathie obstructive chronique et traitements inhalés pluriquotidiens), une uropathie grave ou d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire ou clairance de la créatininémie estimée par Cockcroft ou MDRD antérieurs, ou à défaut une créatininémie à l'entrée supérieure à 90 μ mol en l'absence de poids), l'existence d'une démence pré-existante (score Mini Mental State < 25/30 ou traitement par anticholinestérasique ou mémantine ou perte d'autonomie nécessitant une institutionnalisation), une comorbidité psychiatrique (névrose, psychose, traitement psychotrope ou notion de suivi), une hépatopathie ou une cirrhose (ou des perturbations importantes du bilan hépatique à l'entrée avec un TP < 60% spontanément en l'absence de traitement AVK), un antécédent cancéreux et le type de primitif, un surpoids (indice de masse corporelle à l'entrée supérieure à 25), un antécédent thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), une hypothyroïdie (TSH > 4 mUi/L selon les normes de notre laboratoire ou opothérapie substitutive), et l'exposition toxique à l'alcool (consommation quotidienne supérieure aux normes OMS, soit 2 verres/j chez les femmes et 3 chez les hommes ou prise en charge pour éthyisme chronique sévère ou non), le tabagisme (actif ou sévère supérieur à 15 PA) et la toxicomanie (usage de cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamine, ecstasy). Nous avons ponctuellement relevé d'autres antécédents notables.

Concernant les traitements de fond, nous avons recherché spécifiquement : un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, persantine, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine), un traitement anticoagulant oral (antivitamine K, inhibiteur oral direct du II par dabigatran ou du X par rivaroxaban ou apixaban) ou injectable (par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire à dose prophylactique ou curative), les traitements antihypertenseurs, antiarythmiques, diurétiques, psychotropes et antiépileptiques, les statines, l'opothérapie thyroïdienne substitutive, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les corticoïdes et immunosuppresseurs.

Les données recueillies concernant l'AVC comprennent : le type d'AVC (réparti en ischémique, hémorragique ou mixte notamment virage hémorragique post thrombolyse), sa date, sa localisation (hémisphérique gauche, droite, sous-tentorielle ou multifocale), le volume, l'artère occluse en cas d'ischémie, l'étiologie, le motif et le mode d'admission. Le volume lésionnel est catégorisé différemment selon le type d'AVC : les AVC ischémiques sont divisés en AVC lacunaires, partiels quand ils touchent seulement une partie du territoire de l'artère occluse, complets quand l'ischémie touche l'ensemble du territoire artériel et malins selon les critères définis plus haut. Les AVC hémorragiques sont définis par la mesure du plus grand axe de 'hématome sur la coupe scannographique où il est le plus étendu : <3cm de grand axe, 3-7cm, >7cm et hémorragie intraventriculaire (considérant que la rupture intraventriculaire est un facteur confondant dans l'estimation de la taille de l'hématome intraparenchymateux). En cas de doute sur la taille sur les comptes rendus d'imagerie, nous avons procédé à des mesures directes sur les coupes scannographiques numérisées. Les étiologies étaient répartis pour les AVC ischémiques en origine athéromateuse, cardioembolique, dissection artérielle, vascularites et thrombophilie et pour les AVC hémorragiques en causes microvasculaires (comprenant la microangiopathie hypertensive et l'angiopathie amyloïde), les malformations vasculaires (malformations artérioveineuses ou MAV, angiomes caverneux ou cavernomes), syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR). Les endocardites infectieuses étaient un mécanisme commun aux 2 types d'AVC. Les étiologies étaient définies a posteriori sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, paracliniques sur les données de l'imagerie par IRM (vasculopathie cérébrale) et d'éventuelles constatations anatomopathologiques per opératoires. Concernant les AVC ischémiques, un bilan cardiaque (ECG, échographie transthoracique ou transoesophagienne, holter ECG de 72h) à la recherche d'une cause cardioembolique était fréquemment réalisé et nous avons recherché et récupéré les

résultats de ce bilan. En cas de négativité d'un bilan cardioembolique, et en présence de facteurs de risques d'athérosclérose (cf. supra), l'étiologie athéromateuse était retenue. Concernant les AVC hémorragiques, l'étiologie microvasculaire était retenue en présence de facteurs de risques cardiovasculaires et de signes de microangiopathie à l'IRM. Certains AVC sont demeurés de causes inconnues. Nous avons étudié le motif d'admission : primaire (via le SAMU) ou secondaire via une porte d'urgence, l'unité neurovasculaire, un autre service de neurologie ou une réanimation/unité des soins intensifs polyvalente. Les motifs d'admission comprenaient des motifs neurologiques (hypertension intracrânienne, épilepsie, coma d'autre étiologie, admissions post interventionnelles de chirurgie ou de radiologie, surveillance neurologique « armée ») et motifs extraneurologiques (détresse respiratoire, état de choc, ACR récupéré).

Concernant le séjour en réanimation, nous avons recueilli la date d'admission et donc le délai entre l'AVC et l'admission, la durée du séjour, la gravité initiale globale défini par le score IGS2 (index de gravité standard version 2) à la 24^e heure d'hospitalisation en réanimation (annexe g) (en l'absence de score renseigné dans le dossier médical, celui-ci a été recalculé a posteriori avec les informations disponibles), la gravité neurologique estimée par le score de Glasgow (annexe h) à l'admission en réanimation (que le patient soit sédaté ou non) et les traitements entrepris en réanimation. Les traitements étudiés comprenaient les amines pressives ou inotropes et le nombre de jours de traitement, une ventilation invasive ou non invasive et le nombre de jours de ventilation, une neurosédation par des hypnotiques (à l'exclusion des sédations de confort par des morphiniques ou des sédatifs mineurs pour la tolérance à la ventilation mécanique) et le nombre de jours de neurosédation, l'épuration extrarénale (dialyse) et le nombre de jours d'épuration au cours du séjour, une procédure de thrombolyse intraveineuse pour les AVC ischémiques (souvent effectuée en service neurovasculaire avant l'admission en réanimation), une osmothérapie au cours de la prise en charge (incluant l'administration préhospitalière par le SAMU, en unité neurovasculaire ou au bloc opératoire en cas de chirurgie), le recours à une (ou plusieurs) dérivation(s) ventriculaire(s) au cours du séjour, une procédure de craniectomie (hémicraniectomie ou craniectomie de fosse postérieure décompressive pour les AVC ischémiques, craniectomie ou craniotomie pour évacuation d'hématome pour les AVC hémorragiques), une chirurgie extraneurologique, une procédure de radiologie interventionnelle (thrombectomie mécanique pour AVC ischémiques, embolisation de MAV pour AVC hémorragiques), le recours à une antibiothérapie et son motif et une décision de

limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (cf. infra). Concernant le séjour post réanimation en médecine ou chirurgie, nous avons recueilli les dates d'admission et de sortie, donc la durée de séjour, l'existence de troubles de déglutition (ou la nécessité de poursuite d'une alimentation entérale sur sonde nasogastrique ou gastrostomie d'alimentation). A noter que certains patients sont admis directement en service de rééducation et ne séjournent pas en médecine ou en chirurgie (durée de séjour nulle).

Le devenir neurologique qui est notre critère de jugement principal est évalué par une cotation du score modifié de Rankin (mRS) et du score de Glasgow (GCS) à 3 moments de la prise en charge : à la sortie du service de réanimation, à la sortie du service de médecine ou de chirurgie, et à moyen terme c'est-à-dire à 1 an (M12) de l'accident initial. Ces données ont été obtenues en recoupant les comptes rendus d'hospitalisation, de consultation de suivi en neurologie/chirurgie ou rééducation et par d'éventuels entretiens téléphoniques auprès des médecins généralistes et des services de rééducation ou de long séjour.

C. Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons analysé de façon descriptive la répartition des variables étudiées dans la population globale afin d'avoir un état des lieux épidémiologiques de la pathologie neurovasculaire grave dans notre centre sur les dernières années. Les paramètres seront décrits pour les variables continues par leur moyenne +/- écart type (ou intervalle de confiance à 95% IC95), calculée selon une loi normale adaptée à la répartition gaussienne dans une population homogène. Les variables discrètes (score de Glasgow, score de Rankin) seront exprimées par leur médiane et intervalle interquartile. Nous décrirons les comorbidités, les traitements antérieurs, les modes et motifs d'admission, la fréquence et les motifs d'antibiothérapie, les traitements de neuro-réanimation, les traitements neurochirurgicaux et les autres procédures invasives, la fréquence et la durée des soins de supports réanimatoires, les durées de séjour en réanimation et en médecine/chirurgie, la mortalité et l'évolution neurologique par les GCS et le mRS à la sortie de réanimation, du service médecine ou chirurgie et à un an (en pratique les données ont été récupérées entre M6 et M18 pour tous les patients en fonction des dates des examens médicaux disponibles). Nous avons également étudié l'évolution des scores de Rankin de façon spectrale au cours de cette première année.

Dans un second temps, nous avons décrit pour chaque type d'accidents les spécificités de localisation, d'étendues et d'étiologies. Nous comparerons les AVC hémorragiques et ischémiques (incluant les AVC mixtes par virage hémorragique) afin de dégager d'éventuelles différences épidémiologiques et surtout pronostiques entre les deux types d'accidents. Nous avons utilisé pour les variables continues le t-Test de Student bilatéral avec un niveau de significativité choisi à 5% (p-value à 0,05) dans sa forme hétéroscédastique adapté à la comparaison de moyennes d'échantillons de variances différentes à répartition normale. Nous avons comparé les variables discrètes par le test de Mann-Whitney (Z-test) avec une p-value à 0,05 après avoir vérifié le caractère normal de la répartition des données.

Dans un troisième temps, nous avons effectué une analyse de régression sur le pronostic neurologique à 1 an (GCS et mRS) en fonction des variables descriptives sus-citées, afin de déterminer quelles sont celles qui sont indépendamment associées au pronostic neurologique à moyen terme, et leurs poids respectifs dans le pronostic. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.2.0 (The R Foundation for Statistical Computing, <https://cran.r-project.org/>) avec les librairies additionnelles *xlsx* et *survival*.

L'influence de différents paramètres (comorbidités et traitements) sur le mRS et le GCS à 12 mois a été analysée à l'aide d'un modèle de régression logistique généralisé en utilisant la fonction *glm()* avec une distribution de loi de Poisson puisque les variables mRS et GCS sont discrètes. Les paramètres qui présentaient un effet significatif en analyse univarié ont ensuite été inclus dans un modèle multivarié. Puis ce modèle a été simplifié en ne conservant que les variables avec un effet significatif (simplification pas-à-pas).

L'analyse de ces mêmes paramètres a aussi été réalisée en simplifiant le devenir des patients à moyen terme : un mRS entre 0 et 3 inclus était considéré comme un bon pronostic alors qu'un mRS entre 4 et 6 inclus comme de mauvais pronostic. Un modèle linéaire généralisé avec une distribution binomiale a alors été réalisé selon la même approche (analyse uni puis multivarié). Une analyse de survie a été réalisée à l'aide du package *survival*, selon un modèle de Kaplan-Meier. Aucun perdu de vue n'a été recensé. La comparaison des courbes de survie a été réalisée par un test du log-rank.

III. RESULTATS

A. Statistiques descriptives de la population générale

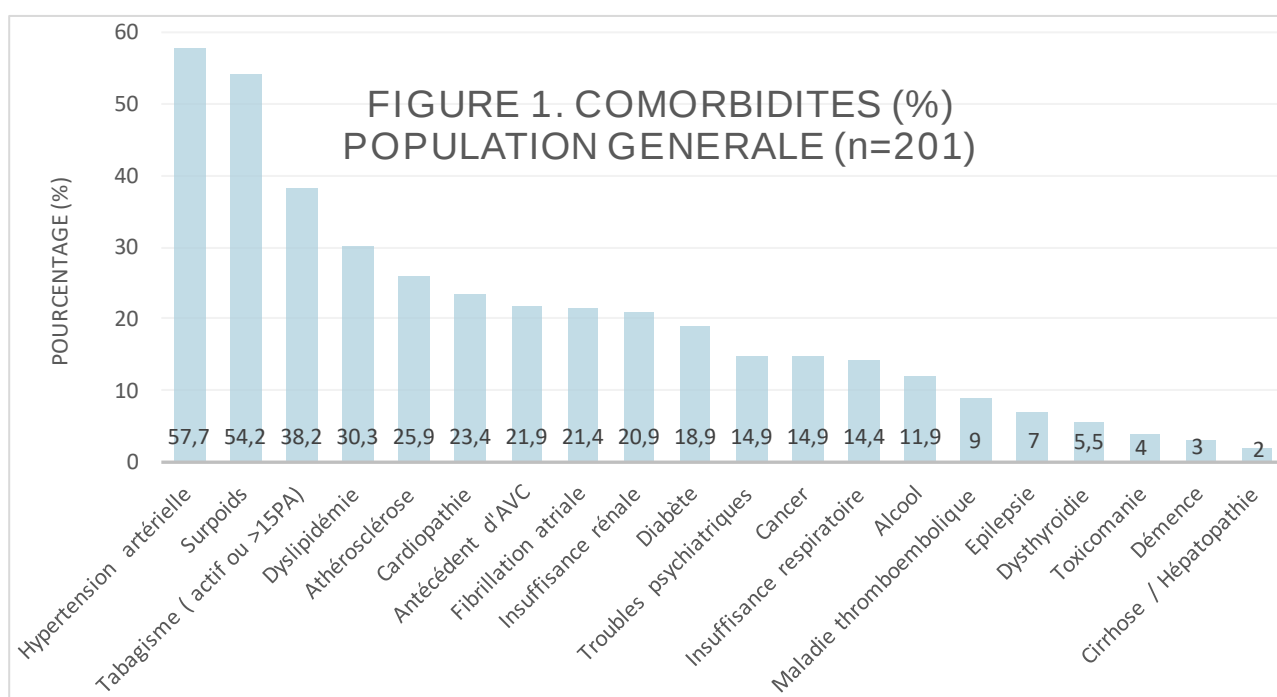
Nous avons représenté dans le Tableau 1, les données concernant les hospitalisations en réanimation, en service et en rééducation (sous forme de moyenne et intervalle de confiance à 95% pour les variables continues ou médiane et intervalles interquartile pour le mRS et le GCS), dans la population générale et en sous-groupes avec les p-value du t-test ou du z-test pour la comparaison des sous groupes.

Tableau 1.

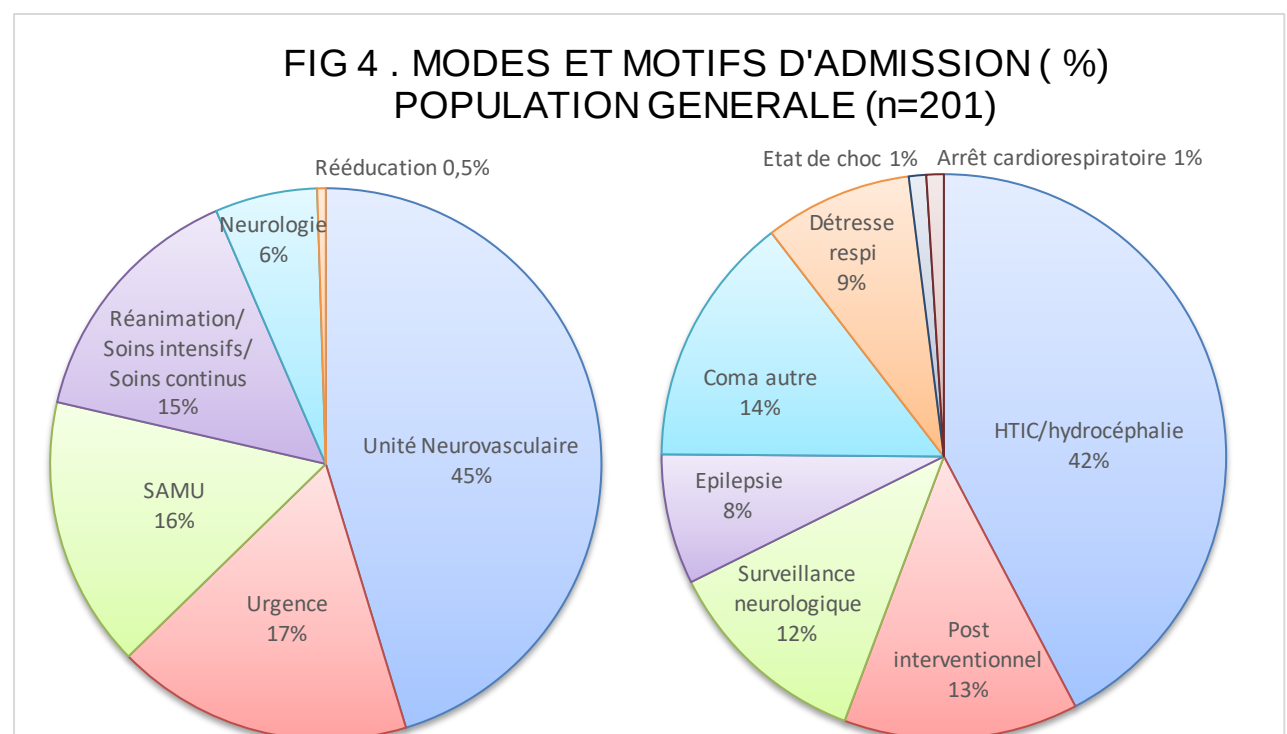
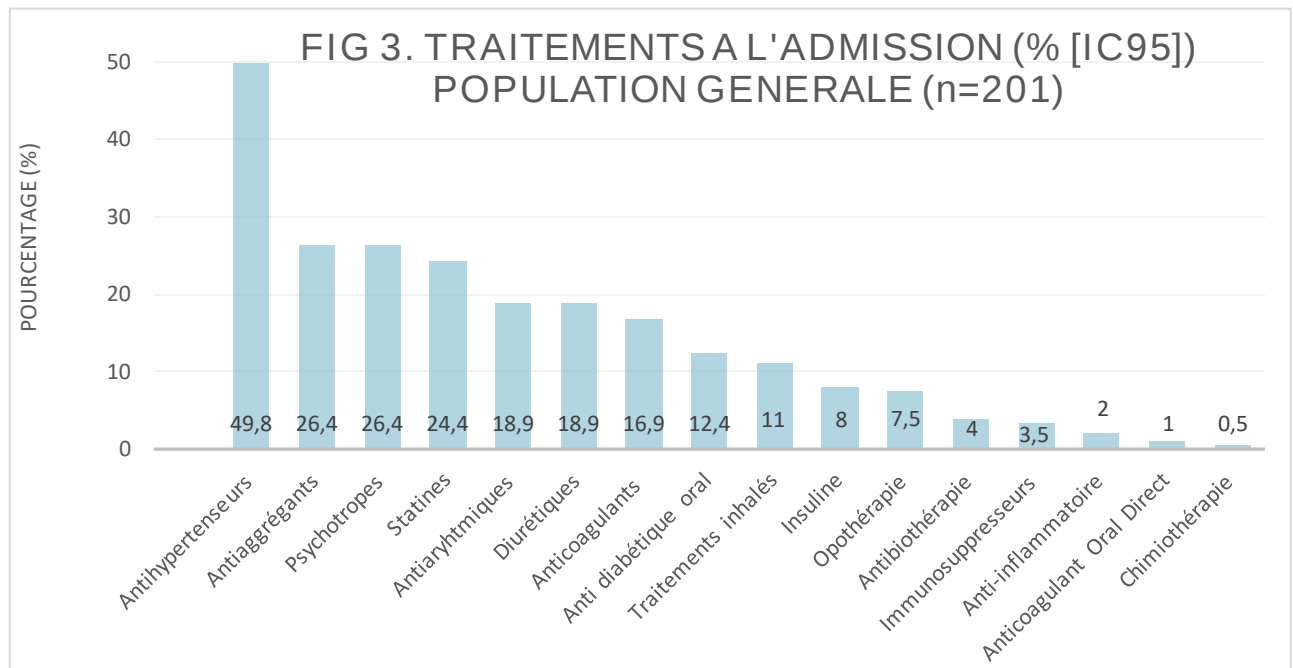
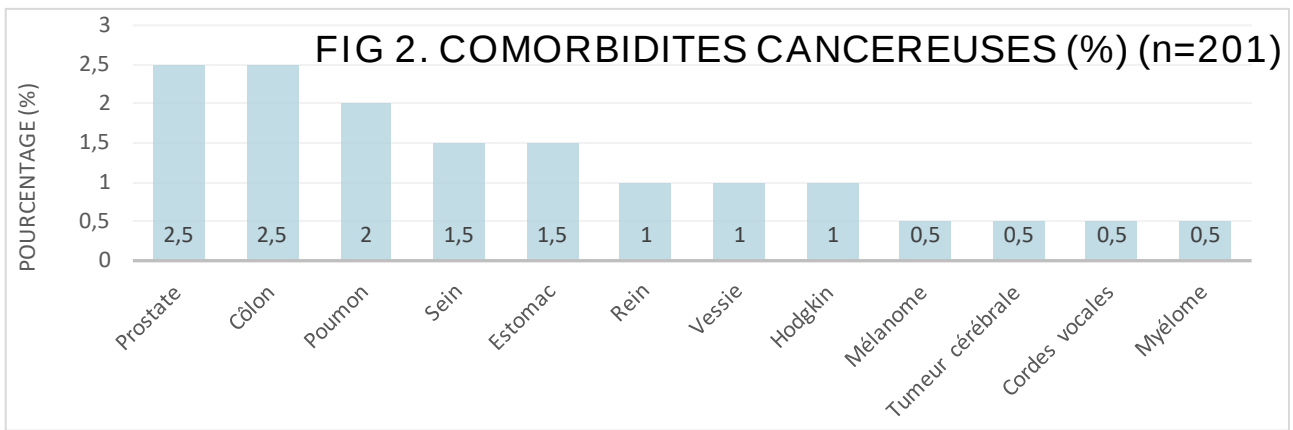
	Population générale (n=201)	AVC Hémorragique (n=79)	AVC Ischémiques (n=122)	p value Hémorragies/ Ischémies
Âge moyen [IC 95]	57.7 [55,6 ; 59,7]	57,6 [54,4; 60,7]	57,8 [55,1 ; 60,4]	0,92
Sex Ratio (% d'homme)	65,2% (n=131)	57 [45,6 ; 68]	70,5 [62,3 ; 78,6]	0,054
Séjour en réanimation				
Délai d'admission (j)	2 ,75 [1,62 ; 3,88]	2,04 [0,08; 3,99]	3,21 [1,86 ; 4,57]	0,35
IGSII à l'admission	37,6 [35,3 ; 40,0]	39,3 [35,2; 43,4]	36,5 [33,7 ; 39,4]	0,27
GCS admission	7 [3 ; 11]	6 [3; 10,5]	7 [3 ; 11]	0,65
Décision de LATA (%)	23,3% (n=44)	25,3 [15,7 ; 35,0]	22,1 [14,7 ; 29,5]	0,6
Mortalité (%)	31,3% (n=63)	35,4 [24,8 ; 46,1]	49,4 [38,9 ; 60]	0,54
Durée de séjour (j)	12,3 [10,48 ; 14,2]	13,4 [10,5 ; 16,3]	11,6 [9,2 ; 14,1]	0,36
GCS sortie (survivants)	13 [11 ; 15]	14 [11 ; 14]	13 [11; 14]	0,78
mRS sortie	5 [4 ; 6]	5 [4 ; 6]	5 [4 ; 6]	0,76
Séjour en service				
Durée de séjour (j)	21,2 [17,5 ; 25,9]	20,1 [19,1; 27,9]	19,9 [16,1; 23,8]	0,36
Mortalité cumulée (%)	36,3% (n=73)	35,4 [24,8 ; 46,1]	36,9 [28,3 ; 45,5]	0,83
GCS sortie (survivants)	15 [14 ; 15]	15 [14;15]	15 [13 ; 15]	0,085
mRS de sortie	4 [4 ; 6]	4 [4 ; 6]	4 [4 ; 6]	0,48
Trouble de déglutition	52,8% (n=73)	54,9 [41,1 ; 68,6]	49,4 [38,9 ; 60]	0,54
Moyen terme (M12)				
Mortalité cumulé (%)	41,3% (n=83)	38,0 [27,2 ; 48,7]	43,4 [34,6 ; 52,3]	0,44
GCS M12 (survivants)	15 [15 ; 15]	15 [15; 15]	15 [15; 15]	0,65
mRS M12	4 [3 ; 6]	4 [2; 6]	4 [3 ; 6]	0,31

Dans notre population de 201 patients, l'âge moyen était de 57.7ans avec 131 hommes (65,2%) pour 70 femmes (34,8%), soit un sexe-ratio de 1,87/1. La population comprenait 79 AVC hémorragiques (39,3%), 122 AVC ischémiques (60,7%), dont 24 AVC mixtes à type de virages hémorragiques (19,8%), que nous inclurons dans les AVC ischémiques dans la suite de l'analyse.

Les comorbidités retrouvées et les expositions toxiques sont représentées par ordre de fréquence décroissante (pourcentage arrondi au dixième) dans la Figure 1. Concernant la consommation de drogues, elle était retrouvée chez seulement 8 patients (7 fumeurs réguliers de cannabis, dont un consommant en plus des amphétamines de façon régulière et un patient cocaïnomane).



Les autres comorbidités notables étaient essentiellement cardiovasculaires (avec 7 patients identifiés comme coronariens, 7 valvulopathies avec ou sans remplacement valvulaires, 5 patients porteurs de défibrillateur implantables ou de pace maker, 4 patients avec une endocardite infectieuse), neurologiques (un patient parkinsonien et un Guillain Barré), inflammatoires (une sclérose en plaque et une vascularite), congénitales (une néoplasie endocrinienne multiple, une neurofibromatose de type2 et une alcaptonurie), infectieuses (une hépatite B et 3 hépatites C) et trois patients greffés (2 patients greffés du rein et un greffé cardiaque). Les comorbidités cancéreuses (30 patients) sont détaillées dans la figure 2 (en pourcentage de la population générale arrondi au dixième).



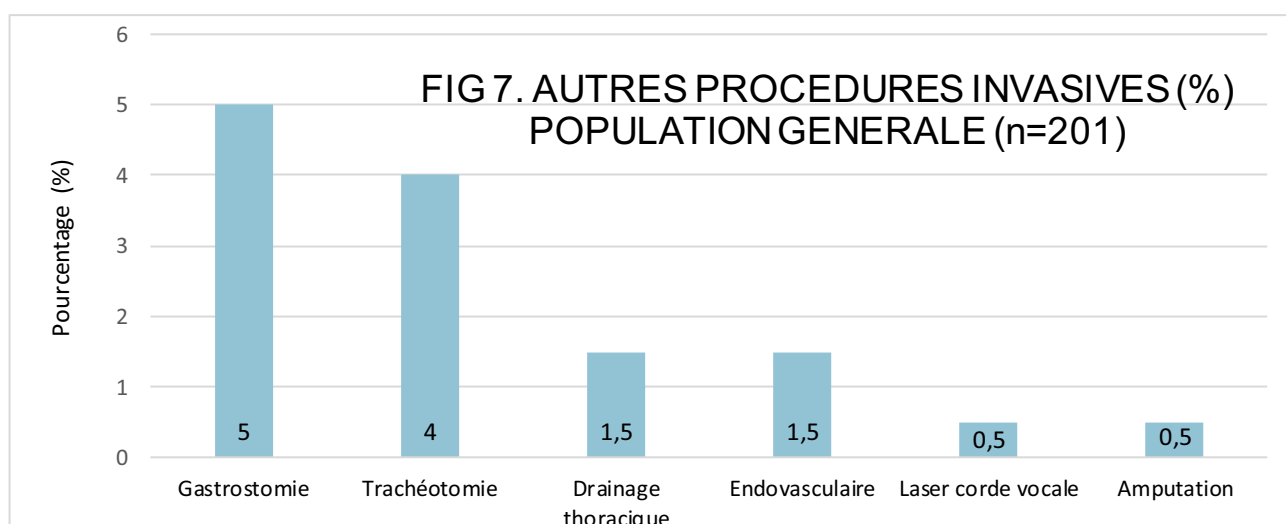
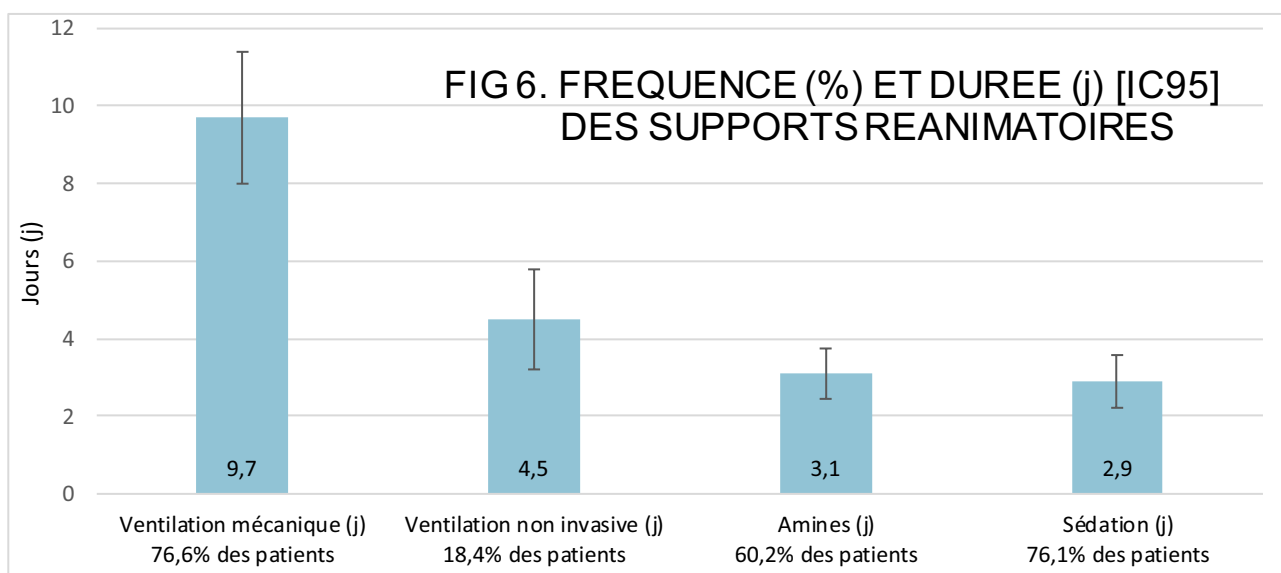
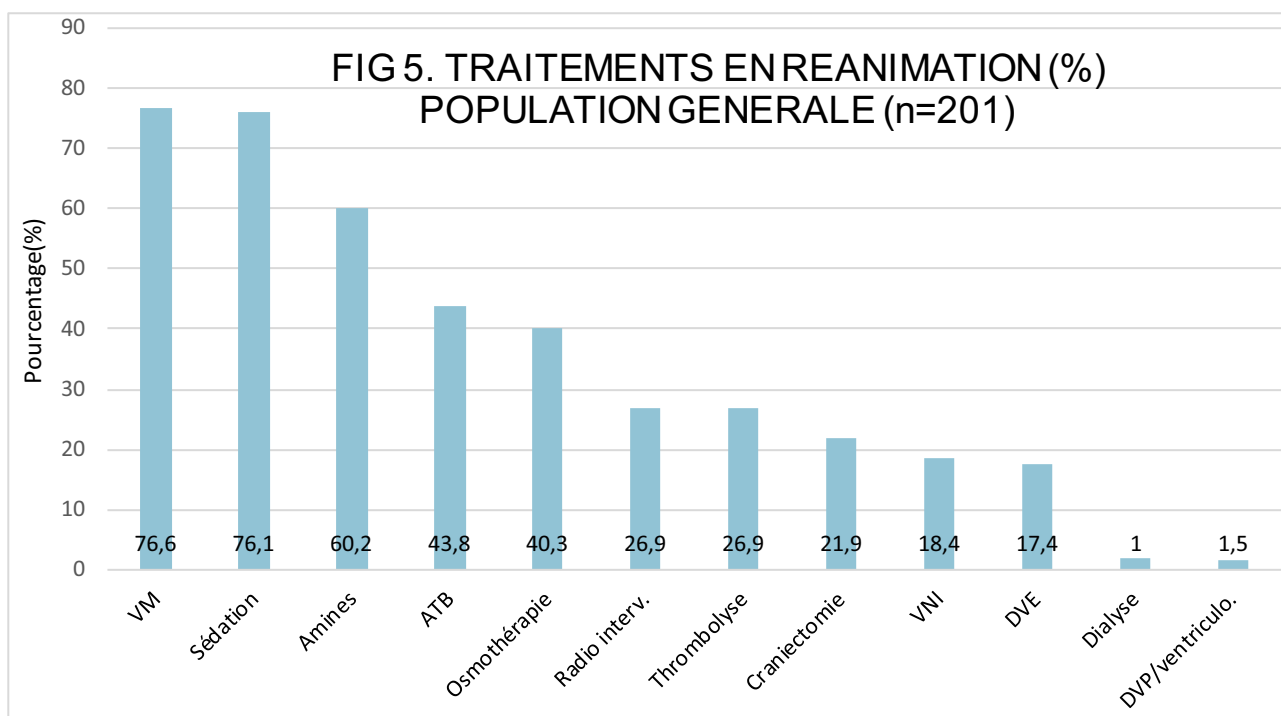
Concernant les traitements de fond des patients à l'admission dans la population générale, ils sont représentés dans la figure 3 (en pourcentage, arrondi au dixième). Concernant les modes et les motifs d'admission, ils sont représentés dans la figure 4 (en pourcentage de la population générale). Le délai moyen d'admission était de 2,75j après l'accident, avec une médiane à 1 jour (écart interquartile [0-2]).

Concernant les motifs d'admission (FIG. 4), 85 patients ont été admis pour HTIC et/ou hydrocéphalie, 29 pour coma d'autre origine (hors problématique épileptique), 15 pour épilepsie vasculaire, 27 patients en contexte post interventionnel de chirurgie ou de traitement endo-vasculaire et 24 pour surveillance neurologique rapprochée. Pour les motifs d'admission extraneurologiques (10,5% des patients), on note : 17 admissions pour détresse respiratoire, 2 pour état de choc, 2 pour arrêt cardiaque récupéré.

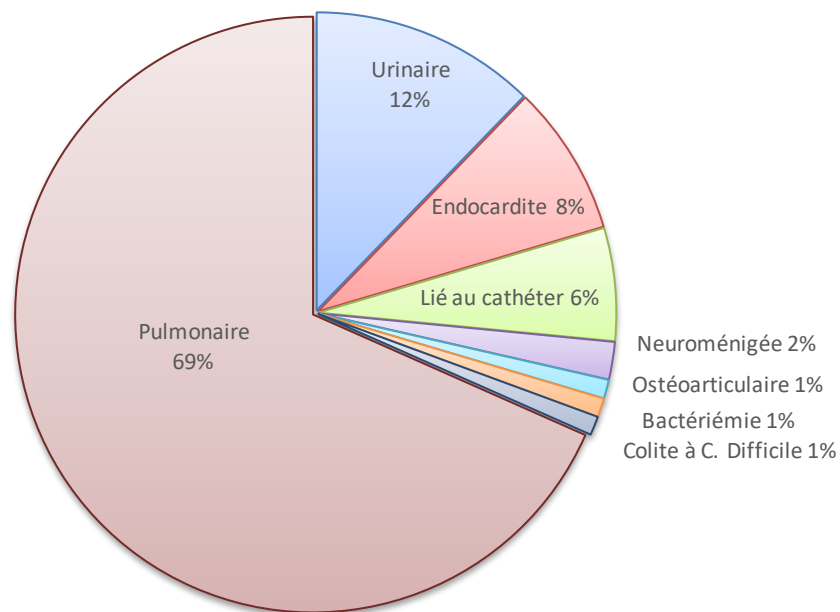
Les traitements entrepris en réanimation sont représentés dans la figure 5 (en pourcentage de la population totale, arrondi au dixième) avec par ordre de fréquence: la ventilation mécanique (76,6% des patients) pour une durée moyenne de 9,72 jours, la sédation par des hypnotiques (76,1% des patients) pour une durée moyenne de 2,88 jours, le recours à des amines chez 60,2% des patients pour une durée moyenne 3,12 jours, une antibiothérapie dans 43,8% des cas, une osmothérapie chez 40,3% des patients (unique ou répétée incluant le préhospitalier et le bloc), une thrombolyse intraveineuse chez 26,9% des patients soit chez 44,3% des AVC ischémiques, une procédure de radiologie interventionnelle dans 26,9% des cas, une opération craniectomie/craniotomie chez 21,9% des patients (hors DVE), le recours à la VNI chez 18,4% des patients pour une durée moyenne de 4,5 jours, une DVE dans 17,4% des cas, la réalisation d'une dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculocysternostomie chez 3 patients, et le recours à la dialyse chez seulement 2 patients (1%), l'un dialysé pendant 6 jours, l'autre 23 jours.

Pour les autres procédures chirurgicales (FIG. 7), on rapporte 10 gastrostomies, 8 trachéotomies, 3 drainages thoraciques, 3 procédures radiologiques interventionnelles non neurologiques (embolectomie artérielle et pose de filtre cave), 1 amputation de membre pour ischémie aiguë et un laser de corde vocal (granulomes post intubation).

Les motifs de prescription d'antibiothérapie (98 traitements chez 88 patients soit 43,8%) sont représentés dans la figure 8 (par type d'infection, exprimés en pourcentage).



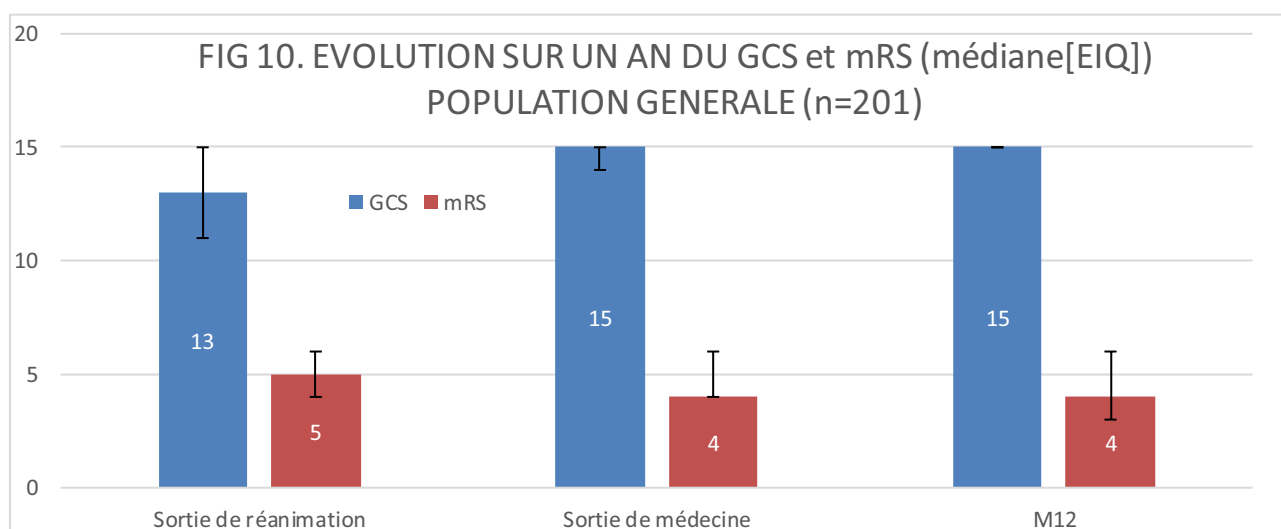
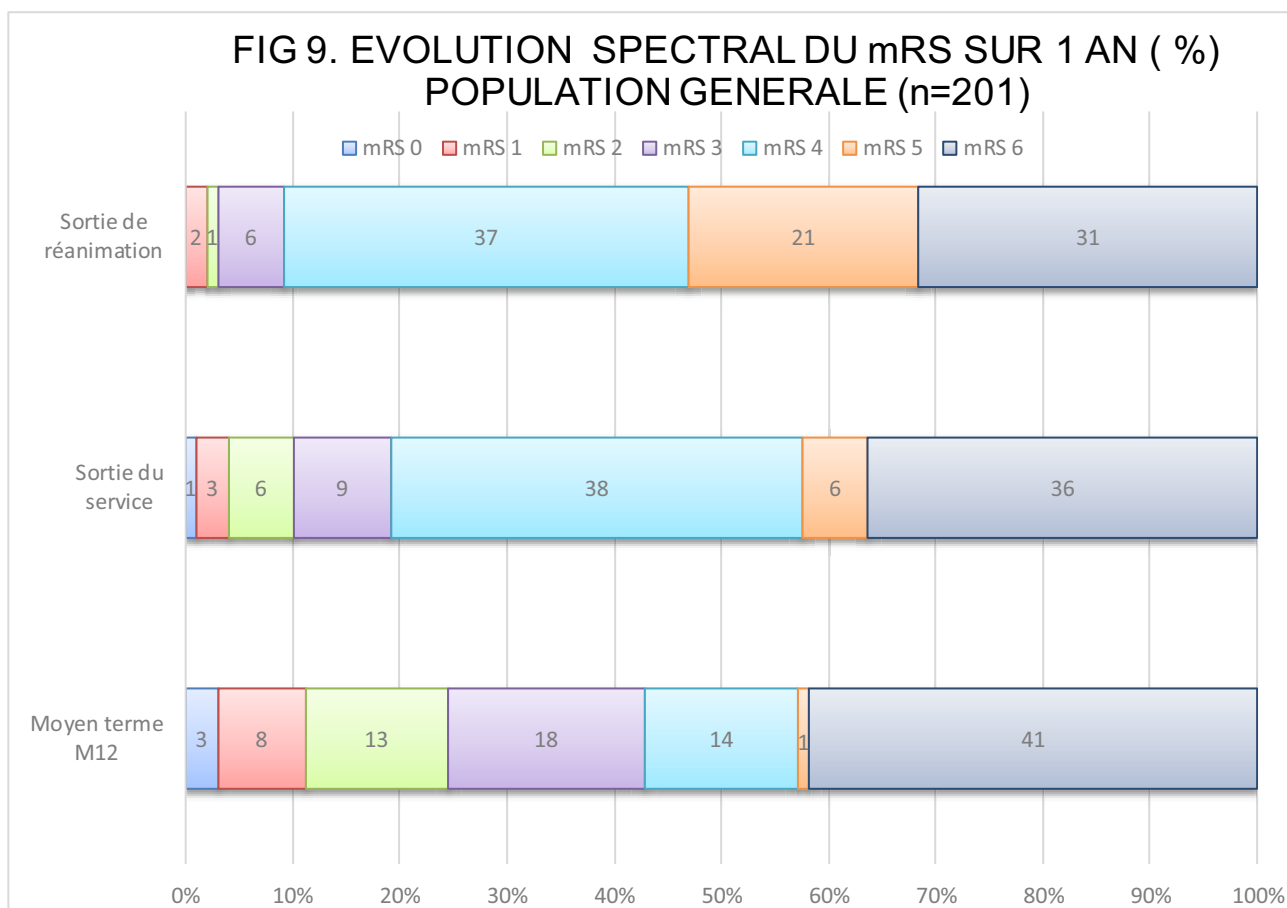
**FIG 8. MOTIFS D'ANTIBIOTHERAPIE (n=98)
CHEZ 88 PATIENTS (43,8%)**



Concernant le séjour en réanimation, les scores de gravité cliniques à l'admission (IGSII et GCS), l'état neurologique à la sortie (GCS et mRS) sont renseignés dans le tableau 1. Une décision de limitation/arrêt thérapeutiques a été prise chez 23,3 % des malades soit 47 patients. 44 sont décédés en réanimation et les 3 autres pendant leur séjour en médecine (100% de mortalité intra-hospitalière des patients limités). La mortalité globale en réanimation était de 31,3% (63 patients dont 44/201 en LATA/ATA). 8 décès (sur 63) avec passage en état de mort encéphalique ont pu aboutir à une démarche de prélèvement multi-organes soit 12,7% des patients décédés en réanimation. Les figures 9 et 10 montrent l'évolution neurologique de la population générale (mRS et GCS) dans la première année.

Concernant l'évolution en médecine/chirurgie, 124 patients sur les 138 patients sortis de réanimation ont été admis dans ces unités au sein de notre hôpital. Les 14 autres patients survivants ont été admis directement dans une structure de rééducation au sein de notre hôpital ou à l'extérieur ou dans une structure de long séjour. La mortalité pendant le séjour en médecine était de 8,1% (10 patients sur 124), soit une mortalité cumulée à l'issue du séjour post réanimation de 36,3% (73 patients sur 201). Nous avons renseigné dans le tableau 1, les durées de séjours, le GCS de sortie moyen et le mRS de sortie moyen (en incluant tous les patients y compris ceux décédés en réanimation et ceux mutés directement en rééducation pour qui nous avons repris le dernier mRS disponible, c'est-à-dire celui à la sortie de réanimation).

A moyen terme (évaluation à la 1^o année, effectuée en pratique entre M6 et M18 selon la disponibilité des données), la mortalité pendant le séjour en rééducation était de 7,8% (10 décès sur les 114 patients sortant de médecine et chirurgie et les 14 patients directement admis en réanimation), soit une mortalité cumulée totale de 41,3% sur notre cohorte (63+10+10 patients décédés sur les 201 patients). Le GCS moyen chez les survivants et le mRS moyen à moyen terme sont renseignés dans le tableau 1.

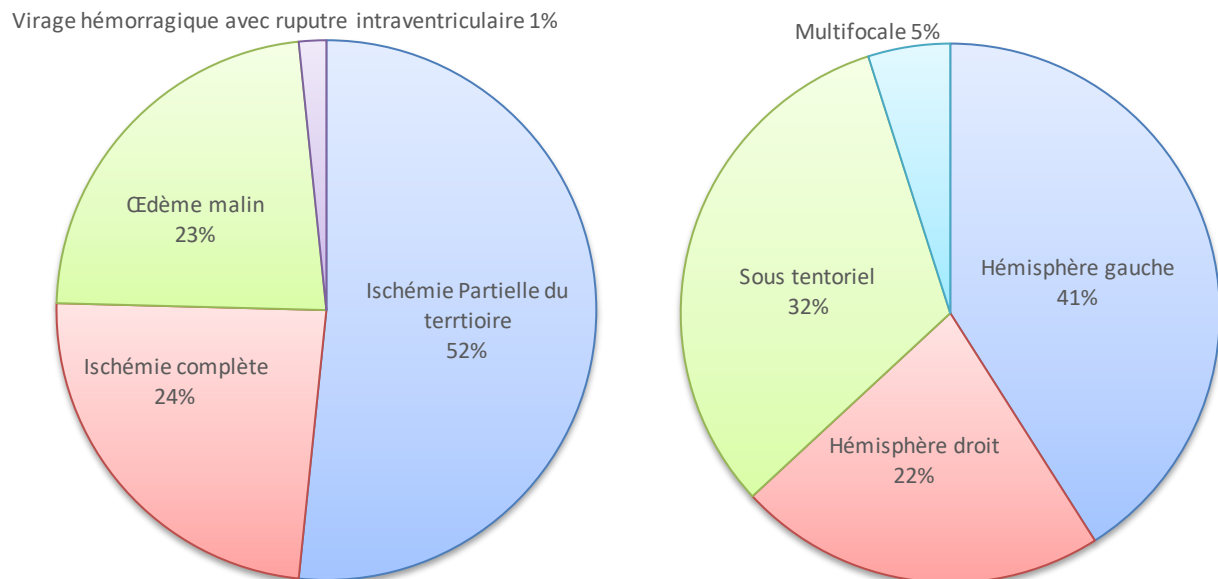


B. Statistiques descriptives selon le type d'AVC

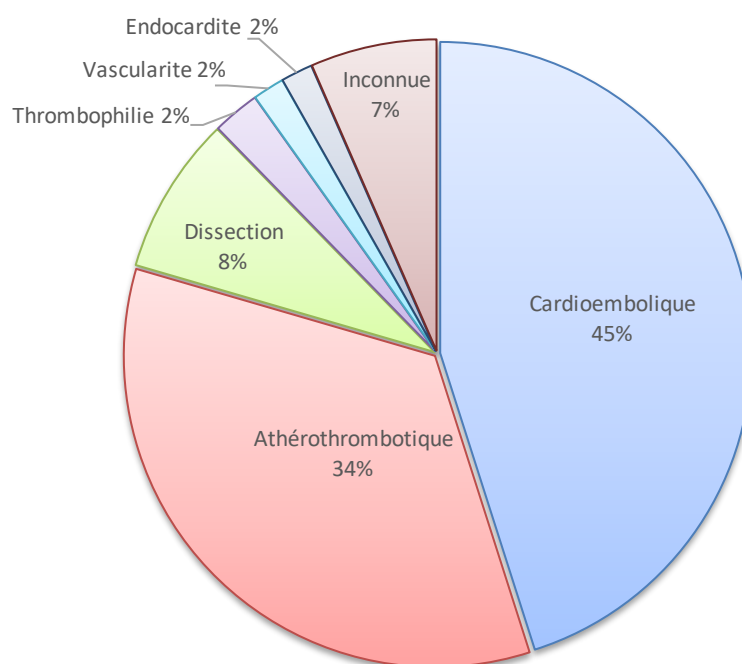
<u>TABLEAU 2. ARTERE OCCLUSE (AVC ISCHEMIQUES)</u>	Total : 122 patients
CIRCULATION ANTERIEURE	79 (65%)
OCCLUSION CAROTIDIENNE	25
-Occlusion carotide interne isolée	15
-Occlusion en tandem (carotide interne + sylvienne)	8
-Carotide interne + a. cérébrale postérieure	1
-Carotide interne + sylvienne + cérébrale antérieure	1
OCCLUSION SYLVIENNE	52
-Occlusion sylvienne isolée	47
-Occlusion en T (sylvienne + cérébrale antérieure)	4
-Occlusion sylvienne + cérébrale postérieure	1
OCCLUSION ISOLEE A. CEREBRALE ANTERIEURE	2
CIRCULATION POSTERIEURE	42 (34%)
OCCLUSION BASILAIRE	33
-Occlusion isolée du tronc basilaire	28
-Occlusion Tronc basilaire + artère vertébrale	4
-Occlusion tronc basilaire + a. cérébrale postérieure	1
OCCLUSION ISOLEE D'UNE ARTERE VERTEBRALE	4
OCCLUSION ISOLEE DE LA PICA (artère cérébelleuse postéro-inférieure.)	5
OCCLUSION MIXTE ANTERIEURE ET POSTERIEURE	1 (1%)
-Occlusion sylvienne + a. cérébelleuse	1

Concernant les AVC ischémiques, nous avons représentés dans le tableau 2 les topographies artérielles des accidents ischémiques, et dans la figure 11 les volumes d'ischémie (exprimés relativement au volume de l'ensemble du territoire vascularisé par l'artère occluse : atteinte partielle ou complète du territoire), ainsi que la topographie des AVC. Les étiologies retenues des accidents sont représentés dans la figure 12.

**FIG 11. VOLUMES INFARCIS ET TOPOGRAPHIES (%)
AVC ISCHEMIQUES (n=122)**

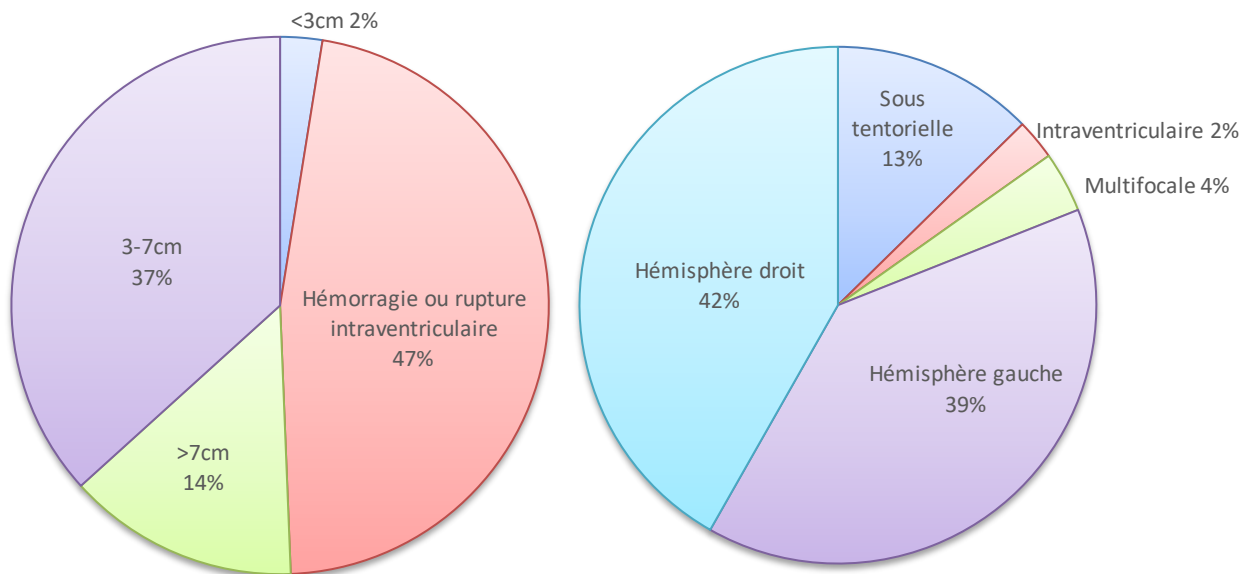


**FIG 12. ETIOLOGIES(%)
AVC ISCHEMIQUES (n=122)**

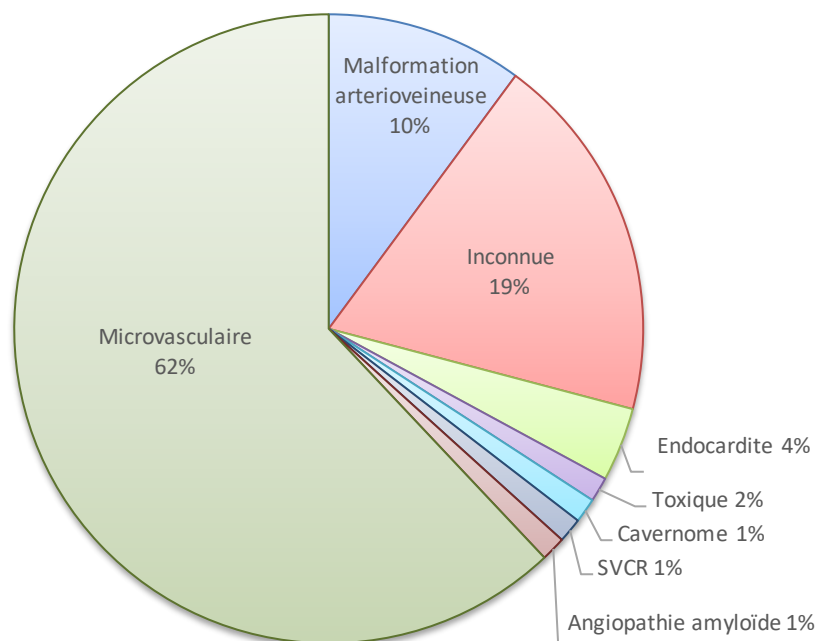


Concernant, les AVC hémorragiques, les volumes des hématomes et leur topographie sont représentés dans la figure 13. Les étiologies retenues des AVC hémorragiques sont représentés (en pourcentage) dans la figure 14 (nota bene : SVCR : syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible).

**FIG 13. TAILLES ET TOPOGRAPHIES
AVC HEMORRAGIQUES (n=79)**



**FIG 14. ETIOLOGIES (%)
AVC HEMORRAGIQUES (n=79)**

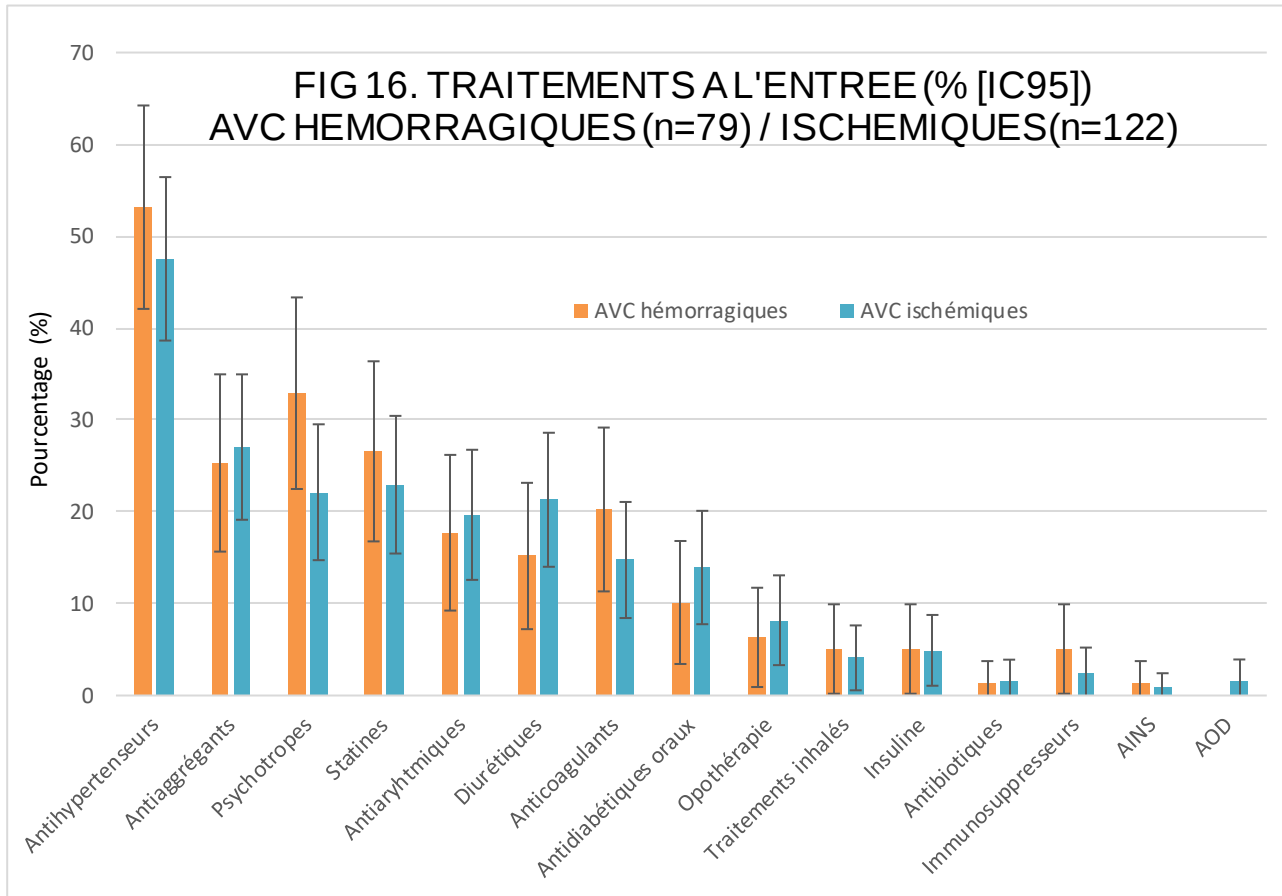
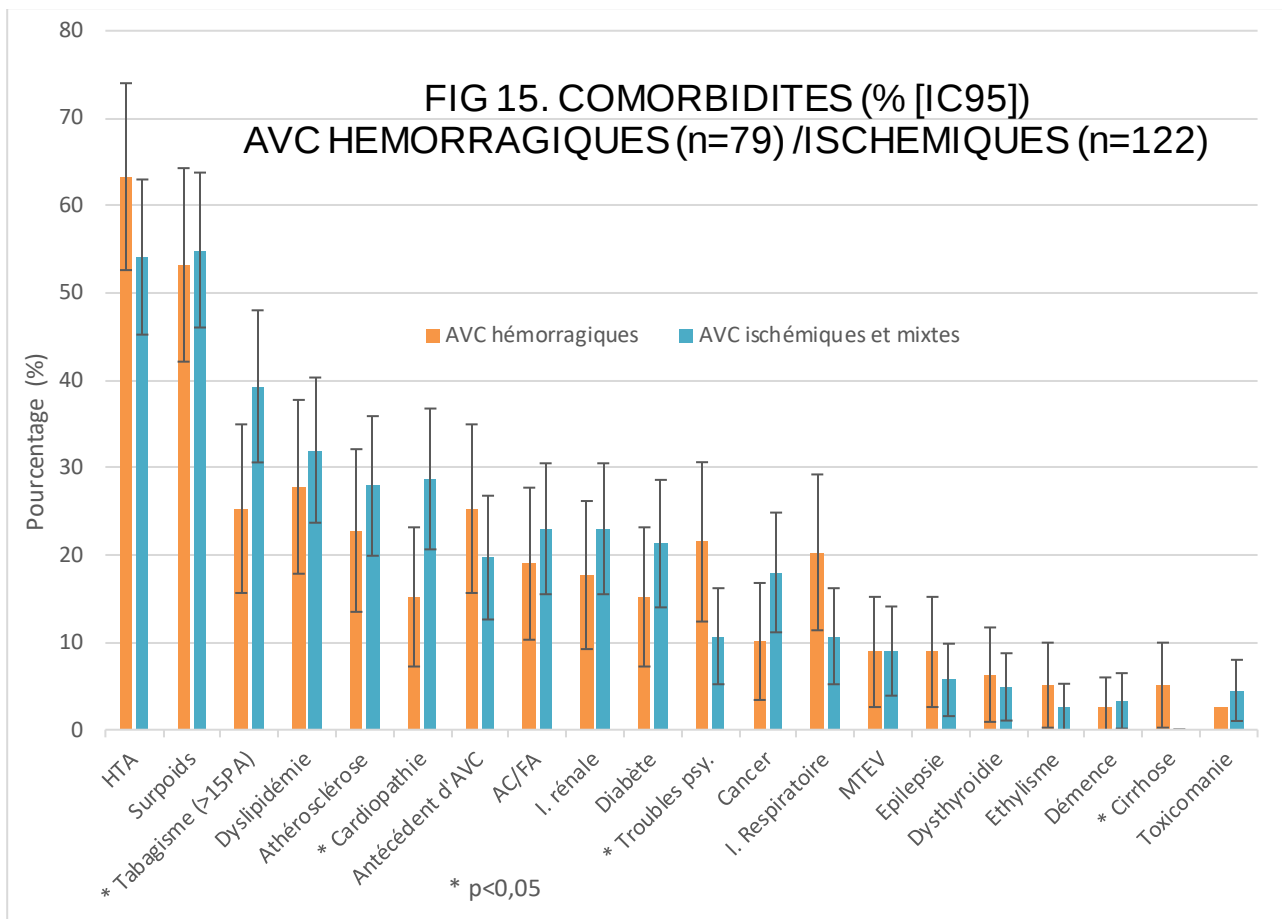


C. Comparaison des AVC ischémiques et hémorragiques

Nous avons comparé les deux sous-groupes d'AVC hémorragique (79 patients) et ischémique (122 patients). Nous rappelons que nous avons inclus les AVC mixtes et les virages hémorragiques d'AVC ischémiques dans la catégorie AVC ischémiques du fait de leur mécanisme initial. Nous avons comparé toutes les données décrites plus haut dans chaque sous-groupe, elles sont détaillées dans le tableau 1. Il n'y avait pas de différence dans l'âge, ni dans le sex ratio malgré une sur-représentation masculine plus marquée dans le groupe des AVC ischémiques à la limite de la significativité ($p=0,054$). A l'admission, il n'y avait pas de différence de gravité neurologique (GCS) ou globale (IGS2) entre les 2 types d'AVC. Il n'y avait pas de différence significative sur le délai moyen d'admission en réanimation, avec quand même une tendance à l'admission plus précoce en cas d'hémorragie avec un délai médian d'admission de 0j (écart interquartile [0 ; 1]) contre 1 jours ([écart interquartile [0 ; 2]) pour les ischémies. Il n'y avait pas non plus de différence sur la durée moyenne de séjour en réanimation (cf. TABLEAU 1)

Concernant les antécédents et comorbidités (FIG. 15), les groupes sont relativement similaires entre eux, sauf pour 4 types d'antécédents : le tabagisme actif (ou un antécédent de tabagisme important > 15 Paquets.années) est significativement plus fréquent ($p=0,035$) dans la population des AVC ischémiques à 39,3% [30,6 ; 48,0] contre 25,3% [19,6 ; 34,5] dans celle AVC hémorragiques ; les cardiopathies sont significativement plus fréquentes ($p=0,02$) chez les AVC ischémiques avec une prévalence de 28,7% [20,6 ; 36,7] contre 15,2% [7,2 ; 23,2] ; une comorbidité psychiatrique est 2 fois plus fréquente en cas d'AVC hémorragique (21,5 % [12,4 ; 30,6]) contre 1 à 7% [5,2 ; 16,2] dans le groupe ischémie ; et la cirrhose ($p=0,048$) dont les 4 cas étaient dans le groupes des hémorragies (avec possibilité de fluctuation d'échantillonnage vu le faible effectif).

Concernant les traitements antérieurs des patients (FIG. 16), aucune différence significative n'a été montrée entre le sous-groupe des AVC hémorragiques et le sous-groupe des AVC ischémiques et mixtes (nota bene : AINS=anti-inflammatoires non stéroïdiens, AOD=anticoagulant oral direct).



Concernant les modes d'admission (FIG. 17), les AVC ischémiques étaient admis pour moitié via l'unité médicale de neurologie vasculaire (UNV) de notre hôpital contre seulement un tiers dans le cas des AVC hémorragiques remplacé par deux fois plus d'admission primaire via le SAMU et les portes d'urgences pour les AVC hémorragiques.

FIG 17. MODES D'ADMISSION (%) DES AVC HEMORRAGIQUES (n=79) / ISCHEMIQUES (n=122)

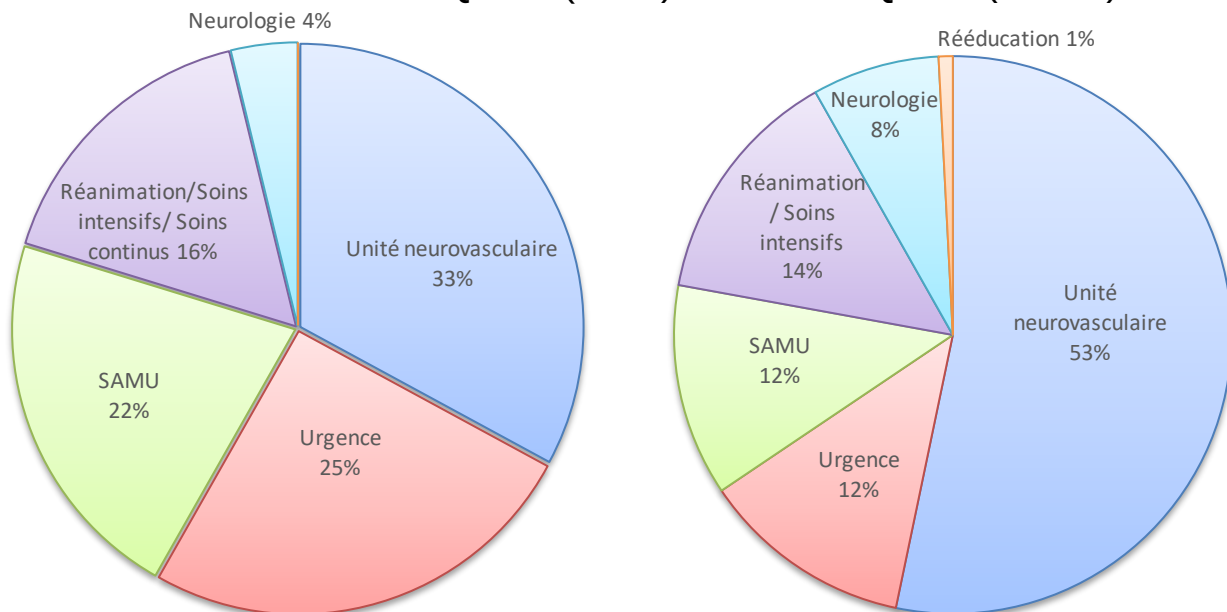
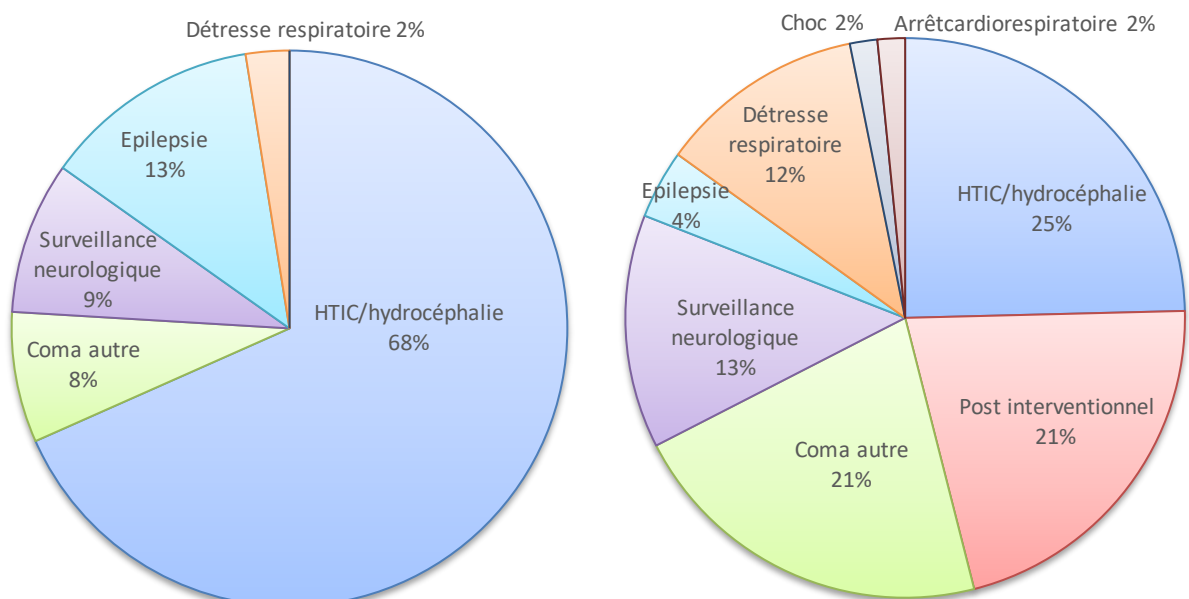


FIG. 18 MOTIF ADMISSION (%) DES AVC HEMORRAGIQUES (n=79) / ISCHEMIQUES (n=122)

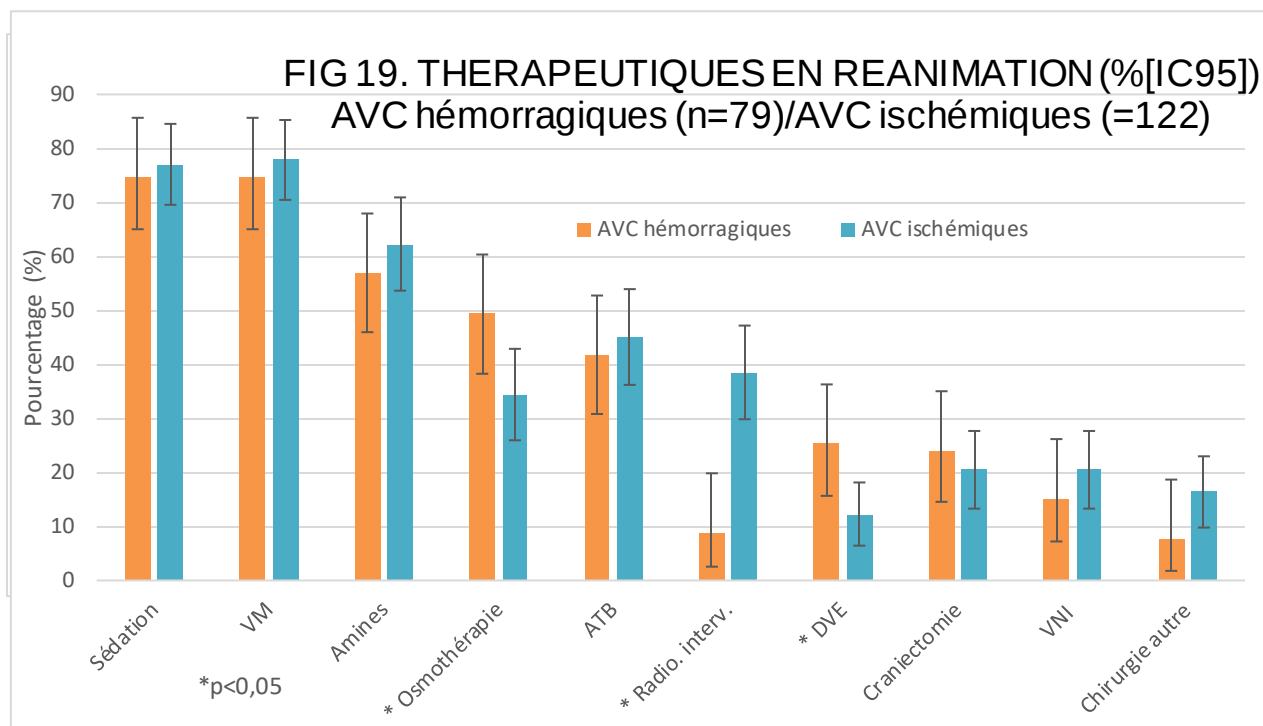


Concernant les motifs d'admission (FIG. 18), les AVC hémorragiques étaient admis principalement pour hypertension intracrânienne et/ou hydrocéphalie (deux tiers des cas) et épilepsie (13% des cas). Les AVC ischémiques étaient admis plus fréquemment pour coma sans HTIC (coma basilaire par exemple), en post interventionnel de procédure endovasculaire ou neurochirurgicale ou pour surveillance neurologique. Dans tous les cas les motifs d'admission étaient principalement neurologiques (plus de 80% des cas).

Concernant les traitements reçus en réanimation, les différences portent fort logiquement sur la radiologie interventionnelle qui est une procédure fréquente dans notre centre pour les AVC ischémiques graves (occlusion de gros troncs artériels) : 38,5% [29,9 ; 47,2] d'entre eux ont bénéficié de procédure de thrombectomie/thrombolyse intra artérielle contre 8,8 % [2,6 ;15,1] ($p < 10^{-6}$) de procédure endovasculaire chez les AVC hémorragiques (7 cas dont 6 embolisation de MAV et une occlusion d'un pseudo anévrysme pour endocardite infectieuse). On note un recours significativement plus fréquent à l'osmothérapie ($p=0,037$) chez les AVC hémorragiques dans un cas sur 2 (49,4% [38,3 ; 60,5]) contre un tiers des patients (34,4% [26,0 ; 42,9]) chez les AVC ischémiques. Enfin la pose de DVE est 2 fois plus fréquente dans les AVC hémorragiques (25,3% [15,7 ; 35,0] contre 12,3% [4 ; 18,1]), de façon significative ($p=0,025$). Les autres traitements sont représentés dans le graphique ci-dessous (FIG. 19). Il n'y avait pas de différence dans la durée des thérapeutiques réanimatoires (ventilation invasive, non invasive, amines et sédation) entre les 2 types d'AVC (FIG. 20). Le taux d'infection et de prescription d'antibiotiques étaient le même dans les deux groupes (41,8% pour les hémorragies contre 42,6% pour les ischémies), en particulier le taux de pneumopathies (34,2% contre 32,9%).

Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de LATA/ATA au cours de l'ensemble de la prise en charge en fonction du type d'AVC (cf. tableau 1) : 25,3% [15,7 ; 35,0] pour les AVC hémorragiques contre 22,1% [14,7 ; 29,5] pour les ischémies ($p=0,60$).

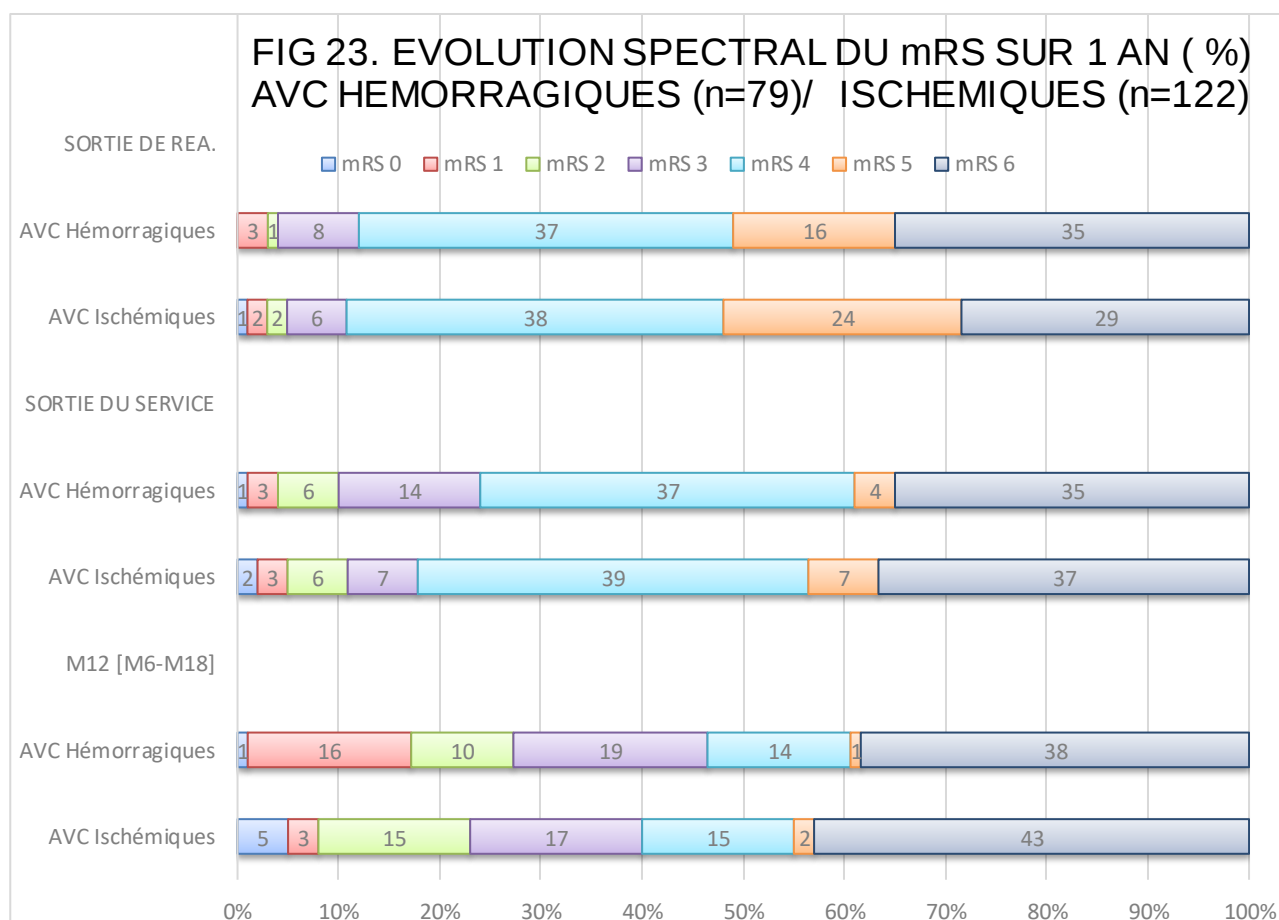
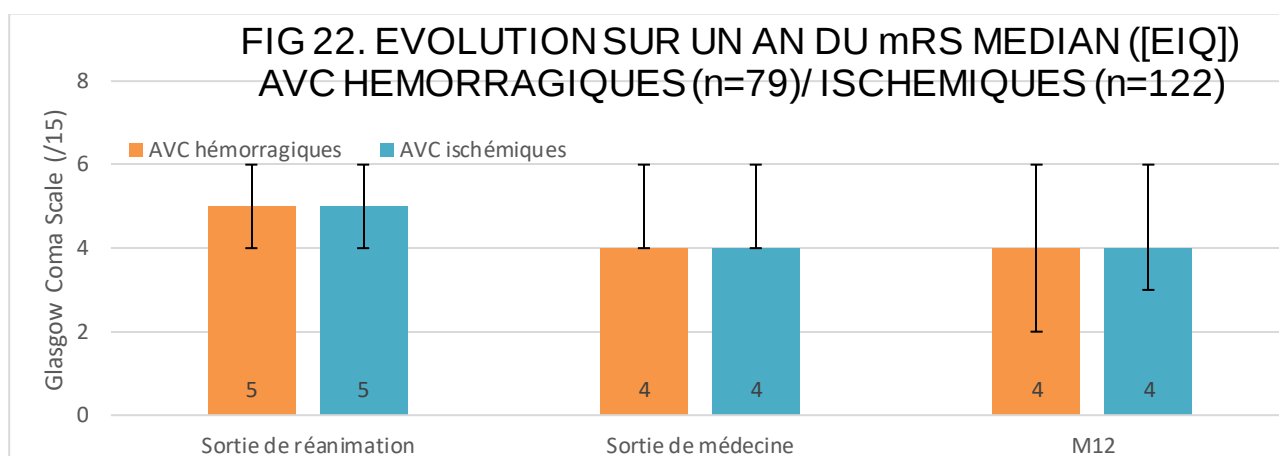
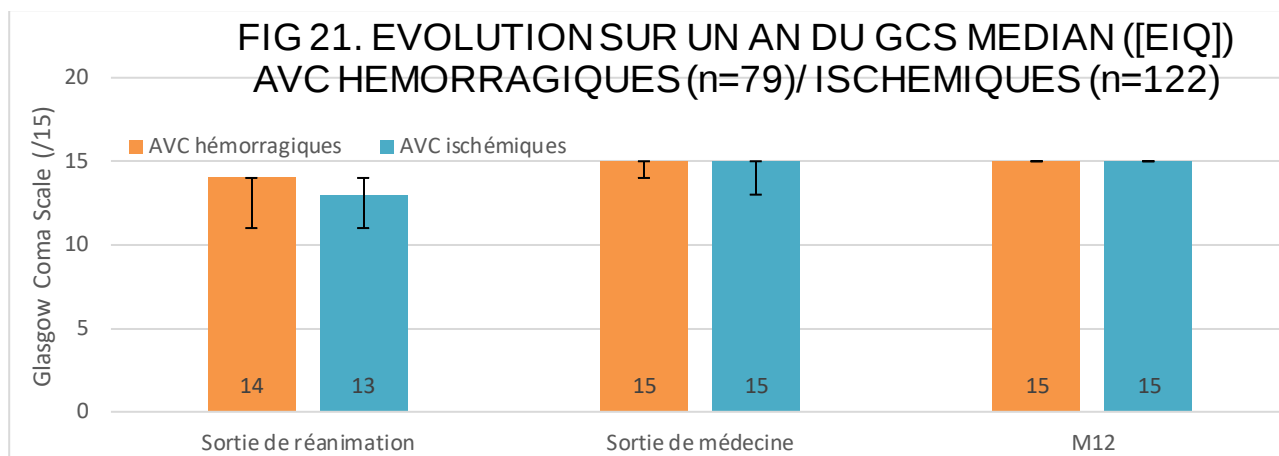
Concernant le séjour en médecine/chirurgie, il n'y a pas de différence significative entre les deux sous-groupes sur la durée moyenne de séjour ni sur la durée médiane (12 jours EIQ [19,5-27,75] pour les AVC hémorragiques contre 13 jours EIQ [10-23] pour les AVC ischémiques). Le taux de trouble de déglutition en post réanimation était similaire pour les hémorragies et pour les ischémies.



Les topographies lésionnelles étaient réparties différemment selon le type d'AVC avec pour les hémorragies essentiellement des saignements hémisphériques supratentorielles sans prédominance de latéralisation, alors que pour les ischémies il y avait deux fois plus de localisation hémisphériques gauches que droites et les localisations sous tentorielles étaient bien plus fréquentes que pour les hémorragies (FIG. 11 et 13).

L'évolution neurologique à court terme (sortie de réanimation et de service de médecine/chirurgie) et moyen terme (à M12) évaluée par le GCS et le mRS ne montraient pas de différence significative entre les 2 groupes (Tableau 1 et FIG. 21 et 22).

En comparant les spectres de répartition du mRS (FIG.23), il n'y a pas de différence majeure dans l'évolution temporelle du handicap neurologique en fonction du type d'accident. On peut discuter une augmentation relative des patients mRS 1 à un an chez les AVC hémorragiques au dépens des classes mRS 0 et 2 plus représentées chez les AVC ischémiques mais cette tendance étant isolée et portant sur une valeur intermédiaire de la variable, sans effet ordinal, il s'agit probablement d'une fluctuation d'échantillonnage liée au faible effectif dans ces classes.



D. Sous groupe : Motifs d'admission extra-neurologiques

Tableau 3.

	Admission pour motif Non neurologique (n=21)	Admission pour motif Neurologique (n=180)	p value Neurologique /Non neurologique
Âge moyen [IC 95]	63,4 [57,1 ; 69,8]	57,0 [54,9; 59,1]	0,72
Sex Ratio (% d'homme)	71,4 [51,6 ; 91,2]	64,4 [57,4 ; 71,4]	0,52
Séjour en réanimation			
Délai d'admission (j)	8 ,24 [3,63 ; 12,84]	2,11 [1; 3,22]	0,02
IGSII à l'admission	45,9 [39 ; 52,7]	36,7 [34,2; 39,3]	0,02
GCS admission (Med [EIQ])	11 [7 ; 14]	6 [3; 11]	0,009
Mortalité (%)	38,1 [16,8 ; 59,4]	30,5 [23,8 ; 37,3]	0,51
Durée de séjour (j)	15,4 [7,8 ; 23,1]	12 [10,1 ; 13,9]	0,40
GCS sortie (survivants)	14 [12 ; 15]	13 [11 ; 15]	0,25
mRS sortie	5 [4 ; 6]	5 [4 ; 6]	0,34
Traitements en réanimation			
Amines (%)	57,1 [35,5 ; 78,8]	60,6 [53,3 ; 67,7]	0,77
Sédation (%)	71,4 [51,6 ; 91,2]	76,7 [70,5 ; 82,9]	0,63
Ventilation invasive (%)	71,4 [51,6 ; 91,2]	77,2 [71,1; 83,4]	0,59
Ventilation non invasive (%)	47 ,6 [25,7 ; 69,5]	15,0 [9,8 ; 20,2]	0,009
Antibiotiques (%)	71,4 [51,6 ; 91,2]	40,5 [33,4 ; 47,7]	0,008
Craniectomie (%)	4,76 [0 ; 14,1]	23,9 [17,6 ; 30,1]	0,002
DVE (%)	0	19,4 [13,6 ; 25,2]	0,002
Osmothérapie (%)	14,2 [0 ; 29,6]	43,3 [36,1 ; 50,6]	0,002
Séjour en service			
Durée de séjour (j)	21,5 [14,4 ; 28,5]	21,2 [18,1; 24,4]	0,96
Mortalité cumulée (%)	52,4 [30,5 ; 74,2]	34,4 [27,9 ; 41,4]	0,13
GCS sortie (survivants)	14 [14 ; 15]	14 [13,25 ; 15]	0,54
mRS de sortie	6 [4 ; 6]	4 [4 ; 6]	0,087
Moyen terme (M12)			
Mortalité cumulé (%)	57,1 [35,4. 78,8]	39,4 [32,3 ; 46,6]	0,14
GCS M12 (survivants)	15 [15 ; 15]	15 [15 ; 15]	0,50
mRS M12 (Med [EIQ])	6 [4; 6]	4 [2 ; 6]	0,03

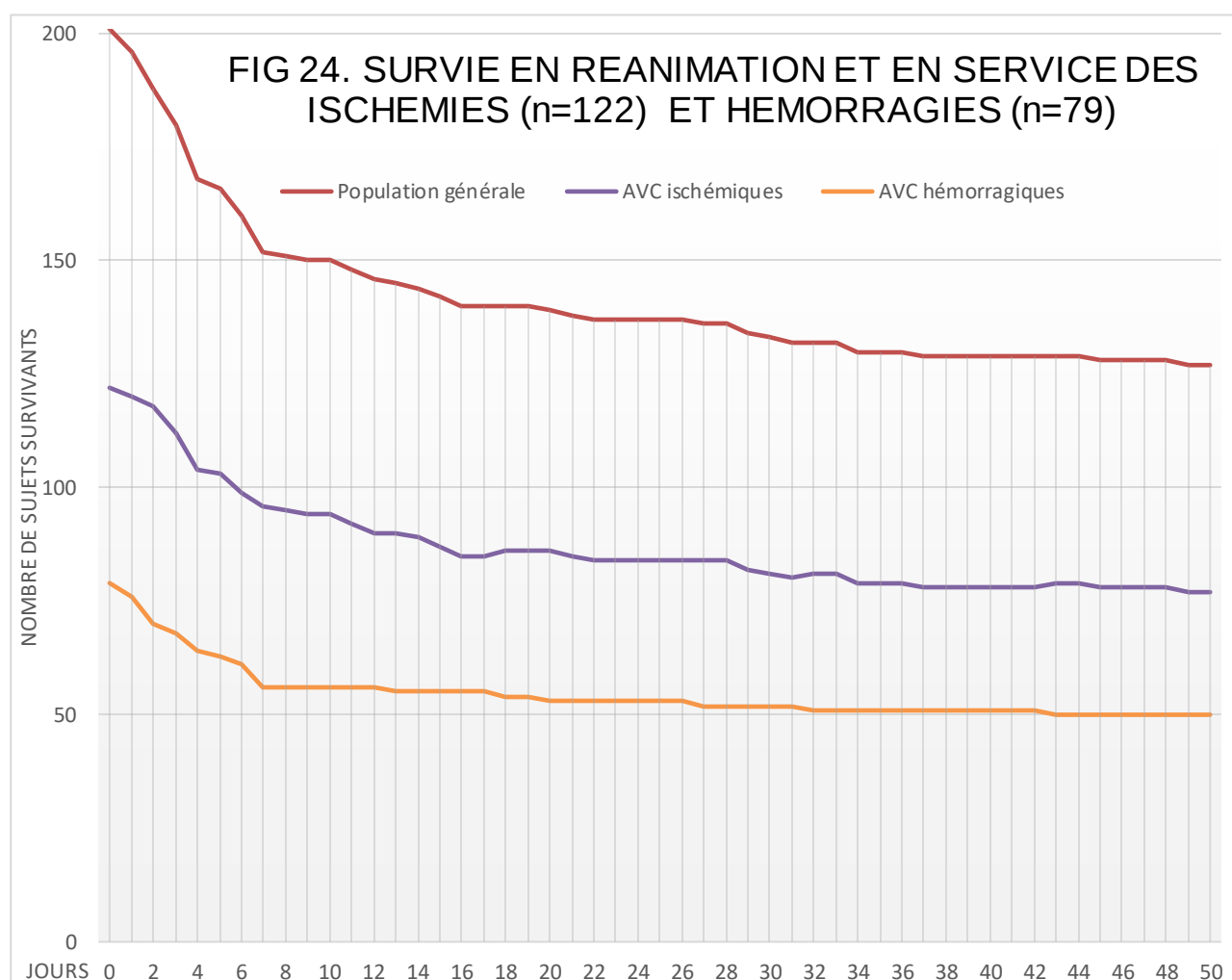
Nous avons procédé à une analyse descriptive en sous-groupe des 21 patients admis pour motifs d'admission extra-neurologiques, la littérature ayant identifié ce type de patient comme un sous-groupe de bon pronostic. Nous avons représenté dans le tableau 3 les résultats en moyenne et intervalle de confiance à 95% pour les variables continues et en médiane et écart interquartile pour les variables discrètes (score de Glasgow et de Rankin), en comparant ces patients au reste de la cohorte par t-Test de Student pour les variables continues et le U-test de Mann Whitney pour les variables discrètes avec un seuil p à 0,05.

On constate que les patients du sous groupe admis pour motifs extraneurologiques (pour mémoire 17 détresses respiratoires, 2 états de choc et 2 arrêts cardiorespiratoires récupérés) sont admis significativement plus tard (8,2 contre 2,1 jours), ont une gravité globale à l'admission (IGS 2) significativement plus importante, malgré un état de vigilance significativement meilleur avec un score de Glasgow médian à 11 [7 ; 14] contre 6 [3 ; 11] à l'admission ($p=0,009$).

En réanimation, ces patients reçoivent plus souvent des antibiotiques ou une ventilation non invasive et moins souvent des traitements neurochirurgicaux ou anti oedémateux cérébral, ce qui est bien logique vis-à-vis de leur motif d'admission. A la sortie du service de médecine/chirurgie et à moyen terme (M12), malgré un état de vigilance identique chez les survivants, le pronostic global des patients admis pour cause extraneurologique est significativement plus défavorable sur le mRS à moyen terme (mRS médian à 6 EIQ [4 ; 6] contre 4 EIQ [2 ; 6], $p=0,03$), et avec une tendance (non significative) à une mortalité supérieure ($p=0,14$).

E. Analyse de survie

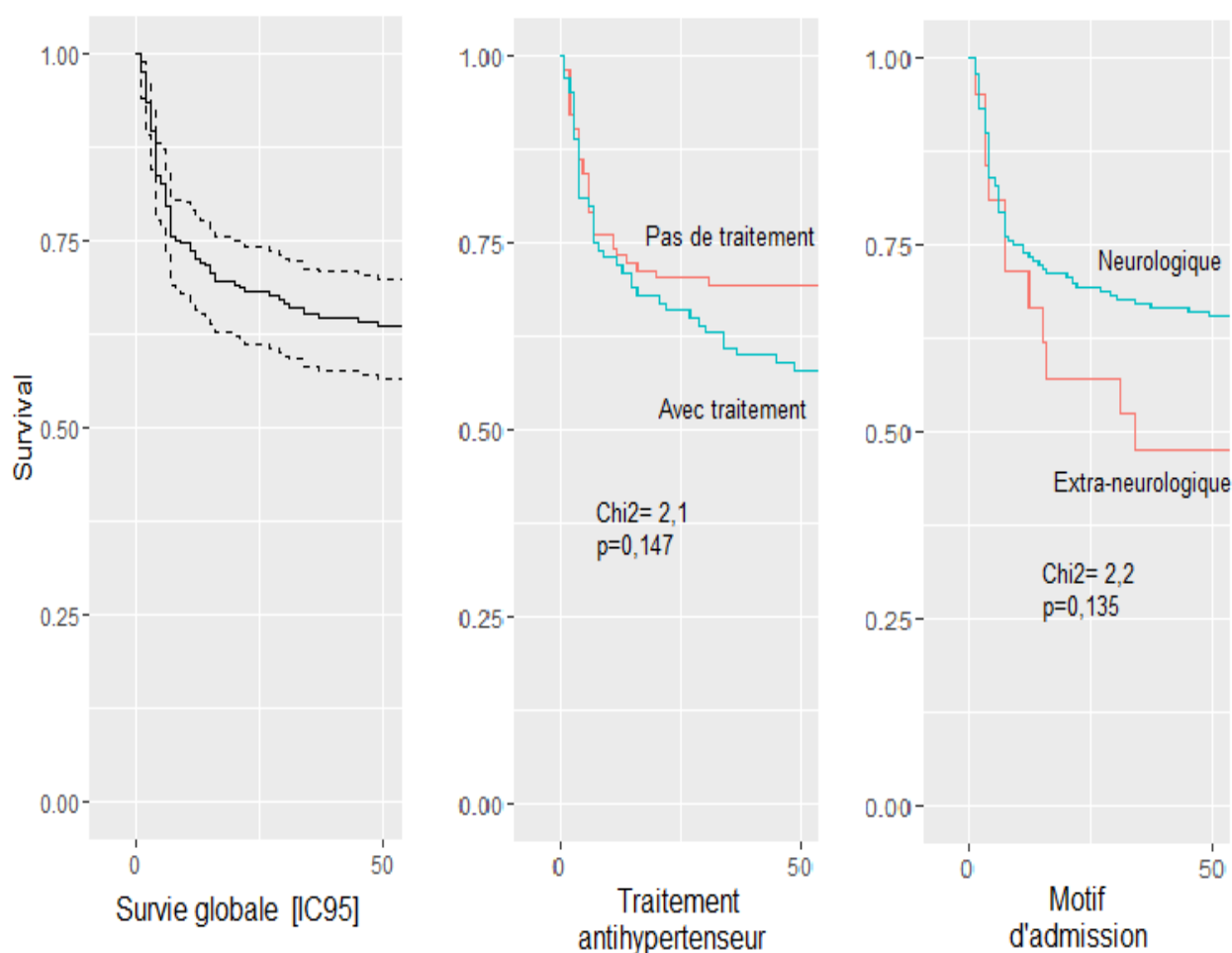
Nous avons représenté sur la figure 24, la courbe de survie de notre cohorte pour les 50 premiers jours qui représentent l'essentiel de la mortalité de la première année. Ces courbes de survie représentent, pour la population générale et par type d'AVC, essentiellement le séjour en réanimation puis en service de médecine/chirurgie (1 seul décès étant survenu en rééducation sur cette période au 29^e jour). On peut observer que les courbes évoluent tout à fait parallèlement pour les 2 types d'AVC, l'essentiel de la mortalité survient au cours de la première semaine de réanimation puis la mortalité ralentit drastiquement ensuite et notamment au cours du séjour en médecine. A noter que cette tendance est plus marquée pour les AVC hémorragiques, la moitié des décès des cinquantes premiers jours survenant avant le 6^e jour, contre le 8^e jour pour les AVC ischémiques. La comparaison des courbes de survie par le test du log-rank ne retrouve pas de différence significative en fonction du type d'AVC ($\chi^2=0$, $p=0,979$), et ce même en excluant de l'analyse les patients admis pour motif extra neurologique ($\chi^2=0,4$, $p=0,503$).



Nous avons représenté dans la figure 25, une analyse de la survie en sous groupes, avec de gauche à droite: la survie globale (encadré par son intervalle de confiance à 95%), l'effet de la prise antérieure d'un traitement antihypertenseur et d'une admission pour cause extraneurologique.

On constate qu'il n'y a pas de différence dans les courbes de survie (test du log-rank, p représenté sur le graphique) en fonction d'un traitement antihypertenseur antérieur. Une cause d'admission extra neurologique est un facteur de surmortalité à la limite de la significativité (cf. supra). La tendance à la surmortalité dans le groupe des causes d'admission extraneurologique apparaît nettement à partir du 8^e jour, correspondant au délai moyen d'admission en réanimation dans ce sous-groupe (cf. supra). Ces données sont en faveur d'une part importante des causes neurologiques dans la mortalité à la phase aiguë, alors que la mortalité ultérieure (après la première semaine) est plutôt de d'origine extraneurologique.

Figure 25. Courbes de survie Kaplan Meyer en sous groupes



F. Déterminants du pronostic neurologique à moyen terme

1. Population générale : mRS et GCS à moyen terme

Nous avons inclus dans l'analyse de la population dans son ensemble, les facteurs descriptifs sus-cités : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents, les habitudes toxiques, les médications antérieures, les modalités et motifs d'admission, la gravité neurologique (GCS) et global (IGS2) à l'admission, la localisation (et l'artère occluse pour les ischémies), la taille et l'étiologie de l'AVC, les traitements reçus en réanimation et leur durée (pour la ventilation invasive, non invasive, les sédations et les amines), l'existence d'une décision de LATA, les durées de séjour en réanimation et en médecine/chirurgie, l'existence de trouble de déglutition et l'évolution neurologique intermédiaire (GCS et mRS) à la sortie de réanimation et de médecine chirurgie.

Nous avons représenté dans le tableau 4, les p-values en analyse univariée selon une loi de Poisson pour les valeurs du GCS et mRS à moyen terme, et les p-values en analyse multivariée pour les variables significatives en analyse univariée, ainsi que les risques relatifs ajustés et leur intervalles de confiance à 95% pour les variables significatives en analyse multivariée.

Les facteurs que l'on peut retenir comme significativement associé à une diminution du GCS à moyen terme en analyse multivariée sont donc (cf. infra) : une comorbidité cancéreuse, un traitement antihypertenseur antérieur, le tabagisme actif (à la limite de la significativité), un trouble psychiatrique (à la limite de la significativité), la gravité globale à l'admission (IGS2), le fait de recevoir des amines en réanimation (sans effet de la durée de ce traitement) et surtout de façon très forte une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (LATA/ATA). Les facteurs significativement associés en analyse multivariée à une amélioration du score de Glasgow à moyen terme sont la craniectomie, la thrombolyse et l'éthylisme chronique.

Les facteurs significativement associés à une dégradation du mRS à moyen terme en analyse multivariée sont (cf. infra.): un traitement antihypertenseur antérieur, la gravité neurologique à l'admission (GCS), le fait de recevoir ou non des amines en réanimation (sans effet de la durée de ce traitement), et surtout de façon très forte une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (LATA/ATA). Le fait d'avoir un AVC hémorragique (plutôt qu'ischémique) est un facteur de gravité, à la limite de la significativité sur le mRS à moyen terme.

TABLEAU 4.	GCS M12					mRS M12				
Variables explicatives	Univarié	Multivarié				Univarié	Multivarié			
	p-value	p	RR	[IC95]		p-value	p	RR	[IC95]	
Age	<0,001	ns				0.002	ns			
Sexe	0.670	ns				0.473	ns			
COMORBIDITES										
Athérosclérose	0.030	ns				0.059	ns			
AVC (antécédent)	0.206	ns				0.325	ns			
Antécédent néoplasique	<0,001	0,001	0,79	0,64	0,94	0.019	ns			
Cardiopathie	0.101	ns				0.073	ns			
Cirrhose	0.172	ns				0.310	ns			
Comorbidité respiratoire	0.860	ns				0.141	ns			
Démence	0.491	ns				0.543	ns			
Diabète	0.650	ns				0.493	ns			
Dyslipidémie	0.432	ns				0.183	ns			
Dysthyroïdie	0.724	ns				0.890	ns			
Epilepsie	0.130	ns				0.692	ns			
Fibrillation atriale	0.284	ns				0.825	ns			
Hypertension artérielle	<0,001	ns				0.004	ns			
Insuffisance rénale	0.158	ns				0.108	ns			
Thromboembolie veineuse	0.165	ns				0.145	ns			
Surpoids (BMI>25)	0.136	ns				0.883	ns			
Trouble psychiatrique	<0,001	0.063	0,87	0,72	1,02	0.065	ns			
Tabagisme(actif ou >15PA)	0.001	0.065	1,09	0,94	1,24	0.066	ns			
Ethylisme chronique	0.008	<0,001	1,49	1,33	1,65	0.435	ns			
Drogues	0.051	ns				0.147	ns			
Autres	0.119	ns				0.966	ns			
MEDICAMENTS ANTERIEURS										
AINS	0.021	ns				0.087	ns			
Antiagrégant	0.008	ns				0.008	ns			
Antiarythmique	0.206	ns				0.221	ns			
Antibiothérapie	0.113	ns				0.567	ns			
Anticoagulant	0.737	ns				0.317	ns			
Anticoagulant oral direct	0.003					0.162	ns			
Antidiabétique oral	0.270	ns				0.936	ns			
Antihypertenseur	<0,001	<0,01	0,85	0,71	0,99	0.001	<0,01	1,29	1,14	1,44
Diurétique	0.356	ns				0.296	ns			
Immunosuppresseur	0.003	ns				0.057	ns			
Insuline	0.734	ns				0.428	ns			
Opothérapie	0.148	ns				0.673	ns			
Psychotrope	0.041	ns				0.359	ns			
Statine	0.134	ns				0.234	ns			
Traitement inhalé	0.005	ns				0.092	ns			

TABLEAU 4.	GCS M12					mRS M12				
Variables explicatives	Univarié	Multivarié				Univarié	Multivarié			
	p-value	p	RR	[IC95]		p-value	p	RR	[IC95]	
ADMISSION										
Motif d'admission	0.009	ns				0.181	ns			
Mode d'admission	0.898	ns				0.738	ns			
GCS à l'admission	0.000	ns				0.000	ns			
IGS à l'admission	0.000	<0,001	0,99	0,85	1,13	0.000	0,002	1,01	0,87	1,15
Type d'AVC	0.087	ns				0.320	0,108	1,13	0,98	1,28
Localisation	0.601	ns				0.697	ns			
Artère occluse	0.560	ns				0.811	ns			
Taille de l'AVC	0.669	ns				0.859	ns			
Etiologie de l'AVC	0.064	ns				0.431	ns			
Motif d'admission extraneurologique	0.008	ns				0.031	ns			
Traitement en réanimation										
Amines	0.000	<0,001	0,84	0,69	0,99	0.000	0,094	1,15	1	1,3
Amines (durée traitement)	0.141	ns				0.701	ns			
Ventilation mécanique	0.000					0.000				
Ventilation mécanique (durée du traitement)	0.000	ns				0.249	ns			
Ventilation non invasive	0.151	ns				0.609	ns			
VNI (durée du traitement)	0.749	ns				0.792	ns			
Sédation	0.000	ns				0.000	ns			
Sédation (durée traitement)	0.010					0.875	ns			
Dialyse (durée du traitement)	1.000	ns				0.706	ns			
Thrombolyse	0.002	<0,001	0,82	0,67	0,97	0.191	ns			
Osmothérapie	0.002	ns				0.021	ns			
Dérivation ventriculo-externe	0.000	ns				0.089	ns			
Craniectomie	<0,001	0,002	1,18	1,03	1,33	0.189	ns			
Chirurgie extraneurologique	0.001	ns				0.386	ns			
Radiologie interventionnelle	0.034	ns				0.035	ns			
Antibiothérapie	0.014	ns				0.010	ns			
Type d'infection	0.154	ns				0.865	ns			
Décision de LATA/ATA	0.000	<10 ⁻⁴	0,3	0,15	0,45	0.000	<10 ⁻⁴	1,64	1,49	1,79
Trouble de déglutition	0.000	ns				0.079	ns			
Evolution										
Durée séjour en réanimation	0.000	ns				0.323	ns			
GCS sortie de réanimation	0.000	ns				0.000	ns			
mRS sortie de réanimation	0.000	ns				0.000	ns			
Durée de séjour en service	0.085	ns				0.500	ns			
GCS à la sortie du service	0.000	ns				0.000	ns			
mRSà la sortie du service	0.000	ns				0.000	ns			

2. Devenir neurologique à moyen terme

Nous avons procédé de façon identique à une analyse du devenir neurologique à moyen terme évalué par le mRS à 1 an en incluant les mêmes variables descriptives mais en divisant les patients en 2 groupes de mRS : dit de bonne (mRS M12 $\leq$ 3) ou de mauvaise évolution neurologique (mRS M12 $\geq$ 4) (et non plus de façon spectrale comme auparavant où les 7 catégories de mRS 0 à mRS 6 étaient étudiées individuellement). Ce seuil de mRS a été choisi à la lumière des analyses descriptives effectuées et car il correspond à la reprise de la marche et donc à la possibilité de retour à domicile avec une autonomie partielle, moyennant des aides.

Nous avons représenté dans le tableau 5, les p-values en analyse univariée pour les valeurs du mRS à moyen terme (bon $\leq$ 3 ou mauvais $\geq$ 4), les p-values en analyse multivariée pour les variables significatives en analyse univariée, ainsi que les risque relatifs ajustés et leur intervalles de confiance à 95% pour les variables significatives en analyse multivariée.

Les variables qui étaient significativement associées en analyse multivariée à un mauvais pronostic neurologique (mRS à 1 an $\geq$ 4) étaient : une comorbidité respiratoire, un traitement antihypertenseur antérieur, la gravité globale (IGS2) à l'admission, le fait de recevoir des amines en réanimation (sans effet de la durée du traitement). Encore une fois, le type d'AVC hémorragique est un facteur de gravité pour le devenir neurologique à 1 an RR= 1,49 [1,29 ; 1,69] mais à la limite de la significativité (p=0,279). Le fait d'avoir bénéficié d'une DVE est un facteur d'amélioration du devenir neurologique à 1 an (RR=0,29) de façon très significative (p=0,006). Ces résultats sont concordants avec l'analyse spectrale du mRS (cf. supra).

TABLEAU 5	mRS M12						mRS M12				
Variables	Univ.	Multivarié				Variables	Univ.	Multivarié			
	p	p	RR	[IC95]	p		p	RR	[IC95]		
Age	0,02	ns				ADMISSION					
Sexe	0,23	ns				Motif d'admission	0,988	ns			
COMORBIDITES						Mode d'admission	0,68	ns			
Athérosclérose	0,02	ns				GCS à l'admission	0,581	ns			
AVC (antécédent)	0,1	ns				IGS à l'admission	<10^-6	<10^-4	1,05	0,91	1,19
Cancer	0,06	ns				Type d'AVC	0,351	0,279	1,49	1,29	1,69
Cardiopathie	0,02	ns				Localisation	0,066	ns			
Cirrhose	0,22	ns				Artère occluse	0,929	ns			
Comorbidité respiratoire	0,03	0,08	2,66	2,42	2,9	Taille de l'AVC	0,982	ns			
Démence	0,64	ns				Etiologie de l'AVC	0,995	ns			
Diabète	0,41	ns				Motif d'admission extraneurologique	0,027	ns			
Dyslipidémie	0,06	ns				Traitement en réanimation					
Dysthyroïdie	0,85	ns				Amines	<10^-5	ns	3,7	3,5	3,9
Epilepsie	0,58	ns				Amines (durée)	0,975	ns			
Fibrillation atriale	0,63	ns				Ventilation mécanique	<0,000 01	ns			
Hypertension artérielle	0,01	ns				Ventilation mécanique (durée)	0,565	ns			
Insuffisance rénale	0,08	ns				VNI	0,76	ns			
Thromboembolie veineuse	0,08	ns				VNI (durée)	1	ns			
Surpoids (BMI>25)	0,5	ns				Sédation	<10^-4	ns			
Trouble psychiatrique	0,06	ns				Sédation (durée)	0,548	ns			
Tabagisme	0,38	ns				Dialyse (durée)	1	ns			
Ethylisme chronique	0,44	ns				Thrombolyse	0,188	ns			
Toxicomanie	0,26	ns				Osmothérapie	0,027	ns			
Autres	1	ns				Dérivation ventriculo-externe	0,026	0,006	0,29	0,07	0,51
MEDICAMENTS ANTERIEURS						Craniectomie	0,686	ns			
AINS	0,99	ns				Chirurgie extraneurologique	0,939	ns			
Antiagrégant	0	ns				Radiologie interventionnelle	0,117	ns			
Antiarythmique	0,12	ns				Antibiothérapie	0,002	ns			
Antibiothérapie	0,74	ns				Type d'infection	0,994	ns			
Anticoagulant	0,18	ns				LATA/ATA	0,984	ns			
Anticoagulant oral direct	0,99	ns				Trouble de déglutition	0,985	ns			
Antidiabétique oral	0,9	ns				Evolution					
Antihypertenseur	<0,001	0	2,79	2,59	2,99	Durée séjour réanimation	0,97	ns			
Diurétique	0,24	ns				GCS sortie de réanimation	<0,001	ns			
Immunosuppresseur	0,99	ns				mRS sortie de réanimation	<0,000 001	ns			
Insuline	0,41	ns				Durée de séjour service	0,257	ns			
Opothérapie	0,82	ns				GCS sortie service	<0,000 001	ns			
Psychotrope	0,24	ns				mRS sortie service	<0,000 001	ns			

3. Analyse en sous-groupe selon le type d'AVC

Nous avons effectué le même type d'analyse sur le mRS à moyen terme (analysé de façon spectrale), en sous-groupe selon le type d'AVC. Nous avons représenté dans le tableau 6 les p-values en analyse univariée, les p-values en analyse multivariée pour les variables significatives en univariée, ainsi que les risque relatifs ajustés et leur intervalles de confiance à 95% pour les variables significatives en analyse multivariée.

Les facteurs qu'on peut donc retenir comme ayant un effet significatif ($p < 0,05$) sur le mRS à moyen terme (analysé de façon spectrale) en multivarié dans le sous-groupe des AVC hémorragiques sont peu nombreux (cf. infra): la gravité neurologique initiale évaluée par le score de Glasgow (GCS) à l'admission en réanimation, et une décision de LATA/ATA au cours du séjour en réanimation. Il s'agit probablement d'un manque de puissance dans l'analyse lié au plus petit effectif du sous-groupe des AVC hémorragiques.

A noter qu'il existe un facteur d'interaction statistiquement significatif ($p = 0,035$) entre la gravité neurologique à l'admission (GCS) et la décision de LATA/ATA. Ceci est bien compréhensible encore une fois, les patients les plus graves sur le plan neurologique à l'admission ont tendance à être plus limités du fait de leur pronostic supposé plus sombre et ont de fait une évolution plus défavorable (notion de « prophétie autoréalisatrice » détaillée plus haut).

Les facteurs qu'on peut donc retenir comme significativement associés à une dégradation du mRS à moyen terme en multivarié dans le sous-groupe des AVC ischémiques sont (cf. infra): le tabagisme, un traitement antihypertenseur antérieur, la gravité globale à l'admission (IGS2), le fait de recevoir ou non des amines en réanimation (sans effet de la durée de ce traitement), et surtout de façon très forte une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (LATA/ATA). Le fait de bénéficier d'une radiologie interventionnelle est un facteur d'amélioration du mRS à moyen terme. Ceci est à notre connaissance la première démonstration d'un bénéfice neurologique des procédures endo-vasculaires dans l'AVC ischémique grave admis en réanimation.

TABLEAU 6.	mRS M12 AVC hémorragiques				mRS M12 AVC ischémiques			
Variables explicatives	Univarié	Multivarié			Univarié	Multivarié		
	p-value	p	RR	[IC95]	p-value	p	RR	[IC95]
Age	<0,001	ns			0.140	ns		
Sexe	0.008	ns			0.520	ns		
COMORBIDITES								
Athérosclérose	0.568	ns			0.062	ns		
AVC (antécédent)	0.176	ns			0.650	ns		
Antécédent néoplasique	0.883	ns			0.010	ns		
Cardiopathie	0.565	ns			0.081	ns		
Cirrhose	0.290	ns						
Comorbidité respiratoire	0.963	ns			0.285	ns		
Démence	0.550	ns			0.899	ns		
Diabète	0.100	ns			0.240	ns		
Dyslipidémie	0.293	ns			0.175	ns		
Dysthyroïdie	0.919	ns			0.720	ns		
Epilepsie	0.676	ns			0.547	ns		
Fibrillation atriale	0.713	ns			0.878	ns		
Hypertension artérielle	0.342	ns			0.003	ns		
Insuffisance rénale	0.699	ns			0.183	ns		
Thromboembolie veineuse	0.022	ns			0.071	ns		
Surpoids (BMI>25)	0.015	ns			0.545	ns		
Trouble psychiatrique	0.009	ns			0.074	ns		
Tabagisme(actif ou >15PA)	0.223	ns			0.011	0,04	0,81	0,61 1,01
Ethylisme chronique	0.460	ns			0.334	ns		
Drogues	0.011	ns			0.931	ns		
Autres	0.029	ns			0.972	ns		
MEDICAMENTS ANTERIEURS								
AINS	0.147	ns			0.155	ns		
Antiagrégant	0.799	ns			0.013	ns		
Antiarythmique	0.534	ns			0.216	ns		
Antibiothérapie	0.031	ns			0.931	ns		
Anticoagulant	0.410	ns			0.547	ns		
Anticoagulant oral direct	0.031	ns			0.198	ns		
Antidiabétique oral	0.234	ns			0.708	ns		
Antihypertenseur	0.065	ns			0.003	0	1,3	1,1 1,5
Diurétique	0.489	ns			0.396	ns		
Immunosuppresseur	0.392	ns			0.107	ns		
Insuline	0.290	ns			0.380	ns		
Opothérapie	0.919	ns			0.241	ns		
Psychotrope	0.337	ns			0.473	ns		
Statine	0.485	ns			0.151	ns		
Traitement inhalé	0.392	ns			0.152	ns		

TABLEAU 6.	mRS M12 AVC hémorragiques					mRS M12 AVC ischémiques				
Variables explicatives	Univarié	Multivarié				Univarié	Multivarié			
	p-value	p	RR	[IC95]		p-value	p	RR	[IC95]	
Admission										
Motif d'admission	0.001	ns				0.164	ns			
Mode d'admission	0.170	ns				0.878	ns			
GCS à l'admission	<0,001	<10 ⁻⁵	0,81	0,58	1,04	0.029	ns			
IGS à l'admission	<0,001	ns				0.000	ns			
Type d'AVC										
Localisation	0.083	ns				0.737	ns			
Artère occluse						0.670	ns			
Taille de l'AVC	0.584	ns				0.859	ns			
Etiologie de l'AVC	0.011	ns				0.553	ns			
Motif d'admission extraneurologique	0.039	ns				0.022	ns			
Traitement en réanimation										
Amines	0.008	ns				0.001	0,02	1,29	1,09	1,49
Amines (durée traitement)	0.008	ns				0.667	ns			
Ventilation mécanique	<0,001	ns				0.013	ns			
Ventilation mécanique (durée du traitement)	<0,001	ns				0.667	ns			
Ventilation non invasive	0.005	ns				0.324	ns			
VNI (durée du traitement)	0.140	ns				0.831	ns			
Sédation	<0,001	ns				0.040	ns			
Sédation (durée traitement)	0.056	ns				0.853	ns			
Dialyse (durée du traitement)										
Thrombolyse						0.352	ns			
Osmothérapie	<0,001	ns				0.267	ns			
Dérivation ventriculo-externe	0.002	ns				0.353	ns			
Craniectomie	0.003	ns				0.183	ns			
Chirurgie extraneurologique	0.002	ns				0.369	ns			
Radiologie interventionnelle	0.016	ns				0.037	0,035	0,82	0,62	1,02
Antibiothérapie	0.466	ns				0.038	ns			
Type d'infection	0.065	ns				0.895	ns			
Décision de LATA/ATA	<0,001	0,07	3,58	3,14	4,02	0.000	<0,0001	1,55	1,35	1,75
Trouble de déglutition	<0,001	ns				0.680	ns			
Evolution										
Durée séjour en réanimation	<0,001	ns				0.717	ns			
GCS sortie de réanimation	<0,001	ns				0.000	ns			
mRS sortie de réanimation	<0,001	ns				0.000	ns			
Durée de séjour en service	0.647	ns				0.730	ns			
GCS à la sortie du service	<0,001	ns				0.000	ns			
mRS à la sortie du service	<0,001	ns				0.000	ns			

4. Sous-groupe: Motif d'admission neurologique

Nous avons effectué une analyse en sous groupe sur le mRS à moyen terme (étudié de façon spectrale) en excluant les causes d'admission extraneurologique. En effet, il est rapporté dans la littérature des AVC graves qu'une admission pour ventilation mécanique pour motif extraneurologique est un facteur de bon pronostic (cf infra.). Au contraire, dans notre population, malgré un meilleur état de vigilance sur le Glasgow à l'admission et à la sortie de réanimation, les patients admis pour un motif extraneurologique ont un pronostic plus sombre à moyen terme sur la mortalité et le score de Rankin (cf. supra). Nous avons donc exclu ces 21 patients (soit 10,5% de notre population) dans cette analyse de sous groupe afin de rechercher des facteurs pronostiques spécifiques chez les patients admis pour raison neurologique. Nous avons représenté les résultats des analyses uni- et multivariées dans le tableau 7. Par simplicité, nous n'avons renseigné que les variables significatives en analyse univariée. Les variables significativement associées à une dégradation du mRS à moyen terme en multivarié sont : un antécédent néoplasique, un traitement antihypertenseur antérieur, la gravité globale à l'admission (IGS2), la nécessité d'amines en réanimation, et le type hémorragique (plutôt qu'ischémique de l'AVC). De façon intéressante, c'est la seule de nos analyses où nous arrivons à montrer un moins bon pronostic neurologique de ce type d'accident de façon significative.

TABLEAU 7	mRS M12 Sous-groupe:Motif admission neurologique				
Variables	Univariée	Analyse multivariée			
	p-value	p-Value	RR ajusté	[IC95]	
Age	0.002				
Hypertension artérielle	0.012				
Troubles psychiatriques	0.022				
Cancer/ Néoplasie	0.040	0,0095	1,32	1,16	1,48
Antihypertenseur	0.003	0,16	1,2	1,04	1,36
GCS à l'admission	<0.001				
Amines	<0.001	0,0169	1,24	1,08	1,4
Ventilation mécanique	<0.001				
Sédation	<0.001				
Osmothérapie	0.004				
Décision de LATA/ATA	<0.001				
IGSà l'admission	<0.001	<0,00001	1,01	0,86	1,16
mRS sortie de réanimation	<0.001				
mRS sortie de service	<0.001				
GCS sortie de service	<0.001				
GCS sortie de réanimation	<0.001				
Type d'AVC	<0.001	0,287	1,09	0,93	1,25

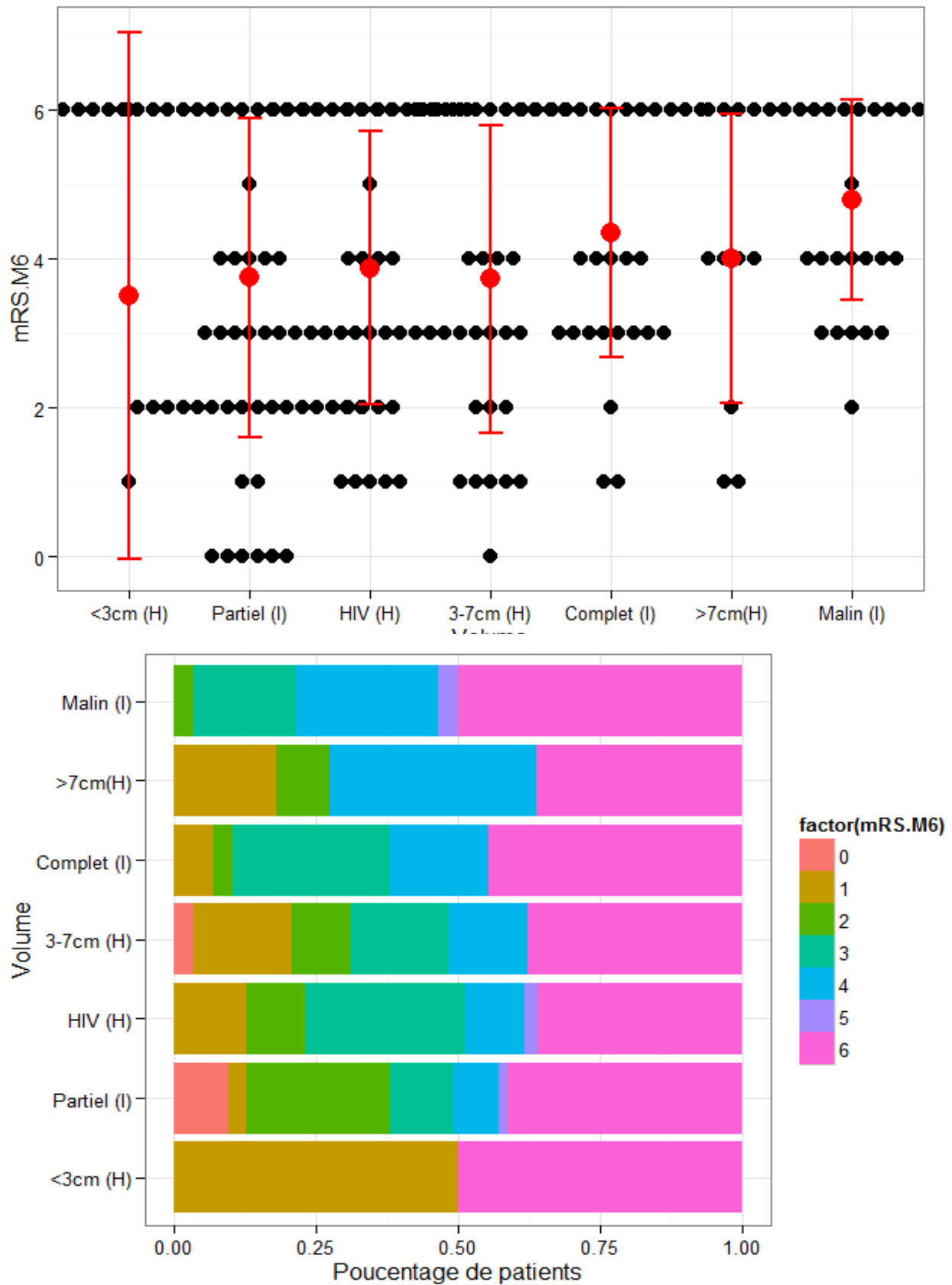
5. Effet de la taille de l'AVC sur le devenir neurologique

Comme nous l'avons vu plus haut, de façon contre-intuitive et en désaccord avec les données de la littérature, la taille de l'AVC ne ressort jamais significativement dans nos analyses comme un facteur associé au mauvais devenir neurologique à moyen terme. Cela est vrai si on considère le score de Glasgow (GCS M12) ou le score modifié de Rankin (mRS M12), en analyse uni ou multivariée dans la population générale, comme dans les sous-groupes d'AVC ischémiques ou hémorragiques, et en même en excluant les causes d'admission extraneurologiques.

La taille des AVC était classé par l'imagerie initiale, de façon catégorielle et différemment selon le type d'AVC : pour les AVC ischémiques la taille était classée en ischémie partielle du territoire de l'artère occluse, ischémie complète, ischémie complète avec œdème malin et ischémie complète avec virage hémorragique intraventriculaire. Pour les AVC hémorragiques, la taille était défini sur l'imagerie initiale par le plus grand axe de l'hématome défini par le radiologue sénior validant le compte rendu (<3cm, 3-7cm, >7cm, hémorragie ou rupture intraventriculaire). Nous avons représenté dans la figure 26 ci-dessous chacun de nos 201 patients en fonction de la taille de l'AVC et de son devenir neurologique (mRS à M12), avec les intervalles de confiances à 95% du mRS pour chaque taille et type d'AVC (hémorragique ou ischémique). En dessous, nous avons représenté les spectres de mRS pour chaque taille et chaque type d'AVC.

On constate que la dispersion des résultats est très importante avec des intervalles de confiance qui se recoupent largement, expliquant l'absence de significativité statistique de nos résultats. On observe néanmoins une tendance sur les deux graphiques à l'aggravation du devenir neurologique avec la taille de l'AVC, au niveau du mRS moyen (gros point rouge sur le schéma du haut) et au niveau du spectre de mRS (schéma de du bas) : on constate par exemple une proportion plus importante de patient ne retrouvant pas la marche (mRS 4 et plus) pour les plus gros volumes lésionnels. Réciproquement, pour les AVC ischémiques, les patients ayant intégralement récupéré à 1 an (mRS 0) avait les volumes lésionnels les plus petits. Tout cela n'atteint cependant pas la significativité statistique, probablement par manque de puissance de l'analyse par tailles et types d'AVC, qui divise l'effectif total en huit sous-groupes.

FIGURE 26 : EFFET DE LA TAILLE PAR TYPE D'AVC SUR LE mRS M12



IV. DISCUSSION

A. Interprétation des résultats

1. Statistiques descriptives de la population générale

Concernant la population de notre étude à savoir celles des AVC graves admis en réanimation qu'ils soient ischémiques, hémorragiques ou mixtes, la description épidémiologique révèle plusieurs points intéressants. On constate une prédominance masculine (SR=1,87) conforme à la littérature de l'AVC, et retrouvée dans la plupart des pathologies cardiovasculaires. Notre population est plus jeune (57 ans) que celle des AVC tout venant dans la littérature (environ 65 à 75 ans (115) (116)) témoignant probablement d'un biais de l'âge dans la sélection pour l'admission en réanimation, les patients plus âgés faisant l'objet de décision de non réanimation en amont (« DNR orders »). Notre population de réanimation présente près de 40% d'AVC hémorragique soit le double par rapport aux AVC tout venant. Ceci signe la gravité clinique particulière de l'AVC hémorragique.

Les principales comorbidités à l'admission, retrouvées chez plus de 20% des patients sont (par ordre de prévalence décroissante) : l'hypertension artérielle, le surpoids (plus de la moitié des patients), le tabagisme, la dyslipidémie, l'athérosclérose, un antécédent de cardiopathie ou d'AVC, l'ACFA et l'insuffisance rénale. Ce sont tous des facteurs reconnus de risque cardiovasculaire ou des marqueurs de maladie cardiovasculaire. Les expositions toxiques étaient fréquentes (40% pour le tabagisme, 10% pour l'alcool) sauf pour la toxicomanie qui était anecdotique, probablement du fait de l'âge moyen de notre population. Ces fréquences sont relativement concordantes avec la littérature. Si l'usage de drogues est une cause fréquente d'AVC du sujet jeune, elle représente sur la globalité une cause rare d'AVC, bien en accord avec la littérature.

On note la fréquence de la maladie cancéreuse (15%) importante du fait de l'âge de et de la forte exposition au tabac dans notre population, ce qui ne constituait pas pour autant un frein à l'admission en réanimation. Les traitements à l'admission étaient en rapport avec les comorbidités décrites : la moitié des patients étaient sous traitement antihypertenseurs, un quart sous antiagrégants plaquettaires et 16,9% sous anticoagulants. A noter que très peu de patients (1%) étaient sous AOD (anciens NACO) malgré une prévalence de l'ACFA à plus de 20% : il s'agit probablement d'un effet de la période d'étude débutant en 2011 où ces traitements commençaient tout juste à être commercialisés.

L'immunosuppression médicamenteuse (corticoïdes, chimiothérapie, immunosuppresseurs et AINS) concernait moins de 5% des patients à l'admission.

Concernant les modes d'admission : l'origine principale était l'unité neurovasculaire. L'admission était précoce : avant la 24^e heure pour plus de la moitié des patients et avant 48h pour les trois quarts. Les motifs d'admission étaient neurologiques dans près de 90% des cas avec une problématique d'HTIC et/ou hydrocéphalie dans la moitié de ces cas. Le score de Glasgow médian à l'admission étaient inférieur à 8 ce qui signe bien que la majorité des patients étaient comateux et/ou nécessitait une neuro-sédation. Ceci est bien concordant avec les traitements reçus en réanimation : neurosédation et ventilation mécanique dans $\frac{3}{4}$ des cas pour une durée de 10 jours en moyenne. Le recours aux amines dans 60% des cas est la conséquence des sédations lourdes et s'intègre dans le traitement de l'hypertension intracrânienne. La durée moyenne de traitement sympathicomimétiques de 3 jours correspond d'ailleurs à la durée moyenne de neurosédation et à la phase critique d'hypertension intracrânienne en lien avec le pic de réaction œdémateuse. La VNI était rarement utilisé (18,4%) en comparaison à la ventilation invasive (76%) en partie à cause de la fréquence des troubles de déglutition (plus de la moitié des patients sortant de réanimation), qui sont une contre-indication classique à cette modalité ventilatoire.

Un traitement osmotique était administré chez 40% des patients ce qui correspond à la proportion de patients admis pour HTIC. La craniectomie/craniotomie d'évacuation était pratiquée chez plus d'un patient sur cinq, en relative concordance avec la littérature (bien que les fréquences rapportées soit très variables selon les centres et les époques). Ceci en fait une procédure fréquente mais non systématique même en cas d'hypertension intracrânienne avec un recours fréquent (17,4%) à la dérivation ventriculo-externe comme traitement de l'HTIC/hydrocéphalie dans notre population. On peut noter la fréquence dans notre centre de la thrombolyse pour les AVC ischémiques graves (44%), supérieure à celle décrite dans la littérature ; un AVC étendu sur l'imagerie ou avec un état clinique grave (NIHSS>25) étant une contre-indication classique à la thrombolyse intraveineuse. La radiologie interventionnelle est également fréquente pour les AVC ischémiques (de l'ordre de 40% dans notre population), de façon très supérieure à la littérature sur l'AVC de réanimation et même l'AVC tout venant. Ceci dénote un développement rapide de cette technique et d'une expertise particulière de notre centre dans ce domaine. Les interventions chirurgicales et autres thérapeutiques invasives extra-neurologiques étaient rares

parallèlement à la rareté des admissions pour motifs extra-neurologiques (essentiellement interventions pour complications respiratoires et vasculaires). Les complications infectieuses en réanimation étaient fréquentes avec prescription d'une antibiothérapie chez 43% des patients ce qui correspond à la prescription moyenne des services de réanimation.

Comme dans tout service de réanimation, les infections pulmonaires sont au premier plan (67% des motifs de prescription d'antibiothérapie en réanimation) du fait de la fréquence de la ventilation invasive (3/4 des patients). Ce taux d'infection pulmonaire de 30% sur notre population globale est néanmoins plus élevé que dans la population de réanimation tout venant. Cette fréquence supérieure a déjà été décrite chez le patient neuro-lésé, notamment chez le traumatisé crânien (117), avec un rôle propre de l'immunosuppression induite par la lésion neurologique qui s'ajoute au risque de la ventilation mécanique et des troubles de déglutition. Concernant les autres types d'infection, on note une fréquence relativement importante d'endocardites infectieuses (8%) en lien avec le recrutement via la complication neurologique grave, occurrence fréquente dans cette pathologie. On note en revanche peu d'antibiothérapies pour infections neuroméningées pendant le séjour de réanimation (2%) malgré la fréquence des actes neurochirurgicaux (notamment hémicraniectomie sans repose de volet), probablement car ces complications se révèlent plus tardivement au cours de la prise en charge, en service chirurgie voire en rééducation.

Concernant le séjour en réanimation, une décision de LATA/ATA était prise chez 23% des malades et la mortalité au cours du séjour était de 31%, les deux tiers des patients décédés l'ayant été dans les suites d'une décision de limitation thérapeutique. Ce taux de limitation thérapeutique au cours du séjour de réanimation est congruent avec la littérature (cf. infra) même si les données sur le sujet sont peu nombreuses, anciennes et nord-américaines de façon quasi-exclusive. La mortalité en réanimation est en revanche plus faible que dans la littérature (de l'ordre de 40 à 60%), mais avec les mêmes réserves sur les données existantes. On note un taux important de patients orientés vers un prélèvement multi-organes (12,7% des patients décédés en réanimation), soulignant encore une fois l'importance des AVC graves comme « première source d'organes » en France à l'heure actuelle. Ce pourcentage devrait augmenter dans les années à venir avec une implication précoce et systématique des équipes de greffe en cas de passage en mort encéphalique, voire par la mise en place des prélèvements en Maastricht 3.

Concernant l'évolution en service de médecine/chirurgie et en rééducation, soulignons la fréquence des troubles de déglutition chez 53% des survivants, source de morbi-mortalité secondaire bien connue (fausse route, asphyxie, inhalation, pneumopathie). On rappelle que les complications extra-neurologiques sont la principale cause de mortalité différée (cf. infra).

Concernant notre critère de jugement principal, on constate heureusement que les indicateurs de devenir neurologique (GCS et mRS) s'améliorent au cours des évaluations successives (sortie de réanimation, sortie de service, à 1 an) (FIG. 10). La mortalité globale cumulée survient essentiellement au cours de la phase réanimatoire (31%) pour atteindre 36% à la sortie du service et 41% à un an, ce qui est bien inférieure à la mortalité de la littérature des AVC graves, mais qui dénote probablement d'un biais de proposition et de sélection dans l'admission des patients en réanimation, avec des décisions de non réanimation prise en amont qui ne sont pas révélées par notre cohorte. Concernant l'état de vigilance, la très grande majorité des patients ont un score de Glasgow (corrigé sur le déficit neurologique) à 15 à un an, signant le retour à une vie de relation, également révélé par le très faible pourcentage de score de Rankin à 5 (grabataire alité) de l'ordre de 1% à un an. Cela signifie que la plupart des patients très graves vont décéder et que les survivants seront mis au fauteuil et participeront aux soins. L'évolution du spectre du mRS au cours des évaluations successives (FIG. 9) se fait donc vers une diminution progressive des patients mRS 5 vers le mRS 6 (décès des patients grabataires), et des patients mRS 4 (mis au fauteuil) vers la catégorie mRS 3 (reprise de la marche).

Autrement dit, à la sortie de réanimation moins de 15% des patients survivants marchent contre 30% à la sortie du service. A 1 an, 71% des patients survivants ont retrouvés la marche (mRS 3 ou moins, soit 42% de la population totale) et 40% des survivants ont retrouvé une autonomie satisfaisante (mRS 2 ou moins, soit 24% de la population totale). Il faut néanmoins rester très prudent dans l'interprétation de ces résultats, qui peuvent être lus de 2 manières. De façon pessimiste, trois quarts des patients sont dépendants ou décédés à un an (76% de mRS 3 ou plus sur la population globale) ; de façon optimiste quasiment tous les survivants retrouvent une vie de relation et plus des deux tiers des survivants retrouvent la marche (71% de mRS 3 ou moins à 1 an) malgré une autonomie incomplète, mais compatible avec le retour à domicile moyennant des aides.

2. Statistiques descriptives selon le type d'AVC

Concernant les AVC ischémiques, la topographie lésionnelle est relativement classique par rapport à la littérature : 65% d'accident de la circulation antérieure et 3% d'accidents de la circulation postérieure. Dans notre population d'AVC graves, les occlusions impliquent forcément des plus gros troncs artériels que pour les AVC tout venant avec par ordre de fréquence décroissante dans notre cohorte : les occlusions sylviennes, carotidiennes et basilaires avec souvent des occlusions multifocales ou en tandem (cf. TABLEAU 2). On note l'absence d'AVC lacunaires ou sans identification de l'artère occluse dans notre cohorte. Il existe un biais de recrutement par la gravité des AVC et par le recrutement post-interventionnel de thrombectomie/thrombolyse in situ, qui concerne exclusivement les gros troncs artériels. Dans notre centre, ces patients sont généralement admis en soins intensifs/réanimation pour surveillance, que la procédure ait été effectuée ou non sous anesthésie générale. Concernant les volumes infarctés, ils sont évidemment importants avec 48% d'ischémies complètes du territoire artériel concerné ou un œdème malin ou un virage hémorragique intraventriculaire, contre 52% d'ischémies partielles (généralement sur la circulation postérieure où les patients peuvent présenter un état comateux malgré des ischémies focalisées). Au plan étiologique (FIG. 12), par rapport à la littérature des AVC tout venant, on note une inversion de la proportion d'AVC d'origine cardioembolique (45%) et athérothrombotique (35%) signant la gravité des embols cardiaques (plus gros et donc responsables d'occlusion d'artères de plus gros calibres). La dissection (notamment carotidienne) est également sur-représentée dans notre cohorte, du fait de sa gravité. Enfin toujours, par un biais de recrutement, le taux de virage hémorragique est important à 19,8% (24 sur 121 AVC ischémiques), soit le double de l'incidence de survenue dans l'AVC ischémique tout venant après thrombolyse.

Concernant les AVC hémorragiques, on retrouve également de gros volumes lésionnels avec 61% d'hématome de plus de 7 cm ou d'hémorragie intraventriculaire. L'étiologie microvasculaire (notamment hypertensive) est largement prédominante (62%) conformément à la littérature. On note une sur-représentation étiologique, par rapport aux AVC hémorragiques tout venant, des malformations artérioveineuses (10%) et des endocardites infectieuses (4%) par un biais de recrutement sur la gravité. L'angiopathie amyloïde est largement sous représentée dans notre population (1% contre 10% pour l'AVC hémorragique tout venant). Plusieurs raisons sont à évoquer : tout d'abord, cette pathologie est volontiers intriquée avec la démence, facteur limitant l'accès du patient à la réanimation.

Deuxièmement, elle est souvent à l'origine d'hématomes lobaires sur des cerveaux atrophiques (maladie neurodégénérative) qui à volume égal sont probablement mieux tolérés sur le plan de l'HTIC. Enfin le diagnostic d'angiopathie amyloïde repose sur la réalisation d'une IRM (révélant la présence de micro-saignements caractéristiques) laquelle peu de nos patients auront accès pour des problèmes de transportabilité et en l'absence de sanction thérapeutique. Le diagnostic de l'étiologie microvasculaire est peut être également porté par excès, tout patient hypertendu et/ou ayant des facteurs de risques cardiovasculaires (nombreux dans notre population) ayant été classé dans cette catégorie jusqu'à preuve du contraire, et il existe probablement des origines mixtes à la fois microvasculaires et amyloïdes. A noter, une proportion importante d'hématomes de cause inconnue au terme du bilan, dont certains probablement d'origine amyloïde.

3. Comparaison des AVC ischémiques et hémorragiques

Concernant les antécédents et comorbidités, nous avons montré que le tabagisme et une cardiopathie étaient plus volontiers associés aux AVC ischémiques. Les cardiopathies partagent à la fois les mêmes facteurs de risque cardiovasculaire (notamment le tabagisme) que les AVC ischémiques athérothrombotiques mais sont aussi la cause des AVC cardioemboliques, d'où leur association. Les AVC hémorragiques étaient plus volontiers associés aux hépatopathies et à la cirrhose, probablement à cause des troubles induits et de la crase sanguine, et de façon curieuse aux comorbidités psychiatriques. Ce dernier point est peut-être en lien avec une prescription plus fréquente de médicaments psychotropes antidépresseurs (tendances non significatives cf. FIG16), de type inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS) dont l'effet antiagrégant (par inhibition de la dégranulation plaquettaire) a été récemment démontré. Mais il ne s'agit là que d'une hypothèse.

Concernant les modalités d'admission, on a vu que les AVC hémorragiques étaient admis plus précocement, plus fréquemment de façon primaire via le SAMU ou les structures d'urgence, dans la grande majorité des cas pour HTIC/hydrocéphalie alors que les AVC ischémiques étaient admis plus tard (1 jour sur le délai médian), en majorité via l'unité neurovasculaire et pour des motifs plus variés. Cela dénote d'une gravité neuroclinique d'emblée plus importante des AVC hémorragiques sur un mode d'HTIC, alors que les AVC ischémiques se dégradaient secondairement en rapport avec le développement de l'œdème

cérébral ou de complications cardiorespiratoires (FIG. 17). Cela est bien cohérent avec le recours significativement plus fréquent à l'osmothérapie et à la DVE dans le groupe des AVC hémorragiques. L'épilepsie précoce étaient plus fréquente dans le groupe hémorragie par rapport au groupe ischémie ce qui est bien décrit dans la littérature neurovasculaire.

Concernant les topographies lésionnelles, on constate une fréquence plus importante des lésions sous tentorielles pour les AVC ischémiques (un tiers des localisations) par rapport aux AVC hémorragiques, correspondant au coma basilaire et aux AVC cérébelleux. Il s'agit probablement d'un biais de sélection sur les décès préhospitalier, la proposition et l'admission en réanimation, les hémorragies sous tentorielles étant d'une particulière gravité clinique et de pronostic sombre court terme, comme décrit dans la littérature. Il existe un effet du côté lésé dans le recrutement des AVC ischémiques avec deux fois plus de lésions hémisphériques gauches que droites, ce qui n'est pas retrouvé pour les AVC hémorragiques. Il s'agit probablement d'un biais de sélection sur l'admission en réanimation en fonction des indications chirurgicales d'hémi-craniectomie décompressive qui serait plus volontiers posées en cas de lésion de l'hémisphère majeur. Mais il ne s'agit là que d'une hypothèse, plutôt à contre-pied d'ailleurs de la littérature, où l'atteinte de l'hémisphère majeur est un frein à la chirurgie et un facteur de limitation thérapeutique (cf infra.).

Concernant les thérapeutiques entreprises, la radiologie interventionnelle était évidemment bien plus fréquente pour les ischémies, et l'osmothérapie et la DVE beaucoup plus fréquentes pour les hémorragies (cf. supra). Il n'y avait pas de différence significative concernant les autres thérapeutiques, ni sur les durées moyennes de séjour en réanimation ou en médecine malgré une tendance à des hospitalisations plus longues pour les AVC hémorragiques (+ 1 jours en moyenne en réanimation et + 4 jours en médecine/chirurgie).

Concernant l'état clinique à l'admission et l'évolution neurologique au cours de la première année, en terme de déficit et de conscience (score de Glasgow) ou de handicap neurologique global (score de Rankin modifié), on a vu que l'évolution était similaire pour les deux types d'accident, ce qui est plutôt en désaccord avec la littérature retenant une gravité initiale et un pronostic plus sombre des hémorragies. Ceci reflète probablement encore une fois un biais de sélection initial. On ne note pas de différence d'incidence des troubles de déglutition (supérieure à 60%) entre les deux types d'AVC.

4. Déterminants du pronostic neurologique à moyen terme

a) Population générale (n=201 patients)

Concernant la population globale, les facteurs influençant le déficit neurologique et le retour à l'état de conscience (score de Glasgow) à 1 an en analyse multivarié étaient à la fois liés au terrain sous-jacent (maladie hypertensive ou cancéreuse), à la gravité clinique initiale (IGS2), aux thérapeutiques entreprises en réanimation (amines associées à un moins bon pronostic) et surtout un rôle fort et indépendant des décisions de LATA/ATA, signant le biais des « prophéties auto-réalisatrices » des études observationnelles sur l'AVC grave. Ces résultats sont congruents à la littérature. Une procédure chirurgicale de craniectomie/craniotomie est un facteur d'amélioration, statistiquement significatif du score de Glasgow à 1 an chez les survivants, ce qui peut être interprété comme un bénéfice du traitement chirurgical de l'HTIC. Ce résultat est inconstamment retrouvé dans la littérature, avec une hétérogénéité importante selon le type d'AVC, faisant encore discuter le bénéfice de cette procédure dans les AVC hémorragiques (cf. supra). En cas de survie, l'éthylisme chronique apparaissait comme un facteur d'amélioration du score de Glasgow à un an.

L'analyse du handicap neurologique sur le mRS à 12 mois retient globalement les mêmes facteurs pronostiques en analyse multivariée (en analysant l'ensemble du spectre de mRS) à savoir un terrain hypertendu, la gravité globale initiale (IGSII), l'utilisation d'amines et les décisions de LATA. Le type d'AVC hémorragique (plutôt qu'ischémique) est un facteur de gravité à la limite de la significativité sur le handicap à 1 an, ce qui est décrit dans la littérature des AVC graves. L'analyse multivariée dichotomisant le mRS en classe de bonne et de mauvaise évolution neurologique avec un seuil à 3 (correspondant à la reprise de la marche) retient en plus le rôle défavorable d'une comorbidité respiratoire sous-jacente (compréhensible dans notre population largement ventilée) et un rôle protecteur de la DVE en réanimation, plaidant également en faveur d'une levée précoce de l'HTIC par des moyens chirurgicaux.

En excluant de l'analyse les patients admis pour une cause extra neurologique, on retrouve les mêmes facteurs pronostiques, avec en plus, la démonstration d'une gravité supérieure des AVC hémorragique sur le score de Rankin à moyen terme de façon statistiquement significatives. Les patients admis pour cause extra-neurologique ont un pronostic plus sombre à moyen terme, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature.

b) Facteurs pronostiques différentiels par type d'AVC

On retrouve le même type de résultats sur le handicap à moyen terme (mRS M12) dans l'analyse en sous-groupes selon le type d'AVC. Pour l'AVC ischémique, on retrouve en plus un rôle péjoratif du tabagisme (actif ou tabagisme antérieur important), déjà décrit dans la littérature (cf. infra) et un rôle protecteur d'une procédure radiologique interventionnelle précoce dans cette sous population d'AVC ischémiques graves admis en réanimation. Ceci est un résultat fort en faveur d'une stratégie agressive de recanalisation précoce même chez les patients cliniquement les plus graves, et plaide pour le développement d'un plateau technique optimisé entre la radiologie et la réanimation.

Il existe un facteur d'interaction statistique entre la gravité clinique globale à l'admission (IGS2) et une décision de LATA/ATA, ce qui est assez intuitif et bien décrit dans la littérature : la gravité initiale étant un des principaux facteurs de limitation thérapeutique (cf.infra), à la fois cause et conséquence d'un pronostic plus sombre (« prophétie auto-réalisatrice »).

Concernant les AVC hémorragiques, les résultats sont plus pauvres probablement par manque de puissance statistique du fait de l'effectif plus faible de ce sous-groupe. Les seuls facteurs significatifs de pronostic étant le score de Glasgow à l'admission et la décision de LATA/ATA, avec encore une fois un facteur d'interaction entre la gravité neurologique initiale (GCS) et la décision de LATA/ATA.

Malgré de multiples modalités d'analyse statistique, nous n'avons pu démontrer l'étendue de l'AVC comme étant un facteur pronostique du devenir neurologique à moyen terme, probablement par manque de puissance.

B. Echelles validées d'évaluation du devenir neurologique

Comme on l'a vu, l'AVC grave relève d'une physiopathologie complexe. La compréhension progressive de ses mécanismes, grâce notamment aux progrès des examens paracliniques neurologiques d'imagerie (IRM, spectroscopie, scintigraphie...), d'électrophysiologie (potentiels évoqués) et de biologie (microdialyse), a ouvert la voie à de nombreuses pistes thérapeutiques, séduisantes sur le plan intellectuel. Cependant, comme dans toute discipline médicale, les thérapeutiques les plus prometteuses se heurtent à la clinique et peinent à prouver leur efficacité dans des essais randomisés, méthodologiquement bien conduits et de forte puissance statistique.

Or, c'est pourtant un point critique à l'heure de l'Evidence Based Medicine, qui seul permet le développement commercial de nouvelles techniques et médicaments et leur intégration dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Ainsi le choix du critère sur lequel repose l'évaluation des thérapeutiques est crucial. Il n'existe pas de critère idéal et universel et il doit donc être adapté à la pathologie et au type de traitement à évaluer.

Dans l'AVC grave, l'application d'un critère dur comme la mortalité ne permettrait de conclure au bénéfice que de rares thérapeutiques, à moins de disposer d'effectif très larges, ce qui n'est pas possible pour une pathologie somme toute rare et surtout assez hétérogène. Par ailleurs, en neuro-réanimation, la mortalité n'est pas un bon critère d'évaluation puisque le patient peut survivre au long cours avec des lésions cérébrales majeures et un état fonctionnel catastrophique, ce qui est un échec de la réanimation.

Il faut donc idéalement choisir un critère clinique simple, reproductible, validé, prenant en compte la morbidité et l'état fonctionnel neurologique et qui permette la comparaison des traitements et des études entre elles. Il existe 3 scores principaux pouvant correspondre à ces exigences: le Glasgow Outcome Scale (GOS), le score modifié de Rankin (mRS), l'Index de Barthel (BI). L'index de Barthel (annexe a) est un index purement fonctionnel et présuppose donc pour son utilisation la survie et la préservation de la conscience, on comprend aisément qu'il ne puisse être utilisé pour l'évaluation d'une pathologie où la mortalité peut atteindre 40% (AVC grave hémorragique).

Le Glasgow Outcome Scale, développé en Ecosse, par la même équipe ayant développé le Glasgow Coma Scale (GCS). Il est orienté de façon similaire sur le retour à la conscience des malades neuro-réanimatoires. Il s'agit d'un score à 5 items : décès, état végétatif persistant, handicap sévère (interférant avec la profession et les activités de la vie quotidienne), handicap modérée (compatible avec l'exercice professionnelle et les activités de la vie quotidienne) et récupération totale (annexe b). Ce score est déjà plus adapté puisqu'introduisant la notion de décès, d'état de conscience, et d'état fonctionnel, il a d'ailleurs été beaucoup utilisé outre-Atlantique pour les études sur l'AVC hémorragique et ses traitements chirurgicaux (cf. supra). Cependant, on voit que cette échelle manque de subtilité quant à l'évaluation fonctionnelle avec seulement deux items entre l'état végétatif et la récupération ad integrum.

C'est l'intérêt du Score Modifié de Rankin, qui s'est rapidement imposé dans la littérature des AVC graves, car il représente un bon compromis entre sa simplicité et une évolution fonctionnelle pragmatique. Ce score, publié en 1957 (118) par le Dr John Rankin à Glasgow dans sa version originale (annexe c), comprenait cinq items, numéroté par ordre de gravité croissante de handicap neurologique global : pas de handicap, handicap léger, modéré, modérément sévère et sévère. En 1988, ont été rajoutés deux items (0 et 6) correspondant respectivement à l'état asymptomatique et au décès, ce qui constitue le score modifié de Rankin ou mRS (annexe d), surtout afin de permettre son utilisation dans des études pronostiques, par analogie avec le GOS.

Initialement développé chez le sujet de plus de 60 ans souffrant d'AVC ischémique, son principe était de donner au moment de la sortie du service du neurologie pour la structure de rééducation, un indice de la dysfonction globale, permettant de rendre compte de la dépendance par rapport aux activités de la vie quotidienne et de la nécessité d'assistance, et servait de référence pour le suivi ultérieur. Si l'évaluation est centrée sur la motricité, l'évaluation globale prend en compte la cognition, le langage, le fonctionnement social, ce qui le différencie de l'Index de Barthel, centré sur les activités instrumentales et opérationnelles.

Une revue récente de la littérature a synthétisé récemment les propriétés et performance de ce score dans les différentes études qui l'ont utilisé depuis sa création(119). Les propriétés de ce score rapportées sont une bonne fiabilité test/retest avec un coefficient de corrélation K compris entre 0,81 et à 0,95 selon les études et une bonne reproductibilité inter-observateur (K 0,56 et à 0,78). En l'absence de gold standard auquel comparer ce score, la validité est évaluée par une validité construite : c'est-à-dire l'adéquation du score de mRS au pronostic neurologique prédit par les autres facteurs pronostiques validés (critères cliniques, score de National Institute of Health Stroke Score ou NIHSS, taille et localisation de l'AVC, recanalisation précoce).

Cette validité construite est bonne avec un coefficient de corrélation de Pearson (r) entre à 0,6 et 0,86. Notamment, il existe une excellente corrélation dans l'AVC ischémique entre le score NIHSS initial et le mRS à 3 mois. L'autre modalité d'évaluation de la validité en l'absence de gold standard est la validité convergente par rapport aux autres échelles de cotation de handicap neurologique utilisées dans l'AVC, notamment une excellente corrélation sur le devenir neurologique ($r=0,89$ $p<0,01$) avec l'Index de Barthel, mais aussi

le AHA.SOC (American Heart Association Stroke Outcome Classification), le m-FIM (composante motrice du Functionnal Independence Measure) et le SIS (Stroke Impact Scale). Le mRS semble même plus discriminant que l'Index de Barthel pour différencier les handicaps modérés des handicaps moyens, du fait d'un « effet plafond » de l'Index de Barthel très centré sur les activités motrices volontaires. Il semble également plus réactif en phase aigüe à l'effet des thérapeutiques de revascularisation.

La sensibilité clinique du mRS, qui est la capacité à détecter un changement clinique important dans le niveau de handicap du patient, est discrètement mais significativement moins bonne que l'index de Barthel ($p < 0,0002$) ou le FIM ($p < 0,005$).

Il existe des limites à l'utilisation de ce score. Il est tout d'abord sensible aux comorbidités qui l'affectent négativement, par la limitation des activités physiques qu'elles engendrent, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'arthrite, fréquentes dans cette population. Pour les mêmes raisons, il est démontré que le mRS est affecté par une chirurgie récente et dépend du niveau cognitif, psychosocial, économique du patient.

Malgré ces limitations qui doivent rendre prudente l'interprétation des résultats, le mRS est couramment utilisé comme critère de jugement principal dans les essais cliniques randomisés portant sur les interventions thérapeutiques en phase aigüe. Il a été en effet prouvé la nécessité d'effectifs de plus petite taille par rapport à l'Index de Barthel, sans perte de puissance statistique, pour démontrer l'effet d'une thérapeutique.

Dans les études, chaque changement de strate de mRS est cliniquement révélateur, le pronostic neurologique peut donc être analysé en terme de répartition spectral du mRS. Néanmoins, la puissance maximale de ce score est obtenue en dichotomisant les patients en deux groupes de devenir neurologique : favorable et défavorable, comme dans la plupart des études. Le seuil le plus discriminant, généralement retenu dans l'AVC tout venant, est un seuil à 2 qui correspond au retour autonome à domicile. Dans le cadre de l'AVC grave, nous avons choisi d'utiliser un seuil à 3, qui correspond à la reprise de la marche et la possibilité de retour à domicile avec aides.

Ainsi de toutes les échelles dont on dispose, le score de Rankin semble le mieux adapté pour l'évaluation globale de l'état neurologique initial et à distance des accidents vasculaires cérébraux ischémique et hémorragiques, y compris graves, et pour le suivi de l'impact des interventions thérapeutiques réalisées à la phase aigüe. C'est pourquoi c'est le score que nous avons utilisé comme critère de jugement principal du devenir neurologique des patients dans notre étude.

C. Facteurs du pronostic neurologique dans la littérature

5. Dans l'AVC ischémique

L'AVC ischémique est une pathologie fréquente, pouvant engager le pronostic vital du patient avec une morbi-mortalité non négligeable même chez le patient survivant à la phase aigüe. En considérant, l'épidémiologie française des AVC ischémiques dans leur ensemble, la mortalité à un mois est de 12% et seulement 50% des patients survivants sont indépendants à 1 an, d'où un enjeu de santé publique (2). Les décès des premiers jours sont liés aux complications neurologiques et les décès ultérieurs aux complications cardiorespiratoires et infectieuses.

De nombreux facteurs ont été identifiés comme aggravant le pronostic des patients. On peut citer tout d'abord les classiques ACSOS comme l'hypotension artérielle et l'hypoxie. L'hyperglycémie à l'admission est associée à l'augmentation de la mortalité à court et moyen terme et à l'aggravation des séquelles neurologiques et de la dépendance chez les survivants (120). L'hyperthermie à l'admission est un facteur aggravant, 1°C de température corporelle au-dessus de la normale augmentant de 30% le risque relatif de décès (121). Les complications médicales, notamment infectieuses et thromboemboliques sont également un facteur aggravant. L'âge avancé est un facteur pronostique majeur connu de longue date (118), de même que l'altération du niveau de conscience à la prise en charge (122).

Il semble exister un rôle du sexe avec un pronostic plus sévère chez les femmes : s'agit-il d'une susceptibilité génétique ? L'étude récente multicentrique (123) du registre de Fukuoka (Japon) retient en effet que les femmes présentent des AVC cliniquement plus sévères (+4 points de score NIHSS), sont plus âgées de 5 ans et plus comorbides (ACFA, dyslipidémie), avec des accidents touchant plus la circulation antérieure et plus souvent de nature cardio-embolique. Il n'y avait pas de différence des traitements entrepris, et l'amélioration neurologique était similaire pour les deux sexes. La gravité clinique plus importante chez les femmes expliquait l'augmentation des durées de séjours, de la nécessité de rééducation à la phase sub-aigüe et d'institutionnalisation au long cours. Cet effet est d'autant plus marqué chez les femmes plus âgées (>70 ans). Les auteurs retiennent comme hypothèse une diminution de la masse musculaire chez la femme (moins de réserve motrice) et le possible rôle hormonal de la ménopause dans la vaso-réactivité cérébrale, mais la possibilité d'un biais de sélection dans l'admission en UNV est grande dans cette étude de registre rétrospective.

La gravité clinique initiale évaluée par le score NIHSS a été démontrée comme facteur prédictif à 3 mois de la mortalité et du handicap évalué par le score de Rankin (124) : trois quarts des patients avec un score NIHSS supérieur à 17 sont morts ou grabataires à 3 mois (mRS 4 à 6) contre un tiers pour un NIHSS inférieur à 17. Dans une étude récente(125), le lien entre le NIHSS et le handicap à 3 mois (évalué par score de Rankin) a été bien décrit, un score NIHSS > 17 à la prise en charge, > 22 à la 24^e heure et > 16 entre J7 et J10 prédisait un mauvais pronostic (en particulier si associé à une fibrillation atriale). Fort logiquement, la gravité initiale sur le NIHSS conditionne la durée de séjour (126).

Il existe des critères pronostiques radiologiques: pour les AVC sylviens, le volume lésionnel ischémique des en IRM en diffusion est prédictif de l'évolution maligne si il est supérieur à 145 cm³ dans les 24 premières heures, et du handicap neurologique à 3 mois (127). Un score composite associant le NIHSS au volume initial en IRM de diffusion et le délai de prise en charge pourraient avoir des performances encore supérieures dans la prédiction du handicap neurologique et de la mortalité avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 88% (128). Certaines topographies artérielles sont associées à une importante mortalité et un handicap neurologique (129): les AVC sylviens malins, les infarctus cérébelleux associés à des troubles de conscience et /ou une hydrocéphalie et les occlusions basilaires d'emblée comateuses. L'absence de suppléance vasculaire en angiographie est corrélée à une détérioration neurologique significativement plus importante (63% contre 33% d'aggravation, $p<0,02$) (130).

Dans les AVC ischémiques graves, plusieurs types de facteurs pronostiques sont identifiés. Tout d'abord, les facteurs cliniques classiques signant l'engagement cérébral ou une hypertension intracrânienne (coma et absence de réflexes pupillaire ou cornéen à J2-J3) sont associés à une importante mortalité (118). D'autres facteurs sont plutôt de bon pronostic dans l'AVC ischémique grave, comme le jeune âge du patient, l'absence d'hyperthermie initiale, une récupération initiale rapide et la présence d'un conjoint(4).

La mortalité à long terme après AVC ischémique a été largement étudiée permettant d'en dégager les facteurs prédictifs. Dans une étude rassemblant 3 cohortes prospectives(131), étudiant le rôle du statut fonctionnel à 6 mois (score modifié de Rankin) sur la mortalité à 5 ans, la mortalité est plus importante chez les patients dépendants

(mRS $\geq$ 3) avec une mortalité atteignant 45% à 5 ans pour les mRS 4-5, bien plus importantes que beaucoup de cancers. Les facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée sont le sexe masculin et les infarctus complets (c'est-à-dire touchant un territoire vasculaire dans son ensemble) de la circulation antérieure. Les causes de mortalité sont en lien avec l'AVC : en premier lieu, la récurrence d'AVC ischémique, suivi par la pneumopathie et les complications cardiaques. Les auteurs concluent à une importance de la réhabilitation fonctionnelle précoce pour prévenir la mortalité à long terme.

Une autre étude (116) retrouve des résultats similaires avec une mortalité globale des AVC ischémiques de 10% à 1 mois et 20% à 1 an. Dans cette cohorte, la récupération est favorable pour 55% des patients à 3 mois (55% de mRS $\leq$ 2). Encore une fois, un état de dépendance (mRS $\geq$ 3) est fortement corrélé à la mortalité ($p<0,0001$) avec un risque relatif croissant avec le score mRS au-delà de 3. Les autres facteurs de risque de mortalité dans cette étude sont le niveau de conscience initiale, le sexe masculin, l'âge, le diabète, le tabagisme, le surpoids et la dépression réactionnelle, avec une tendance à l'amélioration neurologique chez les patients pris en charge en unité neurovasculaire par rapport aux services standards (cf. infra). La conclusion est l'importance d'une prise en charge de réhabilitation fonctionnelle précoce et agressive. Une étude chinoise mono-centrique (132) retient en particulier l'importance de la déambulation précoce (mRS $\geq$ 3 à 3 mois) comme facteur pronostic principal de mortalité devant le diabète, l'existence d'une cardiopathie et l'âge. Le rôle de la déambulation sur la baisse de mortalité s'expliquerait par la diminution des complications de décubitus (infections pulmonaires, thrombo-embolies, escarres, ulcère de stress...). De façon intéressante le NIHSS à l'entrée n'influe pas sur la mortalité dans cette étude, comme si seul comptait la récupération précoce quelle que soit la gravité initiale.

De nombreux modèles et scores de prédiction ont été développés sur la base ces critères pronostiques. Parmi eux, on peut citer le score SSV (« Six Simple Variable ») validé dans l'AVC ischémique en phase aiguë (J30), subaiguë (J30) et plus récemment hyper-aiguë (<6h) dans une cohorte prospective de 538 patients d'AVC, comprenant 87% d'AVC ischémiques dont 11% de patients thrombolysés (63). Ce score intègre six variables simples: l'âge, l'état fonctionnel avant l'AVC, le fait de vivre seul à domicile, la capacité de marcher sans aide, de lever les 2 bras au-dessus du lit et la composante verbal à 5 du score de Glasgow. Comme on le voit, ce score intègre des notions motrices, cognitives et de fonctionnalité, associé aux facteurs de résilience liés à l'état antérieur. Les facteurs de pondération statistique du modèle sont la catégorie d'âge (inférieur ou supérieur à 75 ans),

le caractère hémorragique de l'AVC, la sévérité initial et le délai de présentation (inférieur à 6h). Ce score a montré une bonne performance en hyper aigue (<6h du début des symptômes) avec une aire sous la courbe ROC (AUC) de 0,792 [écart type à 0,024] (contre une AUC à 0,84 en aigue et 0,88 en sub-aigu) dans la prédiction du bon pronostic neurologique ($mRS \leq 2$ à 6 mois). Cette prédiction reste valable quelque soit la catégorie d'âge, le sexe et le type d'AVC, avec une performance plus importante dans les AVC hémorragiques et les AVC sévères par rapport aux AVC modérés. La performance est mauvaise pour les AVC de gravité moyenne (AUC à 0,457 [écart type à 0,029]), l'évolution neurologique étant majoritairement favorable à 86% ($mRS \leq 2$ à 6 mois).

Le rôle des unités neuro-vasculaires ou « stroke units » des anglo-saxons a longtemps été débattu en terme de bénéfice neurologique pour ces patients, avec un pronostic spontanément sombre et une faible marge d'amélioration clinique. Il était suggéré par de nombreuses études de la fin des années 1990 que ce type de prise en charge réduisait la mortalité et le niveau de handicap, évalué par le taux d'institutionnalisation. La méta analyse de la Stroke Unit Trialists' Collaboration de 1997 (133) regroupait toutes les études comparant les unités de soins intensifs spécialisées (UNV), de soins intensifs polyvalents et de médecine standard prenant en charge des AVC. L'indépendance était défini comme un Index de Barthel >18/20 ou un $mRS \leq 2$. Les résultats montrent que les unités neurovasculaires sont plus volontiers multidisciplinaires avec intégration de nombreuses professions paramédicales, font plus de réunion de service ou « staff » et sont plus impliquées dans les stratégies de rééducation. Cette méta-analyse montrait dans les UNV une réduction de la mortalité ($OR=0,82[0,69 ; 0,98]$ ($p<0,05$)), du critère combiné mortalité et institutionnalisation ($OR=0,75 [0,65 ; 0,87]$ ($p<0,0001$)) et du critère combiné mortalité et dépendance ($OR=0,71 [0,61 ; 0,84]$ ($p<0,0001$)), persistant après analyse de sensibilité, avec un effet retrouvé dans tous les sous-groupes (avec néanmoins une hétérogénéité dans l'amplitude de l'effet), impliquant qu'il ne doit pas y avoir de restriction d'accès à ces unités de soins sur des critères d'âge, de terrain, de type d'accident ou de gravité initiale. Les durées de séjours n'étaient pas augmentées en UNV avec même une tendance à la réduction des durées d'hospitalisation, bien en faveur du bénéfice médico-économique de ce type de prise en charge.

Les unités médicales neuro-vasculaires ont donc démontré un bénéfice sur la mortalité et le handicap neurologique des AVC ischémiques et hémorragiques, grâce à leur stratégie globale de prise en charge associant un haut niveau de spécialisation, leur

multidisciplinarité, les moyens d'éducation et de rééducation précoces des patients et la formation continue médicale et paramédicale par des staffs de services. Même si cela n'a pas fait l'objet d'un travail spécifique, on peut imaginer par analogie un bénéfice des structures de réanimations neurologiques spécialisées dans la prise en charge des AVC graves par rapport aux réanimations polyvalentes.

6. Dans l'AVC hémorragique

Les AVC hémorragiques ont un pronostic plus sévère que les ischémiques avec une mortalité de l'ordre de 28% à 1 mois, de 60% à 1 an et seulement 20% de patient indépendant à 6 mois (59). Les décès précoces sont d'origine neurologique (HTIC, récurrence hémorragique, coma, épilepsie) et les décès tardifs en liens avec les complications générales (cardiopulmonaires et infectieuses), comme dans l'AVC ischémique.

Les facteurs pronostiques connus de mortalité, proches de ceux de l'AVC ischémique, sont relativement intuitifs vis-à-vis de la physiopathologie (cf. supra): le coma initial (score de Glasgow < 8), l'âge supérieur à 80 ans, la localisation ponto-mésencéphalique, l'hydrocéphalie et pour les hémorragies cérébelleuses l'absence de réflexes cornéens (134). Dans une cohorte rétrospective de 185 AVC hémorragiques, Garibi et al.(135) retrouve les comme facteurs de risque de mortalité et de mauvais pronostic neurologique (mRS à M6) en analyse uni- et multi-variée : l'âge, le volume de l'hématome, la localisation profonde (vs. lobaire), le GCS initial, avec un rôle de l'autonomie antérieure (mRS pré-hospitalier), et un traitement chirurgical de l'hématome. Les facteurs prédictifs de prise en charge chirurgicale dans cette étude non randomisée étaient l'âge inférieur à 45 ans, un GCS < 13, un volume de l'hématome intermédiaire entre 30 et 60 ml et une extension intraventriculaire.

Le volume de l'hématome est dans la littérature le facteur pronostic individuel de mortalité le plus puissant. Une méthode de calcul simple est de mesurer sur la scannographie la longueur (A) et la largeur (B) maximale de l'hématome, de les multiplier par le nombre de coupes centimétriques scannographiques où l'hématome est visualisé (C) et de diviser le tout par 2 (méthode ABC/2). Cette approximation a montré une excellente corrélation au volume de l'hématome (136). Un volume supérieur à 60 ml est associé à une mortalité à 1 mois de 71% pour les hématomes lobaires et 93% pour les hématomes profonds, un volume de 30 à 60 ml une mortalité de 60% et 75% respectivement, et un

volume inférieur à 30 ml une mortalité de 7% et 57% respectivement. La mortalité est très précoce : la moitié des décès du premier mois survenant dans les deux premiers jours (137). Cette étude retenait une diminution de la mortalité par la chirurgie sans amélioration du handicap chez les survivants. En cas de coma ($GCS \leq 8$) associé à un volume $> 60ml$, la mortalité est de 91% à 1 mois toutes localisations confondues. Les auteurs ont ainsi développé un modèle associant le volume de l'hématome (divisé dans les 3 catégories suscitées) et l'existence d'un coma initial, prédisant la mortalité à un mois avec une sensibilité et une spécificité de 87% (soit une valeur prédictive positive ou VPP de 96% et une valeur prédictive négative ou VPN de 98%).

C'est dans cette même idée de critère composite clinico-radiologique qu'a été développé, sur une cohorte rétrospective de 152 patients, le score ICH (138), prédictif de la mortalité à 30 jours, afin d'aider les professionnels non spécialisés dans les décisions thérapeutiques et d'orientation des soins. Dans cette étude, les facteurs significativement associés à la mortalité à 30 jours en analyse multivariée sont le GCS initial, l'âge $> 80ans$, le volume de l'hématome $> 30ml$, l'hémorragie intraventriculaire et la localisation sous-tentorielle de l'hématome (l'hyperglycémie était un facteur pronostique seulement en univariée). L'analyse en sous-groupes montre que le volume de l'hématome n'est pas un facteur pronostique en sous-tentoriel, l'atteinte symptomatique du tronc cérébral n'impliquant pas nécessairement un hématome volumineux. Les auteurs ont ainsi développé le score ICH à 5 items, allant de 0 à 6 points (cf. annexe e) avec une prédiction de la mortalité significativement augmentée à chaque points supplémentaire au score ($p<0,005$) : 0% de mortalité à 1 mois pour un ICH score à 0, 13% pour un score à 1, 26% à 2, 72% à 3, 97% à 4 et de 100% à partir de 5 points (cf. annexe f).

Les autres facteurs pronostiques radiologiques sont la présence ou non d'un œdème péri-lésionnel et son volume sur la scannographie initiale (139), mais avec un poids moins fort que le volume de l'hématome lui-même, ainsi que le « spot sign » facteur prédictif de resaignement et donc indirectement de pronostic neurologique (cf. supra).

Comme pour les AVC ischémiques, le pronostic est aggravé par les comorbidités et les ACSOS (hypoxie, hyper/hypocapnie, hypotension, hyperthermie, hypo/hyper-glycémie, dysnatrémie, sepsis, toxiques, sédatifs...). Si l'hypertension artérielle chronique est le principal facteur de risque de survenue d'AVC hémorragique, l'existence d'une poussée hypertensive à la phase aigüe est inconstamment retrouvée comme facteurs de mauvais pronostic pour les raisons physiopathologiques évoquées plus haut.

7. Rôle de la ventilation mécanique

Une ventilation mécanique pourrait être nécessaire à la phase aiguë dans 20 à 30% des AVC, mais ne serait entreprise que dans 5 à 8% des cas (140). Le pronostic des AVC nécessitant une ventilation mécanique, par définition des AVC graves, est connu pour être sombre. Dans cette étude (140), la mortalité est de l'ordre de 60% à 1 mois, 70% à 1 an, avec persistance d'un handicap lourd dans une proportion variant de 25 à 100% des cas selon les études. Ce pronostic sombre continue de nourrir d'importantes controverses sur le bénéfice de la ventilation mécanique à la phase aiguë des AVC graves, ischémiques ou hémorragiques, et soulève la question de la futilité de cette thérapeutique.

Au début des années 1990, dans une cohorte rétrospective de 200 patients, la mortalité des AVC ventilés étaient de l'ordre de 72% en réanimation, 92% à 1 an avec seulement 8% de patient retournant un jour à domicile. Il s'agissait en majorité d'AVC ischémiques. Les facteurs de mauvais pronostic étaient l'atteinte vertébro-basilaire, l'absence de réflexes du tronc (dont le cornéen), la présence d'un signe de Babinski bilatéral, d'une bradycardie (HTIC) et l'hypokaliémie. Une étude ultérieure montre une mortalité similaire (141), confirme l'absence de réflexes du tronc cérébral comme critère clinique péjoratif des AVC ventilés, ainsi qu'une comorbidité de cardiopathie ischémique. Les études du milieu des années 1990 vont dans le même sens retenant un pronostic extrêmement péjoratif pour les AVC ventilés, ischémiques ou hémorragiques, avec une surmortalité par rapport au traitement médical classique, que les patients soient initialement comateux ou non. Dans cette étude, la mortalité était même supérieure à celle des patients neuromusculaires ventilés mécaniquement dont le pronostic étaient alors catastrophique (142). Les auteurs concluaient donc à une futilité sur le plan neurologique, la ventilation mécanique n'améliorant pas l'état neurologique et ne faisait que retarder un décès inévitable.

Dans le cas précis de l'AVC ischémique sylvien malin, la décision de non intubation est synonyme de décès du patient dans un délai de 24 à 48 heures et donc lourde de conséquences. Ce cas a été étudié spécifiquement sur une série de 20 patients intubés sur détérioration neurologique secondaire dans une cohorte de 250 AVC carotidien (143). Le pronostic est sombre, d'autant plus que le GCS au moment de l'intubation est bas, avec une survie moyenne de 7 jours post extubation. Dans cette série, seulement 4 patients sur 20 ont eu une évolution favorable permettant le retour à domicile. Tous les patients ayant bien évolué s'étaient améliorés précocement dans les 72 premières heures. Un autre intérêt de

ce travail est de recueillir les réactions des soignants et des familles *a posteriori*. De façon surprenante, trois quarts des familles ne regrettent pas la décision d'intubation que le patient ait ou non survécu, et reprendrait la même décision pour eux-mêmes ou un autre de leur proche, faisant tomber une idée préconçue sur le vécu des familles de patients hospitalisés en réanimation avec un pronostic sombre.

Toutes ces études ont été publiées à l'ère pré-thrombolyse ce qui induit un biais manifeste dans le pronostic des AVC ischémiques. En effet, en l'absence de revascularisation, on conçoit que les AVC ischémiques comateux ont peu de marges d'amélioration neurologique sauf en cas de phénomènes épileptiques (rares à la phase aigüe, cf. supra) ou d'HTIC surajoutés. Dans une revue plus récente, colligeant 17 études, dont certaines de l'ère post-thrombolytique (4), sur les AVC ventilés, ischémiques et hémorragiques, les facteurs pronostiques favorables sont l'intubation pour détresse respiratoire ou crises d'épilepsie plutôt qu'une autre cause neurologique, le jeune âge, l'absence d'hyperthermie initiale, la récupération initiale rapide et la présence d'un conjoint. Les facteurs associés à une sur-mortalité des AVC ventilés sont de façon non surprenante : l'engagement cérébral, l'hémorragie pontique avec hyperthermie, l'occlusion basilaire avec coma et apnée, l'absence de réflexe cornéen ou pupillaire à J2-J3 et un coma persistant. Les facteurs associés à un mauvais pronostic neurologique étaient l'infarctus sylvien étendu, les tableaux de locked-in syndrom, les comorbidités (notamment cardiaques ou démentiels), l'hyperthermie initiale et la présence d'une déviation de la ligne médiane à l'imagerie.

Enfin indépendamment du bénéfice ou non de la ventilation mécanique et de ses indications ou non-indications, des études récentes suggèrent un impact des modalités de ventilation mécanique sur le pronostic, et notamment le rôle délétère de l'hyperoxie. Cette notion peut paraître contre-intuitive dans une situation de souffrance cérébrale anoxo-ischémique, qui peut être primitive dans les AVC ischémiques ou secondaires dans la zone de « pénombre ischémique » des AVC hémorragiques. Ceci a conduit à de nombreux essais cliniques, tentant de démontrer les effets bénéfiques de l'hyperoxie normobarique et surtout hyperbarique (caisson), qui n'ont jamais prouvé de bénéfice clinique dans l'AVC tout venant ou l'AVC grave, hormis dans des situations cliniques très particulières (embolie gazeuse, accident de décompression, intoxication au monoxyde de carbone...). Le caractère délétère de l'hyperoxie serait dû à une augmentation du stress oxydatif par production de radicaux libres, promotion de l'apoptose cellulaire, ainsi qu'à un effet d'hypoperfusion tissulaire par vasoconstriction artériolaire cérébrale réflexe et hypocapnie induite par l'hyperoxie.

Dans cette étude observationnelle multicentrique d'une cohorte prospective (étudiée à posteriori) de 2894 patients neurovasculaires ventilés mécaniquement (incluant des hémorragies méningées graves) (144), Rincon et al. retrouvent 46% de patients hyperoxiques à l'admission en réanimation ($\text{PaO}_2 > 300\text{mmHg}$) contre seulement 16% de patients hypoxémiques. La mortalité intra-hospitalière à 1 mois est élevée dans cette étude incluant des unités non spécialisées en neuro-réanimation, de l'ordre de 50% à 1 mois avec une surmortalité dans les plus petits centres. En analyse multivariée et après ajustement sur score de propension, l'hyperoxie est délétère avec un odds ratio de mortalité de 1,7 [1,3 ; 2,1] ($p < 0,05$) par rapport au groupe des sujets normoxémiques et de 1,2 [1,04 ; 1,5] par rapport au groupe des sujets normoxémiques et hypoxémiques. L'analyse en sous-groupe retrouve un effet délétère de l'hyperoxie en cas AVC hémorragique, moindre que chez les hémorragies méningées, et l'absence d'effet dans le sous-groupe des AVC ischémiques, peut être par manque de puissance.

Malgré le caractère observationnel et l'absence de suivi (une gazométrie à l'entrée), ces constatations sur un collectif de plusieurs milliers de patients alertent sur l'importance des modalités de ventilation dans l'AVC grave qui doivent dépasser le simple maintien d'une normocapnie. La ventilation mécanique est un traitement lourd, potentiellement salvateur en cas d'AVC grave, mais peut être en soi un facteur de iatrogénie.

Ainsi, la nécessité de ventilation des AVC graves introduit un degré de complexité supplémentaire : à la fois dans son indication et aussi dans ses modalités de réalisation, les impératifs et techniques habituelles de la réanimation devant s'adapter au patient et à la pathologie cérébrovasculaire.

D. Limites et points forts de l'étude

Notre étude comporte de nombreuses limitations méthodologiques. La principale, soulevée à de nombreuses reprises, est un biais de sélection des patients de notre cohorte, qui empêchent la généralisation des résultats à tout patient souffrant d'AVC grave. En effet, nous n'étudions dans notre cohorte que les patients admis en réanimation, il y a donc un biais de proposition et de sélection sur les patients les plus graves avant même l'admission dans le service : on peut citer tous les patients décédés au cours de la phase de réanimation pré-hospitalière par le SAMU, tous les patients pris en charge aux urgences ou en unité neurovasculaire qui ont fait l'objet de décision de non réanimation (« DNR orders », cf. infra) du fait d'un état neurologique dépassé ou de comorbidités majeures et les patients proposés à la réanimation, mais recusés par le médecin régulateur pour ces mêmes motifs.

Ce biais de notre cohorte fait sous-estimer le handicap neurologique et la mortalité des AVC graves dans leur ensemble, ainsi que les décisions de LATA/ATA dont beaucoup sont prises en amont. Le recrutement est donc constitué de patients plus jeunes, moins graves et moins comorbides que la population globale des AVC graves. Néanmoins, ce sont bien ces patients qui constituent la population cible de notre étude, à savoir ceux pouvant subir des traitements réanimatoires avec un impact potentiel sur leur pronostic neurologique. Comme on l'a vu, les décisions de LATA/ATA constituent le facteur majeur du pronostic neurologique (« prophétie auto-réalisatrice »), ce qui doit rendre prudente l'interprétation de nos résultats, d'autant qu'il existe une interaction statistique démontrée entre la gravité initiale et la décision de LATA/ATA. Ce biais semble cependant inévitable dans les études observationnelles sur l'AVC graves et en neuroréanimation de façon générale.

Le mode de recueil rétrospectif est évidemment une autre source de biais. Tout d'abord, le mode de sélection du patient par les comptes rendus d'hospitalisation avec le terme « AVC » pourrait avoir fait ignorer certains patients avec des motifs d'admission renseignés comme « infarctus cérébral », « hématome », « MAV » ou « cavernome ». De la même façon, chez certains patients l'étiologie vasculaire d'un hématome intraparenchymateux est parfois discutable avec une étiologie traumatique, notamment en cas de malaise associé à traumatisme crânien, en l'absence de témoin.

Par ailleurs, le recueil rétrospectif de données déclaratives pourraient avoir fait méconnaître certains antécédents ou traitements. La recherche informatisée dans les dossiers des patients portant sur l'ensemble de leurs séjours hospitaliers limite ce biais. Certaines données manquent ponctuellement dans les dossiers : notamment le score IGS à l'entrée qui a dû être recalculé a posteriori pour certains patients (avec une sous-évaluation probable) et le poids (certains patients en surpoids n'ont donc pas été catégorisé comme tel) rendant impossible l'estimation de la clairance de certains patients (et donc faisant catégoriser les patients comme insuffisants rénaux sur la seule base de leur créatininémie). Par ailleurs, on peut supposer que la fréquence des traitements anticoagulants oraux directs est sous-estimée, car tous juste arrivés sur le marché au début de la cohorte.

Comme on l'a vu, la définition de l'étiologie précise de l'AVC est parfois difficile, car les causes peuvent être intriquées (cardio-embolique et athéromateuse par exemple) et car les bilans étiologiques ne sont parfois pas exhaustifs rendant la cause indéfinissable même de façon rétrospective et avec l'intégralité du dossier. De la même façon, les motifs d'admission peuvent être intriqués (hypertension intracrânienne, coma et détresse respiratoire par exemple) et le mécanisme prépondérant est parfois difficile à déterminer.

Nous avons choisi pour des raisons d'homogénéité et de cohérence méthodologique d'évaluer le score de Glasgow à l'arrivée en réanimation qui est systématiquement renseigné ou peut être recalculé facilement avec les données de l'examen clinique d'entrée. Cependant, certains patients sont déjà sédatisés à l'entrée avec des scores de Glasgow forcément plus bas. Il aurait donc fallu recueillir systématiquement le score de Glasgow lors de la première évaluation médicale, ce qui était impossible de façon rétrospective le Glasgow n'étant malheureusement pas systématiquement renseigné sur les comptes rendus du SAMU ou des urgences. D'autre part, en pré-hospitalier le score de Glasgow se dégrade parfois au cours de la prise en charge, posant alors la question du chiffre à retenir. Cependant, l'effet des sédations reste probablement mineur, les patients intubés en pré-hospitalier l'ayant généralement été pour des troubles de conscience ($GCS \leq 8$). Enfin, le score de Glasgow évalué à l'entrée en réanimation ressort bien comme facteur pronostique significatif en analyse multivariée : ceci valide rétrospectivement notre méthodologie.

Chez les patients conscients, il aurait été intéressant d'évaluer le déficit neurologique initial par le score de NIHSS, plus fin que le Glasgow, mais cette donnée était difficile à recalculer de façon rétrospective, faute d'un examen clinique exhaustif. Concernant les données radiologiques pour les AVC hémorragiques, il aurait été plus rigoureux d'analyser le volume de l'hématome (par méthode ABC/2 cf. supra) plutôt que son grand axe, mais cette donnée n'était pas disponible chez tous les patients faute d'images numérisées, notamment pour les patients les plus anciens et ceux transférés d'autres centres avec seulement un compte-rendu d'imagerie.

Le caractère monocentrique de notre étude est évidemment un frein à la généralisation de nos résultats. La durée de suivi de la cohorte est discutable par rapport à l'évolution des pratiques médicales sur ce laps de temps, mais qui en l'occurrence n'ont pas été majeures dans le domaine des AVC graves, hormis un recours de plus en plus fréquent à la radiologie interventionnelle d'années en années. A notre échelle monocentrique, seule une durée de suivi importante a pu permettre le recrutement d'un nombre suffisant de patients. Au plan statistique, les effectifs (notamment du groupe AVC hémorragiques) rendent probablement nos analyses en sous-groupes peu puissantes, et les comparaisons multiples que nous avons effectuées sur des antécédents ou traitements rares augmentent le risque que certains de nos résultats ne soient dus qu'à des fluctuations d'échantillonnages.

Les points forts de notre étude sont un effectif supérieur à 200 patients sur plus de 4 ans, ce qui favorise l'homogénéité de la population, d'autant que l'étude est monocentrique. D'autre part, un grand nombre de données ont été recueillis pour chaque patient permettant de nombreuses analyses, portant sur toute la première année suivant l'AVC. Les données notamment sur les thérapeutiques de réanimation ont toutes été recherchées, vérifiées et saisies manuellement, évitant ainsi les biais liés aux mauvaises prescriptions ou erreur de surveillance sur le logiciel de réanimation (notamment pour les durées de ventilation invasives, non invasives, la prescription d'amines et de sédation). La recherche sur dossier informatique a permis de recueillir quasiment toutes les informations concernant les antécédents, traitements, le séjour en médecine/chirurgie et le devenir, éventuellement complétées par les dossiers papiers extraits des archives. L'appel des médecins traitants et des structures de long séjour a permis de recueillir le critère de jugement principal pour l'intégralité de nos patients. Le recueil des données par un investigateur unique assure l'homogénéité dans la méthodologie et la comparabilité des données obtenues.

E. Enjeux éthiques

1. Critères d'admission en réanimation

Il n'existe pas de recommandations formelles concernant l'indication de réanimation des AVC graves (1). La mise en place de thérapeutiques de suppléance vitale quelles qu'elles soient doit donc faire l'objet d'une décision mûrement réfléchi, bien que souvent prise dans le cadre de l'urgence, au mieux de façon multidisciplinaire entre neurologues, réanimateurs et neurochirurgiens, en connaissance de l'état antérieur du patient, de son état clinique actuel, des données paracliniques, des thérapeutiques spécifiques à proposer et de l'estimation pronostique qu'on peut faire précocement.

Devant la complexité d'une telle décision, la recherche des souhaits du patients et de ses proches et l'obtention du consentement du patient ou à défaut de sa famille sont à rechercher systématiquement car pouvant éclairer le clinicien. On devra en particulier évaluer le mode de vie et le degré d'autonomie antérieure, l'entourage familial et la situation sociale. En effet, le fait de ne pas vivre seul à domicile ou d'avoir un conjoint sont des facteurs de bon pronostic neurologique dans les AVC ischémiques, notamment graves (cf. supra), qu'il faudra donc prendre en compte.

Il faut distinguer deux types de situations : celles qui peuvent être anticipées (HTIC sur AVC carotidien malin...) avec une décision ou non de réanimation selon le type de complications, discutée en amont et clairement notifiée dans le dossier du patient ; en opposition aux situations d'urgence (détresse respiratoire...) où le doute sur l'indication, l'incertitude pronostique et la méconnaissance éventuelle du dossier par un médecin de garde, feront préférer une prise en charge agressive dans l'attente d'une décision. Les modalités de cette réanimation dite d'attente doivent être prédéfinies et communiquées à la famille : sa durée, les traitements mis en route ou non, les examens paracliniques et le critère d'évaluation final. A la fin de cette période d'attente, trois types d'orientation peuvent être décidées : poursuite des thérapeutiques actives, extension de la période d'évaluation, limitation/arrêt des thérapeutiques et soins de confort. Cette approche, populaire en Amérique du Nord, reste aujourd'hui à développer en Europe. Elle devra faire l'objet d'études spécifiques, où les critères de jugement principaux pourraient être la satisfaction des familles dans le respect des volontés de leur proche et dans l'accompagnement sans souffrance en cas de prise en charge palliative.

Pour le patient avec une évolution probable vers la mort encéphalique, on peut discuter avec la famille du patient d'un prélèvement multi-organe quand le patient ne s'y est pas opposée ou dans l'attente de la réflexion de ses proches. L'AVC grave est aujourd'hui en France la première cause de passage en état de mort encéphalique et donc la première « source d'organes ». La problématique éthique soulevée est celle d'un conflit entre l'intérêt individuel du patient et de ses proches, dont la situation palliative conduirait à des soins de confort exclusifs, et l'intérêt collectif du prélèvement d'organes, qui imposent une prise en charge agressive de réanimation d'organes. Le seul moyen d'étayer ce choix est une discussion honnête et transparente avec les proches du patient.

Dans un avenir proche, la légalisation en France des prélèvements après arrêt cardiaque de patient en limitations/arrêt thérapeutiques, dits Maastricht 3, induira une complexité supplémentaire, qui devra rendre cette évaluation la plus objective possible pour éviter tout conflit d'intérêt entre l'équipe soignante et l'équipe de prélèvement.

2. Décision de non réanimation à la phase aigue

Appelé par les anglo-saxons « Do not Reanimate Orders », « Not to Be Reanimated » ou par leur acronymes (DNR, NTBR...), elles reposent, comme les décisions de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques, sur le concept de futilité (« futility »). La futilité (145) est la notion d'absence de « bénéfice global » pour le patient de la mise en jeu d'une thérapeutique. Dans le cas de la réanimation neurovasculaire : il s'agit de thérapeutiques de suppléance vitale qui allongent la survie sans espoir d'amélioration de neurologique.

Si le concept est simple, la certitude de la futilité est difficile et doit reposer sur un large panel d'éléments pronostiques anamnestiques, cliniques et paracliniques. En pratique, les DNR orders portent principalement sur la réanimation cardiorespiratoire. Ces décisions sont posées plus fréquemment qu'on l'imagine: entre 12 et 34% des AVC admis aux urgences et ce, dans les 24 premières heures dans 53% des cas (146). Ces décisions de non réanimation initiale sont sous-estimées dans les études en unité neurovasculaire et de réanimation du fait d'un biais de sélection et de proposition de ces patients.

Les facteurs de risque de DNR orders sont les facteurs pronostiques habituels de morbi-mortalité (âge, autonomie antérieure, coma, gravité clinique) (147). Dans une étude

nord-américaine portant sur plus de 8000 AVC hémorragiques, la fréquence de DNR orders dans chaque centre est proportionnelle à la mortalité et inversement proportionnelle à la fréquence des traitements invasifs neurochirurgicaux, témoignant d'habitudes propres à chaque centre différentes dans l'agressivité thérapeutique (148). Dans les AVC hémorragiques, la présence d'un DNR order multiplierait par 2 le risque de décès à 1 mois indépendamment des autres facteurs de mortalité connus (149). Ainsi, le DNR order est à la fois un marqueur et un facteur de risque de mortalité : il s'agit donc d'un facteur confondant majeur dans l'évaluation pronostique, en particulier des AVC hémorragiques.

3. Limitation et arrêt des thérapeutiques actives

En France, on parle respectivement de LATA et ATA qui concernent principalement les patients de réanimation. La LATA consiste généralement en un non incrément thérapeutique, concernant une thérapeutique de suppléance d'organe, au cours d'une nouvelle complication médicale ou dans l'hypothèse de sa survenue.

L'ATA dans l'AVC grave concerne principalement l'arrêt de la ventilation invasive avec comme conséquence l'extubation terminale. Il s'agit d'une situation fréquente aux Etats Unis, impliquée dans 43% des décès en neuro-réanimation (150). Parmi les autres causes de décès, on peut citer 10% d'évolution vers la mort cérébrale et 5% d'échecs de réanimation cardiopulmonaire. Aux Etats Unis, les arrêts de ventilation mécanique pourraient concerner 5-10% des AVC ischémiques ventilés, 25-30% des AVC hémorragiques ventilés soit 40000 à 60000 patients par an (4) et 13% des patients de neuro-réanimation dans leur ensemble. Aux Etats Unis, Les facteurs de risque rapportés d'extubation terminale (151), sont l'âge, la gravité neurologique et la gravité globale, évaluée par le score APACHE2, avec moins d'extubation terminales chez les patients opérés et chez les sujets afro-américains (pour des raisons religieuses ou de défiance vis-à-vis du système de santé). En revanche, dans les unités de soins intensifs neuro-vasculaires et réanimation chirurgicale aux Etats-Unis, les décisions d'arrêt de la ventilation mécanique n'étaient pas liées au statut marital, à l'autonomie antérieure, au type de pathologies médicale ou chirurgicale, au caractère privé ou publiques de la structure de soins, ni au type d'assurance médicale du patient (152).

En France, il n'existe pas d'étude sur le sujet des limitations à la phase aiguë des AVC graves. Elles sont cependant fréquentes et peuvent concerner des patients non réanimatoires en unités neuro-vasculaires : décision de ne pas introduire d'antibiothérapie, d'arrêter la thromboprophylaxie, l'hydratation ou l'alimentation entérale, comme prévu par la loi Léonetti (153) (cf.infra).

Il semble aujourd'hui nécessaire de développer des approches palliatives dans les unités de soins intensifs et de réanimation insuffisamment ancrés dans les mœurs de ce type de service, par la formation des médecins intensivistes (154).

4. Discussion éthique à la phase aiguë des AVC graves

La principale cause de non réanimation, limitation ou arrêt des thérapeutiques est la notion de futilité des traitements au regard d'un pronostic neurologique jugé « catastrophique » ou « sans espoir ». Si l'évolution inéluctable vers la mort ou un état végétatif est consensuellement reconnue comme inadmissible, l'acceptabilité d'un handicap lourd est plus dure à définir, ce qui pose la difficile question de la valeur de la vie.

Autrement dit : Quel niveau de handicap peut être considéré pire que la mort ? Quelle vie ne vaut pas la peine d'être vécue ? Cette notion de valeur de la vie est complètement individuelle et dépend de nombreux facteurs de vie, non quantifiables en termes médicaux, que le médecin seul ne peut appréhender dans leur globalité, d'autant plus qu'ils sont confrontés à la subjectivité du médecin en tant qu'être humain.

Cela soulève des problématiques nombreuses. Tout d'abord, même si de nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés, l'application à une échelle individuelle ne permet pas de prédire le handicap de façon fiable. Les études sont hétérogènes, rétrospectives avec de nombreux biais méthodologiques. Le principal biais est l'absence de prise en compte du niveau d'engagement thérapeutique dans l'évaluation de la mortalité, en particulier en cas d'AVC hémorragique : le principal facteur indépendant de mortalité étant la prédiction subjective du décès par le médecin prenant en charge le patient. Cette prédiction peut être lourde de conséquences si elle conduit à des limitations de soins, et ainsi au décès pronostiqué, alimentant les données épidémiologiques sur l'évolution fatale de ces patients, et renforçant en un cercle vicieux l'opinion des praticiens sur la gravité de cette pathologie. Ce paradigme est dénommé « self fulfilling prophecy » ou prophétie auto-

réalisatrice définie par Becker au début des années 2000 (155), et est bien connu en réanimation et notamment en neuro-réanimation (156).

Quand bien même le devenir neurologique pourrait être estimé de façon certaine, la qualité de vie découlant d'un niveau de handicap donné relève est imprévisible : à handicap égal la qualité de vie est différente d'un patient à l'autre et la qualité de vie perçue ou imaginée par une tierce personne (soignante ou proche) est différente de celle du patient lui-même. Le handicap perçu par l'observateur est généralement plus important que pour le patient. Ce phénomène nommé « Disability Paradox » (157), initialement décrit chez les tétraplégiques, souligne à la fois les capacités d'adaptation du patient à un handicap lourd et les difficultés de projection des observateurs extérieurs. Les proches ont effectivement une vision très négative du handicap : les études américaines montrent que 50% des gens interrogés considèrent que vivre avec un handicap séquellaire d'un AVC grave est « pire que la mort ». Les séquelles cognitives semblent encore moins acceptables que les séquelles motrices et l'impotence fonctionnel (4) : les patients rejettent les thérapeutiques invasives quand la probabilité de troubles cognitifs sévères est supérieur à 50% dans une étude sur plus de 200 AVC graves (158). En cas d'AVC sévères, 65% refuseraient une réanimation cardiorespiratoire, 67% la sonde nasogastrique et 77% une intubation orotrachéale (159).

L'acceptabilité des traitements invasifs par les proches et le patient est sans surprise corrélé avec leur niveau d'agressivité et dépend de la durée pour laquelle cette thérapeutique est envisagée (réanimation courte mieux admise, notamment pour une évaluation de l'évolutivité neurologique à court terme). De même, des traitements moins lourds mais répétés peuvent être mal supportés quand le bénéfice sur l'évolution au long cours n'est pas établi (antibiothérapies ou transfusions intercurrentes). Par exemple, seulement 4% des proches de patients souffrants d'AVC sévère souhaiteraient la poursuite de la nutrition et de l'hydratation en l'absence de chance de récupération (160).

A l'échelle du patient et de ses proches, les facteurs psychosociaux jouent un rôle important dans les préférences sur le niveau de soins : parmi eux l'âge, la période de la vie, les croyances cultuelles et culturelles, les comorbidités, le niveau de surmenage de l'aidant (« caregiver burden ») et les conséquences financières des soins (en particulier dans le système de santé américain) (161).

En ce qui concerne le médecin, les facteurs ayant démontrés une influence sur la représentation du handicap sont, selon différentes études, l'âge du médecin, sa religion, son expérience, son niveau de surmenage et le type de personnalité pessimiste ou optimiste. Il existe plusieurs types de biais dans la prise de décision médicale qui peuvent conduire à une sur- ou une sous-utilisation des mesures de suppléance vitale.

La première est une estimation erronée du pronostic neurologique par manque d'expérience, de connaissance de la littérature, d'informations cliniques ou une erreur dans leur interprétation. En réanimation et soins intensifs, même si l'erreur pronostique peut aller dans les deux sens, il a été prouvé que le médecin a plutôt tendance à être plus pessimiste que la réalité sur les chances de survie et la qualité de vie ultérieure, contrairement à d'autres disciplines comme la cancérologie où le médecin a tendance à se montrer trop optimiste (162). La qualité de vie future du patient est souvent sous-évaluée, en particulier en cas de maladie aiguë : l'évaluation se centre sur les nouveaux déficits et occulte les capacités d'adaptation du patient et la possibilité d'un bien être psychologique malgré un handicap moteur lourd, comme cela a été montré chez les patients souffrant de locked-in syndrom (163), ce dont les proches doivent être informés.

Le second biais est une mauvaise communication au patient et à ses proches dans la manière de présenter les faits plus ou moins consciemment: utilisation d'un langage médical, retour à des statistiques chiffrées ou des graphiques, expression des chances de survie et d'amélioration sous traitement en valeurs relatives, présenter les chances de survie en occultant la morbidité, dichotomiser en côtés négatifs et positifs (« framing effects ») ...La manière de présenter ces données va forcément influencer les proches dans l'adhésion ou le refus de thérapeutiques lourdes (164) : la solution est évidemment une information claire, loyale, éclairée, en termes accessibles en s'assurant de la compréhension.

Le 3^e biais est la mauvaise interprétation des valeurs et des attentes du patient. Les directives anticipées, quand elles sont retrouvées, manquent souvent de précision concernant le niveau de soins (souvent binaires). Ceci peut être compensé par une écoute attentive et non orientée des proches, laissant le temps nécessaires à l'expression et à la reconnaissance des valeurs du patient, les études ayant montré une bonne corrélation entre l'avis du patient et des proches concernant un niveau de handicap cognitif donné (165).

Enfin l'acceptabilité du handicap pour le patient, sa famille et les soignants nécessite probablement une réflexion sur la vision sociétale du handicap, avec en filigrane la question de la valeur de la vie d'autrui, dont une définition normative est probablement dangereuse. Le niveau de charge médico-économique imposée à la société ne doit pas faire remettre en cause la dignité humaine. Et il n'est probablement pas du rôle du médecin, ni dans ses capacités d'ailleurs, de faire entrer ces considérations politiques et sociales dans ses choix de prise en charge thérapeutique.

Le changement pourrait passer par des campagnes de communication mais aussi des efforts d'intégration, notamment au niveau professionnel, des patients avec un handicap neurologique séquellaire. Il semble nécessaire à l'échelle nationale d'engager un débat large sur la maladie, le handicap et la solidarité, sujets actuellement peu médiatisés et pour beaucoup encore tabous. Ce débat s'intégrerait dans la continuité des réformes introduites par la loi Léonetti, afin de déterminer quel type de société nous voulons construire, pour nos enfants et pour nos proches en situation de vulnérabilité.

5. Cadre législatif des décisions de LATA en France

Nous disposons en France d'un cadre législatif fort depuis la loi Léonetti du 22 avril 2005 relative à la fin de vie (153), complété par la loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016 (166), dont nous allons rappeler les grands principes.

Tout d'abord, la collégialité, en incluant un médecin extérieur au service, et au mieux la multi-disciplinarité, doit être la règle dans les décisions de LATA, de même que la réévaluation et la révocabilité de ces décisions. Dans cette optique, une réanimation d'attente de quelques jours peut être licite dans l'attente d'une évolution neurologique en cas d'incertitude pronostique.

L'autonomie du patient est renforcée par cette loi, le médecin devant respecter la volonté du patient, y compris dans le refus thérapeutique, par la consultation des directives anticipées et de la personne de confiance désignée par le patient, en particulier quand celui-ci n'est pas mesure d'exprimer sa volonté ce qui est fréquent en cas d'AVC (aphasie, coma). En l'absence de directives anticipées, les valeurs et souhaits du patient doivent être recueillis auprès de ses proches, avec une hiérarchisation de décroissante entre les directives anticipées, la personne de confiance et les proches.

Ensuite, cette loi introduit la notion de proportionnalité des soins : elle autorise l'arrêt des thérapeutiques « inutiles, disproportionnées et n'ayant d'autre effet que le maintien artificiel de la vie », ceci relèverait de « l'obstination déraisonnable », mieux connu dans le grand public sous le terme d'acharnement thérapeutique. Toute décision doit être notifiée dans le dossier médical du patient. Toute décision de LATA doit s'accompagner d'une démarche palliative visant à l'accompagnement de la famille et au soulagement du patient, même si elle implique le recours à des thérapeutiques (morphiniques, sédatifs) ayant comme corolaire d'abrégé la vie du patient.

En somme, ce type de décision est évidemment très complexe et engage la responsabilité médicale, aussi ne doit-elle jamais être dogmatique ou monolithique. Elle met en balance le risque de poursuivre des traitements lourds mais futiles, et de tomber ainsi dans l'acharnement thérapeutique, avec le risque de limiter des traitements sur des croyances pronostiques, pouvant aboutir à des prophéties auto-réalisatrices. Cette décision doit donc être le fruit d'une réflexion mûre, prudente et multidimensionnelle incluant des données médicales, un cadre législatif mais aussi, voire surtout, des facteurs humains propres au patient et à sa famille, qui doit avoir le sentiment d'être intégrée dans la discussion, pour limiter les séquelles psychologiques de décisions lourdes. Le médecin par son expérience, son éthique, ses croyances et son caractère doit savoir appréhender cette situation difficile en gérant ses propres affects, savoir prodiguer l'empathie sans tomber dans la sympathie, en gardant comme but unique la bienfaisance pour le patient et ses proches, comme nos pairs nous l'ont patiemment enseigné.

V. CONCLUSIONS

L'objectif de notre travail est de décrire les particularités épidémiologiques et d'analyser les variables pronostiques des patients admis en réanimation pour AVC grave dans notre centre au cours des dernières années. Malgré les limitations méthodologiques liées au caractère rétrospectif du recueil des données, nous avons mis en évidence plusieurs caractéristiques intéressantes de notre population, parfois en opposition avec les données de la littérature, principalement établies sur des cohortes historiques notamment nord-américaines.

Notre population inclut 201 patients entre avril 2011 et avril 2015, répartis en 79 AVC hémorragiques (39,3%) et 122 AVC ischémiques (60,7%) dont 24 AVC mixtes à type de virages hémorragiques (19,8%). Notre cohorte, âgée de 57,7 ans en moyenne, comptait 131 hommes (65,2%) pour 70 femmes (34,8%). Au plan épidémiologique, on retient la très large prédominance (89%) des causes neurologiques dans l'admission en réanimation, au premier rang desquelles on trouve le coma. Le principal motif d'admission extra-neurologique est la détresse respiratoire. La principale complication systémique après admission en réanimation est l'infection pulmonaire (34%).

Le pronostic de l'AVC est sombre puisque la mortalité globale cumulée est de 31% en réanimation (dont 70% suite à une décision de limitation/arrêt thérapeutique), de 36% à la sortie du service de médecine ou chirurgie (dont 64% à la suite d'une décision de limitation) et de 41% à 1 an. Néanmoins, la prise en charge en réanimation permet d'obtenir une bonne évolution neurologique (score de Rankin ≤ 3 correspondant à la reprise de la marche et à une autonomie partielle) chez 42% des patients à un an, soit chez 71% des survivants.

Les principaux facteurs de pronostic neurologique à moyen terme sont les comorbidités antérieures du patient, la gravité globale à l'admission (IGS 2), les traitements médicaux entrepris en réanimation (recours aux amines associé à un pronostic plus sombre), avec un facteur d'interaction statistique entre la gravité initiale neurologique (GCS) et générale (IGS) et une décision de limitation thérapeutique. Nous n'avons pas pu démontrer en revanche d'impact de l'étendue de l'AVC sur le pronostic neurologique.

La craniectomie décompressive est significativement associée à une amélioration du score de Glasgow à moyen terme et la DVE à une amélioration du devenir neurologique à moyen terme, suggérant une efficacité des traitements de l'hypertension intracrânienne dans la pathologie neurovasculaire grave. L'analyse en sous-groupe selon le type d'AVC révèle l'importance pronostique de l'état de vigilance initiale (GCS) pour les AVC hémorragiques et le rôle néfaste du tabagisme pour les AVC ischémiques.

Concernant le devenir neurologique, il est intéressant de constater l'absence de différence sur la gravité et le pronostic neurologique en fonction du type ischémique ou hémorragique de l'AVC, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature. Cela traduit probablement un biais initial de sélection dans notre cohorte sur l'admission en réanimation des AVC hémorragiques les plus graves. Pour les rares patients admis pour motifs extra-neurologiques, malgré un meilleur état de vigilance à l'admission, l'évolution neurologique est significativement plus défavorable, avec même une tendance à l'augmentation de la mortalité dans ce sous-groupe, décrit au contraire comme de bon pronostic dans la littérature antérieure.

Ainsi, dans les cas d'une particulière gravité (coma profond, AVC hémorragiques massifs), l'admission en réanimation peut être tout à fait licite, soit dans l'optique de thérapeutiques de sauvetage notamment chirurgicales, soit pour une réanimation d'épreuve dans l'attente d'éléments pronostiques permettant de s'orienter vers la poursuite des soins, une limitation des thérapeutiques ou vers une réanimation d'organes, avec peut-être dans un avenir proche l'éventualité des prélèvements d'organes de type Maastricht III.

Du fait de la complexité de telles décisions et la diversité des moyens thérapeutiques à mettre en œuvre, il semble nécessaire de rapprocher les patients d'une structure spécialisée afin qu'ils bénéficient de l'expertise d'un plateau de réanimation neurologique et neurochirurgicale.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Crozier S. [Withdrawing and withholding treatments in acute severe stroke patients: clinical and ethical issues]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2012 May;41(5):525–31.
2. La prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux - Sénat [Internet]. [cited 2016 May 23]. Available from: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2006/r06-475-notice.html>
3. Schneiderman LJ. Defining Medical Futility and Improving Medical Care. *J Bioethical Inq.* 2011 Jun;8(2):123–31.
4. Holloway RG, Benesch CG, Burgin WS, Zentner JB. Prognosis and decision making in severe stroke. *JAMA.* 2005 Aug 10;294(6):725–33.
5. Crozier S, Santoli F, Outin H, Aegerter P, Ducrocq X, Bollaert P-É. [Severe stroke: prognosis, intensive care admission and withhold and withdrawal treatment decisions]. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Jul;167(6–7):468–73.
6. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):258–68.
7. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. The localization of lesions causing coma. In: *Localization in Clinical Neurology.* 5th ed. Philadelphia. PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 557–82.
8. Mokri B. The Monroe-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1746–8.
9. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
10. 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 Sep 25;359(13):1317–29.
11. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet Lond Engl.* 2010 May 15;375(9727):1695–703.
12. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun 8;
13. de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke J Cereb Circ.* 2012 Jun;43(6):1591–5.

14. 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. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2003–11.
15. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Oct 6;380(9849):1231–40.
16. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Oct 6;380(9849):1241–9.
17. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904–13.
18. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893–903.
19. Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G, Caso V, Balucani C, Grotta JC, et al. Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. *J Neurol*. 2015 Feb;262(2):459–68.
20. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Nov 3;314(17):1832–43.
21. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31.
22. Vergouwen MDI, Algra A, Pfefferkorn T, Weimar C, Rueckert CM, Thijs V, et al. Time is brain(stem) in basilar artery occlusion. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Nov;43(11):3003–6.
23. Booij LH. Is succinylcholine appropriate or obsolete in the intensive care unit? *Crit Care Lond Engl*. 2001 Oct;5(5):245–6.
24. Brucia JJ, Owen DC, Rudy EB. The effects of lidocaine on intracranial hypertension. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. 1992 Aug;24(4):205–14.
25. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2001 Sep;32(9):2088–92.
26. Muench E, Bauhof C, Roth H, Horn P, Phillips M, Marquetant N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2367–72.

27. Bein T, Kuhr LP, Metz C, Woertgen C, Philipp A, Taeger K. [ARDS and severe brain injury. Therapeutic strategies in conflict]. *Anaesthesist*. 2002 Jul;51(7):552–6.
28. Beretta L, De Vitis A, Grandi E. Sedation in neurocritical patients: is it useful? *Minerva Anesthesiol*. 2011 Aug;77(8):828–34.
29. Barr J, Pandharipande PP. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S99-115.
30. Wong JM. Propofol infusion syndrome. *Am J Ther*. 2010 Oct;17(5):487–91.
31. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):489–99.
32. Pugin D, Woimant F, French Society of Intensive Care. [Stroke care in the ICU: general supportive treatment. Experts' recommendations]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Jun;168(6–7):490–500.
33. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):393–8.
34. Poca MA, Benejam B, Sahuquillo J, Riveiro M, Frasccheri L, Merino MA, et al. Monitoring intracranial pressure in patients with malignant middle cerebral artery infarction: is it useful? *J Neurosurg*. 2010 Mar;112(3):648–57.
35. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2471–81.
36. Ko S-B. Multimodality monitoring in the neurointensive care unit: a special perspective for patients with stroke. *J Stroke*. 2013 May;15(2):99–108.
37. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991 Nov;75(5):731–9.
38. Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg*. 1992 Oct;77(4):584–9.
39. Schreckinger M, Marion DW. Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: is there a role for therapeutic hypothermia? *Neurocrit Care*. 2009 Dec;11(3):427–36.
40. Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM. High-osmolality saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1353–60.
41. Georgiadis AL, Suarez JL. Hypertonic saline for cerebral edema. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003 Nov;3(6):524–30.
42. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S186-202.

43. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jun 7;371(9628):1955–69.
44. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Dec;29(12):2461–6.
45. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke J Cereb Circ*. 2001 Sep;32(9):2033–5.
46. Hong JM, Lee JS, Song H-J, Jeong HS, Jung H-S, Choi HA, et al. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 Jan;45(1):134–40.
47. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*. 1988 Jul;69(1):15–23.
48. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology*. 1997 Jun;48(6):1608–13.
49. Czosnyka M. Increased intracranial pressure: what to do about it and when? *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):688.
50. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2001 Sep;32(9):2117–23.
51. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1091–100.
52. van Middelaar T, Richard E, van der Worp HB, van den Munckhof P, Nieuwkerk PT, Visser MC, et al. Quality of life after surgical decompression for a space-occupying middle cerebral artery infarct: A cohort study. *BMC Neurol*. 2015;15:156.
53. Rahme R, Zuccarello M, Kleindorfer D, Adeoye OM, Ringer AJ. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? *J Neurosurg*. 2012 Oct;117(4):749–54.
54. 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 Mar;6(3):215–22.
55. Tchopév Z, Hiller M, Zhuo J, Betz J, Gullapalli R, Sheth KN. Prediction of poor outcome in cerebellar infarction by diffusion MRI. *Neurocrit Care*. 2013 Dec;19(3):276–82.
56. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ*. 2014 Apr;45(4):1222–38.

57. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993 Feb;78(2):188–91.
58. Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin.* 2000 May;18(2):419–38.
59. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke J Cereb Circ.* 1999 Apr;30(4):905–15.
60. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology.* 1999 May 12;52(8):1617–21.
61. Helweg-Larsen S, Sommer W, Strange P, Lester J, Boysen G. Prognosis for patients treated conservatively for spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke J Cereb Circ.* 1984 Dec;15(6):1045–8.
62. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002 Jul 23;59(2):205–9.
63. Reid JM, Gubitz GJ, Dai D, Reidy Y, Christian C, Counsell C, et al. External validation of a six simple variable model of stroke outcome and verification in hyper-acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec;78(12):1390–1.
64. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1986 Dec;17(6):1078–83.
65. Voelker JL, Kaufman HH. Intraparenchymal hemorrhage. *New Horiz Baltim Md.* 1997 Nov;5(4):342–51.
66. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol.* 1997 Dec;42(6):857–65.
67. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Bergstralh EJ. Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke? *Stroke J Cereb Circ.* 1989 May;20(5):577–82.
68. Juvela S, Hillbom M, Palomäki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1995 Sep;26(9):1558–64.
69. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. *Neuroepidemiology.* 1999;18(4):185–93.
70. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke J Cereb Circ.* 2003 May;34(5):1151–5.

71. Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIII Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1998 Apr;29(4):813–6.
72. Passero S, Reale F, Ciacci G, Zei E. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2000 Jul;31(7):1538–44.
73. Xi G, Hua Y, Bhasin RR, Ennis SR, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke J Cereb Circ.* 2001 Dec 1;32(12):2932–8.
74. Siddique MS, Fernandes HM, Arene NU, Wooldridge TD, Fenwick JD, Mendelow AD. Changes in cerebral blood flow as measured by HMPAO SPECT in patients following spontaneous intracerebral haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:517–20.
75. Qureshi AI, Ali Z, Suri MFK, Shuaib A, Baker G, Todd K, et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: an in vivo microdialysis study. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1482–9.
76. Castillo J, Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4):624–9.
77. Faught E, Peters D, Bartolucci A, Moore L, Miller PC. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1989 Aug;39(8):1089–93.
78. Diringer MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med.* 1993 Oct;21(10):1591–603.
79. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke J Cereb Circ.* 1996 Oct;27(10):1783–7.
80. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1997 Jan;28(1):1–5.
81. Del Giudice A, D’Amico D, Sobesky J, Wellwood I. Accuracy of the spot sign on computed tomography angiography as a predictor of haematoma enlargement after acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2014;37(4):268–76.
82. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke J Cereb Circ.* 1995 Aug;26(8):1471–7.
83. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2001 Sep;12(1):81–7.
84. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg.* 2000 Oct;14(5):458–61.

85. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):145–9.
86. [surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf) [Internet]. [cited 2016 Jun 25]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf
87. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 25;387(10038):2605–13.
88. [Gestion_perioperatoire_des_anticoagulants_oraux_directs.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion_perioperatoire_des_anticoagulants_oraux_directs.pdf) [Internet]. [cited 2016 Jun 25]. Available from: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion_perioperatoire_des_anticoagulants_oraux_directs.pdf
89. [SFNV_PRECONISATIONS_MAI_2014_reactualisee_JUN_2016.pdf](http://extranet.pco.lepublicsysteme.fr/ASSOCIATIONS/SFNV/PRECONISATIONS/SFNP/PRECONISATIONSMAI2014reactualisee20JUN2016.pdf) [Internet]. [cited 2016 Jul 30]. Available: <http://extranet.pco.lepublicsysteme.fr/ASSOCIATIONS/SFNV/PRECONISATIONS/SFNP/PRECONISATIONSMAI2014reactualisee20JUN2016.pdf>
90. Aly A, Kase C. Acute Stroke Treatment. 2 ed. Vol. What should become treatment of intracerebral hemorrhage? London: Bougousslavsky; 2003. 195-209 p.
91. Piriyaawat P, Morgenstern LB, Yawn DH, Hall CE, Grotta JC. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon-aminocaproic acid: a pilot study. *Neurocrit Care*. 2004;1(1):47–51.
92. Wartenberg KE, Mayer SA. Ultra-Early Hemostatic Therapy for Intracerebral Hemorrhage: Future Directions. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:107–29.
93. von Helden A, Schneider GH, Unterberg A, Lanksch WR. Monitoring of jugular venous oxygen saturation in comatose patients with subarachnoid haemorrhage and intracerebral haematomas. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;59:102–6.
94. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Heyman A, et al. Prediction of intracerebral hemorrhage survival. *Ann Neurol*. 1988 Aug;24(2):258–63.
95. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1995 Jan;26(1):21–4.
96. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. Pharmacologic reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999 May;27(5):965–71.

97. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, Adams RE, Yundt KD, Aiyagari V, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001 Jul 10;57(1):18–24.
98. Wang X, Arima H, Al-Shahi Salman R, Woodward M, Heeley E, Stapf C, et al. Rapid Blood Pressure Lowering According to Recovery at Different Time Intervals after Acute Intracerebral Hemorrhage: Pooled Analysis of the INTERACT Studies. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2015;39(3–4):242–8.
99. SFNV_PRECONISATIONS_MAI 2015.pdf [Internet]. [cited 2016 Jul 30]. Available from: http://extranet.pco.lepublicsysteme.fr/ASSOCIATIONS/SFNV/PRECONISATIONS/SFNV_PRECONISATIONS_MAI%202015.pdf
100. Hacke W. The dilemma of reinstituting anticoagulation for patients with cardioembolic sources and intracranial hemorrhage: how wide is the strait between Skylla and Karybdis? *Arch Neurol*. 2000 Dec;57(12):1682–4.
101. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2003 Jul;34(7):1710–6.
102. Mayer S, Commichau C, Scarneas N, Presciutti M, Bates J, Copeland D. Clinical trial of an air-circulating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic patients. *Neurology*. 2001 Feb 13;56(3):292–8.
103. Unwin DH, Giller CA, Kopitnik TA. Central nervous system monitoring. What helps, what does not. *Surg Clin North Am*. 1991 Aug;71(4):733–47.
104. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 1987 May 14;316(20):1229–33.
105. Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):519–23.
106. Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD. Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke J Cereb Circ*. 2000 Oct;31(10):2511–6.
107. 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 Lond Engl*. 2005 Feb 29;365(9457):387–97.
108. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2013 Aug 3;382(9890):397–408.
109. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke J Cereb Circ*. 1999 Sep;30(9):1833–9.

110. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1294–9.
111. Niizuma H, Otsuki T, Johkura H, Nakazato N, Suzuki J. CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma—result of a hematoma-lysis method using urokinase. *Appl Neurophysiol*. 1985;48(1–6):427–30.
112. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg*. 1989 Apr;70(4):530–5.
113. Teernstra OPM, Evers SM a. A, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke J Cereb Circ*. 2003 Apr;34(4):968–74.
114. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematoma edema. *Stroke J Cereb Circ*. 2013 Mar;44(3):627–34.
115. Slot KB, Berge E, Sandercock P, Lewis SC, Dorman P, Dennis M, et al. Causes of Death by Level of Dependency at 6 Months After Ischemic Stroke in 3 Large Cohorts. *Stroke*. 2009 May 1;40(5):1585–9.
116. Eriksson M, Norrving B, Terént A, Stegmayr B. Functional Outcome 3 Months after Stroke Predicts Long-Term Survival. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):423–9.
117. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic Brain Injury and Peripheral Immune Suppression: Primer and Prospectus. *Front Neurol*. 2015;6:235.
118. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. I. General considerations. *Scott Med J*. 1957 Apr;2(4):127–36.
119. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Mar;38(3):1091–6.
120. 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 Jul 9;59(1):67–71.
121. 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 J Cereb Circ*. 2002 Jul;33(7):1759–62.
122. 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 J Cereb Circ*. 1995 Mar;26(3):392–8.

123. Irie F, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, et al. Sex Differences in Short-Term Outcomes After Acute Ischemic Stroke: The Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 2015 Feb 1;46(2):471–6.
124. 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 Jul 13;53(1):126–31.
125. 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 Oct 10;55(7):952–
126. Chang K-C, Tseng M-C, Weng H-H, Lin Y-H, Liou C-W, Tan T-Y. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2002 Nov;33(11):2670–4.
127. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):418–26.
128. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jun 30;357(9274):2095–9.
129. 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 J Cereb Circ*. 2007 Jul;38(7):2085–9.
130. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol*. 1995 Jul;52(7):670–5.
131. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P, et al. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ*. 2008 Feb 16;336(7640):376–9.
132. Chiu H-T, Wang Y-H, Jeng J-S, Chen B-B, Pan S-L. Effect of functional status on survival in patients with stroke: is independent ambulation a key determinant? *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Mar;93(3):527–31.
133. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1997 Apr 19;314(7088):1151–9.
134. Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Absolutely no hope? Some ambiguity of futility of care in devastating acute stroke. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2332–42.
135. Garibi J, Bilbao G, Pomposo I, Hostalot C. Prognostic factors in a series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *Br J Neurosurg*. 2002 Aug;16(4):355–61.
136. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke J Cereb Circ*. 1996 Aug;27(8):1304–5.

137. 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 J Cereb Circ.* 1993 Jul;24(7):987–93.
138. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2001 Apr;32(4):891–7.
139. Xi G, Hua Y, Bhasin RR, Ennis SR, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke J Cereb Circ.* 2001 Dec 1;32(12):2932–8.
140. Leker RR, Ben-Hur T. Prognostic factors in artificially ventilated stroke patients. *J Neurol Sci.* 2000 Jun 15;176(2):83–7.
141. Santoli F, De Jonghe B, Hayon J, Tran B, Piperaud M, Merrer J, et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome at one year. *Intensive Care Med.* 2001 Jul;27(7):1141–6.
142. el-Ad B, Bornstein NM, Fuchs P, Korczyn AD. Mechanical ventilation in stroke patients--is it worthwhile? *Neurology.* 1996 Sep;47(3):657–9.
143. Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Fisher M, Ramirez A. Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology.* 1995 Apr;45(4):640–4.
144. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):387–96.
145. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med.* 1990 Jun 15;112(12):949–54.
146. Alexandrov AV, Bladin CF, Meslin EM, Norris JW. Do-not-resuscitate orders in acute stroke. *Neurology.* 1995 Apr;45(4):634–40.
147. Shepardson LB, Youngner SJ, Speroff T, O'Brien RG, Smyth KA, Rosenthal GE. Variation in the use of do-not-resuscitate orders in patients with stroke. *Arch Intern Med.* 1997 Sep 8;157(16):1841–7.
148. Hemphill JC, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2004 May;35(5):1130–4.
149. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Smith MA, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007 May 15;68(20):1651–7.
150. Mayer SA, Kossoff SB. Withdrawal of life support in the neurological intensive care unit. *Neurology.* 1999 May 12;52(8):1602–9.
151. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–29.

152. Diringer MN, Edwards DF, Aiyagari V, Hollingsworth H. Factors associated with withdrawal of mechanical ventilation in a neurology/neurosurgery intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001 Sep;29(9):1792–7.
153. LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. 2005-370 avril, 2005.
154. Stevens T, Payne SA, Burton C, Addington-Hall J, Jones A. Palliative care in stroke: a critical review of the literature. *Palliat Med*. 2007 Jun;21(4):323–31.
155. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):766–72.
156. Cook D, Ricker G, Marshall J, Sjökvist P, Dodek P, Griffith L, et al. Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1123–32.
157. Albrecht GL, Devlieger PJ. The disability paradox: high quality of life against all odds. *Soc Sci Med* 1982. 1999 Apr;48(8):977–88.
158. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002 Apr 4;346(14):1061–6.
159. Patrick DL, Pearlman RA, Starks HE, Cain KC, Cole WG, Uhlmann RF. Validation of preferences for life-sustaining treatment: implications for advance care planning. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 1;127(7):509–17.
160. Coppola KM, Bookwala J, Ditto PH, Lockhart LK, Danks JH, Smucker WD. Elderly adults' preferences for life-sustaining treatments: the role of impairment, prognosis, and pain. *Death Stud*. 1999 Nov;23(7):617–34.
161. Weissman DE. Decision making at a time of crisis near the end of life. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1738–43.
162. Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer: “to help them live their lives the way they want to.” *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):98–104.
163. Doble JE, Haig AJ, Anderson C, Katz R. Impairment, activity, participation, life satisfaction, and survival in persons with locked-in syndrome for over a decade: follow-up on a previously reported cohort. *J Head Trauma Rehabil*. 2003 Oct;18(5):435–44.
164. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA*. 1998 Jun 3;279(21):1709–14.
165. Fried TR, Bradley EH, Towle VR. Valuing the outcomes of treatment: do patients and their caregivers agree? *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):2073–8.
166. loi-claey-leonetti-2-fev-2016.pdf [Internet]. [cited 2016 Jul 31]. Available from: <http://www.sfap.org/system/files/loi-claey-leonetti-2-fev-2016.pdf>

VII. ANNEXES

a) Index de Barthel (BI)

Item	Description	Score	Dates	
1. Alimentation	Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable	10		
	A besoin d'aide, par exemple pour couper	5		
2. Bain	Possible sans aide	5		
3. Continence rectale	Aucun accident	10		
	Accidents occasionnels	5		
4. Continence urinaire	Aucun accident	10		
	Accidents occasionnels	5		
5. Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes.	15		
	Peut faire 50 mètres avec aide	10		
	Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher.	5		
6. Escaliers	Autonome. Peut se servir de cannes.	10		
	A besoin d'aide et de surveillance.	5		
7. Habillement	Autonome. Lace ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles.	10		
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable.	5		
8. Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique	5		
9. Usage des WC	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau.	10		
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique.	5		
10. Transfert du lit au fauteuil	Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant.	15		
	Surveillance ou aide minime.	10		
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert.	5		
	Score :			

b) **Glasgow Outcome Scale (GOS)**

Score	Grade	Explanation
1	Good recovery	Returned to the original functional level and employment with no deficit.
2	Moderate disability	Minor neurological deficit that does not interfere with daily functioning or work
3	Severe disability	Significant neurological deficit that interferes with daily activities or prevents return to employment
4	Vegetative	Coma or severe deficit rendering the patients totally dependant
5	Death	Self explained

c) **Score original de Rankin**

Grade	Original RS ¹
0	NA
1	No significant disability: able to carry out all usual duties
2	Slight disability: unable to carry out some of previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability: bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	NA

NA indicates not applicable,

*Used commonly in clinical trials⁹

d) **Score Modifié de Rankin (mRS)**

Valeur	Symptomes
0	Aucun symptome
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

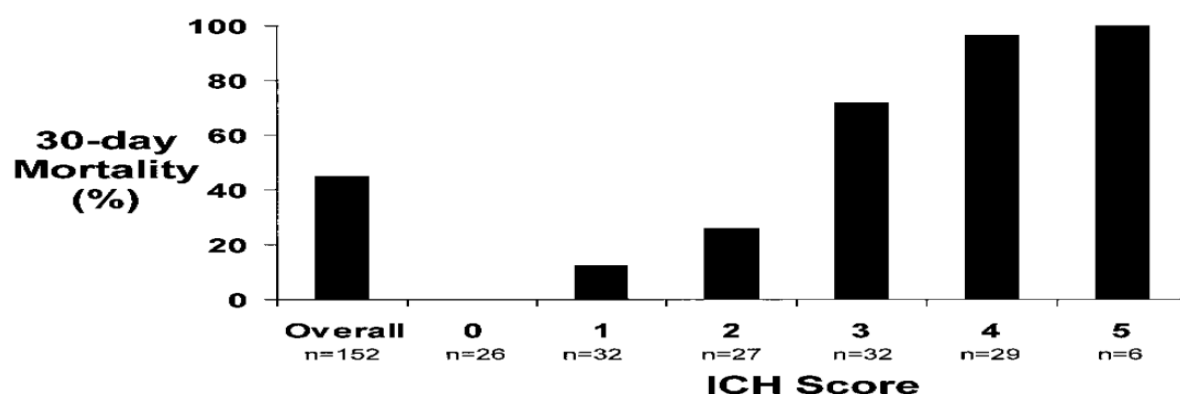
Value	Symptoms
0	no symptoms at all
1	no significant disability, despite symptoms ; able to carry out all usual duties and activities
2	slight disability ; unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs
3	moderate disability ; requiring some help, but able to walk without assistance
4	moderately severe disability ; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	severe disability ; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention

e) **ICH Score (Intracerebral Hemorrhage)**

Component	ICH Score Points
GCS score	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICH volume, cm ³	
≥30	1
<30	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
≥80	1
<80	0
Total ICH Score	0–6

GCS score indicates GCS score on initial presentation (or after resuscitation); ICH volume, volume on initial CT calculated using *ABC/2* method; and IVH, presence of any IVH on initial CT.

f) Corrélation ICH Score et mortalité à 1 mois



The ICH Score and 30-day mortality. Thirty-day mortality increases as ICH Score increases. No patient with an ICH Score of 0 died. All patients with an ICH Score of 5 died. No patient in the UCSF ICH cohort had an ICH Score of 6, although this would be expected to be associated with mortality.

g) Index de Gravité standard 2° version (IGS2)

Parameter	Value (score)						
HR			<40 (11)	40-69 (2)	70-119 (0)	120-159 (4)	>160 (7)
SBP			<70 (13)	70-99 (5)	100-199 (0)	>200 (2)	
Temp					<39°C (0)	>39°C (3)	
PaO ₂ /FIO ₂	<100 (11)	100-199 (9)	>200 (6)				
UO (ml)		<500 (11)	>500 (4)		>1000 (0)		
S. Urea					<28 (0)	28-83 (6)	>84 (10)
TLC (10 ³ /cc)				<1 (12)	1-20 (0)	>20 (3)	
K				<3 (3)	3-4.9 (0)	>5 (3)	
Na				<125 (5)	125-144 (0)	>145 (1)	
Bicarb			<15 (6)	15-19 (3)	>20 (0)		
Bil					<4 (0)	4-5.9 (4)	>6 (9)
GCS	<6 (26)	6-8 (13)	9-10 (7)	11-13 (5)	14-15 (0)		

Age -score
<40 → 0
40-59 → 7
60-69 → 12
70-74 → 15
75-79 → 16
≥80 → 18

Chronic disease:
Metastatic cancer → 9
Hemat.malign → 10
AIDS → 17

Type of admission:
Sched. Surgical → 0
Medical → 6
Emer.surgical → 8

JAMA 1993;270(24):2957-2963

fppl.com

h) **Score de Glasgow (GCS ou Glasgow Coma Scale**

Best eye response (E)	Spontaneous – open with blinking at baseline	4
	Opens to verbal command, speech, or shout	3
	Opens to pain, not applied to face	2
	None	1
Best verbal response (V)	Oriented	5
	Confused conversation, but able to answer questions	4
	Inappropriate responses, words discernible	3
	Incomprehensible speech	2
	None	1
Best motor response (M)	Obeys commands for movement	6
	Purposeful movement to painful stimulus	5
	Withdraws from pain	4
	Abnormal (spastic) flexion, decorticate posture	3
	Extensor (rigid) response, decerebrate posture	2
	None	1

Nom, prénom du candidat : Oudotte Adrien

CONCLUSIONS

L'objectif de notre travail est de décrire les particularités épidémiologiques et d'analyser les variables pronostiques des patients admis en réanimation pour AVC grave dans notre centre au cours des dernières années. Malgré les limitations méthodologiques liées au caractère rétrospectif du recueil des données, nous avons mis en évidence plusieurs caractéristiques intéressantes de notre population, parfois en opposition avec les données de la littérature, principalement établies sur des cohortes historiques notamment nord-américaines.

Notre population inclut 201 patients entre avril 2011 et avril 2015, répartis en 79 AVC hémorragiques (39,3%) et 122 AVC ischémiques (60,7%) dont 24 AVC mixtes à type de virages hémorragiques (19,8%). Notre cohorte, âgée de 57,7 ans en moyenne, comptait 131 hommes (65,2%) pour 70 femmes (34,8%). Au plan épidémiologique, on retient la très large prédominance (89%) des causes neurologiques dans l'admission en réanimation, au premier rang desquelles on trouve le coma. Le principal motif d'admission extra-neurologique est la détresse respiratoire. La principale complication systémique après admission en réanimation est l'infection pulmonaire (34%).

Le pronostic de l'AVC est sombre puisque la mortalité globale cumulée est de 31% en réanimation (dont 70% suite à une décision de limitation/arrêt thérapeutique), de 36% à la sortie du service de médecine ou chirurgie (dont 64% à la suite d'une décision de limitation) et de 41% à 1 an. Néanmoins, la prise en charge en réanimation permet d'obtenir une bonne évolution neurologique (score de Rankin ≤ 3 correspondant à la reprise de la marche et à une autonomie partielle) chez 42% des patients à un an, soit chez 71% des survivants.

Les principaux facteurs de pronostic neurologique à moyen terme sont les comorbidités antérieures du patient, la gravité globale à l'admission (IGS 2), les traitements médicaux entrepris en réanimation (recours aux amines associé à un pronostic plus sombre), avec un facteur d'interaction statistique entre la gravité initiale neurologique (GCS) et générale (IGS) et une décision de limitation thérapeutique. Nous n'avons pas pu démontrer en revanche d'impact de l'étendue de l'AVC sur le pronostic neurologique.

La craniectomie décompressive est significativement associée à une amélioration du score de Glasgow à moyen terme et la DVE à une amélioration du devenir neurologique à moyen terme, suggérant une efficacité des traitements de l'hypertension intracrânienne dans la pathologie neurovasculaire grave. L'analyse en sous-groupe selon le type d'AVC révèle l'importance pronostique de l'état de vigilance initiale (GCS) pour les AVC hémorragiques et le rôle néfaste du tabagisme pour les AVC ischémiques.

Concernant le devenir neurologique, il est intéressant de constater l'absence de différence sur la gravité et le pronostic neurologique en fonction du type ischémique ou hémorragique de l'AVC, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature. Cela traduit probablement un biais initial de sélection dans notre cohorte sur l'admission en réanimation des AVC hémorragiques les plus graves. Pour les rares patients admis pour motifs extra-neurologiques, malgré un meilleur état de vigilance à l'admission, l'évolution neurologique est significativement plus défavorable, avec même une tendance à l'augmentation de la mortalité dans ce sous-groupe, décrit au contraire comme de bon pronostic dans la littérature antérieure.

Ainsi, dans les cas d'une particulière gravité (coma profond, AVC hémorragiques massifs), l'admission en réanimation peut être tout à fait licite, soit dans l'optique de thérapeutiques de sauvetage notamment chirurgicales, soit pour une réanimation d'épreuve dans l'attente d'éléments pronostiques permettant de s'orienter vers la poursuite des soins, une limitation des thérapeutiques ou vers une réanimation d'organes, avec peut-être dans un avenir proche l'éventualité des prélèvements d'organes de type Maastricht III.

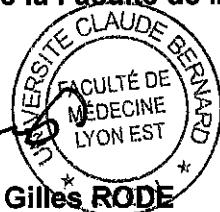
Du fait de la complexité de telles décisions et la diversité des moyens thérapeutiques à mettre en œuvre, il semble nécessaire de rapprocher les patients d'une structure spécialisée afin qu'ils bénéficient de l'expertise d'un plateau de réanimation neurologique et neurochirurgicale.

Le Président de la thèse,
Pr Jean-Jacques Lehot



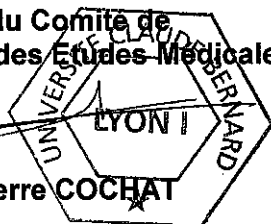
Professeur Jean-Jacques LEHOT
Fédération Hospitalo-Universitaire
d'Anesthésie-Réanimation
GROUPEMENT HOSPITALIER EST
Hôpital Neurologique P. Wertheimer
88, Boulevard Pinel - 69677 LYON Cedex 03

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Gilles RODE

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales



Professeur Pierre COCHAT

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **28 SEP. 2016**

OUDOTTE Adrien:

Epidémiologie et pronostic à moyen terme des accidents vasculaires cérébraux graves admis en réanimation entre 2011 et 2015 : Etude de cohorte monocentrique descriptive et analytique

141 pages, 26 figures, 7 tableaux, 8 annexes

Thèse Médecine : Lyon 2016 n° 210

RESUME : INTRODUCTION : L'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique est, de par sa fréquence, un problème de santé publique. La gravité du tableau peut nécessiter des soins réanimatoires, dont l'impact sur le devenir neurologique est incertain. Il existe peu d'études européennes de grande ampleur étudiant le devenir de ces patients souffrant d'AVC, dits graves. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques de la population des AVC graves admis en réanimation dans notre centre sur une période rétrospective de 4 ans, puis de dégager des facteurs pronostiques de l'évolution neurologique de ces patients à moyen terme de façon globale et en fonction du type d'AVC.

MATERIEL ET METHODES : Entre avril 2011 et 2015, nous avons identifié les patients admis au décours d'un AVC ischémique ou hémorragique dans notre réanimation spécialisée (Hôpital Pierre Wertheimer, Bron) et recueilli leurs comorbidités, leurs traitements, l'état clinique à l'admission et les soins reçus en réanimation. Le devenir neurologique a été évalué sur le score de Glasgow et le score modifié de Rankin à la sortie du service de réanimation, à la sortie du service de médecine/chirurgie et à un an (moyen terme). Nous avons étudié l'impact des facteurs pronostiques sur le devenir neurologique à moyen terme par analyse de régression logistique uni- puis multivariée sur la population globale et par type d'AVC et effectué une analyse de survie. Nous avons étudié l'effet de l'étendue de l'AVC et d'un motif d'admission extraneurologique.

RESULTATS : Notre population compte 201 patients, 131 hommes (65,2%) et 70 femmes (34,8%), répartis en 79 AVC hémorragiques (39,3%) et 122 AVC ischémiques (60,7%) dont 24 AVC mixtes à type de virages hémorragiques (19,8%). L'âge moyen était de 57,7ans. Les causes d'admission étaient principalement neurologiques (90%). Le principal motif d'admission extraneurologique était la détresse respiratoire. La principale complication médicale en réanimation était l'infection pulmonaire (34%). Le pronostic vital de l'AVC grave reste sombre avec une mortalité globale cumulée de 31% en réanimation (dont 70% suite à une décision de limitation/arrêt thérapeutique), de 36% à la sortie du service (dont 64% suite à une limitation) et de 41% à 1 an. La prise en charge réanimatoire permet d'obtenir une bonne évolution neurologique à un an (score de Rankin ≤ 3) chez 42% des patients, soit chez 71% des survivants. En analyse multivariée, les facteurs associés à une dégradation mRS à moyen terme étaient une comorbidité hypertensive antérieure (RR=1,29 IC95 [1,14 ; 1,44]), la gravité globale initiale sur l'IGS (RR=1,01 [0,87 ; 1,15] p=0,002), l'utilisation d'amines (RR=1,15 IC95 [1 ; 1,3]) et une décision de LATA (RR=1,64 IC95 [1,49 ; 1,79]). La craniectomie décompressive était associée à une amélioration du GCS à moyen terme chez les survivants (RR=1,18 IC95 [1,03 ; 1,33]). La pose de DVE était associée à un meilleur devenir neurologique (mRS ≤ 3) à moyen terme (RR=0,29 IC95 [0,07 ; 0,51]). Une cause d'admission extraneurologique est un facteur péjoratif sur le mRS à moyen terme (mRS médian à 6 EIQ [4 ; 6] contre 4 EIQ [2 ; 6] ; p=0,03). Il n'y avait pas de différence de gravité ou de pronostic neurologique en fonction du type ischémique ou hémorragique de l'AVC. Nous n'avons pas démontré d'effet de l'étendue de l'AVC sur la survie ni sur le devenir neurologique à moyen terme (p>0,05).

CONCLUSION : Dans notre centre, les AVC graves sont principalement admis en réanimation pour motif neurologique. Les facteurs de pronostic neurologique défavorable à moyen terme sont les comorbidités du patient, la gravité initiale, la nécessité d'amine en réanimation et une décision de limitation thérapeutique. Les traitements chirurgicaux de l'HTIC sont associés à un meilleur pronostic. Il n'y avait pas de différence de pronostic en cas d'AVC hémorragique plutôt qu'ischémique et en cas de coma initial. Ceci plaide pour le caractère licite de l'admission en réanimation des AVC même les plus graves, éventuellement dans l'attente d'une évolution vers la mort encéphalique et d'un prélèvement d'organes. Cette réanimation sera au mieux réalisée dans un centre expert.

MOTS CLES : Accident vasculaire cérébral, AVC graves, réanimation, pronostic, AVC ischémique, AVC hémorragique, infarctus cérébral, hématome intraparenchymateux.

JURY :
Président : Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lehot
Membres : Monsieur le Professeur Norbert Nighoghossian
Monsieur le Professeur Vincent Piriou
Monsieur le Professeur Jean-Stéphane David
Madame le Docteur Anne Claire Lukaszewicz

DATE DE SOUTENANCE : Mercredi 26 octobre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR : 45 rue Saint Romain, 69008 LYON
adrien.oudotte@gmail.com



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr