

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

LA THROMBOLYSE AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CENTRE HOSPITALO-
UNIVERSITAIRE DE TLEMCEM

Présenté par :

DERBALE Khadidja

Soutenu le : 03 Novembre 2019

Le Jury

Président :

Dr. CHIALI Naziha

Maitre Assistante en Neurophysiologie

Membres :

Dr. ABBAD Sarra

Maitre de Conférences «B» en Génie Pharmaceutique

Dr. RAHMOUN Leila

Maitre Assistante en Biophysique

Encadreur :

Pr. BEDRANE née BARKA Zahira

Maitre de Conférences «A» en Neurologie

Co-encadreur :

Dr. ALLAL Salim

Médecin Spécialiste en Médecine Interne

À mes encadrateurs Pr **BARKA** Zahira et Dr **ALLAL** Salim

Pour la confiance que vous m'avez accordé en me proposant ce travail ;
Pour votre implication, votre soutien,
Et pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

À la présidente de jury Dr **CHAILI** Nazihà

Je vous remercie chaleureusement de présider ce Jury ;
Votre présence me ravit.

Aux membres de jury Pr. **ABBAD** Sarra et Dr **RAHMOUN** Leila

Vous me faites un grand honneur en acceptant d'examiner ce travail ;
Je tiens à vous exprimer mes sincères reconnaissances.

À ma mère

Nulle dédicace ne saurait t'exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance.

Maman, la noble, la combattante, mon armée et ma seule héroïne ;
Ma merveille, sans ton soutien, ton amour, tes prières je ne serai jamais
arrivée là !

Ce qui tu m'as fait apprendre sera gravé à jamais dans mon âme.

À Chahrazed, Nor El Houđa, Asma et Abir ;
À mon petit cher Fayçal ;

Ma fierté et ma force, vous m'avez soutenue dans tous mes projets et mes
ambitions ;

Unis et inséparables on a surmonté tous ensemble les moments sales et
difficiles,

Tout mon amour.

À la mémoire de mon petit frère Abd El Samed,

À mes amis et amies ;

Qui m'ont partagé le trajet, et qui m'ont serré la main,

Dieu merci, d'avoir nous croiser les chemins.

Khadija

Table des matières

Table Des Matières	I
Remerciements.....	IV
Dedicace.....	V
Abréviation	VI
Liste Des Tableaux.....	VIII
Liste Des Figures.....	IX
Introduction Générale	1

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités	3
I. Définitions	3
II. Infarctus Cérébral	3
III. Accident Ischémique Transitoire	3
IV. Accident vasculaire hémorragique	4
Chapitre II : Épidémiologie Et Facteurs De Risque.....	5
I. Épidémiologie	5
II. Facteurs de risque	10
II.1. Les facteurs non modifiables	10
II.2. Les facteurs modifiables	10
Chapitre III : Physiopathologie	11
I. Notion d'anatomie vasculaire cérébrale	11
I.1. Le système Carotidien	11
I.2. Le système Vertebro-Basilaire	11
I.3. Le système d'Anastomose	11
II. Débit Cérébral	13
III. Les mécanismes de l'infarctus	15
IV. Les mécanismes vasculaires à l'origine d'une Ischémie cérébrale	15
IV.1. Le mécanisme embolique	16
IV.2. Le mécanisme hémodynamique	16

IV.3.	L'atteinte des artères perforantes	16
	Chapitre IV : Clinique Et Imagerie Cérébrale.....	17
I.	Présentation clinique	17
II.	Imagerie cérébral	17
II.1.	IRM	18
II.2.	Scanner	18
III.	Stratégie de diagnostique d'un AVC Ischémique	19
	Chapitre V : Prise En Charge De L'Infarctus Cérébral A La Phase Aigüe	21
I.	Du symptôme au diagnostic	21
I.1.	Information et sensibilisation du grand public	21
I.2.	Phase pré-hospitalière	22
I.3.	Échelles de diagnostic clinique et évaluation de la sévérité de suivre de l'évolution du déficit ...	22
I.3.1.	Échelle de diagnostic clinique : FAST	22
I.3.2.	Échelle pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits : NIHSS	23
I.3.3.	Échelle de COMA de GLASGOW	24
I.3.4.	Score de RANKIN modifiée (mRS)	24
II.	Phase hospitalière	24
	Chapitre VI : Traitement Thrombolytique Des Infarctus Cérébraux	25
I.	Rappel physiopathologique	25
II.	ALTEPLASE	27
II.1.	Clinique.....	27
II.1.1.	Indication thérapeutiques	27
II.1.2.	Posologie et modalités d'administration.....	32
II.1.3.	Contre-Indications	35
II.1.4.	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	37
II.1.5.	Interactions médicamenteuses	40
II.1.6.	Fertilité, grossesse et allaitement	40
II.1.7.	Effets indésirables	41
II.1.8.	Surdosage	44
II.2.	Propriétés pharmacologiques	44
II.2.1.	Propriétés pharmacodynamiques	44
II.2.2.	Propriétés pharmacocinétique.....	44

Partie Pratique

I.	Intérêt de l'étude	46
II.	Patients et méthodes	46
III.	Résultats	47

III.1. Présentation de population	47
III.2. Modes d'arrivée aux UMC	50
III.3. Délais de prise en charge	50
III.4. Évolution de déficit neurologique à J7 et à 3 mois	51
IV. Discussion	52
V. Recommandations	60
Conclusion	61
Bibliographie	64
Annexe	70
Résumé	84

Liste des abréviations :

ADC : Coefficient Apparent de Diffusion.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ADNc : Acide Désoxyribonucléique Complémentaire.

AHA : American Heart Association.

AIT : Accident Ischémique Cérébral.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ARM : Angiographie par Résonance Magnétique.

ASA : American Stroke Association.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

CHG : Centre Hospitalier Général.

CHO : Cellule d'Ovaire de Hamster Chinois.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

DNT: Door to Needle Time.

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques.

DSC: Debit Sanguine Cérébral.

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study.

ECG: Electro-Cardiographie.

EEG: Electro-Encéphalographie.

EMA: European Medicines Agency.

EMS : Emergency Medical Service.

FAST: Face, Arm, Speech Test.

HAS: Haute Autorité de Santé.

HBA1c : Hémoglobine Glyquée.

HIC : Hémorragie Intracrânienne.

HTA : Hypertension Artérielle.

IC : Infarctus Cérébral.

INR : International Normalised Ratio.

IRM : Imagerie par **R**ésonance **M**agnétique.

mRS : **M**odified **R**ANKIN **S**core.

MSS : **M**inistère des **S**olidarités et de la **S**anté.

NIHSS: National **I**nstitute of **H**ealth **S**troke **S**cale.

NINDS: National **I**nstitute of **N**eurological **D**isorders and **S**troke.

OMS : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté.

PAI : **I**nhibiteur de l'**A**ctivateur du **P**lasminogène.

RCP : **R**ésumé des **C**aractéristiques **P**roduit.

rtPA : **R**e combinant **T**issue **P**lasminogen **A**ctivator.

SAMU : **S**ervice d'**A**ide **M**édicale **U**rgente.

STAT: **T**he **S**troke **A**ction **T**est.

TCA : **T**emps de **C**éhaline **A**ctivé.

TDM : **T**omodensitométrie.

tPA : **T**issue **P**lasminogen **A**ctivator.

TIV : **T**hrombolyse **I**ntraveineuse.

UMC : **U**rgences **M**édico-**C**hirurgicales.

UNV : **U**nité **N**euro-**V**asculaire.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs du débit sanguin cérébral et de la consommation cérébrale d'oxygène.

Tableau 2 : Résumé des principaux symptômes neurologiques selon le territoire artériel atteint.

Tableau 3 : Proportion de patients avec une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (mRS<1) à 3 mois

Tableau 4 : Les volumes utilisés dans la reconstitution de la solution d'ALTÉPLASE.

Tableau 5 : Effet indésirables de l'ALTÉPLASE.

Tableau 6 : Comparaison des résultats des deux groupes.

Liste des figures

Fig.1 : les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès totaux dans la région africaine (2000 et 2012).

Fig.2 : les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès males /femelles dans la région africaine (2000 et 2012).

Fig.3 : les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès males /femelles dans le groupe d'âge [60-69] ans dans la région africaine (2000 et 2012).

Fig.4 : les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès males /femelles dans le groupe d'âge 70 ans et plus dans la région africaine (2000 et 2012).

Fig.5 : Le système carotidien.

Fig.6 : Polygone de Willis.

Fig. 7 : Seuils de perfusion en fonction du temps d'application du DSC.

Fig. 8 : Ischémie cérébrale.

Fig. 9 : Ischémie cérébrale sur scanner.

Fig. 10 : Cinétique des lésions ischémiques au niveau de système nerveux central.

Fig. 11 : Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse.

Fig. 12 : schéma de l'étude ECASS III.

Fig. 13 : Répartition des patients en fonction du score mRS à 3 mois

Fig. 14 : Comparaison des résultats de la thrombolyse à moyen terme (3 mois) sur le score de Rankin modifié au centre hospitalier de Pau (groupe 1 : période pré-unité neurovasculaire, groupe 2 : période UNV).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'accident vasculaire cérébral est une affection neurologique fréquente et grave, qui nécessite une hospitalisation rapide, dans des structures adaptées.

L'accident vasculaire cérébral ischémique ou encore appelé infarctus cérébral, est un épisode neurologique localisé et soudain, responsable des troubles neurologiques, et qui s'installe suite à une obstruction d'un vaisseau sanguin au niveau cérébral. L'anoxie résultante est à l'origine des lésions cérébrales irréversibles ; donc un traitement thrombolytique qui sert à enlever l'obstruction et restaurer la circulation sanguine cérébrale est nécessaire.

La thrombolyse intraveineuse (**TIV**) par l'ALTÉPLASE, reste à nos jours le traitement de référence de l'infarctus cérébral à la phase aiguë. Selon les recommandations des associations savantes, elle doit être réalisée au niveau d'une unité neuro-vasculaire [34] [46] [48].

Répondant aux ces recommandations, en **2015**, le *CHU* de *Tlemcen* a assisté la création d'une *Unité Neuro-Vasculaire* dédiée à la prise en charge des patients qui présentent un AVC ischémique. Et depuis, la **TIV** est devenue une pratique médicale courante par l'équipe de service neurologie.

L'objectif de cette étude, est de rapporter l'expérience de la thrombolyse au niveau de Centre Hospitalo-Universitaire *Dr. TIDJANI DAMERDJI* de **Tlemcen**.

Synthèse bibliographique

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS

I. Définition

Les **Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)** sont définis par l'**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** comme « *le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de vingt-quatre heures pouvant entraîner la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire* ».

Cette définition nous amène à discuter d'une part, une lésion du tissu cérébral qui est à l'origine de déficit, et d'autre part, une lésion vasculaire sous-jacente responsable d'un défaut de circulation sanguine du cerveau.

Les mécanismes peuvent être en cause de l'atteinte vasculaire sont variables déterminant les différents types de l'AVC, dont les traitements, le pronostic et la prévention secondaire sont complètement différents.

Le diagnostic clinique est confirmé par la réalisation d'une imagerie cérébrale permettant de distinguer infarctus cérébraux, hémorragies intra-cérébrales et hémorragies méningées. En cas de décès rapide avant réalisation de l'imagerie, l'AVC est classé comme indéterminé [1].

Selon les chiffres publiés par **DREES** en **2017**, qui sont comparables avec les résultats des autres études, près de trois-quarts des AVC sont des infarctus cérébraux (**72 %**). Un quart est des AVC hémorragiques : hémorragie cérébrale le plus souvent (**16 %**) ou hémorragie méningée (**5 %**), voire, plus rarement, d'autres hémorragies intracrâniennes non-traumatiques (**4 %**). Et pour **4 %** des patients, le type, ischémique ou hémorragique, de l'AVC n'est pas précisé [2].

II. Infarctus Cérébral

IC est la résultante de la diminution puis de l'arrêt de la perfusion du tissu cérébral et du dépassement des capacités des systèmes de suppléance. À l'échelon individuel, la gravité de l'expression clinique d'une occlusion artérielle sera donc fortement dépendante de la qualité des réseaux anastomotiques d'une part et, d'autre, des capacités d'autorégulation du débit sanguin cérébral [3].

III. Accident Ischémique Transitoire

L'**Accident Ischémique Transitoire (AIT)** est une perte focale, brève, de fonction cérébrale ou oculaire d'installation brusque, d'origine ischémique, dont les symptômes ont totalement régressé au moment de l'examen [4].

Sachant qu'environ (1/4) des AIT dure moins de cinq minutes, 40 % moins de 15 minutes, 50 % moins de 30 minutes et 60 % moins d'une heure [4]. Et parce que le médecin est rarement témoin de l'accident ; il s'agit donc le plus souvent d'un diagnostic d'interrogatoire[4].

Et pour des raisons multiples (les symptômes sont indolores, souvent très brefs et l'aspect clinique est polymorphe, dépendant du territoire artériel touché.), souvent, ils sont sous-estimés par le patient et également par le médecin pourtant, ils constituent un signe d'alerte d'une récurrence ischémique à court terme [4].

Une étude anglaise portée sur 2416 patients ayant présenté un AVC ischémique (23 %) avaient des antécédents d'AIT, et là où un AIT avait déjà eu lieu, (17%) survenaient le jour de l'AVC, (9 %) le jour précédent et (43 %) à un moment donné au cours des 7 jours précédant l'AVC ischémique [5].

IV. Accident vasculaire hémorragique

Ces accidents sont globalement plus graves, avec une mortalité de 40 % à la phase aiguë. La rupture d'un vaisseau artériel encéphalique ou méningé entraîne une inondation du cerveau avec destruction immédiate du tissu céphalique, par différents mécanismes : une destruction du parenchyme, un refoulement du parenchyme par l'hémorragie, un engagement et une ischémie cérébrale autour de l'hématome secondaire à la baisse de la perfusion cérébrale. Les principales causes sont l'hypertension artérielle, le vieillissement des artères cérébrales, les malformations vasculaires cérébrales et le traitement anti-coagulant chez les personnes âgées. De début brutal, le déficit neurologique focal s'aggrave en quelques minutes ou heures au fur et à mesure de l'extension de l'hémorragie [6] [7].

CHAPITRE II :

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

I. Épidémiologie

Selon l'OMS, 15 millions de personnes font un accident vasculaire cérébral chaque année, dont 5 millions d'entre elles meurent et 5 millions souffrent d'une incapacité permanente, ce qui présente un poids pour la famille et la communauté [8].

Aux *États-Unis* et selon *AHA/ASA*, l'AVC est la 5^{ème} cause de décès la bas, avec plus de 795.000 nouveaux cas chaque année, et avec un décès toutes les 3 minutes 42 secondes d'un accident vasculaire cérébral ; soit plus 140.000 Américains par an [9].

Selon *MSS*, en *France* 150.000 personnes sont victimes d'un AVC par ans, dont plus de 30.000 décèdent, ce qui fait de cette pathologie la 3^{ème} cause de mortalité chez l'homme et la 2^{ème} chez la femme, après les cancers et l'infarctus de myocarde, et la première cause nationale de handicap acquis de l'adulte, avec plus de 500.000 Français vivent avec des séquelles [10].

Pour la région africaine et selon les données collectées par l'*Observatoire Africain de la Santé du Bureau Régional de l'OMS*, l'accident vasculaire cérébral est la 5^{ème} cause de mortalité. En **2000**, **3,4 %** du nombre total de décès en Afrique été causé par l'AVC, dont ce chiffre-là a passé à **4,7 %** en **2012 (Fig.1 et 2)**. Alors que chez la population de plus de 60 ans, cette pathologie constitue la première cause de mortalité chez la femme, la 1^{ère} chez l'homme dans la tranche d'âge [60_69] ans et la 2^{ème} dans la tranche d'âge 70 ans et plus (**Fig.3 et 4**) [11].

En Algérie, les données existantes sont basées sur des données hospitalières qui sont parcellaires et ne fournissent pas d'informations complètes sur l'ampleur de la maladie dans la population [12]. Peu d'études d'incidence de l'AVC ont été réalisées. Une étude, menée à Blida a estimé le taux d'incidence standardisé à *201 cas p. 100.000 habitants*, mais cette étude semble être biaisée parce que le taux exprimé serait surestimé par un biais de recrutement [13] [14].

Au *CHU de Tizi-Ouzou*, un système de surveillance de l'AVC en milieu hospitalier, a été mis en place au niveau des urgences de médecine du CHU depuis l'année **2000**. Il est basé sur la collecte des données concernant les cas admis dans ce service [12]. L'analyse de la mortalité hospitalière enregistrée au CHU de *Tizi-Ouzou* de **2001 à 2007** a montré que les maladies cardiovasculaires représentaient (**24,6 %**) de l'ensemble des causes de décès et que l'AVC était responsable de (**32,1 %**) des décès dans le groupe des maladies cardiovasculaires [15].

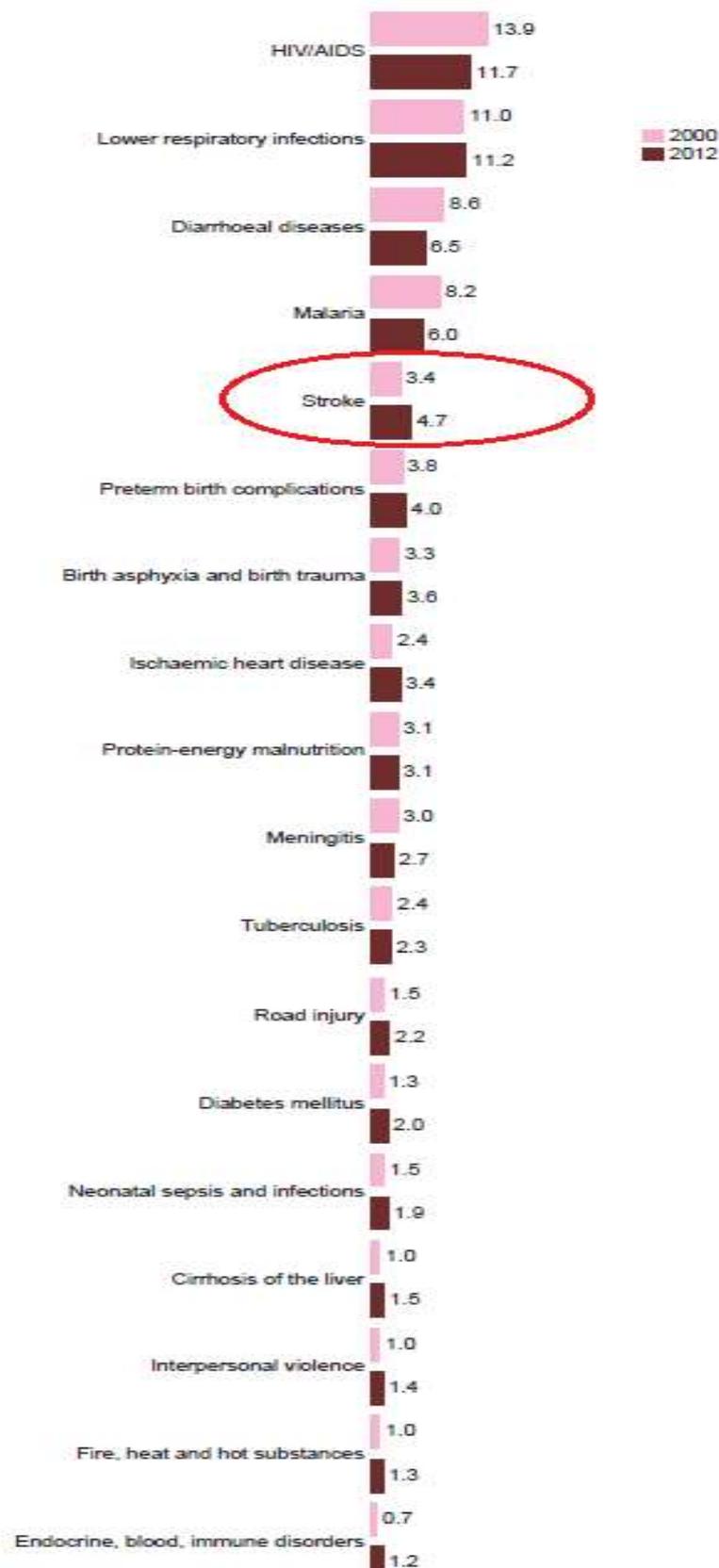


fig. 1: les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès totaux dans la région africaine (2000 et 2012) [11].



fig. 2: les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès males /femelles dans la région africaine (2000 et 2012) [11].

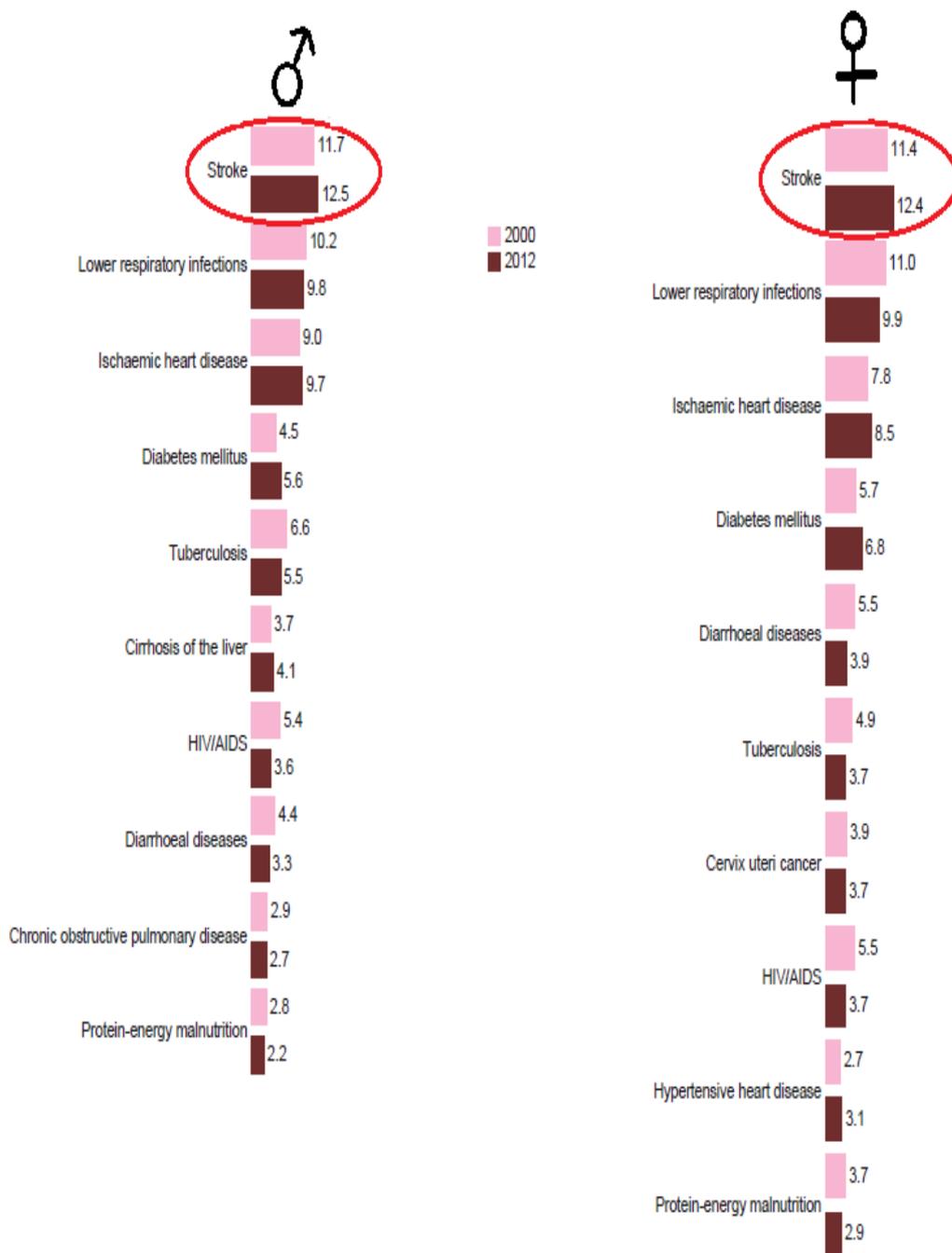


fig. 3: les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès males /femelles dans le groupe d'âge [60-69] ans dans la région africaine (2000 et 2012) [11].

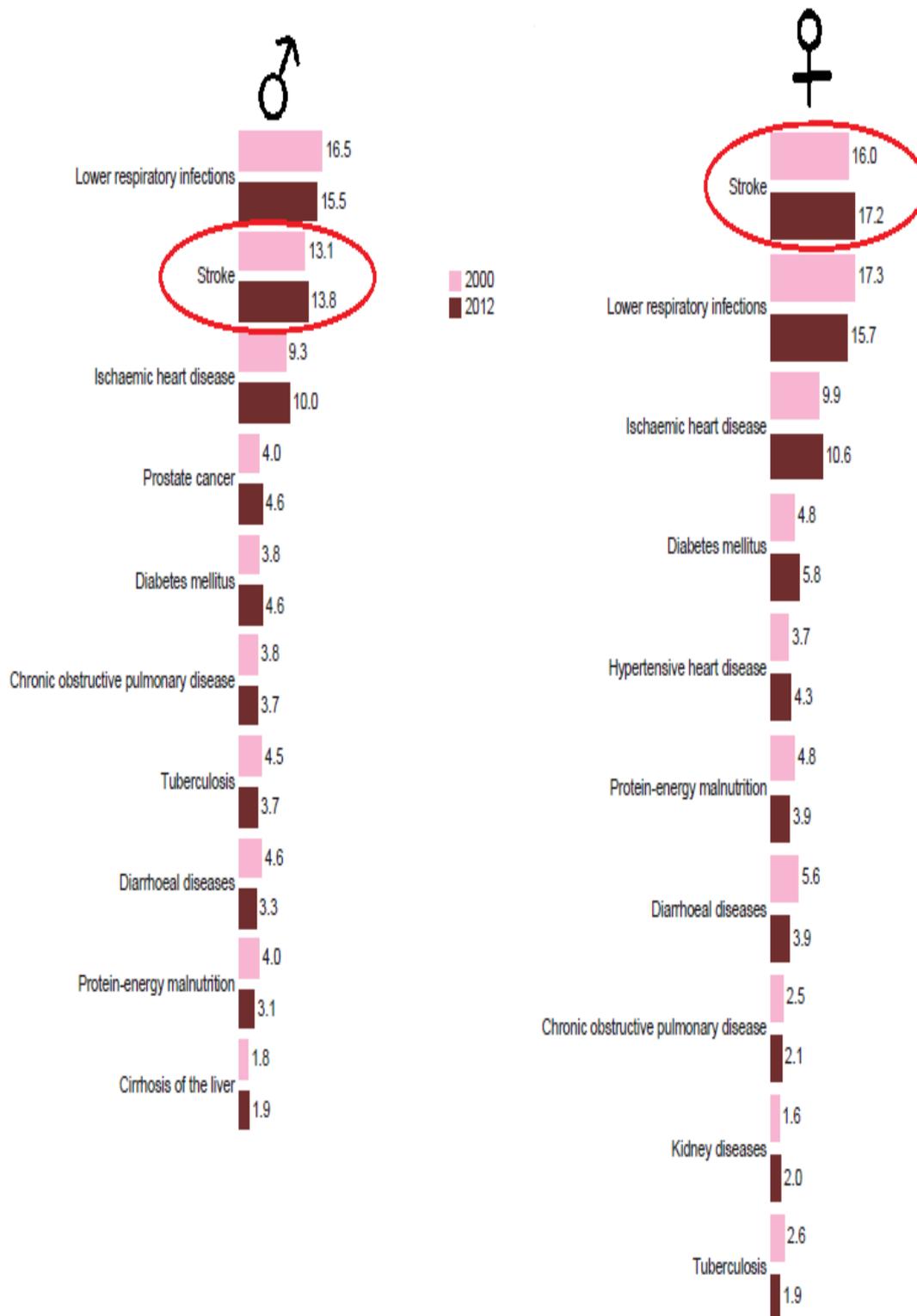


fig. 4: les principales causes de décès représentées en pourcentage de décès males /femelles dans le groupe d'âge 70 ans et plus dans la région africaine (2000 et 2012) [11].

II. Facteurs de risque

II.1. Les facteurs non-modifiables

- ❖ Le rôle des œstrogènes dans l'inhibition de la formation de la plaque d'athérome est connu. Les taux d'incidences sont multipliés par 1,25 chez l'homme par rapport à ceux de la femme. Le nombre annuel de décès par AVC chez l'homme est supérieur à celui de la femme [16] [17].
- ❖ L'âge est un facteur important. Pour chaque tranche d'âge de 10 ans, les taux d'AVC sont multipliés par deux chez l'homme et chez la femme [16] [18].
- ❖ À partir d'études menées sur une base de population où les taux d'incidences sont multipliés par 2,4 chez la race noire et par 1,6 chez les hispaniques par rapport aux blancs l'incidence est aussi élevée chez les Asiatiques [16] [19].

II.2. Les facteurs modifiables

Ce sont surtout les facteurs d'athéro-thrombose, leur dépistage et leur correction précoces sont efficaces, et diminuent les taux d'incidence et de rechute des AVC [16].

- ❖ **L'HTA** : est un facteur de risque traitable, la réduction de la pression systolique de **02 mm/hg** diminue l'incidence du AVC de 25 %. Les conséquences de l'HTA se manifestent dans toutes les classes d'âge [16] [20].
- ❖ **Le diabète** : est le facteur de risque majeur, favorise la micro-angiopathie cérébrale et augmente le risque d'infarctus lacunaire [21].
- ❖ **Le tabagisme** son rôle favorisant sur le risque d'AVC a été établi ; il favorise la formation de la plaque d'athérome [22].
- ❖ **L'obésité** est un facteur de risque indépendant de l'infarctus cérébral ce qui est démontré, majoré par les facteurs de risque associés liés comme l'HTA, le diabète et l'hypercholestérolémie [20].
- ❖ **La dyslipidémie** : désigne une cholestérolémie totale $\geq 2,0$ g/l et ou triglycéridémie $\geq 1,5$ g/l ou traitement hypolipémiant en cours, c'est un facteur de risque cardiovasculaire connu [23].
- ❖ **Migraine** : La migraine est un facteur de risque d'infarctus cérébral, surtout les migraines avec aura, ou associées avec l'HTA ou la prise d'œstroprogestatifs. Cependant, le risque absolu d'infarctus cérébral induit par les migraines est très faible [16].

CHAPITRE III : PHYSIOPATHOLOGIE

I. Notions d'anatomie vasculaire cérébrale

La vascularisation cérébrale présente une organisation spécifique que nous pouvons schématiser en un système à trois niveaux :

- ❖ Le premier niveau est représenté par les voies d'apport. Elles sont constituées d'un trépied vasculaire avec en-avant les deux artères carotides internes et en arrière, le tronc basilaire formé par la réunion des deux artères vertébrales [24].
- ❖ Le deuxième niveau est constitué d'un système d'anastomose entre les systèmes carotidiens et vertébro-basilaire par l'intermédiaire du polygone de Willis. Ce système représente un des moyens majeurs de suppléance. Par ailleurs, le polygone de Willis est à l'origine des artères cérébrales, terminales des systèmes carotidiens et vertébro-basilaire [24].
- ❖ Le troisième niveau est représenté par les artères cérébrales. Elles se distinguent par un trajet basal, horizontal à la base du cerveau au cours duquel elles donnent des branches perforantes. Ces artères vascularisent les structures cérébrales profondes (substance blanche et noyaux) et ne sont pas anastomotiques. Ainsi, aucune suppléance n'est possible dans ce territoire. Au contraire, dans leur trajet périphérique, les artères cérébrales sont anastomosées entre elles. Ce dispositif est complété par de nombreuses anastomoses entre les territoires artériels. Ces suppléances peuvent, dans certains cas, préserver au moins partiellement le cerveau d'une chute du débit sanguin cérébral [24].

I.1. Le système Carotidien

Il est constitué de l'artère carotide interne qui après avoir traversé le rocher puis le sinus caverneux, va donner quatre branches (**fig. 5**) :

- L'artère cérébrale antérieure, qui vascularise la partie interne de la face inférieure du lobe frontal, la face interne des lobes frontaux et pariétaux, les quatre cinquièmes antérieurs du corps calleux. Ses perforantes vascularisent une partie du noyau caudé, du putamen, de la capsule interne et de l'hypothalamus. Les artères cérébrales antérieures sont reliées par l'artère communicante antérieure [25].
- L'artère cérébrale moyenne, qui vascularise la partie externe de la face inférieure du lobe frontal, l'insula, la face externe l'hémisphère sauf son pôle antérieur, son bord supérieur, son pôle postérieur. Ses perforantes vascularisent une partie du pallidum, du noyau caudé, de la capsule interne [25].

- L'artère choroïde interne, qui vascularise le tractus optique, la partie antérieure du cortex hippocampique, une partie du pallidum, du noyau caudé, du noyau amygdalien et de la capsule interne [25].
- L'artère communicante postérieure qui relie l'artère carotide interne à l'artère cérébrale postérieure et donne des branches vascularisant le thalamus, l'hypothalamus, le noyau sous-thalamique et le pédoncule cérébral [25].

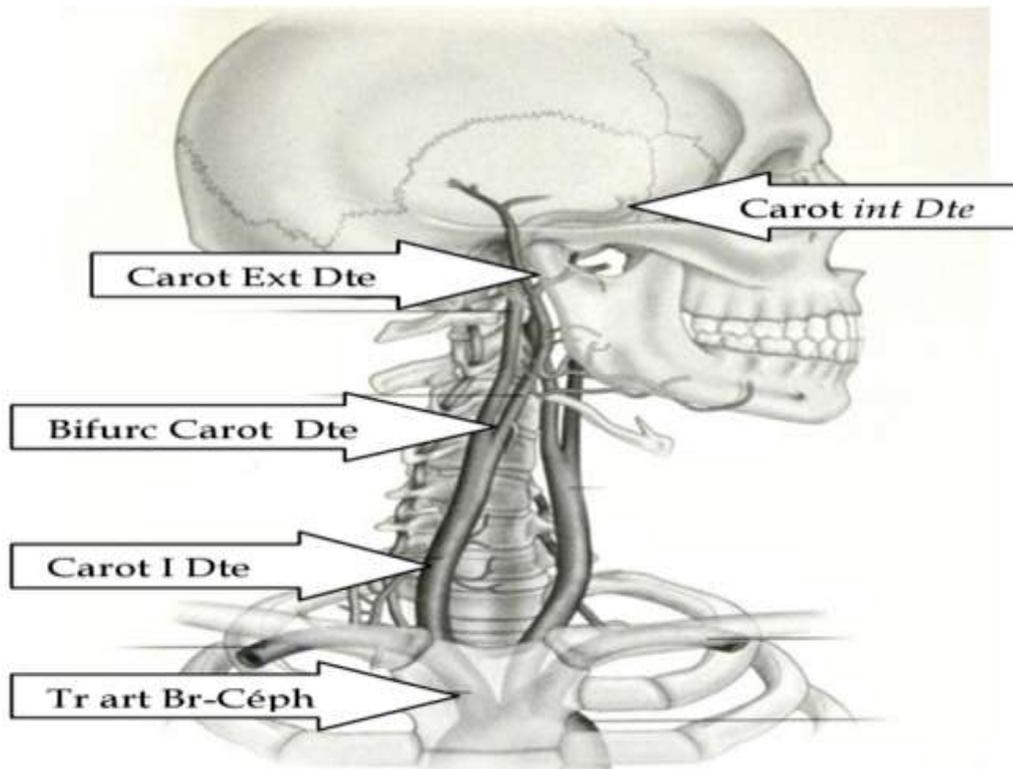


fig. 5 : Le système carotidien [24].

I.2. Le système Vertebro-Basilaire

Il est constitué des deux artères vertébrales qui naissent des artères sous-clavières, cheminent dans les apophyses transverses des vertèbres cervicales, fusionnent au niveau du sillon bulbo-protubérantiel pour donner le tronc basilaire, dont les branches vascularisent le tronc cérébral et le cervelet. Au niveau du sillon ponto-pédonculaire le tronc basilaire se divise en deux artères cérébrales postérieures qui vascularisent la face inféro-interne du lobe temporal et du lobe occipital, ainsi que le splénium du corps calleux ; ses artères perforantes sont destinées au thalamus et à l'hypothalamus postérieur [25].

I.3. Le système d'Anastomose

En cas d'occlusion artérielle, des voies de suppléances permettent une certaine adaptation de la vascularisation cérébrale. Le polygone de Willis permet de faire communiquer la vascularisation droite

et gauche, ainsi que le système vertébro-basilaire avec le système carotidien (**fig. 6**). Dans sa forme normale et complète, retrouvée chez près de 50 % des sujets, ce réseau est constitué [26] :

- ❖ En avant par la réunion des deux artères cérébrales antérieures via l'artère communicante antérieure [26].
- ❖ Et en arrière par la réunion entre le système carotidien et le système vertébrobasilaire via les artères communicantes postérieures [26].

Les deux autres voies de suppléance du système vasculaire cérébral sont : l'anastomose entre la carotide interne et externe au niveau de l'orbite via une communication entre l'artère ophtalmique et des branches de l'artère maxillaire interne ; et le réseau anastomotique superficiel à la surface des hémisphères cérébraux [25].

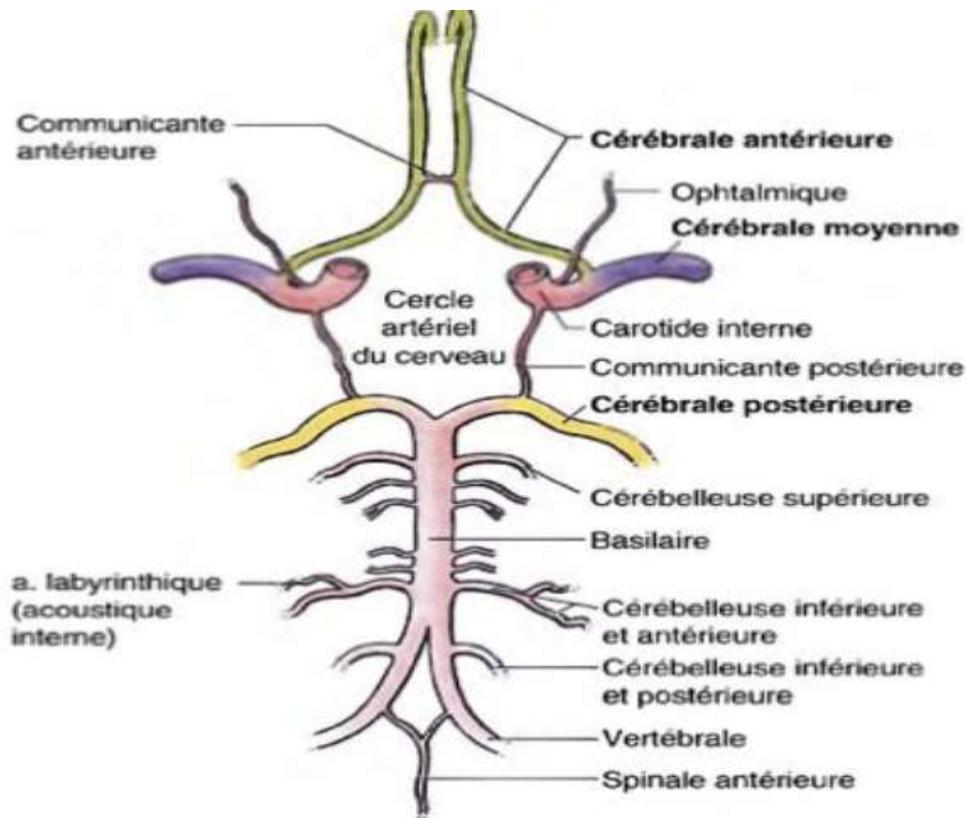


fig. 6 : Polygone de Willis [27].

II. Débit Cérébral

Le cerveau est dépourvu de réserves d'oxygène et de glucose. Il est donc étroitement dépendant des apports extérieurs de ces deux substrats énergétiques, donc d'un **Débit Sanguin Cérébral (DSC)** important comparativement aux autres organes (**Tableau 1**) [28].

DSC moyen	50 ml/100g/min (soit 15 % du débit cardiaque)
Débit de la substance grise	80 ml/100g/min
Débit de la substance blanche	20 ml/100g/min
Consommation cérébrale d'O ₂	3,5 ml/100g/min (soit 20 % de la consommation totale de l'organisme)

Tableau 1 : Valeurs du débit sanguin cérébral et de la consommation cérébrale d'oxygène [28].

Le fonctionnement du cerveau est modifié lorsque le **DSC** diminue et atteint la valeur d'environ **22ml/100 g.min** qui correspond au seuil fonctionnel. Pour ce seuil, l'amplitude du tracé d'électroencéphalographie (**EEG**) est atténuée et/ou le tracé est ralenti. L'EEG devient plat pour des valeurs de DSC comprises entre **6 et 22 ml/100 g.min**. Quand le DSC baisse davantage et atteint le seuil lésionnel, le tissu cérébral se nécrose. Le seuil lésionnel dépend du temps : il est d'environ de **10 ml/100 g.min** pour un temps d'application de 1-2 h et d'environ **18 ml/100 g.min** pour une ischémie permanente. Lorsque le DSC est compris entre le seuil fonctionnel et le seuil lésionnel, le tissu correspond à la « pénombre ischémique ». Cet état caractérise un tissu « silencieux » d'un point de vue électro-physiologique mais restant viable au début de l'ischémie. Si le **DSC** est rétabli rapidement, la pénombre ischémique évolue vers du tissu sain. En revanche si la demande métabolique du tissu est supérieure aux apports énergétiques, la nécrose s'installe (**fig. 7**) [29] [30].

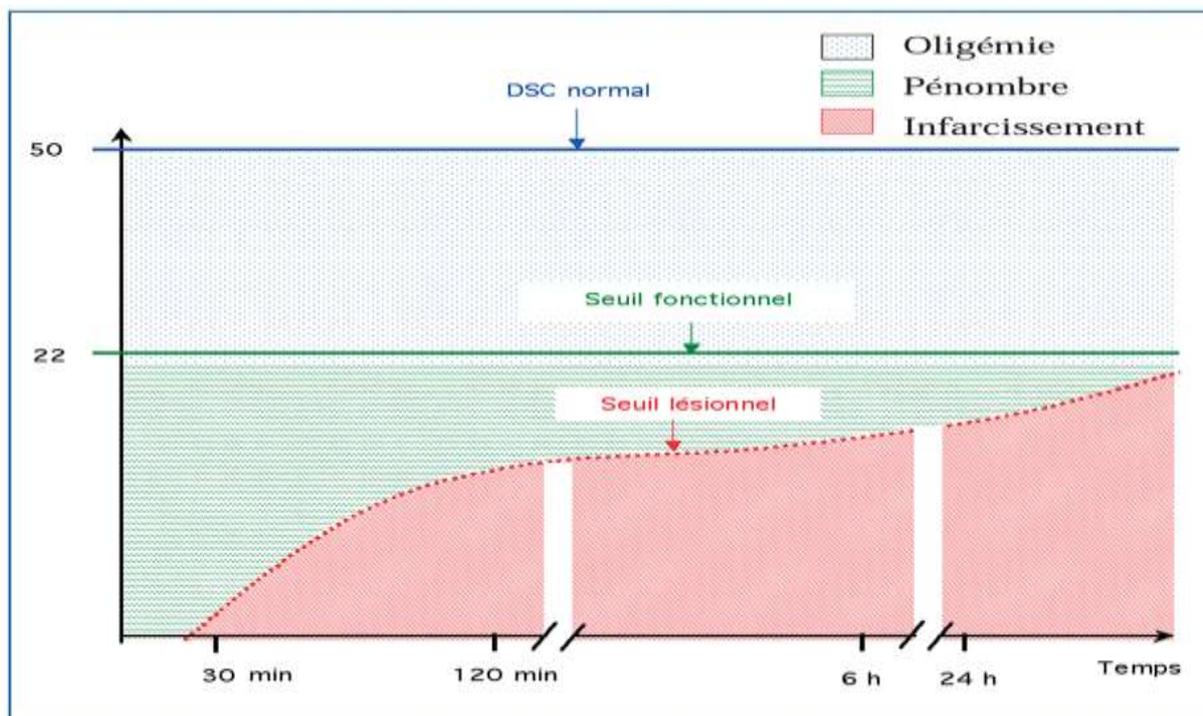


fig.7 : Seuils de perfusion en fonction du temps d'application du **DSC** [29].

III. Les mécanismes de l'infarctus

L'accident vasculaire ischémique touche l'encéphale. La présence d'un caillot en général d'origine extra-crânienne (cœur ou artères vertébrales notamment) ou plus rarement, constitué dans le vaisseau intracrânien dont le calibre est primitivement réduit par l'athérome, obstrue brutalement la lumière de cette petite artère. Le flux sanguin n'est alors plus assuré avec arrêt de l'apport en oxygène et en nutriments [6].

Les mécanismes de protection de la circulation sanguine, préalablement décrits, interviennent dès qu'une diminution du DSC au-dessous de 50 ml/min/100 g de tissu cérébral apparaisse. Si ce débit atteint des valeurs de l'ordre de 20 ml/min/100 g de tissu cérébral, le métabolisme cellulaire est altéré [3] ; aboutissant à la constitution des zones de souffrance cérébrale divisées en trois entités physiopathologiques différentes, de la périphérie vers le centre (fig. 8) :

- ❖ *Une zone d'oligémie modérée* où la réduction de la perfusion cérébrale n'a aucune traduction clinique ou en imagerie,
- ❖ *Une zone de pénombre ischémique* avec un débit intermédiaire entre $18 \text{ et } 10 \text{ mL/min/100 g}$; insuffisant pour maintenir un fonctionnement cellulaire normal, suffisant pour assurer un apport énergétique permettant la survie cellulaire [26]. Cliniquement, cette zone est symptomatique responsable d'un déficit neurologique [7], alors qu'à l'électro-encéphalogramme, on note un silence électrique complet, réversible à condition que le flux artériel soit rétabli, dans un premier temps [26] [31]. En revanche, si le DSC n'est pas restauré, le tissu cérébral évolue vers la nécrose en quelques heures et le déficit neurologique sera irréversible [7].
- ❖ *une zone de nécrose* survient aussi lorsque le débit sanguin cérébral est maintenu plus de 3 minutes à moins de 10 mL/min/100 g de tissu cérébral [3] [26], dans ces conditions le déficit neurologique constitué, persistant même en cas de restauration d'un DSC normal [7].

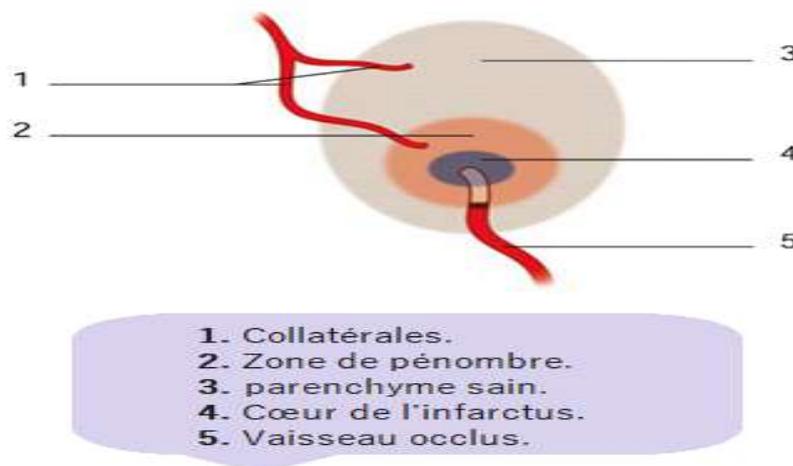


fig.8 : Ischémie cérébrale [7].

IV. Les mécanismes vasculaires à l'origine d'une Ischémie cérébrale

Trois mécanismes principaux sont à retenir : le mécanisme embolique artério-artériel ou d'origine cardiaque ; le mécanisme hémodynamique et l'atteinte des artères perforantes [3].

IV.1. Le mécanisme embolique

Le mécanisme embolique est surtout évoqué par l'apparition brutale du déficit neurologique. Il peut s'agir soit d'une embolie fibrino-plaquettaire due à un thrombus blanc résultant de l'adhésion des plaquettes sur la plaque d'athérosclérose, soit d'une embolie fibrino-cruorique provenant de la fragmentation d'un thrombus mural à partir d'une plaque d'athérosclérose ulcérée, d'un thrombus forme dans une cavité cardiaque ou encore, ce qui est plus rare, de la migration à travers un foramen ovale perméable d'un thrombus veineux profond. Il peut s'agir aussi d'une embolie de cholestérol provenant du contenu athéromateux de la plaque, migrant dans la circulation à l' occasion de la rupture de celle-ci, d'une exceptionnelle embolie calcaire à partir d'un rétrécissement aortique calcifié ou encore de l'embolie de matériel septique dans le cadre d'une endocardite infectieuse. Enfin, il faut signaler la possibilité, là encore exceptionnelle, d'une embolie artérielle de cellules néoplasiques à partir d'un néoplasme profond ou d'une tumeur intracardiaque, tel un myxome [3].

IV.2. Le mécanisme hémodynamique

Ce mécanisme est évoqué par la fluctuation de la symptomatologie neurologique déficitaire, surtout si cette fluctuation apparaît de manière concomitante aux changements de position (lever brusque, passage en station assise.) ou si elle est associée à une diminution de la pression artérielle. Ce type de mécanisme est volontiers observé en cas de rétrécissement sévère d'une grosse artère à destinée cérébrale, que ce rétrécissement soit d'origine athéromateuse ou non comme c'est le cas lors de certaines dissections artérielles [3].

IV.3. L'atteinte des artères perforantes

L'atteinte des artères perforantes est le plus souvent consécutive à une pathologie de la paroi artérielle, telle une lipohyalinose survenant dans le contexte d'une HTA ou d'un diabète. La pathologie de ces petites artères se traduit par le développement de lésions ischémiques dites lacunaires (infarctus cérébraux de petite taille) ou par la survenue d'hémorragies profondes. Il semblerait que l'infarctus soit déterminé par l'obturation de l'une des branches perforantes profondes, obturation dont le mécanisme précis demeure encore discuté [3].

CHAPITRE IV : CLINIQUE ET IMAGERIE CÉRÉBRALE

I. Présentation clinique

Les manifestations cliniques de l'infarctus cérébral apparaissent de façon brutale et s'installent en quelques secondes, de présentation variables, dépendantes de la localisation et du volume de l'ischémie ainsi que de l'efficacité des réseaux de suppléance, malgré cela, on peut prédire la topographie de l'infarctus à partir de signes cliniques (**Tableau 2**).

Territoire artériel	Principaux symptômes
Artère cérébrale antérieure	Déficit moteur du membre inférieur controlatéral Syndrome frontal (désinhibition, jovialité, familiarité, comportement d'urination, grasping) Troubles phasiques (aphasietrans-corticale motrice)
Artère cérébrale moyenne Territoire superficiel	Déficit sensitivomoteur branchiofacial Déviation des yeux du côté de la lésion dans les formes sévères Hémisphère majeur : troubles du langage, productifs (aphasie antérieure de Broca) ou de compréhension (aphasie postérieure de Wernicke), agraphie, acalculie, indistinction droite/gauche, agnosie digitale Hémisphère mineur : négligence hémicorporelle motrice, sensitive, visuelle, spaciale
Artère cérébrale moyenne Territoire profond	Déficit moteur hémicorporel controlatéral proportionnel
Artère cérébrale postérieure	Troubles visuels avec cécité corticale Troubles visuo-spaciaux Troubles phasiques (aphasie trans-corticale sensitive)
Tronc basilaire et artères cérébelleuses	Syndrome cérébelleux homolatéral Troubles sensitivomoteurs (controlatéraux, bilatéraux, ou à bascule) Atteinte des paires crâniennes

Tableau 2 : Résumé des principaux symptômes neurologiques selon le territoire artériel atteint [32].

II. Imagerie cérébral

La clinique est incapable, à elle seule, d'identifier le mécanisme ischémique ou hémorragique de l'AVC et l'imagerie cérébrale est le seul examen complémentaire pouvant distinguer ces deux diagnostics. En permettant d'identifier une zone de pénombre susceptible d'être préservée d'une évolution vers la nécrose en cas de reperfusion cérébrale, et de suite une meilleure sélection des patients candidats à une intervention de revascularisation à la phase aiguë de l'infarctus cérébral (par thrombolyse intraveineuse ou geste endo-vasculaire) [33].

II.1. IRM

Selon les recommandations de l'**HAS**, devant toute suspicion d'**AIT** ou d'**AVC** ; une **Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** doit être réalisée en première intention dans le délai le plus court, en absence de contre-indications. C'est l'examen le plus performant pour l'exploration du parenchyme cérébral à la recherche d'une occlusion artérielle, ce qui permet la distinction très précoce (dès les premières minutes) entre la nature ischémique et hémorragique de l'AVC [33] [34].

- ❖ L'imagerie de diffusion permet de visualiser l'ischémie parenchymateuse avant la fin de la première heure avec une sensibilité qui dépasse 90 %. Sur les images pondérées en diffusion, les lésions pour lesquelles la diffusion est diminuée apparaîtront en hypersignal avec une baisse d'ADC sur les cartes d'ADC. Cette restriction des mouvements de diffusion, est due à la présence d'un œdème cytotoxique qui survient rapidement après un accident ischémique artériel, suite d'une redistribution d'eau du milieu extra vers le milieu intracellulaire à l'arrêt de la pompe *Na/ K* [35].
- ❖ La séquence en perfusion recherche une zone d'oligémie qui, en comparaison avec la cartographie de restriction de la diffusion (le mismatch perfusion-diffusion), permet d'apprécier l'existence d'une région de « pénombre ischémique » [36], ce qui permet de guider les indications du traitement fibrinolytique.
- ❖ Les séquences **FLAIR** et pondérées *T2* ; sont très sensibles pour détecter l'augmentation du contenu en eau des tissus et permettent la mise en évidence de l'œdème intracellulaire, qui va se traduire par un hypersignal visible dès les premières heures [35] [36].
- ❖ Pour la séquence pondérée *T1*, L'œdème intraparenchymateux apparaît plus tardivement sous la forme d'un hyposignal [35].
- ❖ L'occlusion artérielle se traduira par un hyposignal intra-artériel en séquence pondérée en écho de gradient *T2** [35].
- ❖ La séquence d'angiographie par résonance magnétique (**ARM**) en temps de vol (**TOF**) du polygone de Willis, explore sa perméabilité et identifie une occlusion ou une sténose [36].

II.2. Scanner

Le scanner est moins sensible, et moins spécifique que l'IRM pour éliminer un diagnostic différentiel d'AVC ou pour la détection et la délimitation des lésions ischémiques cérébrales précoces [34] ;

- ❖ Le scanner cérébral sans injection de contraste montre dans l'hémorragie une zone spontanément hyperdense, et dans l'ischémie une hypodensité ou un aspect normal dans les toutes premières heures [37].

- ❖ Précocement autres signes de l'ischémie débutante peuvent apparaître ; un effacement du noyau lenticulaire (**fig.9**), un effacement des sillons corticaux, et une perte de différenciation entre la substance grise et la substance blanche (notamment au niveau de l'insula) [37].
- ❖ Le scanner de perfusion permet d'estimer l'étendue de l'ischémie, et en son sein, d'essayer de différencier les zones irrémédiablement infarctées des zones encore reperfusables [36].
- ❖ L'angio-scanner permet d'étudier les troncs supra-aortiques ainsi que la vascularisation artérielle intracrânienne, orientant le diagnostic étiologique [36].

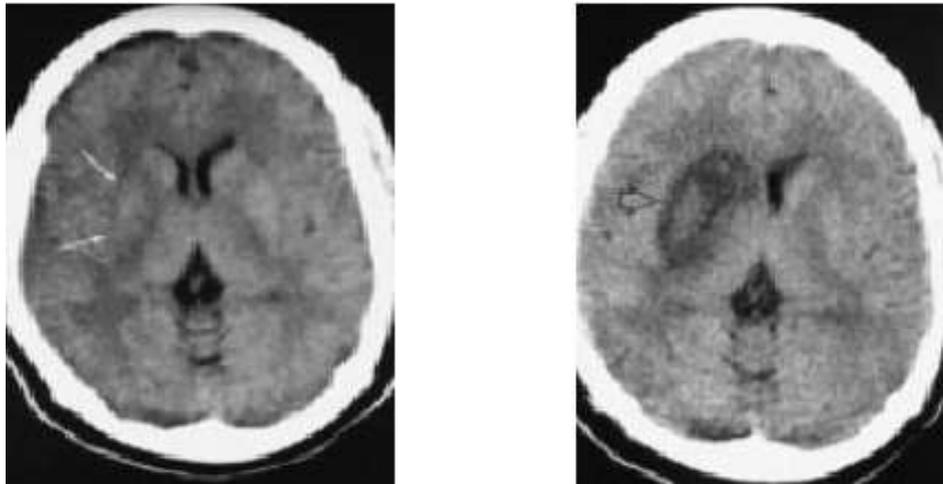


fig. 9 : Ischémie cérébrale sur scanner [37].

- **À gauche.** Signes précoces d'ischémie sur un scanner à la deuxième heure : effacement du noyau lenticulaire.
- **À droite.** Scanner ultérieur (24 heures) montrant un infarctus sylvien profond.

III. Stratégie de diagnostique d'un AVC Ischémique

Devant une situation clinique évocatrice d'AVC, un interrogatoire du patient et/ou de son entourage est essentiel à la recherche de préciser les antécédents, les facteurs de risque vasculaire, les thérapeutiques en cours ou la prise des drogues illicites, l'heure exacte de début des symptômes (si le patient s'est réveillé avec son déficit, il faudra considérer comme heure de début des symptômes la dernière heure où il a été vu en état normal.), le mode d'installation du déficit (brutal ou rapide, par à-coups), son évolution immédiate et les symptômes associés (notamment céphalées, douleur thoracique, palpitations) [38] [39].

L'examen clinique identifie les signes déficitaires et leur intensité, et apprécie la vigilance. Tout succinctement, on va rechercher des déficits sensitifs ou moteurs unilatéraux, une aphasie et une cécité mono-oculaire transitoire et surtout l'association de

ces différents signes. Un AVC vertèbre-basilaire sera suspecte en cas d'instabilité ou d'ataxie aigue, de troubles visuels, sensitifs ou moteurs, bilatéraux ou alternes. Des signes cliniques peu spécifiques (vertiges, diplopie, dysarthrie, troubles de la déglutition, syndrome confusionnel...) ne sont pris en compte que lorsqu'ils sont associés à l'un des symptômes précédents. L'utilisation de scores standardisés facilite le suivi évolutif [40].

L'examen neuroradiologique confirme le déficit neurologique fonctionnel, précise la topographie et cerne le territoire cérébral atteint. Il doit être réalisé dans les meilleurs délais pour distinguer un AVC ischémique d'un AVC hémorragique [40].

Dans ce but, un bilan systématique est réalisé pour tous les patients [32] :

- Bilan biologique : bilan d'hémostase, numération formule sanguine, bilan lipidique, glycémie et HBA1c [32].
- Exploration des artères à destination cérébrale et du cœur : une échographie trans-thoracique, une échographie Doppler des troncs supra-aortiques et un enregistrement du rythme cardiaque (holter ECG ou scope ECG) [32].

D'autres examens complémentaires sont réalisés selon l'orientation diagnostique et l'âge. Un bilan biologique complémentaire à la recherche d'un thrombophilie, recherche de toxiques urinaires, échographie trans-œsophagienne. D'autres examens plus invasifs comme la ponction lombaire et l'artériographie cérébrale peuvent être discutés [32].

CHAPITRE V : PRISE EN CHARGE DE L'INFARCTUS CÉRÉBRAL À LA PHASE AIGUË

I. Du symptôme au diagnostic

À la phase pré-hospitalière, et jusqu'à réalisation de l'imagerie encéphalique, la distinction entre infarctus cérébral et hématome intra-parenchymateux est impossible. On utilise donc ici le terme générique d'AVC. La phase pré-hospitalière est un élément critique dans la chaîne des soins de l'AVC. Celle-ci comprend :

- La reconnaissance des signes d'AVC et l'appel des secours par le patient ou son entourage.
- La prise en charge médicale immédiate pré-hospitalière.
- L'acheminement du patient vers une structure de soins adaptée [38].

L'objectif principal ici est de permettre un accès à l'hospitalisation le plus rapide possible [38].

En effet, la réduction du délai entre le début de l'AVC et la prise en charge hospitalière augmente les chances d'accès à la thrombolyse. De plus, le recours à une structure spécialisée de type Unité Neuro-Vasculaire (UNV) est d'autant plus bénéfique qu'il est précoce, même en l'absence de traitement thrombolytique [38].

I.1. Information et sensibilisation du grand public

Selon les recommandations françaises une information continue auprès de la population doit s'adresser à tous et plus particulièrement aux patients ayant un antécédent d'AVC, mais aussi à ceux qui ont des facteurs de risque et des antécédents vasculaires [34].

Ce qu'on nous fait entendre par l'information du grand public ; non seulement éduquer la population sur les signes d'AVC et d'AIT, mais aussi sur la conduite à tenir une fois le diagnostic suspecté. En expliquant d'une part, quels sont les risques et les conséquences à ne pas réagir rapidement, et d'autre ; l'existence de prises en charge et de traitements urgents (admission en UNV et thrombolyse). Ce qui peut contribuer en partie à réduire les délais de la prise en charge en diminuant l'intervalle de temps entre le début des symptômes et le premier appel des secours médicaux [34].

I.2. Phase pre-hospitaliere

L'objectif est de reconnaître les patients ayant une forte suspicion d'AVC et qui justifient donc une prise en charge spécifique et prioritaire [38].

Dès l'admission, le patient doit pouvoir bénéficier d'une évaluation clinique rapide et orientée qui représente le premier gage d'une orientation optimale. Cette évaluation repose sur la connaissance de l'échelle **FAST** pour les médecins traitants, les paramédicaux, les premiers secours. Le médecin urgentiste doit savoir utiliser l'échelle **NIHSS** et apprécier les autres grandes fonctions (cardio-circulatoire et respiratoire) [41].

La présentation caractéristique de l'AVC est celle d'un déficit neurologique focalisé de début brutal. Classiquement, l'ensemble des signes s'installe d'une seconde à l'autre, et le déficit est d'emblée maximal. Il existe fréquemment une association de plusieurs signes, correspondant à l'atteinte de l'ensemble du territoire vasculaire d'une artère donnée. Les signes sont de nature déficitaire, par opposition aux signes neurologiques « positifs », qui relèvent classiquement de pathologies migraineuses ou épileptiques [38].

La complexité des présentations possibles rend parfois le diagnostic difficile à évoquer par le premier correspondant médical ou paramédical contacté par le patient [38].

Une étude menée aux urgences de Centre Hospitalier *Universitaire de Besançon (France)* a étudié au cours de 12 mois, l'impact de la présence des neurologues dans la salle des urgences sur la gestion et la prise en charge des pathologies neurologiques [42].

Un diagnostic neurologique provisoire a été évoqué par l'équipe des urgences, pour **14,7 %** des patients admis aux urgences dont **33.1 %** d'AVC [42].

Le diagnostic final de l'équipe de neurologie a avéré que, pour l'AVC et l'AIT, les urgentistes ont produit des faux diagnostics positif dans **22.3 %** des cas, et des faux diagnostics négatifs dans **23.8 %** des cas [42].

En vue qu'on est en course contre les aiguilles d'une montre, pour re-canaliser l'artère bouchée, et rétablir un flux sanguin normal avant l'altération des tissus cérébraux, il est assez important de garantir un accès rapide à l'expertise neuro-vasculaire, en organisant au mieux les aspects structurels et fonctionnels [34].

I.3. Échelles de diagnostic clinique et évaluation de la sévérité de suivre de l'évolution du déficit

I.3.1. Échelle de diagnostic clinique : FAST

Selon les recommandations françaises, l'échelle **FAST** doit être utilisée comme outil diagnostique pour les paramédicaux et les premiers secours qui devront être formés à cet effet. Elle est aussi l'échelle utilisée dans la sensibilisation et l'éducation de la population générale, puisqu'elle comprend en plus une consigne qui consiste à appeler le numéro **SAMU [34] [43]**.

Elle est articulée autour de quatre questions **[43]** :

- **F : Face (visage)** : le visage paraît inhabituel ? → Demandez à la personne de sourire
- **A : Arm (bras)** : un des bras reste pendant ? → Demander à la personne de lever les deux bras.
- **S : Speech (parole)** : la personne parle bizarrement ? → Demandez-lui de répéter une phrase simple.
- **T : Time (durée, dans le sens urgence)**. Si l'un de ces symptômes est observé, les secours doivent être appelés immédiatement.

I.3.2. Échelle pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits : NIHSS

Le score **NIHSS** est une échelle qui évalue le déficit neurologique et sa sévérité (**annexe 1**). Elle peut être réalisée par des médecins non-neurologues. Elle permet de quantifier la gravité du déficit et de faciliter la communication entre les équipes prenant en charge des **AVC**. Elle a une valeur pronostique et peut aider à identifier des patients éligibles à certains traitements comme la fibrinolyse (c'est l'échelle de référence dans ce cas.). Elle permet de suivre l'évolution du déficit : aggravation ou amélioration **[34] [43]**.

Un score **NIHSS** compris entre **5** et **25** permet d'envisager théoriquement une décision de thrombolyse (**Annexe 2**). Il permet aussi d'évaluer la gravité initiale des patients que l'on regroupe en **AVC mineur (NIHSS 1-4)**, **AVC modère (NIHSS 5-15)**, et **AVC sévère (NIHSS > 15)** **[34] [43]**.

Il existe une échelle simplifiée (**sNIHSS-5**), validée en ce qui concerne sa valeur pronostique, et qui pourrait être utilisable pour la phase pré-hospitalière. Cette échelle prend uniquement en compte **5** items au lieu de **15** : évaluation du déficit du membre inférieur

droit et du membre inférieur gauche, de la position du regard, de la présence d'un déficit visuel ou de troubles du langage [34] [43].

I.3.3. Échelle de COMA de GLASGOW

L'échelle de Glasgow permet l'évaluation des états de conscience altérée post-traumatique ou d'origine non-traumatique, elle est utilisable de manière fiable non seulement par tout médecin mais aussi par le personnel paramédical, elle est basée sur l'évaluation clinique distincte de trois aspects de la réponse comportementale à la stimulation du patient en état de conscience altérée :

- La réponse motrice (**M**, six niveaux).
- La réponse verbale (**V**, cinq niveaux).
- L'ouverture des yeux (**E**, quatre niveaux).

En sommant les évaluations des différentes réponses, on obtiendra un score global avec une échelle allant de trois à 15 points, permettant ainsi de lier la gravité des états de conscience altérée et l'issue de l'évolution des patients (**Annexe 3**) [44].

I.3.4. Score de RANKIN modifié (mRS)

Échelle d'évaluation de résultats globaux d'un seul item pour les patients post-AVC. Elle est utilisée pour catégoriser le niveau d'indépendance fonctionnelle par rapport aux activités pré-AVC plutôt que sur l'observation de la performance à une tâche spécifique (**Annexe 4**) [45].

II. Phase hospitalière

L'acheminement rapide du patient vers l'hôpital après le début des symptômes neurologiques doit se coordonner avec une prise en charge organisée et rapide en intra-hospitalier [34].

Une stroke unit, ou service hospitalier neuro-vasculaire, est un service de soins hospitaliers, géographiquement défini, disposant d'une équipe multi-professionnelle en nombre suffisant pour assurer une présence effective sur place 24 heures sur 24 toute l'année. Elle est dédiée à la prise en charge exclusive des patients présentant un AVC/AIT pour confirmer le diagnostic, pour bilan étiologique et traitement, pour adapter les traitements médicaux et prévoir une stratégie préventive des récurrences et des complications, et pour poursuivre la rééducation et organiser le retour au domicile ou le transfert vers une unité de soins de suite [46] [47].

Les recommandations françaises (société française neuro-vasculaire), européennes (Européan Stroke Initiative) et américaines sont en faveur d'une « comprehensive stroke unit » [34] [46] [48].

CHAPITRE VI :

TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE DES INFARCTUS CÉRÉBRAUX

Le traitement thrombolytique a pour objectif de lyser le thrombus obstruant l'artère cérébrale afin de restaurer la pression de perfusion au niveau du tissu en pénombre ischémique et d'éviter son évolution vers la nécrose [49] [50].

Les thrombolytiques sont les substances capables de provoquer la lyse du thrombus. En pratique, toutes les substances thrombolytiques sont des protéases activatrices du plasminogène endogène qui, transformé en plasmine, est capable de lyser la fibrine en produits de dégradation de la fibrine. La plasmine peut dégrader non seulement la fibrine, mais également le fibrinogène, contribuant ainsi à l'hypocoagulabilité [51].

Remarque : la suite de la thèse va se porter sur la thrombolyse intraveineuse par **rt-PA**

I. Rappel Physiopathologique

Le thrombus est composé d'agrégats de plaquettes et d'érythrocytes enserrés dans un réseau de fibrine. La formation d'un thrombus est physiologique lorsqu'il s'agit de combler une brèche vasculaire. Alors qu'elle est toujours pathologique lorsqu'elle est intravasculaire et conduit à l'obstruction locale et/ou à la migration du thrombus et à l'obstruction sur un site plus en aval du vaisseau [51].

La formation et la migration d'un thrombus semblent causales dans une large majorité des accidents vasculaires cérébraux. Les lésions d'ischémie irréversibles s'établissent en quelques heures, tandis que la résorption physiologique du thrombus met plusieurs jours. La fenêtre thérapeutique se situe donc essentiellement dans les toutes premières heures de l'accident ischémique et le bénéfice attendu ne peut que décroître avec le délai de mise en œuvre d'un traitement de re-perméabilisation (**fig. 10**) [51].

La fibrinolyse se définit comme le processus de dégradation du réseau de fibrine [52]. La plasmine est l'enzyme clé de ce phénomène, provenant du clivage du plasminogène par l'activateur tissulaire du plasminogène. Le tPA est produit par l'endothélium et sous le contrôle d'un inhibiteur puissant, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Le plasminogène est une pro-enzyme inactive, essentiellement fabriqué dans le foie et circule sous forme soluble dans le plasma. Il présente une forte affinité pour les polymères de fibrine qui lui permettrait de s'y fixer et d'exercer son effet après activation locale.

L'activation du plasminogène en plasmine repose sur un clivage protéolytique réalisé par le **tPA** libéré par l'endothélium. Le **tPA**, en coupant une séquence inactive d'environ 150 acides aminés du plasminogène, démasque le site catalytique du plasmine et libère son activité protéolytique. La plasmine dégrade surtout la fibrine, mais accepte également comme substrat le fibrinogène (**fig. 11**) [51].

La baisse du fibrinogène circulant est un effet de toutes les substances qui activent cet enzyme. Ces deux effets combinés, la lyse du thrombus et la déplétion en fibrinogène, peuvent concourir à l'établissement d'états hémorragiques très sévères [51].

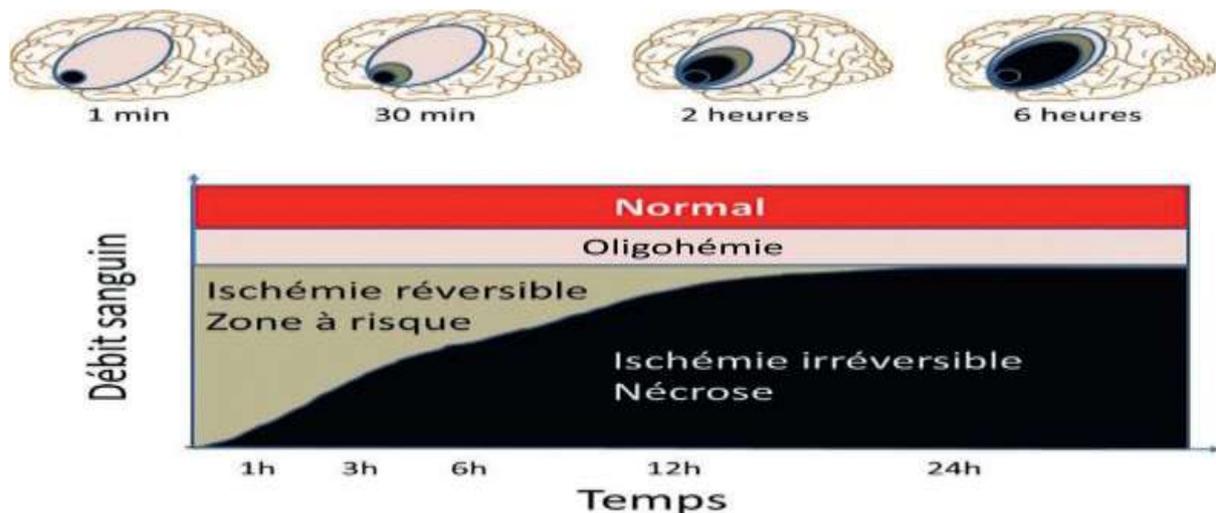


fig. 10 : Cinétique des lésions ischémiques au niveau de système nerveux central [51].

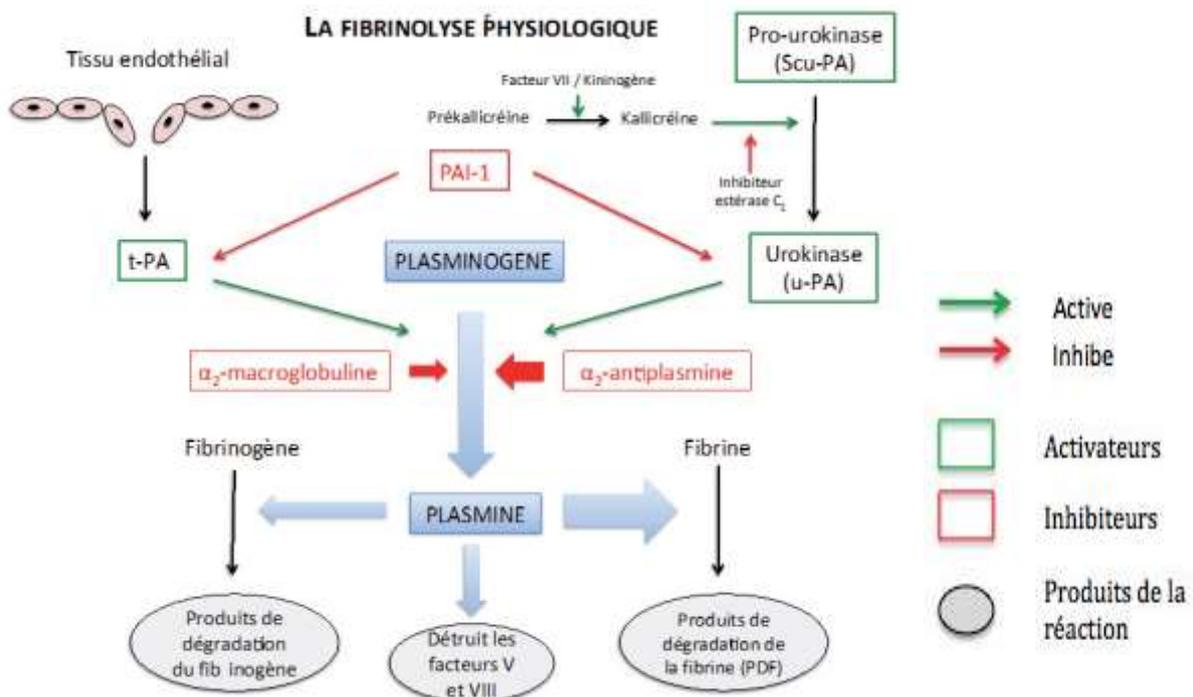


fig. 11 : Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse [52].

II. ALTEPLASE

L'ALTEPLASE (deuxième génération des thrombolytiques) est un activateur tissulaire du plasminogène, produit par la technique d'ADN recombinant. Il s'agit d'une glycoprotéine purifiée et stérile, constituée de 527 acides aminés, synthétisée à partir de l'ADN complémentaire (ADNc) codant pour l'activateur tissulaire du plasminogène endogène humain, tiré d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO). Le procédé de fabrication consiste en la sécrétion de l'enzyme ALTEPLASE dans un milieu de culture par une lignée cellulaire de CHO au sein de laquelle est incorporé par génie génétique l'ADNc codant pour l'ALTEPLASE [51] [52] [53].

II.1. CLINIQUE

II.1.1. Indications Thérapeutiques

Les indications figurent dans l'AMM, sont [53] :

- ❖ Traitement thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.
- ❖ Traitement thrombolytique après embolie pulmonaire massive à la phase aiguë avec instabilité hémodynamique.
- ❖ Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai des 4h30 suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple tomographie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie). L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée [53].

Au premier lieu l'ALTEPLASE a eu l'AMM pour indication de l'AVC ischémique aigu chez l'adulte aux *États Unis* (dès 1996) puis au *Canada* (1999), suite à l'apparition des résultats de NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), publiés en 1995, qui ont montré l'efficacité du *rt-PA* dans les moins de 3 heures à la dose de *0,9 mg/kg* (*maximum 90 mg*) dans l'IC aigu contre un Placebo [54].

Cette étude a inclus les AVC ischémiques de différents territoires vasculaires cérébraux et de mécanismes occlusifs divers, après que la possibilité d'hémorragie intracrânienne a été écartée, elle a comporté deux parties :

- ✓ **La partie 1** : le critère de jugement principal a été la récupération totale ou l'amélioration du score NIH de 4 points à 24 heures, a concerné 291 patients (*rt-PA* [*n* = 144] versus placebo [*n* = 147]) ; les résultats ont montré l'échec du *rt-PA* sur le critère amélioration neurologique à 24 heures.
- ✓ **La partie 2** : le critère de jugement principal a été la bonne récupération neurologique à 3 mois, a concerné 333 patients (*rt-PA* [*n* = 168] versus placebo [*n* = 165]) ; les résultats étaient en

faveur du *rt-PA*, dont en comparaison avec le groupe placebo, les patients ayant reçu de L'ALTÉPLASE ont eu **30 %** de chances en plus de ne pas avoir de handicap ou d'avoir un handicap mineur à 3 mois.

Le recours à l'ALTÉPLASE n'a pas modifié la mortalité de la population étudiée. Mais il y avait significativement plus d'hémorragie cérébrale symptomatique à 36 heures pour les deux essais (**6,4 %** dans le groupe traité vs **0,6 %** dans le groupe Placebo) [34] [54] [55].

Puis en **2003**, l'ALTÉPLASE a bénéficié d'une extension d'AMM européenne pour la thrombolyse des AVC ischémiques dans les trois premières heures après le début des signes neurologiques. Dès lors, des règles de bonne pratique de la thrombolyse dans les AVC ischémiques ont été codifiées par plusieurs autorités françaises et anglo-saxonnes afin de garder un rapport bénéfice/risque favorable. Elles ont tenu à préciser que ce traitement devait être administré uniquement par des « médecins formés et expérimentés en neurologie » [54].

Plus tard, et à la demande de l'EMA, l'étude «**ECASS III**» a été menée, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'altéplase versus placebo en termes de récupération de l'autonomie à 3 mois chez des patients adultes, âgés de moins de 80 ans, avec un AVC ischémique et bénéficiant d'un traitement par altéplase dans la fenêtre thérapeutique **3 à 4 heures 30** suivant l'apparition des premiers symptômes d'infarctus cérébral [56].

Il s'agit d'une étude prospective de *phase III* européenne (19 pays dont la France, avec 14 centres sur 130, et 104 patients sur 821 en total). Elle est randomisée, en 2 groupes parallèles (altéplase ou placebo) et en double-aveugle (**fig. 12**) [56] [57].

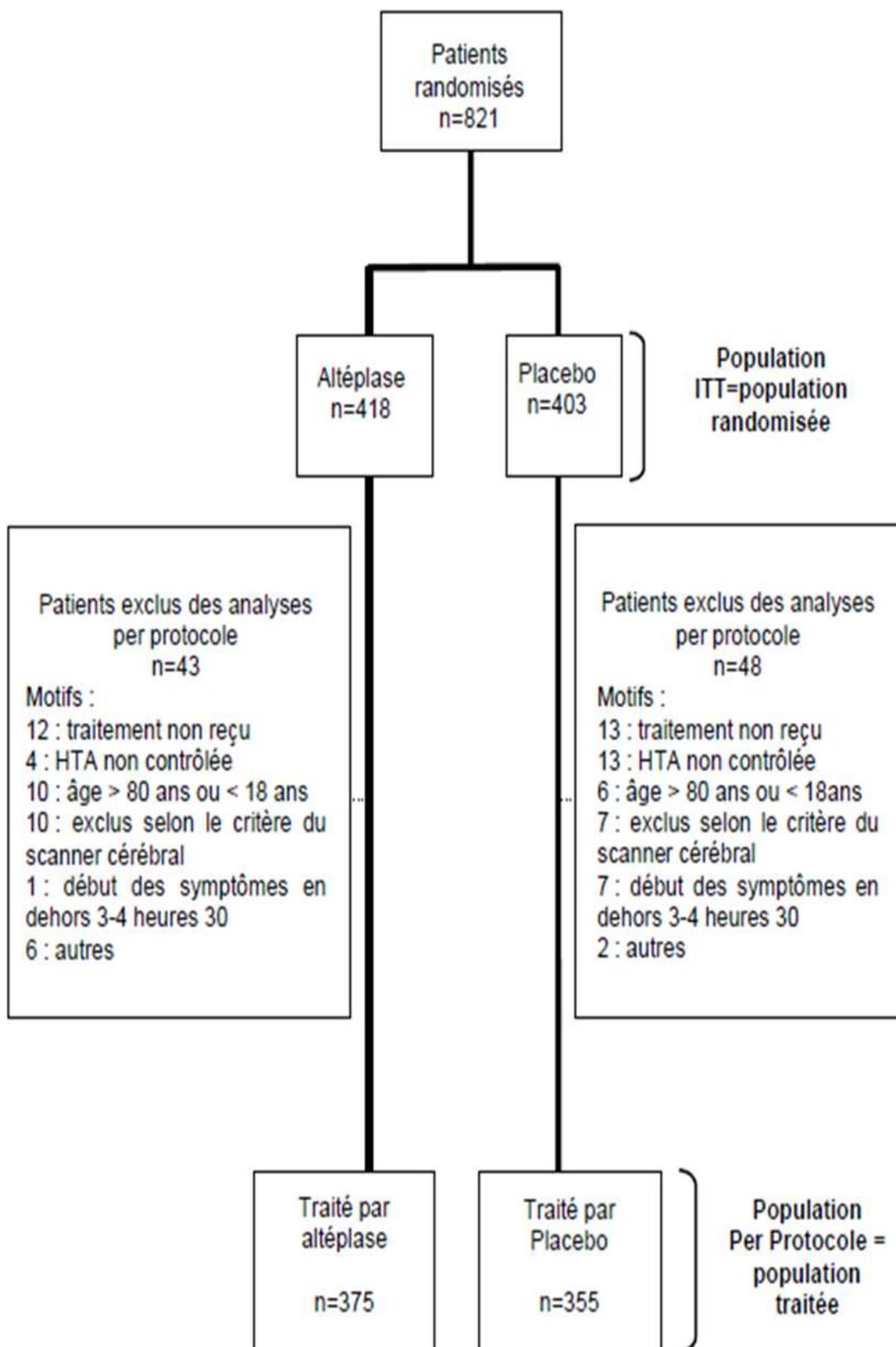


fig. 12: schéma de l'étude ECASS III [56].

Le critère principal de jugement est la proportion de patients avec une autonomie fonctionnelle complète à 3 mois, définie par un score de l'échelle de **Rankin** modifiée (**mRS**) égal à 0 ou 1 (pas d'incapacité fonctionnelle résiduelle en dehors des symptômes) parmi les patients avec un AVC ischémique ayant bénéficié d'une thrombolyse entre 3 heures et 4 heures 30 après le début des symptômes de l'AVC [56] [57].

La thrombolyse a été réalisée en utilisant l'altéplase IV à la posologie de **0,9 mg/kg** (sans dépasser la dose maximale de **90 mg**) ou un placebo. Un bolus initial de **10 %** de la dose totale était administré (dans les 2 premières minutes) puis 5 minutes après et, en l'absence de réaction allergique, le reste du traitement était administré en perfusion intraveineuse sur 60 minutes [56] [57].

Les résultats ont démontré la supériorité de l'altéplase par rapport au placebo en termes de récupération complète de l'autonomie fonctionnelle à 3 mois. La proportion de patients ayant eu un AVC ischémique thrombolysés entre la 3ème heure et au plus tard 4 heures 30 après le début des symptômes et ayant récupéré une autonomie complète, a été de **52,4 %** dans le bras altéplase et de **45,2 %** dans le bras placebo (**OR=1,34 [1,02-1,76], p = 0,038**), soit un gain de la récupération complète de l'autonomie fonctionnelle à 3 mois de **7,2 %** (Tableau 3) (fig. 13) [56] [57].

Patients avec autonomie complète à 3 mois	Altéplase N (%)	Placebo N (%)	Différence p
Population ITT	219/418 (52,4)	182/403 (45,2)	(7,2) 0,038
Population PP	206/375 (54,9)	161/355 (45,4)	(9,6) 0,009

Les données sont exprimées en nombre de patients n/N (%)

ITT : analyse des résultats en intention de traiter

PP : analyse des résultats per protocole

Tableau 3 : Proportion de patients avec une récupération complète de l'autonomie fonctionnelle (**mRS<1**) à 3 mois [56].

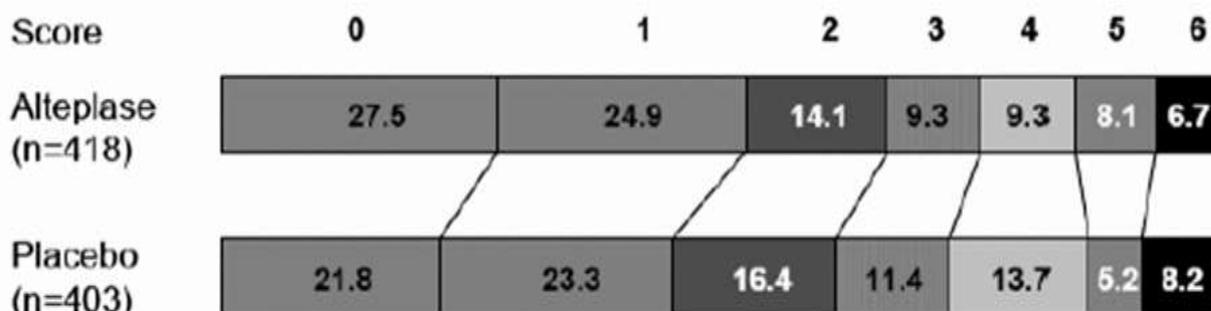


fig. 13 : Répartition des patients en fonction du score **mRS** à 3 mois [56].

L'incidence des hémorragies intracrâniennes, symptomatiques et non symptomatiques, était plus élevée avec l'altéplase qu'avec le placebo (toutes hémorragies intracrâniennes : **27,0 % vs 17,6 %**, $p = 0,0012$; hémorragies intracrâniennes symptomatiques selon la définition d'**ECASS III** : **2,4 % vs 0,2 %**, $p=0,008$) [53] [56].

La mortalité était faible et non significativement différente entre l'altéplase (**7,7 %**) et le placebo (**8,4 %** ; $p = 0,681$). Les résultats de sous-groupe d'**ECASS III** confirment qu'un délai plus long entre l'apparition des symptômes et le début du traitement est associé à un risque majoré de mortalité et d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques. Les résultats d'**ECASS III** montrent un bénéfice clinique net favorable pour **ACTILYSE** dans la fenêtre **3h-4h 30**, alors que les données groupées montrent que celui-ci n'est plus favorable au-delà de **4h 30** [53] [56].

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'**ACTILYSE** dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë jusqu'à 4h 30 après l'apparition des symptômes ont été évaluées dans le cadre d'un registre en cours (**SITS-ISTR** : « The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry ») [53] [58].

Dans cette étude observationnelle **SITS-ISTR**, les données de tolérance de patients traités dans la fenêtre **0-3h** ont été comparées avec celles de patients traités dans la fenêtre 3h-4h30 après le début des symptômes [56] [58].

L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (quel que soit la définition) n'est pas statistiquement différente entre la fenêtre **3h-4h 30** et la fenêtre 0-3h. Les taux de mortalité à 3 mois ont été similaires dans les 2 groupes (de l'ordre de **12 %**). La mortalité observée en conditions réelles dans cette étude a été plus importante que celle évaluée dans l'étude **ECASSIII** (environ **7 %**) [56] [58].

Les résultats observés en pratique clinique chez les patients traités par **ACTILYSE** entre 3 heures et 4 heures 30 après le début des symptômes ont été similaires à ceux qui ont pu être observés chez les patients thrombolysés dans la fenêtre thérapeutique de 0-3 heures en termes d'efficacité. La récupération fonctionnelle à 3 mois a été du même ordre dans les deux groupes : **56-58 %** des patients ont eu une récupération de leur indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne ($mRS \leq 2$) 3 mois après la thrombolyse, 40% ont eu une récupération complète de leur autonomie fonctionnelle ($mRS \leq 1$) [56] [58].

Les résultats de ces études et d'autres ont permis d'augmenter la fenêtre thérapeutique de l'altéplase dans l'indication de l'AVC ischémique aigu jusqu'à 4h30 dans l'**AMM**.

À partir de **mai 2018**, l'Actilyse a bénéficié d'une extension d'utilisation chez les patients adolescents (âgé de 16 ans ou plus), présentant d'IC aigu, cette extension d'utilisation est basée sur des données observationnelles non-randomisées et non-comparatives chez des patients âgés de 16-17 ans, chez lesquels un traitement par l'altéplase a été confirmé, obtenues à partir du registre **SITS-ISTR** [53] [59].

Entre 2003 et fin 2017, un total de 25 *patients* âgés de 16 à 17 ans, chez lesquels l'utilisation d'altéplase a été confirmée, ont été enregistrés dans ce registre. La dose médiane d'altéplase utilisée dans ce groupe de patient était de **0,9 mg/kg** (entre **0,83** et **0,99 mg/kg**) [53] [59].

Parmi ces 25 patients, 23 ont reçu le traitement dans les 4 heures 30 après le début des symptômes de l'AVC. La plupart des patients présentaient, au départ, un AVC modéré ou modéré à sévère avec un score **NIHSS** médian de 9.0 (entre 1 et 30) [53] [59].

Quatre-vingt-dix jours après le traitement, les scores **mRS** étaient disponibles pour 21 patients sur 25. Dont 14 avaient un score **mRS** compris entre 0 et 1 (aucun symptôme ou pas de handicap significatif) et 5 autres avaient un score (**mRS = 2**) (handicap léger). Un patient a présenté un handicap modérément sévère (**mRS = 4**) et un patient est décédé dans les 7 jours (**n=1**) [53] [59].

Pour 4 patients, le score **mRS** n'a pas été rapporté au 90ème jour. La dernière information disponible a montré que 2 patients sur 4 avaient un score **mRS** égal à 2 au 7ème jour et 2 patients sur 4 avaient une nette amélioration globale au 7ème jour [53] [59].

Des données de sécurité sur les événements indésirables étaient également disponibles dans le registre pour les hémorragies et les œdèmes. Sur les 25 patients de la tranche d'âge 16-17 ans, aucun n'a eu d'hémorragie intracérébrale symptomatique. Cinq patients ont développé un œdème cérébral après le traitement par altéplase. Sur ces 5 patients, 4 ont soit rapporté un score **mRS** compris entre 0 et 2 au 90ème jour, soit montré une amélioration globale au 7ème jour après le traitement. Un patient avait un score (**mRS = 4**) (handicap modérément sévère) rapporté au 90ème jour. Aucun de ces cas n'a été d'issue fatale [53] [59].

Malgré le faible effectif de l'échantillon qui ne permet pas d'effectuer une analyse statistique, les résultats globaux montrant une tendance positive lors de l'utilisation de la dose adulte respective chez ces patients. Les données ne semblent pas montrer d'augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale symptomatique ou d'œdème, par rapport à l'adulte.

II.1.2. Posologie et modalités d'administration

Le traitement par l'altéplase doit être instauré aussitôt que possible après l'apparition des symptômes. Tout en respectant les recommandations suivantes :

- L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neuro-vasculaire et disposant des moyens de surveillance adéquats.
- Le traitement doit être initié le plus tôt possible dans le délai des 4h 30 suivant l'apparition des symptômes.

- Au-delà de 4h 30 après l'apparition des symptômes, l'administration de l'altéplase est associée à un rapport bénéfice/risque défavorable, l'altéplase ne doit donc pas être administré [53] [60].

❖ Posologie

La posologie totale recommandée est de **0,9 mg d'altéplase/kg** de poids corporel (**dose maximale de 90 mg**), en commençant par 10 % de la dose totale devant être administrée comme bolus intraveineux initial durant 1 minute, suivie immédiatement par une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de la dose totale restante. (**Annexe 5**) [53] [61].

❖ Traitement associé

La tolérance et l'efficacité de ce protocole d'administration en association avec l'héparine ou un l'aspirine au cours des 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes n'ont pas été suffisamment étudiées.

Par conséquent, l'administration d'héparine par voie intraveineuse ou d'un antiagrégant plaquettaire comme l'acide acétylsalicylique doit être évité au cours des premières 24 heures suivant l'administration de l'altéplase en raison d'un risque d'hémorragie augmenté.

Si l'administration d'héparine est rendue nécessaire pour d'autres indications (par exemple en prévention de thrombose veineuse profonde), la posologie ne doit pas dépasser 10.000 UI par jour, par voie sous-cutanée [53] [60].

❖ Modalités de préparation

Avant l'administration et dans des conditions rigoureuses d'asepsie, dissoudre l'altéplase (10, 20 ou 50 mg alors que le flacon de 2 mg d'altéplase n'est pas adapté pour une utilisation dans l'indication l'AVC ischémique aigu) dans un volume d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une concentration finale soit de **1 mg d'altéplase/ml**, soit de **2 mg d'altéplase/ml** (**Tableau 4**) [53] [60] [61] :

Quantité de poudre d'ACTILYSE	10 mg	20 mg	50 mg
(a) Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la poudre	10 mL	20 mL	50 mL
Concentration finale :	1 mg d'altéplase/ml	1 mg d'altéplase/ml	1 mg d'altéplase/ml
(b) Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la poudre	5 mL	10 mL	25 mL
Concentration finale :	2 mg d'altéplase/ml	2 mg d'altéplase/ml	2 mg d'altéplase/ml

Tableau 4 : les volumes utilisés dans la reconstitution de la solution d'Altéplase [53].

- Afin d'obtenir une concentration finale de **1 mg d'altéplase par ml**, le volume total de solvant fourni doit être introduit dans le flacon contenant la poudre de l'altéplase. Une canule de transfert est fournie à cet effet avec les présentations de **20** et **50 mg**. Pour la présentation de **10 mg**, une seringue doit être utilisée [53] [60].
- Afin d'obtenir une concentration finale de **2 mg d'altéplase par ml**, seule la moitié du volume de solvant fourni doit être utilisée. Dans ce cas, une seringue doit toujours être utilisée pour introduire le volume requis de solvant dans le flacon contenant le lyophilisat de l'altéplase [53] [60].

Le mélange doit être agité doucement jusqu'à dissolution complète, en évitant toute agitation forte qui peut aboutir à la formation de mousse [60].

La solution reconstituée doit alors être administrée par voie intraveineuse. Elle peut être diluée davantage avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à **9 mg/ml (0,9 %)** jusqu'à une concentration minimale de **0,2 mg/ml**, car il ne peut être exclu l'apparition de turbidité dans la solution reconstituée [53].

En cas de nouvelle dilution, l'utilisation d'eau pour préparations injectables ou en général l'utilisation de solutions glucosées pour perfusion (dextrose par exemple), n'est pas recommandée en raison d'une formation accrue de turbidité dans la solution reconstituée [53] [60].

Une solution limpide résultante, incolore à jaune pâle. La couleur et l'absence de particules en suspension doivent être contrôlées visuellement avant l'administration [60].

L'altéplase ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (y compris avec l'héparine) dans le même flacon de perfusion ou dans le même cathéter [53].

La solution reconstituée est destinée à un usage unique. Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur [53] [60].

II.1.3. Contre-Indications

En général, dans toutes ses indications, ACTILYSE ne doit pas être administré à des patients ayant une hypersensibilité connue à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ou à l'un des excipients [53].

Les autres contre-indications de l'altéplase retenues dans l'AMM de l'ACTILYSE, on peut les classer en deux groupes :

❖ Contre-Indications communes de tous les agents thrombolytiques

ACTILYSE est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé [53] :

- ✓ Trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des six derniers mois.
- ✓ Diathèse hémorragique connue,
- ✓ Traitement concomitant par des anticoagulants oraux à dose efficace par exemple warfarine (**INR>1,3**),
- ✓ Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente,
- ✓ Antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne,
- ✓ Suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédente d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme,
- ✓ Antécédents de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne),
- ✓ Massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours),
- ✓ Accouchement, ponction récente d'un vaisseau non-accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire),
- ✓ Hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- ✓ Endocardite bactérienne, péricardite,
- ✓ Pancréatite aiguë,
- ✓ Ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois,
- ✓ Varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses,
- ✓ Néoplasie majorant le risque hémorragique,

- ✓ Hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive,
- ✓ Intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.
- ❖ Contre-Indications complémentaires dans l'indication de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë
- ✓ Symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de **4h 30** avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue et pourrait potentiellement être supérieure à **4h 30**,
- ✓ Déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement,
- ✓ Accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple **NIHSS > 25**) et/ou par imagerie,
- ✓ Crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral,
- ✓ Signes d'hémorragie intracrânienne (**HIC**) au scanner,
- ✓ Symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner,
- ✓ Administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec **TCA** dépassant la limite supérieure de la normale,
- ✓ Patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral,
- ✓ Antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois,
- ✓ Plaquettes inférieures à **100.000/mm³**,
- ✓ Pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils,
- ✓ Glycémie inférieure à **50 mg/dl** ou supérieure à **400 mg/dl** (< **2,8mmol/l** ou > **22,2 mmol/l**) [53].

II.1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des mises en garde qui figurent dans l'AMM et s'applique à toutes les indications de l'ACTILYSE :

➤ Hypersensibilité :

- Les réactions d'hypersensibilité à médiation immunitaire associées à l'administration d'ACTILYSE sont rares et peuvent être induites par la substance active altéplase, la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), l'un des excipients, ou le bouchon du flacon de poudre d'ACTILYSE, qui contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) [53].
- Aucune formation durable d'anticorps dirigés contre la molécule recombinante d'activateur tissulaire du plasminogène humain n'a été observée après le traitement. Il n'y a pas de données relatives à une ré-administration d'ACTILYSE [53].
- Il existe également un risque de réactions d'hypersensibilité, médiées par un mécanisme non-immunologique. La réaction d'hypersensibilité la plus fréquemment rapportée avec ACTILYSE est l'œdème de Quincke. Le risque peut être accru dans le cas d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë et/ou par la prise d'un traitement concomitant à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le risque d'œdème de Quincke doit être surveillé chez les patients traités pendant la perfusion et dans les 24 heures suivant la perfusion [53].
- En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité sévère (par ex. œdème de Quincke), la perfusion doit être interrompue et un traitement approprié instauré immédiatement [53].

➤ Hémorragies :

L'utilisation concomitante d'héparine peut contribuer aux saignements. Durant le traitement par ACTILYSE, la fibrine est lysée, pouvant causer des saignements aux sites de ponction récente. Ainsi, tout traitement thrombolytique nécessite une attention particulière à tous les sites potentiels de saignements (incluant ceux faisant suite à l'insertion d'un cathéter, points de ponction artérielle ou veineuse, sièges d'incision et points de piqûre). L'utilisation de cathéters rigides, les injections intramusculaires et interventions non-essentiels doivent être évitées durant le traitement par ACTILYSE [53].

Le traitement fibrinolytique et le traitement concomitant par de l'héparine doit être interrompu immédiatement en cas de survenue d'une hémorragie potentiellement dangereuse, en particulier d'une hémorragie cérébrale. En général, il n'est cependant pas nécessaire d'administrer des facteurs de coagulation en raison de la courte demi-vie de l'altéplase et de ses faibles effets sur ces facteurs de coagulation systémiques. Dans la plupart des cas, les saignements peuvent être contrôlés par une interruption des traitements thrombolytique et anticoagulant, par l'administration d'une solution de remplissage vasculaire ou par une pression manuelle sur le vaisseau lésé. On peut envisager de recourir à la protamine en cas d'administration d'héparine dans les 4 heures précédant la survenue de l'hémorragie. Chez les rares patients ne répondant pas à ces mesures conservatrices, l'utilisation appropriée de produits de transfusion peut être envisagée. Une transfusion de cryoprécipité, de plasma frais congelé ou de plaquettes peut être envisagée en surveillant les

paramètres cliniques et biologiques après chaque administration. Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipité est de **1 g/l**. Les anti-fibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique [53].

Le risque d'hémorragie intracrânienne est augmenté chez le sujet âgé, par conséquent, il y a lieu d'évaluer avec soin le rapport bénéfice/risque chez ce type de patient [53].

Comme pour tous les agents thrombolytiques, l'utilisation de l'altéplase doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu, en particulier dans les cas suivants :

- Traumatismes mineurs récents, tels que biopsies, ponction de gros vaisseaux, injections intramusculaires, massage cardiaque lors d'une réanimation,
- Pathologie susceptible d'accroître un risque hémorragique et ne figurant pas à la rubrique « contre-indications ».
- En cas de traitement concomitant par des anticoagulants oraux, l'utilisation d'ACTILYSE peut être envisagée lorsque la dose ou le délai depuis la dernière prise de traitement anticoagulant rend peu probable un effet résiduel, et que ceci est confirmé par des tests appropriés de l'activité anticoagulante [53].

➤ Population Pédiatrique

Il y a peu d'expérience de l'utilisation d'ACTILYSE chez les enfants et les adolescents.

Lorsqu'ACTILYSE est envisagé comme traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë chez des adolescents âgés de 16 ans ou plus, sélectionnés avec attention, le bénéfice du traitement doit être attentivement évalué de manière individuelle, par rapport aux risques encourus. Ce choix doit être discuté avec le patient et les parents ou le tuteur le cas échéant [53].

Les adolescents âgés de 16 ans ou plus doivent être traités selon les instructions du **RCP** données pour les patients adultes, après une technique d'imagerie appropriée permettant de confirmer l'occlusion artérielle, correspondant au déficit neurologique [53].

Des mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi complémentaires en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

➤ Population ayant une diminution du rapport Bénéfice/Risque

Les hémorragies intracérébrales représentent la complication la plus fréquemment rencontrée pendant un traitement par ACTILYSE dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë (jusqu'à **15 %** des patients sans augmentation de la mortalité globale et sans augmentation significative du critère combiné mortalité globale + handicap majeur). Elles surviennent préférentiellement dans la zone de l'infarctus [53] [61].

Cette mise en garde s'applique notamment aux cas suivants :

- Toute situation impliquant un risque hémorragique important ;
- Plus le délai de traitement suivant l'apparition des symptômes de l'accident vasculaire cérébral augmente plus le bénéfice clinique net diminue. Par conséquent l'administration d'ACTILYSE ne doit pas être retardée ;
- Les patients ayant reçu au préalable un traitement par l'acide acétylsalicylique peuvent présenter un risque accru d'hémorragie intracérébrale, en particulier si le traitement par ACTILYSE est mis en place tardivement ;
- Par rapport aux patients plus jeunes, les patients ayant un âge avancé (âgés de plus de 80 ans) peuvent présenter de moins bons résultats cliniques indépendamment du traitement. Ils sont également susceptibles de faire davantage d'accident vasculaire cérébral sévère associé à un risque absolu plus élevé d'hémorragie intracérébrale en cas de traitement par thrombolyse par rapport à l'accident vasculaire cérébral modéré traité par thrombolyse ou par rapport aux patients non traités par thrombolyse. Bien que les données disponibles montrent que le bénéfice net d'ACTILYSE chez les patients âgés de plus de 80 ans est plus faible que chez les patients plus jeunes. ACTILYSE peut être utilisé chez les patients âgés de plus de 80 ans sur la base du bénéfice et du risque individuel. Les patients ayant un âge avancé doivent être sélectionnés avec attention en prenant en compte à la fois l'état de santé général et le statut neurologique ;
- Le bénéfice thérapeutique est diminué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou présentant un diabète non contrôlé. Chez ces patients, le rapport bénéfice-risque est jugé moins favorable, mais reste positif ;
- Chez les patients présentant une forme très légère d'accident vasculaire cérébral, les risques liés au traitement l'emportent sur le bénéfice attendu ;
- Les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral très sévère, présentent un risque plus important d'hémorragie intracrânienne et de décès et ne doivent pas être traités par ACTILYSE® ;
- Les patients ayant fait des infarctus étendus ont un risque accru d'évolution défavorable (dont les hémorragies sévères et décès). Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez ces patients ;
- Chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral, la probabilité d'évolution favorable diminue avec l'augmentation du délai de traitement depuis l'apparition des symptômes, avec l'âge, avec le degré de sévérité de l'atteinte et avec les taux élevés de la glycémie à l'admission, tandis que le risque de handicap sévère,

de décès ou d'hémorragie intracrânienne augmente, indépendamment du traitement [53] [61].

➤ Surveillance de la pression artérielle

Une surveillance de la pression artérielle doit être mise en place lors de l'administration du traitement et doit être maintenue pendant 24 heures. Si la pression artérielle systolique est supérieure à **180 mm Hg** ou si la pression artérielle diastolique est supérieure à **105 mm Hg**, un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse est recommandé [53] [61].

➤ Autres mises en gardes spéciales

La ré-perfusion de la zone de l'ischémie peut entraîner un œdème cérébral dans la zone de l'infarctus. En raison d'un risque hémorragique accru, aucun traitement antiagrégant plaquettaire ne doit être initié dans les premières 24 heures suivant le traitement thrombolytique par l'altéplase [53] [61].

II.1.5. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec des médicaments fibrinolytiques sont relativement rares du fait de leur courte période d'utilisation [52].

❖ Médicaments agissant sur la coagulation/fonction plaquettaire :

Le risque hémorragique est augmenté en cas d'administration de dérivés coumariniques, d'anticoagulants oraux, d'antiagrégants plaquettaires, d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire, ou de substances actives qui interfèrent avec l'hémostase (avant, pendant l'administration d'ACTILYSE ou dans les 24 heures suivant le traitement) [52] [53] [62].

L'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs glycoprotéines plaquettaires au fibrinogène (**GPIIb/IIIa**) accroît le risque hémorragique [52] [53] [62].

❖ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine :

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait augmenter le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité [53].

II.1.6. Fertilité, Grossesse et Allaitement

❖ Grossesse

Les données sur l'administration d'ACTILYSE à des femmes enceintes sont limitées, cependant comme toute fibrinolytiques la prise de l'altéplase chez la femme

enceinte représente un risque hémorragique majeur, notamment lorsqu'il est injecté au moment de l'accouchement [52] [53].

Des études non-cliniques réalisées avec l'altéplase à des doses plus élevées que celles utilisées chez l'homme ont révélé une immaturité fœtale et/ou une embryotoxicité secondaires à l'activité pharmacologique connue du produit. L'altéplase n'est pas considéré comme tératogène [53].

En cas de menace du pronostic vital, il faut prendre en considération les bénéfices attendus et les risques éventuels [53].

❖ Allaitement

On ne sait pas si l'altéplase est excrété dans le lait humain [52] [53].

❖ Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques sur la fertilité disponibles pour ACTILYSE. Les études non-cliniques réalisées avec l'altéplase n'ont pas montré d'effet indésirable sur la fertilité [52] [53].

II.1.7. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'administration d'ACTILYSE sont les hémorragies, sous différentes formes, associées à une chute de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobémie [53].

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante :

- ✓ Très fréquent ($\geq 1/10$).
- ✓ Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).
- ✓ Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).
- ✓ Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).
- ✓ Très rare ($< 1/10\ 000$).
- ✓ Fréquence indéterminée, est effet indésirable qui a été observé après la commercialisation. Avec 95 % de certitude, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à « rare », mais pourrait être plus faible. L'estimation précise de la fréquence n'est pas possible, car l'effet indésirable n'a pas été décrit dans la base de données des 8 299 patients des essais cliniques (**Tableau 5**).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Hémorragies	
Très fréquent	L'hémorragie intracérébrale représente le principal effet indésirable dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu.
Fréquent	Hémorragie pharyngée Hémorragie gastro-intestinale (telle qu'hémorragie gastrique, hémorragie ulcéreuse gastrique, hémorragie du rectum, hématomène, méléna, hémorragie buccale, saignements des gencives) Ecchymoses Hémorragie urogénitale (telle qu'hématurie, hémorragie des voies urinaires) Hémorragie au site d'injection (hémorragie au site de ponction, hématome au site du cathéter, hémorragie au site du cathéter)
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire (telle que hémoptysie, hémothorax, hémorragie des voies respiratoires) Epistaxis Otorragie
Rare	Saignements oculaires Hémopéricarde, Hémorragie retro-péritonéale (telle que hématome retro-péritonéal)
Fréquence indéterminée	Saignements des organes parenchymateux (tel que hémorragie hépatique)
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (par exemple éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, hypotension, choc)
Très rare	Anaphylaxie grave

Tableau 5 : Effets indésirables de l'altéplase [53].

Affections du système nerveux	
Très rare	Evènements d'origine centrale (par exemple crise d'épilepsie, convulsions, aphasie, troubles de la parole, délires, troubles neuropsychiatriques aigus, agitation, confusion, dépression, psychose), souvent associés à des évènements cérébrovasculaires d'origine ischémique ou hémorragique
Affections cardiaques	
Très fréquent	Ischémie myocardique/angor récurrent(e), hypotension et insuffisance cardiaque/ œdème pulmonaire
Fréquent	Choc cardiogénique, arrêt cardiaque et récurrence d'infarctus
Peu fréquent	Arythmies de reperfusion (tel qu'arythmie, extrasystole, bloc auriculo-ventriculaire du 1 ^{er} degré jusqu'au bloc complet, fibrillation/flutter auriculaire, bradycardie, tachycardie, arythmie ventriculaire, tachycardie/fibrillation ventriculaire, dissociation électromécanique) Régurgitation mitrale, embolie pulmonaire, autre embolie systémique/embolie cérébrale, anomalies du septum ventriculaire
Affections vasculaires	
Rare	Embolie pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées
Fréquence indéterminée	Vomissements
Investigations	
Peu fréquent	Diminution de la pression artérielle
Fréquence indéterminée	Augmentation de la température corporelle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Embolie graisseuse (embolie par des cristaux de cholestérol) pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés
Actes médicaux et chirurgicaux	
Fréquence indéterminée	Nécessité d'une transfusion sanguine

Tableau 5 (suite) : Effet indésirables de l'altéplase [53].

II.1.8. Surdosage

➤ Symptômes

Si la dose maximale recommandée est dépassée, le risque d'hémorragie intracrânienne augmente [53].

Malgré la relative spécificité de l'altéplase pour la fibrine, un surdosage peut entraîner une diminution cliniquement significative des taux de fibrinogène et des autres facteurs de la coagulation [53].

➤ Traitement

Dans la plupart des cas, il suffit d'attendre la régénération physiologique de ces éléments après la fin du traitement par l'altéplase. Toutefois, si une hémorragie sévère se produit, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée, ainsi que, si nécessaire, l'administration d'anti-fibrinolytiques de synthèse [53].

II.2. Propriétés Pharmacologiques

II.2.1. Propriétés Pharmacodynamiques

➤ Classe Pharmaco-Thérapeutique Thrombolytiques [52].

➤ Mécanismes d'action

L'altéplase, est un activateur tissulaire du plasminogène humain recombinant, c'est-à-dire une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine [53].

Après administration intraveineuse, l'altéplase circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine [53].

➤ Effets Pharmacodynamiques

En raison de sa relative spécificité pour la fibrine, l'altéplase, à la dose de **100 mg**, diminue faiblement les taux de fibrinogène circulant jusqu'à environ **60 %** à 4 heures, mais avec un rétablissement à plus de 80% au bout de 24 heures. Les concentrations de plasminogène et d'alpha-2-antiplasmine diminuent environ jusqu'à des taux de **20 %** et **35 %** respectivement quatre heures après le traitement, mais augmentent à nouveau par la suite jusqu'à plus de 80% au bout de 24 heures. Une diminution marquée et prolongée du fibrinogène circulant ne s'observe que chez un petit nombre de patients [53].

II.2.2. Propriétés Pharmacocinétiques

L'ALTEPLASE n'est administré que par voie intravasculaire (ou intra-artérielle). Le compartiment vasculaire constitue leur compartiment de diffusion [51].

En regard du risque hémorragique, la voie intramusculaire est trop incontrôlable et dangereuse et ne doit pas être utilisée [51].

La demi-vie est très courte ; l'ALTEPLASE est rapidement éliminée de la circulation sanguine et est essentiellement métabolisée au niveau hépatique, puis sécrété par les voies biliaires [51] [52] [53].

Partie Pratique

I. Intérêt de l'étude

Répondant aux différentes recommandations et depuis l'implantation de l'Unité Neuro-Vasculaire au sein de service de Neurologie _ Centre Hospitalo-universitaire *Dr. TIDJANI DAMERDJI* de Tlemcen, dans le cadre d'amélioration de la prise en charge des patients présentant un AVC ischémique ; la thrombolyse intraveineuse est devenue une pratique médicale courante.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'expérience de la thrombolyse intraveineuse des IC par **rt-PA** dans cette unité récemment créée, en analysant les données obtenues à partir des dossiers médicaux des patients.

II. Patients et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective et prospective à partir des données des patients consécutifs, qui ont fait un accident vasculaire cérébral ischémique aigu, et qui ont reçu un traitement fibrinolytique par l'ALTÉPLASE ; à l'UNV _ service de Neurologie _ CHU Tlemcen ; durant la période allant du 1er mars 2015 au 31 mai 2019.

Chaque patient qui se présente au niveau des **UMC** de **CHU Tlemcen** avec un AVC ischémique, dans un délai moins de 4h 30 dès le début des symptômes et qui ne présente aucune contre-indication à l'administration de l'ALTÉPLASE, et après qu'un **TDM** a exclu toute hémorragie cérébrale ; a reçu une dose de **0,9 mg/kg** de poids corporel sans dépasser les 90 mg ; **10 %** de la dose a été administrée en bolus et **90 %** au pousse seringue électrique en une heure en intraveineuse.

Les données ont été collectées à partir du dossier médical de chaque patient. Les informations recueillies ont concerné les modalités d'admission et les délais de présentation au niveau des urgences, les délais de prise en charge intra hospitaliers, l'imagerie cérébrale à l'admission, l'évolution de déficit neurologique selon les score de **NHISS** et de **RANKIN mRS** avant, 7 et 90 jours après la thrombolyse, les complications qui survenaient et le taux de mortalité.

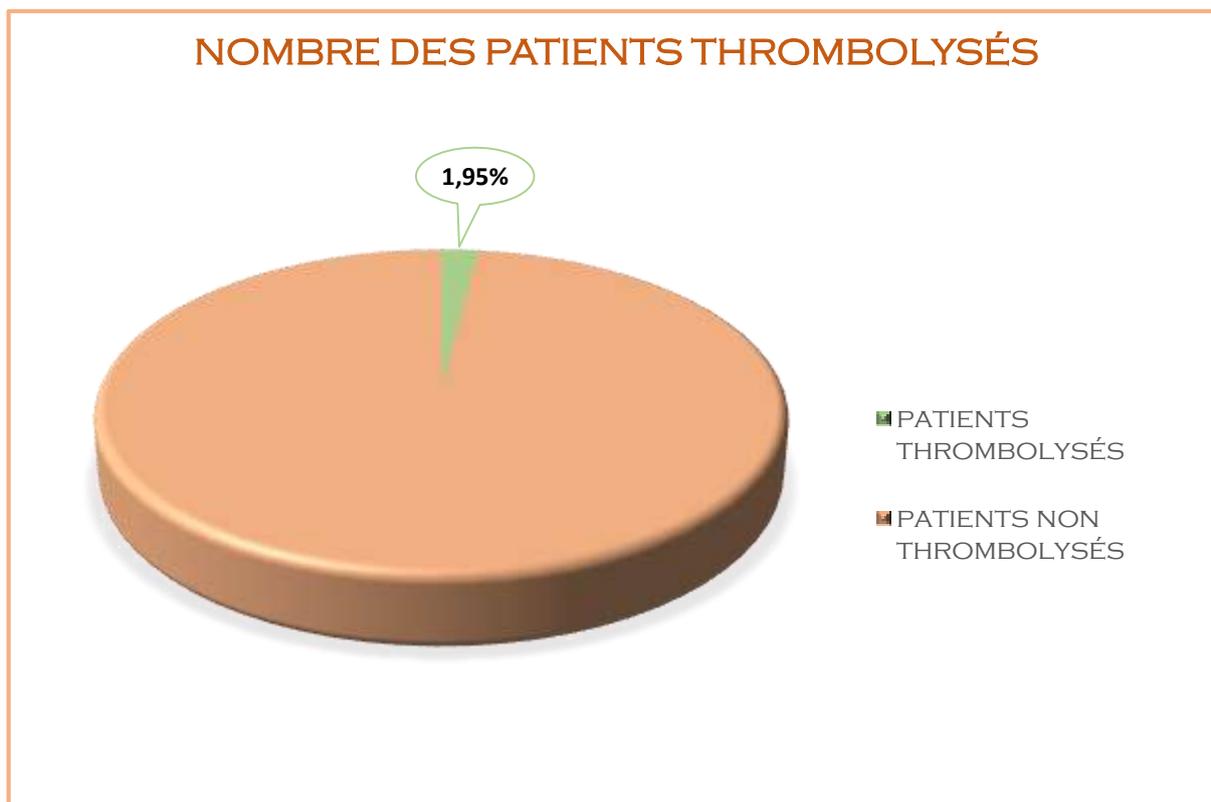
❖ Critères d'inclusions :

Tout patient présente un AVC ischémique qui vient dans un délai inférieur à **4h 30** et ne présente aucune contre-indication à la thrombolyse.

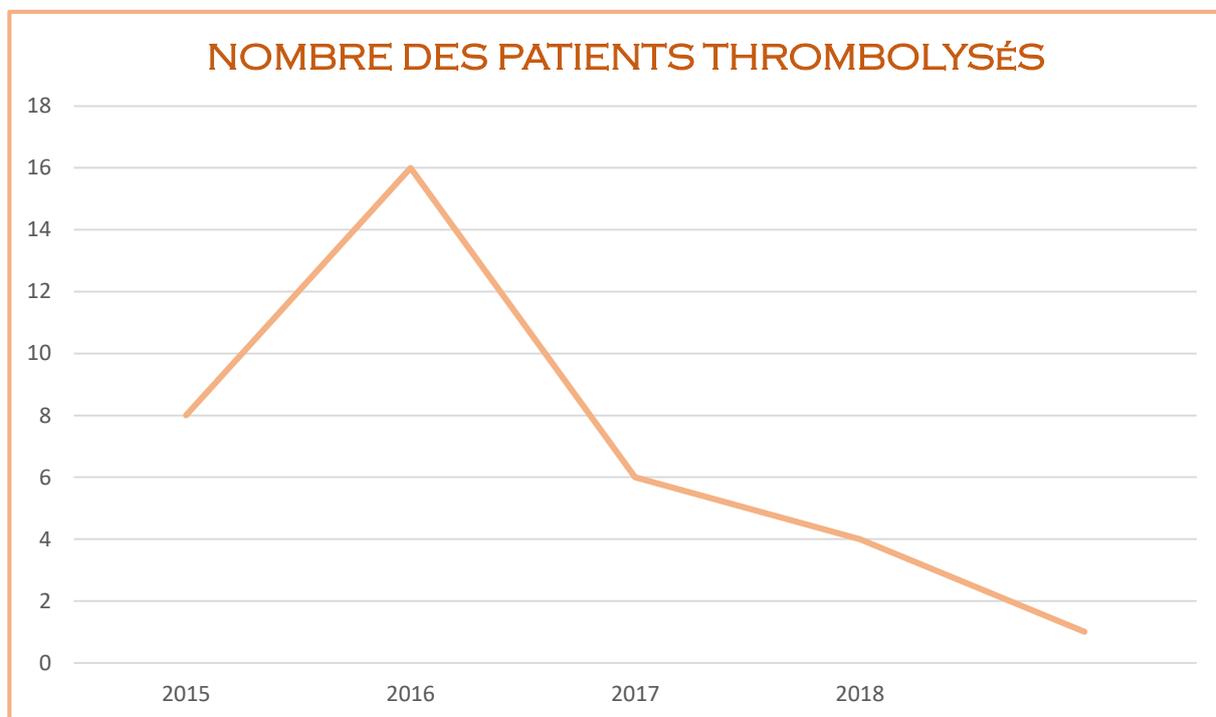
III. Résultats

Notre étude s'est déroulée entre le 1er aout 2018 et le 31 mai 2019, sur les dossiers consécutifs des patients admis au service de Neurologie CHU Tlemcen, pour un AVC ischémique, durant la période allant de 1 mars 2015 jusqu'à 31 mai 2019. 1790 cas d'AVC ischémique ont été enregistrés, parmi eux 35 ont été thrombolysés, soit 1.95 % des cas.

Seulement 1.95 % des patients ayant un AVCi ont reçu un traitement thrombolytique.



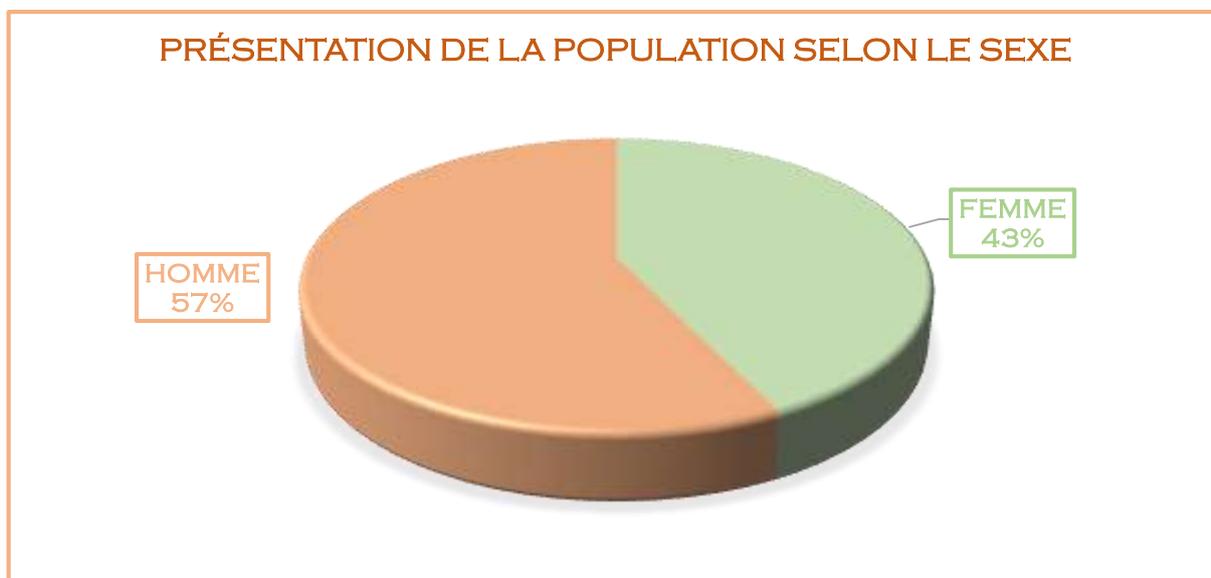
8 patients thrombolysés en 2015, 16 en 2016, en 2017 et seulement 4 en 2018.



III.1. Présentation de population

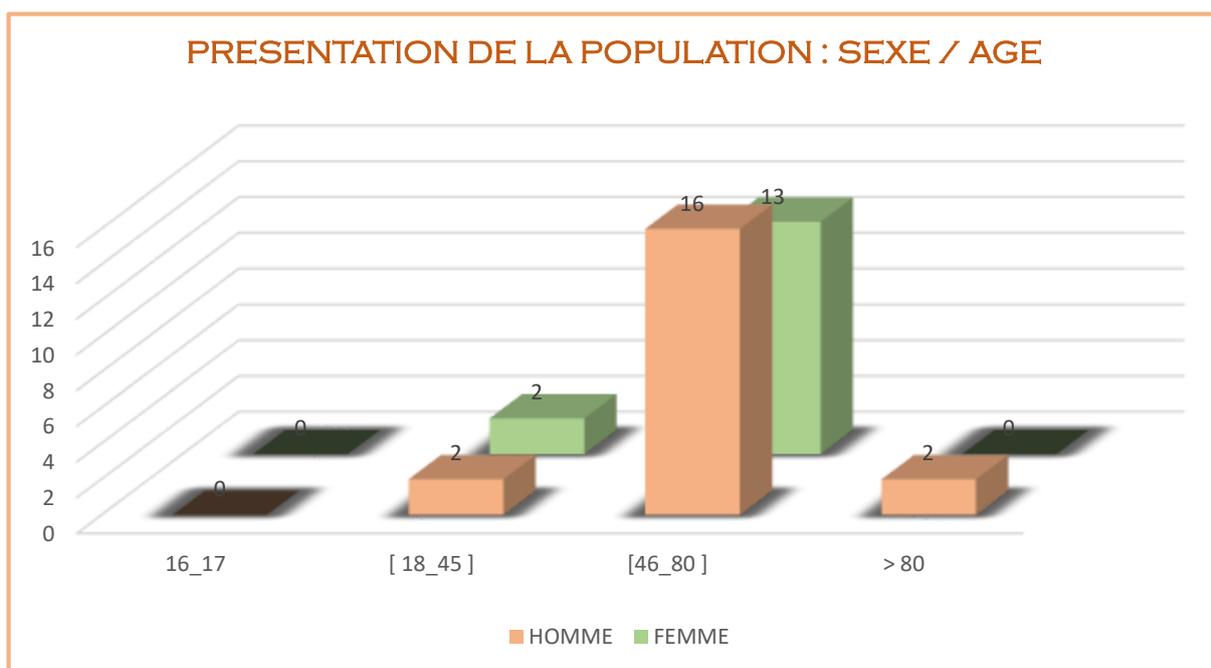
III.1.1. Selon le sexe :

43% de la population étaient des femmes, 57% des hommes (soit 15/20) sex ratio F/H 0,75.



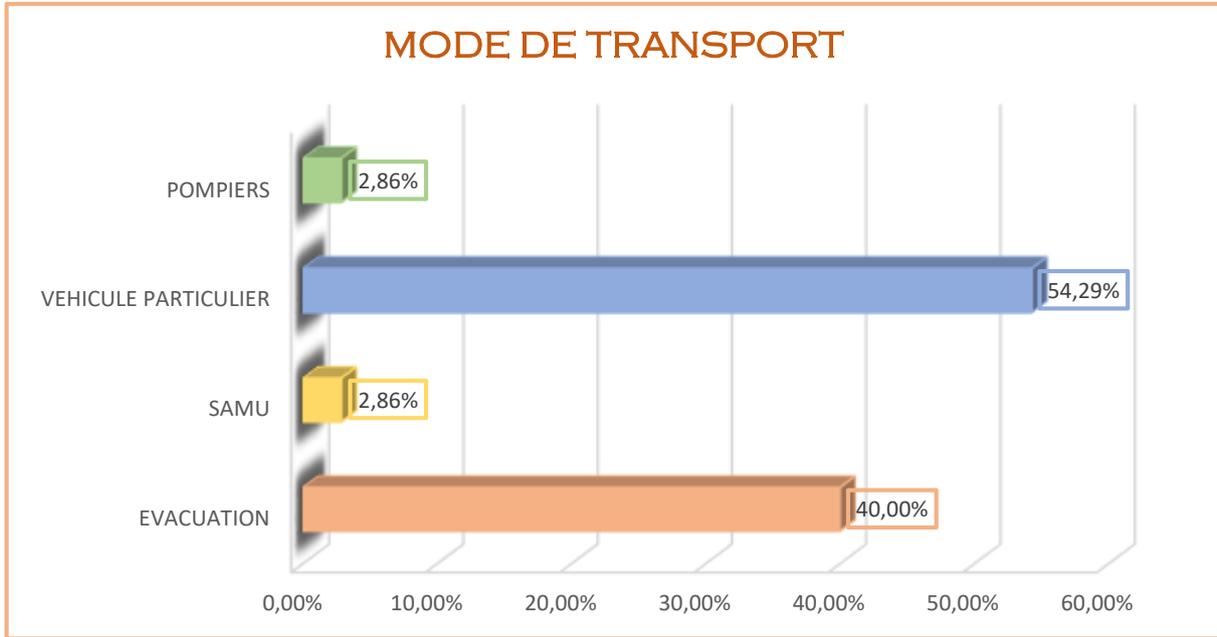
III.1.2. Selon l'âge

- L'âge moyen de la population est de : 62 ans.
- Extrêmes : 38 et 87.



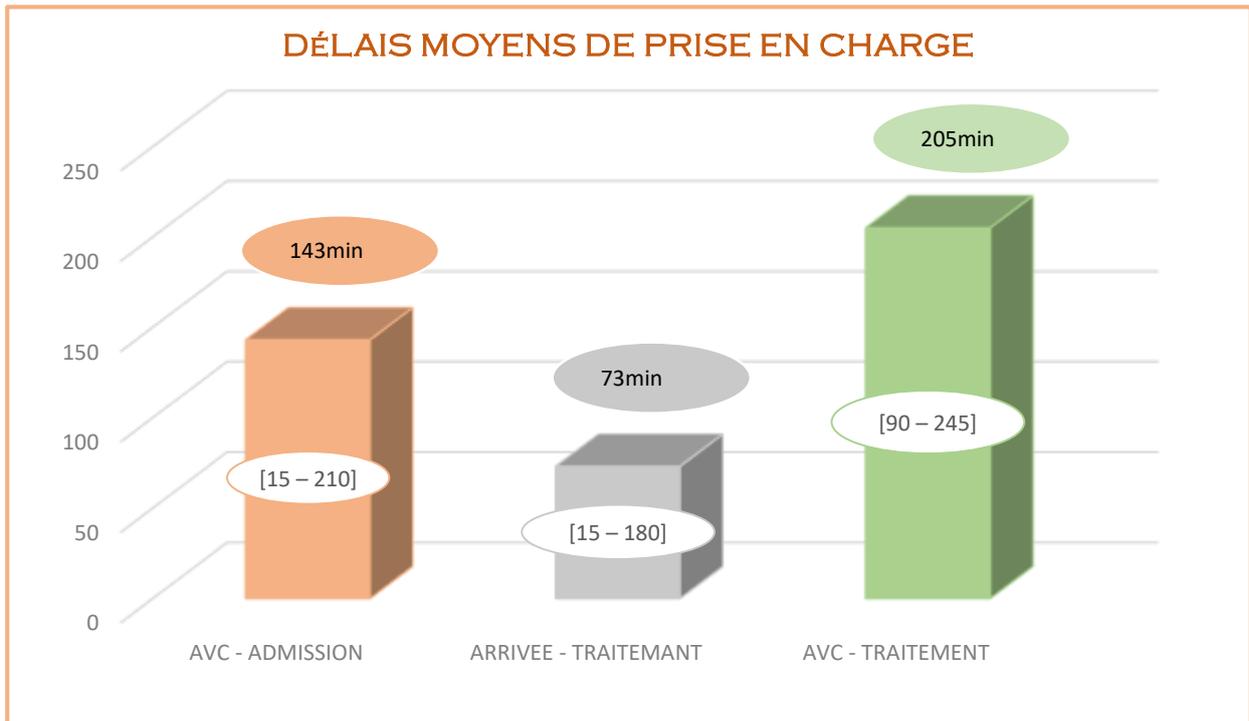
III.2. Modes d'arrivée aux UMC

Dans 2 cas seulement, le patient a bénéficié d'un transport **SAMU/ POMPIERS**.

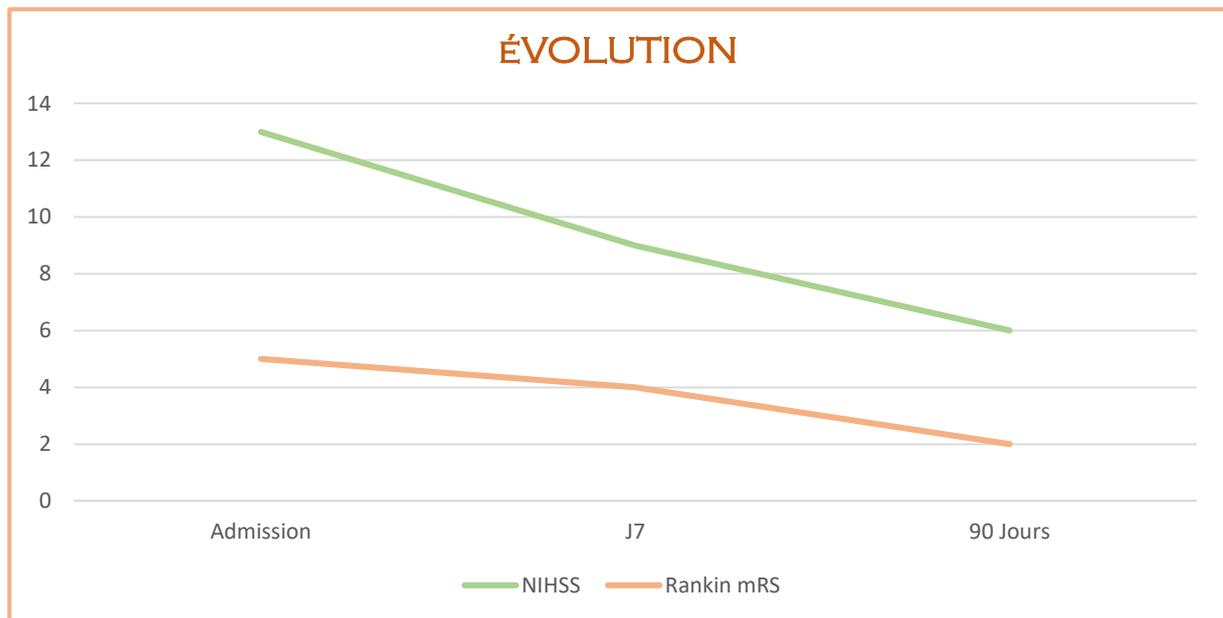


III.3. Délais de prise en charge

Un DNT moyen au niveau de l'UNV Tlemcen était de l'ordre de 73 min.



III.4. Évolution de déficit neurologique à J7 et à 3 mois



- ✓ 3 transformations hémorragiques, aggravant le RANKIN **mRS**.
- ✓ 4 décès (2 complications hémorragiques, 1 EP, 1 décès en réanimation pour AVC grave)

IV. Discussion

L'AVC est un problème majeur de santé publique. Il constitue la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (**30 %** des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC), une cause majeure de dépression et la troisième cause de mortalité (**6,5 millions** de décès par AVC /an).

L'incidence globale des AVC est de **15 million /an**. Une sous-estimation de son impact en santé publique persiste. Une prise en charge de qualité est actuellement possible, mais encore méconnue par les patients et les professionnels. L'un des enjeux majeurs de cette prise en charge est le traitement de revascularisation à la phase aiguë de l'AVC ischémique et le contrôle de paramètres vitaux pouvant changer le pronostic, diminuer la mortalité et le risque de handicap.

L'AVC est une urgence diagnostique et thérapeutique. La possibilité d'utiliser un traitement fibrinolytique dans les 3 heures qui suivent le début des symptômes d'un accident ischémique et son efficacité motivent la rapidité de prise en charge pré-hospitalière et hospitalière. Par conséquent, le transfert du patient à l'hôpital, et idéalement dans une unité neuro-vasculaire (**UNV**), doit se faire le plus rapidement possible afin de réaliser le diagnostic étiologique et la prise en charge thérapeutique adaptée. L'information du grand

public mais aussi des médecins non-neurologues pour la reconnaissance clinique des symptômes.

L'Unité Neuro-vasculaire a été créée au niveau service de Neurologie du *CHU Tlemcen* en **2014** par décret interministériel, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients ayant un AVC ischémique quel que soit pour recevoir un traitement thrombolytique ou non, sauf si l'état clinique du patient ne justifie pas une prise en charge active ; tout en répondant aux exigences des associations savantes [34].

Ces exigences sont justifiées ; dont il est largement démontré par les résultats de nombreuses études, qu'une prise en charge dans ces structures améliorent grandement le devenir des patients atteints d'AVC.

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration (publiée en **1999** et réactualisée en **2007**), a porté sur 31 essais randomisés (6 936 patients en total) comparant une prise en charge hospitalière organisée des AVC « UNV » (à partir de 26 essais, 5 592 patients) à une autre prise en charge moins organisée, dans des services de médecine conventionnels (service de médecine de court séjour ou service de neurologie sans pratique multidisciplinaire). (Médiane du suivi : 1 an)

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

- Décès (OR: **0,86** [IC₉₅ %: **0,76 – 0,98**] ; p = **0,02**).
- Décès ou séjour prolongé en institution (OR : **0,82** [IC₉₅ %: **0,73 – 0,92**] ; p = **0,0006**).
- Décès ou dépendance (OR : **0,82** [IC₉₅ %: **0,73 – 0,92**] ; p = **0,001**) [34] [63].

Ces données ont été confirmées en dehors des essais randomisés, en population générale. L'analyse de 25 études observationnelles montre que la prise en charge en unités neuro-vasculaires réduit significativement le risque relatif de décès de **21 %** (OR : **0,79** ; IC **95 % : 0,73-0,86**) et de décès ou de dépendance de **23 %** (OR : **0,87** ; IC **95 % : 0,80-0,95**) à 1 an de l'AVC, par rapport à une prise en charge conventionnelle [34] [64].

La récolte de ces bénéfices est surtout en lien avec la prise en charge et la détection précoce des complications (l'état neurologique doit être déterminé plusieurs fois par jour pour détecter rapidement toute détérioration possible du patient.) et aux mesures générales entreprises dès l'accueil du patient (par exemple le contrôle glycémique et tensionnel, l'évaluation précoce de la déglutition, la surveillance neurologique rapprochée) [33] ;

Et plus simplement, avec le fait d'apporter aux patients le soin le plus approprié à son état, qui décrit dans les recommandations professionnelles. On a admis que l'existence d'une UNV implique un management spécifique et la spécialisation d'un personnel dont le savoir

et le savoir-faire sont actualisés. Bodiguel et al ont étudié l'impact de l'existence ou non d'une unité neuro-vasculaire sur la mise en pratique des recommandations françaises dans 11 établissements volontaires (Six hôpitaux universitaires (CHU) et cinq hôpitaux généraux (CHG)), dont trois UNV appartenaient à un CHU, deux à un CHG, et les unités d'hospitalisation hors UNV étaient un service de neurologie dans cinq cas sur six.

Par l'entremise d'une auto-évaluation par la méthode de l'audit clinique, les 11 établissements volontaires ont évalué leurs pratiques de prise en charge des patients atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans le service d'accueil des urgences et dans l'unité d'hospitalisation (unité neuro-vasculaire ou d'hospitalisation « classique ») [65].

L'étude a apporté des arguments objectifs en faveur de meilleures pratiques médicales et paramédicales de prise en charge des patients atteints d'accident vasculaire cérébral conformes aux recommandations dans les unités neuro-vasculaires par rapport aux unités d'hospitalisation classique [65].

Ces résultats illustrent l'un des avantages organisationnels des UNV, dans lesquelles le rôle de chaque professionnel est explicitement défini (par prescription ou par protocole) [65].

A la lumière de ces résultats, en France, et depuis 2003, les UNV se sont développées dans les CHU et les hôpitaux généraux dans le cadre d'améliorer la prise en charge des patients victimes d'AVC et surtout d'augmenter le nombre des patients éligibles pour un traitement fibrinolytique qui a montré son efficacité comme thérapie curative dans l'IC. Sachant que la réalisation de la thrombolyse intraveineuse dans certains centres hospitaliers a commencé bien avant la création de l'UNV, c'est le cas de centre hospitalier de Pau (dont l'utilisation de la thrombolyse intraveineuse dans l'IC se pratique depuis 2004 au centre hospitalier de Pau, et ce n'est qu'en juin 2010 qu'une unité neuro-vasculaire a été créée.) [66].

Barroso et al ont mené leur étude sur l'impact de la création d'une unité neuro-vasculaire sur l'utilisation du **rtPA** au niveau de ce centre hospitalier, ils ont comparé l'évolution à court terme (hospitalisation initiale) et à moyen terme (trois mois) de deux groupes des patients thrombolysés pour un infarctus en territoire carotidien (**groupe 1** : correspondant à la période avant la création de l'UNV, et (**groupe 2**) : à la période après la création de l'UNV) [66] ;

Les données de morbi-mortalité ont été recueillies prospectivement pendant la période initiale d'hospitalisation, ainsi qu'un score de RANKIN (**mRS**) évalué à trois mois pour chacun des patients [66] ;

Les résultats ont permis de montrer clairement que la mise en place d'une UNV permet de diminuer le nombre de complications à la phase aigüe des patients thrombolysés pour un infarctus cérébral en territoire carotidien, et d'améliorer le pronostic à trois mois (dont plus de 50 % des patients étaient autonomes à trois mois dans le groupe 2, contre 30 % pour le groupe 1) (**Tableau 6**) (**fig. 14**) [66].

	Groupe 1 (période pré-UNV)	Groupe 2 (période UNV)	Résultats du test comparatif (p)
Sex-ratio	11H/10F	15H/12F	1 ^a
Âge moyen	64,14 [28-81]	71,07 [53-89]	0,11 ^b
Heure du rtPa	2h50	2h55	0,93 ^b
NIHSS à H0	15,38	14,26	0,50 ^b
NIHSS à H1	14,29	12,89	0,40 ^b
HIHSS à H24	13,65	9,59	0,047 ^b
Transformations hémorragiques	7	8	1 ^a
NIHSS à M3	9,47	5,32	0,04 ^b
Rankin à M3	3,24	1,96	0,01 ^b

UNV : unité neurovasculaire. En gras, les résultats significatifs au seuil 5 %.

^a Test de Fisher.

^b Test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Tableau 5 : Comparaison des résultats des deux groupes [66].

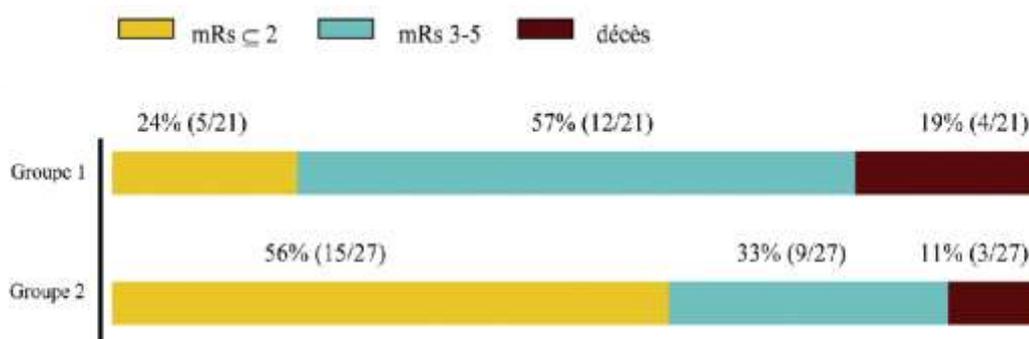


Fig 14 : Comparaison des résultats de la thrombolyse à moyen terme (3 mois) sur le score de Rankin modifié au centre hospitalier de Pau (groupe 1 : période pré-unité neurovasculaire, groupe 2 : période UNV) [66].

Compte tenu des résultats de ces études, l'UNV _ Tlemcen était mise en marche en mars 2015, et depuis-lors plus de 35 patients ont reçu un traitement par l'altéplase, soit un pourcentage de 1.95 % des patients présentant un AVC ischémique, dont **57 %** parmi eux étaient des hommes.

Seulement 6 patients thrombolysés en **2017** et 4 en **2018**. Plusieurs facteurs interviennent pour donner une explication à ce nombre limité des patients candidats à la fibrinolyse :

- i. Le premier justificateur est surtout l'arrivée du patient hors le délai de thrombolyse **4h 30**, ce qui est une contre-indication à l'utilisation de l'altéplase. Le délai de l'arrivée du patient atteint d'IC était de **143 min** en moyen (des extrêmes : **[15_210] min**), avec un recours au transport SAMU/pompiers en 2 cas seulement dans notre population, alors nous rappelons que selon les recommandations tout autre type de transport s'accompagne avec un retard de prise en charge du patient éligible à un traitement thrombolytique.

Les symptômes de l'AVC doivent être connus par la population générale et plus particulièrement par les patients ayant des facteurs de risque ou des antécédents vasculaires, ainsi que par leur entourage. Une information et sensibilisation de la population générale et des médecins de secteurs public et privé était alors obligatoire, dans ce sens une enquête a été réalisée en 2018 sur la population de la ville de Tlemcen dans le but d'évaluer la connaissance du grand public de la gravité de l'AVC et la notion du temps dans la prise en charge des patients [77].

74.38 % de la population ont un niveau éducatif « Bac et plus » et **35.18 %** des cas ont eu un médecin dans leurs familles. Cependant, seulement **29.45 %** des répondants ont pu donner une bonne réponse sur la question « Qu'est-ce qu'un AVC ? », **30 %** ont eu des réponses proches, alors que plus **39%** n'ont pas su qu'est-ce qu'un AVC [77].

Concernant les causes d'un AVC, **48 %** des répondants ont pu citer l'HTA comme cause d'AVC, seulement **19 %** ont cité le diabète, et encore moins ont pu citer le tabagisme, la dyslipidémie et l'obésité (les pourcentages étaient successivement : **15.30 %**, **10.52 %** et **11.47 %**) [77].

30 % des participants ont cité la déformation du visage comme signe d'AVC, **26%** ont cité la trouble de la parole [77].

En répondant à la question de « qu'est-ce qu'on doit faire devant un AVC » ; **18%** de notre population étaient sans opinion, **5 %** ont répondu qu'ils vont attendre, et **8 %** ont donné des réponses autres que « transfert aux urgences » [77].

Ces résultats nous montrent que la population étudiée connaît peu l'AVC et ses signes, d'où vient la nécessité de l'implantation d'un plan visant à la sensibilisation du public. Des dépliants et des affiches ont été distribués (**annexe 6, 7 et 8**), avec des passages à la radio locale. Des manifestations scientifiques et

des formations médicales continues auprès des usagers de la santé ont eu lieu [77].

Les résultats de l'enquête sont comparables aux données de la littérature, dont nombreuses études ont entamé ce sujet-là ;

Une enquête à l'aide du questionnaire The Stroke Action Test a été réalisée, en Emilie-Romagne (Italie), sur des sites différents (urbains, ruraux et montagnes) et dont les sujets recrutés étant des adultes avec niveau d'instruction moyen (seulement 14 % entre eux ont suivi des études universitaires.) [34] [67],

The Stroke Action Test ou **STAT**, comprend 28 questions chacune concernant un scénario hypothétique : 21 nomment ou décrivent les signes d'alerte de l'AVC, alors que les 7 restantes sont non liées à l'AVC, et pour chaque scénario, le répondant doit sélectionner l'une des 4 options suivantes : appeler le numéro de SAMU, appeler son médecin traitant, attendre 1 heure ou attendre 1 jour. Le **STAT** permet d'évaluer la connaissance théorique du répondant sur les signes de l'AVC, et aussi sa capacité à relier ces symptômes aux actions appropriées [67].

Les résultats indiquent que les répondants sous-estiment la gravité des symptômes de l'AVC, dont seulement 44 % des participants ont choisi d'appeler le numéro EMS (**SAMU**) [67],

Une autre étude en Ontario, exploitant les données du registre canadien des AVC a évalué pendant 31 mois l'influence d'une campagne d'information télévisée spécifique de l'AVC chez les patients de plus de 45 ans, dont l'objectif était de déterminer s'il y avait une meilleure connaissance des signes d'AVC par la population, se traduisait par une augmentation du recours aux soins adaptés et dans les temps [68] ;

Au moyen de 7 enquêtes d'opinion par téléphone sur un échantillon représentatif de la population ontarienne des plus de 45 ans, et à partir des données du registre, les résultats ont montré :

- ✓ Qu'il y a eu une amélioration des connaissances durant la période d'information, mais au bout de cinq mois de l'arrêt des spots télévisés le bénéfice de la campagne d'information a disparu partiellement,
- ✓ Un effet de campagne a été observé pour le nombre d'admissions aux urgences pour l'AVC, le nombre des patients se présentant dans les 5 heures ou dans les 2,5 heures après les premiers signes d'AVC [68].

Les campagnes d'information vis-à-vis du grand public doivent être encouragées et répétées, car leur effet est temporaire. L'information ne doit pas se limiter aux patients ayant des facteurs de risque vasculaire, mais doit concerner l'ensemble de la population y compris les jeunes (**grade C**) [34].

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

- ✓ la reconnaissance des symptômes devant faire évoquer un AVC ou un AIT. L'utilisation du message FAST (Face Arm Speech Time) peut être un vecteur efficace de l'information (accord professionnel).
 - ✓ L'urgence : la prise en charge et les traitements sont urgents (admission en UNV et thrombolyse éventuelle) et d'autant plus efficaces que précoces, même régressifs les symptômes imposent la nécessité d'appeler le Samu Centre 15 pour déclencher l'alerte (accord professionnel) ;
 - ✓ La nécessité de laisser le patient allongé (accord professionnel) [34].
- ii.** La non-reconnaissance des symptômes de l'AVC par l'entourage du patient n'est pas le seul obstacle. La prise en charge optimale nécessite la création de filières de prise en charge pré-hospitalière et hospitalière, au centre desquelles se trouve l'UNV, où un bon fonctionnement est assuré par l'implication de tous les acteurs de santé.

Les délais de la prise en charge au niveau l'UNV _ Tlemcen, était en moyen de 73min dès l'arrivée du patient (avec des extrêmes [15_180] min), ceci est supérieur au délai recommandé par AHA/ASA ; Door to needle time <60 min.

La prolongation de DNT au sein d'UNV _ Tlemcen est liée aux nombreuses contraintes :

- ✓ Absence de structure bien définie dédiée à la prise en charge des AVC à la phase aiguë au niveau des UMC (le service des UMC _ CHU Tlemcen_ comporte 12 lits d'hospitalisation toute pathologie médico-chirurgicale et 03 lits de soins intensifs, toute pathologie confondue), dont la 1^{ère} étape correspond à la recherche d'un lit (le bon lit) pour examiner, hospitaliser et même thrombolyser, ce qui contribue à une perte du temps.
- ✓ Un TDM accessible en urgence 7j/7, 24h/24, mais il arrive qu'il soit en panne ; ce qui met l'équipe médicale de l'UNV _ Tlemcen dans une situation critique.
- ✓ Manque de médecins radiologues pour interpréter les résultats d'imagerie.

- ✓ La nécessité de transférer les patients au service de cardiologie ; ce qui contribue à une perte de temps.
- ✓ Un service de laboratoire accessible en urgence 7j/7, 24h/24, mais les pannes existent et il n'est pas possible toujours d'avoir tous les paramètres nécessaires pour prendre la décision de thrombolyse (souvent, le taux de plaquettes manque).
- ✓ Les contraintes liées aux moyens techniques que l'équipe médicale de l'UNV _ Tlemcen doit les chercher et non pas les trouver tous prêt à l'emploi (seringue électrique, scope cardiaque), ce qui aboutit à une perte de temps.
- ✓ Alors que pour le personnel médical, l'équipe de l'UNV _ Tlemcen assure une garde de permanence ; 24h/24 et 7j/7, durant toute l'année, ce qui s'accompagne avec une bonne réactivité des médecins urgentistes, en revanche de personnel para-médical qui est en nombre insuffisant.

En comparant avec les données de la littérature ; les recommandations françaises exigent que la filière intra-hospitalière neuro-vasculaire doit être organisée au préalable et coordonnée avec tous les acteurs impliqués (urgentistes, neurologues, radiologues, réanimateurs, biologistes....) et formalisée avec des procédures écrites définissent le rôle de chacun. Elle doit aussi privilégier la rapidité d'accès à l'expertise neuro-vasculaire et à l'imagerie cérébrale en organisant au mieux les aspects structurels et fonctionnels.

- iii. Le faible nombre des patients thrombolysés, s'explique aussi par les nombreuses contre-indications, et qui ne sont pas similaires dans les AMM et les recommandations de sociétés savantes (American Heart Association pour les États-Unis, et European Stroke Organisation pour l'Europe). De plus, elles varient d'un pays à l'autre (**annexe 9, 10 et 11**) [69] [70].

Un des enjeux majeurs pour améliorer la prise en charge thérapeutique des IC est d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier de la thrombolyse IV tout en reconsidérant certaines contre-indications.

En parlant de l'âge au niveau de l'UNV Tlemcen, 2 patients avaient plus de 80 ans ont été thrombolysés, ce qui n'est pas contre les recommandations des associations savantes, dont dans les dernières recommandations (2013) de l'AHA, les patients de plus de 80 ans ne constituent plus une contre-indication au rt-pa dans les 3 premières heures de l'IC. Entre 3 et 4h 30, un âge > 80 ans est considéré uniquement comme une contre-indication relative.

Dans la littérature, on trouve les résultats de plusieurs études de cohorte qui ont montré que la thrombolyse, chez les patients de plus de 80 ans, était associée, en comparaison à ceux de moins de 80 ans, à un taux de mortalité plus important, un pronostic fonctionnel moins favorable, et un risque d'hémorragie intracrânienne plus élevé. Cependant l'étude IST-3, publiée en 2012, qui est le seul essai randomisé sur la thrombolyse IV à avoir inclus largement des patients de plus de 80 ans ; les patients pouvaient être traités jusqu'à 6h après les premiers symptômes. Chez les 1617 patients de plus de 80 ans, sur le critère de jugement «patient vivant et indépendant», la thrombolyse dans les 6 h avait tendance à faire mieux que le placebo, mais sans atteindre la significativité statistique (OR =1,35 ; 95%IC : 0,97–1,88) [69] [71].

Trois autres grandes études randomisées de thrombolyse intraveineuse ont été réalisées. Deux études (ECASS I et II) ont évalué la sécurité ainsi que l'efficacité du t-PA chez des patients traités de 0 à 6 heures [72] [73].

Une autre étude (ATLANTIS) a principalement analysé les patients traités entre 3 et 5 heures [74]. Toutes ces études ont utilisé la dose de 0,9 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 90 mg, à l'exception de l'étude ECASS I qui a utilisé la dose 1,1 mg/kg jusqu'à une dose totale de 100 mg de t-PA.

Aucune de ces trois études, toutefois, n'a montré de différence significative en ce qui concerne le pronostic fonctionnel à trois mois entre les patients traités par t-PA et ceux traités par placebo, malgré une tendance en faveur du groupe thrombolysé.

Le risque majeur de la thrombolyse est celui de l'hémorragie. Dans l'étude NINDS, une complication hémorragique symptomatique est survenue dans 6,4 % des cas des patients traités par t-PA et dans 0,6 % des cas de placebo (p 1 Les complications hémorragiques étaient par ailleurs semblables dans les études ECASS I, II et ATLANTIS, mais pas supérieures à celles observées dans l'étude NINDS [55] [72] [74]. Dans l'étude NINDS, les patients avec un déficit neurologique très sévère à l'admission, une hypodensité ou un effet de masse visible sur le CT-scan avaient plus tendance à développer une complication hémorragique après thrombolyse ; soulignons, néanmoins, que les patients avec déficit sévère avaient aussi plus de chances d'avoir un pronostic favorable à trois mois s'ils étaient traités par rt-PA que par placebo.

Une analyse récente effectuée par Demchuk et coll. [75], regroupant 1205 patients collectés dans 56 centres différents et appliquant un protocole semblable à celui de l'étude NINDS, montre que les principaux facteurs associés à une complication hémorragique après thrombolyse sont la présence d'un diabète (OR 3,87, IC 95 % de 1,73 à 8,69), la prise d'antiagrégants plaquettaires (OR 3,6, IC

95 % de 1,26 à 10,64) ainsi que la présence de signes ischémiques précoces sur le CT-scan initial, en particulier lorsqu'il existe un œdème impliquant plus d'un tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne (OR 6,7, IC 95 % 2,12 à 21,01).

Hacke et coll. ont mis en évidence dans une méta-analyse regroupant les études **NINDS**, **ECASS I** et **II** et **ATLANTIS**, l'importance du facteur « temps » [76]. Dans son étude, il a en effet pu démontrer que plus le délai augmente entre le début des symptômes et le début du traitement, plus l'efficacité thérapeutique diminue et le risque d'hémorragie augmente. Ainsi, le bénéfice du traitement diminue de 50 % passé le délai des premières 90 minutes, et la chance d'avoir un pronostic favorable à trois mois est réduit d'un facteur de 2,8 à 1,4.

Le suivi de l'évolution de l'état des patients après la thrombolyse a été faite en utilisant les scores de **NHSS** et **RANKIN mRs**. En moyen on a eu une diminution du score de **NHSS** à 9 en J7, puis à 6 à 3 mois, et la diminution du score **RANKIN mRs** de 5 à l'admission à 2 (récupération de l'autonomie) à 3 mois, avec 3 transformations hémorragiques qui ont aggravé le **RANKIN mRS**, et 4 décès :

- 2 par complications hémorragiques,
- 1 par embolie pulmonaire,
- 1 décès en réanimation pour un AVC grave.

L'incidence de l'hémorragie était de 8.6 %, un peu plus élevée de ce qu'on trouve dans la littérature (de l'ordre de 6 % en **NINDS** et de 27 % "toutes hémorragies intracrâniennes", et 2,4 % "hémorragies intracrâniennes symptomatiques" selon la définition d'ECASS III)

La mortalité était de 11.4 %, plus important que celle évaluée dans l'étude ECASSIII (environ de 7 %).

Une bonne récupération neurologique à 3 mois, a concerné 28 patients, soit un pourcentage de 80 %.

V. Recommandations (Annexe 12) [34]:

- ❖ La sensibilisation et l'information continues du grand public vis-à-vis les premiers signes d'AVC (*grade C*).
- ❖ La formation continue de la population médicale et paramédicale de la filière d'urgence à l'identification et à la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë (accord professionnel).
- ❖ les paramédicaux et les premiers secours doivent être formés à l'utilisation de l'échelle **FAST** comme outil diagnostique, et les médecins urgentistes à l'utilisation de l'échelle **NIHSS** (accord professionnel).

- ❖ La filière intra-hospitalière neuro-vasculaire doit être organisée au préalable, coordonnée avec tous les acteurs impliqués et formalisée avec des procédures écrites. Elle doit privilégier la rapidité d'accès à l'expertise neuro-vasculaire et à l'imagerie cérébrale en organisant au mieux les aspects structurels et fonctionnels (accord professionnel).
- ❖ Si l'**IRM** est possible comme examen de première intention, elle doit être accessible en urgence et elle doit privilégier des protocoles courts incluant les séquences suivantes : diffusion, FLAIR, écho de gradient. Sinon il convient de réaliser un scanner cérébral (grade B).
- ❖ La thrombolyse intraveineuse par **rt-PA** des **IC** est recommandée jusqu'à 4 heures 30 (accord professionnel). Elle doit être effectuée le plus tôt possible (grade A), dans un établissement disposant d'une **UNV** par un neurologue et/ou un médecin titulaire du **DIU** de pathologie neuro-vasculaire (accord professionnel).
- ❖ Dans les établissements ne disposant pas d'une **UNV**, l'indication de la thrombolyse doit être portée lors d'une téléconsultation par télé-médecine du médecin neuro-vasculaire de l'**UNV** où le patient sera transféré après thrombolyse (hors **AMM**) (accord professionnel).
- ❖ La thrombolyse **IV** peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures (accord professionnel).
- ❖ En dessous de 18 ans, les indications de thrombolyse doivent être discutées au cas par cas avec un neurologue d'une **UNV** (accord professionnel).
- ❖ Des décisions de thrombolyse par voie intra-artérielle (**IA**) peuvent être prises au cas par cas, après concertation entre neurologues vasculaires et neuroradiologues, et ce jusqu'à 6 heures pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà de 6 heures pour les occlusions du tronc basilaire du fait de leur gravité extrême (hors **AMM**) (accord professionnel).

Conclusion

L'AVC ischémique demeure une affection fréquente et grave, un pronostic favorable est toujours conditionné à une prise en charge rapide, multi-professionnelles, et dans des structures hospitalières bien adaptées « **UNV** ».

Des nouvelles thérapies sont au cours de développement, dont la fibrinolyse par le **rt-PA** ; notre sujet de discussion, fait partie, et dont l'efficacité est conditionnée par la rapidité et le respect des recommandations de bonne pratique.

Bien que toutes les données disponibles actuellement sont en faveur d'une prise en charge des patient victimes **d'IC** au sein des **UNV**, quel que soit la proche thérapeutique suivie, les pratiques au sein de ces établissements doit s'accompagner avec l'information des médecins traitant les patients à risque et la sensibilisation continue de la grande population vis-à-vis les premiers signes d'**AVC**.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bejot Y, Legris N, Daumas A, Sensenbrenner B, Daubail B, Durier J *et al.* Les accidents vasculaires cérébraux de la personne jeune : une pathologie émergente chez la femme comme chez l'homme. Apports du Registre dijonnais des AVC (1985-2011). Bull Epidemiol Hebd. 2016 ;(7-8) :118-25. http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_3.html.
- [2] De Peretti C, Gabet A, Lecoffre C, Olié V, Woimant F. Disparités régionales de prise en charge hospitalière des accidents vasculaires cérébraux en 2015. la direction de la recherche, des études, d'évaluation et des statistiques DREES ; MAI 2 0 1 7 ; numéro 1 0 1 0.
- [3] D. Deplanque, R. Bordet. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale : de la pathologie des vaisseaux aux mécanismes cellulaires...Correspondances en neurologie vasculaire - Vol. V - n° 2 - octobre-décembre 2005 - Vol. VI - n° 1 - janvier-mars 2006.
- [4] Philippa Lavallée, Pierre Amarenco. Accident ischémique transitoire. La presse médicale. Tome 36 > n° 1 > janvier 2007 > cahier 2.
- [5] Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. Time window for prevention is very short. Neurology. 2005 ; 64: 817-820.
- [6] Bezanson C. Les accidents vasculaires cérébraux. Revue francophone d'orthoptie (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rfo.2016.03.002>.
- [7] Bejot Y, Chantegret A, Ben Salem D, Osseby G.-V., Giroud M, Freysz M. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en urgence. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-110-B-30, 2010.
- [8] Organisation Mondiale de la Santé, <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html> (visité fév. 2019)
- [9] Benjamin et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update. A Report from the American Heart Association, chapter 14: Stroke (Cerebrovascular Disease). Downloaded from <http://ahajournals.org> on January 31, 2019
- [10] Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/1-accident-vasculaire-cerebral?fbclid=IwAR32H5cukBe559DqGfhuIAoChpS9RURSYWSki7PnAyLajz9hFx44TSXdEUg> (visité fév. 2019)
- [11] Observatoire Africain de la Santé du Bureau Régional de l'OMS. Atlas of African Health Statistics 2016, Health situation analysis of the African Region.

- [12] Tibiche A. Tendances évolutives des admissions pour AVC aux services des urgences de Médecine du CHU de Tizi Ouzou. Communication aux journées de neurologie 2008. JNNP.
- [13] Kesraoui S, Amrar Z, Baadoud N, Benmahdjoub M, Draï R, Kessaci F, Arezki M. Données épidémiologiques des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la région de Blida (Algérie). Communication aux journées de Neurologie de Langue Française. Marseille 27-30 avril 2005. *Revue neurologique*. Avril 2005. Supp No 4 : 2S66.
- [14] Kesraoui S, Boutarene N, Yahiaoui Z, Arezki M. Etude épidémiologique des infarctus cérébraux dans la région de Blida (Algérie) Communication aux journées de Neurologie de Langue Française Paris 2011. JNLF.
- [15] Tibiche A. Evolution des causes de décès au CHU de Tizi Ouzou de 2001 à 2007. Journées médico-chirurgicales du CHU de Tizi Ouzou. 2008. Communication orale.
- [16] Lemesle- Martin M, Benatru I, Rouaud O et al. Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux : son impact dans la pratique médicale. EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie 2006, 17-046-A-10.
- [17] Bejot Y. L'expérience du registre dijonnais des AVC. 1ère journée des registres cardio-neuro-vasculaires en Aquitaine, 5 avril 2013.
- [18] Bodenant M, Leys D. Accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune. EMC - Neurologie 2012; 9 (3):1-12 [Article 17-046-B-13].
- [19] Biller J. Stroke in children and young adults. Second edition 2009, Ed Saunders Elsevier, 349 p.
- [20] Sarikayaa H, Mattlea H, Michelb P et al. La prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral –ce qui est utile et ce qui ne l'est pas. 1re partie : Facteurs de risque classiques. Forum Med Suisse 2013 ; 13(49) :999–1002.
- [21] Cordonnier C. Lacunes et syndromes lacunaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-046-A-80, 2008.
- [22] Breuilly C, Bailly P, Timsit S. Accidents artériels ischémiques cérébraux du sujet jeune. Médecine thérapeutique 2013 ; 19 (2) : 99-110.
- [23] Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). Médecine des maladies métaboliques (Elsevier Masson) 2009 ; 3 : p 233-344.
- [24] Hasboun D, Ehrhard Y, Bonneville F. Neuroanatomie Morphologie, Université Pierre et Marie Curie – Paris VI, Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière 2006-2007.
- [25] Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Neurologie. 13e édition. Elsevier Masson; 539 p.

- [26] Deplanque D. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-045-A-80, 2003, 10 p.
- [27] Moore K, Dalley A, Agur A. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques. 4^e édition 2017. De Boeck Supérieur.
- [28] Dupui P, Géraud G. Régulation de la circulation cérébrale. EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-003-C-10, 2006.
- [29] FLORENCE G. La physiologie de la circulation cérébrale. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France 2004, vol.157, N°3, pp. 19-30. <https://doi.org/10.4267/2042/47708>.
- [30] Heiss WD, Graf R. Therapeutic Window in Ischaemic Stroke: Experimental Concepts, Neuroimaging Studies and Implications for Pharmacological Treatment. *CNS Drugs* 1997 Dec, 8, 474-491.
- [31] Hossman KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994 ; 36 : 557-565.
- [32] Gosseume A, Lejeune P, De Marco O, Urbanczyk C. Mise au point sur les accidents vasculaires cérébraux. *Revue francophone d'orthoptie* 2016 ; 9:71–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rfo.2016.04.009>.
- [33] Blanc-Labarre C, et al. Prise en charge aiguë des infarctus cérébraux en 2017. *Rev Med Interne* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.07.006>.
- [34] HAS. Recommandations de bonne pratique ; Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce. mai 2009.
- [35] Oppenheim C, Naggara O, Arquizan C, Brami-Zylberberg F, Mas J-L, Meder J-F, Frédy D. Imagerie de l'ischémie cérébrale dans les premières heures : IRM. *J Radiol* 2005 ; 86:1069-79.
- [36] DESAL H-A, AUFFRAY-CALVIER E, GUILLON B, TOULGOAT F, MADDOZ A, DE KERSAINT-GILLY A, PASCO-PAPON A. Imagerie des accidents vasculaires cérébraux en urgence. Masson, Paris, *J. Neuroradiol.*, 2004, 31, 327-333.
- [37] Arquizan C, Mas J-L. Prise en charge de l'infarctus cérébral aigu. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-046-B-60, 1999, 6 p.
- [38] Sévin M, Hérisson F, Daumas-Duport B, Guillon B. Prise en charge de l'infarctus cérébral aigu. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-046-B-60, 2009.
- [39] Velly L, Pellegrini L, Bruder N, Ichai C et al. Désordres métaboliques et réanimation ; ischémie cérébrale : physiopathologie, diagnostic et traitement. Springer-Verlag France 2011.
- [40] Beaudoux J-L. Accidents vasculaires cérébraux : de nouveaux marqueurs biologiques en perspective. *Revue francophone des laboratoires*. Février 2009 - N°409.

- [41] Michelet P, Soulleihet V, Albanèse J, Bruder N. *Accident vasculaire cérébral et réanimation* ; Accident vasculaire cérébral : Gestion pré-hospitalière. Springer-Verlag Paris 2013.
- [42] Moulin T, Sablot D, Vidry E, Belahsen F, Berger E, Lemounaud P et al. Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. *Eur Neurol* 2003; 50: 207-214. DOI : 10.1159/000073861.
- [43] Mondoloni P, Gueneau P, Béjot Y, Fagnoni F. *Pharmacie clinique et thérapeutique ; traitement de l'accident vasculaire cérébral*. Elsevier Masson SAS 2018.
- [44] Ledoux D, Piret S, Boveroux P et al. Les échelles d'évaluation des états de conscience altérée. *Elsevier Masson SAS. Réanimation* (2008) 17, 695—701. doi:10.1016/j.reaurg.2008.07.004
- [45] Partenariat Canadien pour le rétablissement de l'AVC. MODIFIED RANKIN SCALE (MRS). <https://www.strokengine.ca/fr/assess/modified-rankin-scale-mrs/>
- [46] Droste D, Berthet F, Dooms G et al. LA PRISE EN CHARGE DE L'AVC AIGU. Conseil Scientifique, Version 2.0 ,2019.
- [47] BEJOT Y, OSSEBY G-V, YEGUIAYAN J-M, CHANTEGRET A, FREYSZ M, GIROUD M. Intérêt des unités neuro-vasculaires dans la prise en charge des patients atteints d'un accident vasculaire cérébral : une avancée thérapeutique majeure. *SMFU* 2008.
- [48] Ringelstein EB et al: European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke* 2013 ; 44:828-840.
- [49] Saliou G et al. *Guide pratique des urgences neuro-vasculaires ; chapitre 14 : Thrombolyse*. Springer-Verlag France, Paris 2011.
- [50] Guadagno J-V, Jones P-S, Aigbirhio F-I, Wang D, Fryer T-D, Day D-J, et al. Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain* 2008; 131(Pt 10):2666—78.
- [51] Bricca G et al. *Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire ; Chapitre 14 : Thrombolytiques*. Elsevier Masson SAS 2016.
- [52] FAURE S. Fibrinolytiques. Elsevier Masson SAS, *Actualités pharmaceutiques* n° 534, mars 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.01.011>.
- [53] ANSM. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS : ACTILYSE - Résumé des caractéristiques du produit. Juin 2019.
- [54] Ronzière T, Cahagne V, Pinel J-F, Bouget J. Thrombolyse intraveineuse des accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans les trois premières heures : actualités, faisabilité et perspectives. *Actualités, mt, vol. 10, n° 5, septembre-octobre 2004*.

- [55] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- [56] HSA, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. ACTILYSE®. 4 juillet 2012.
- [57] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317-29
- [58] Wahlgren N *et al.* Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–09.
- [59] ANSM. Lettre aux professionnels de santé septembre 2018.
- [60] OMEDIT. RECOMMANDATION : ACTILYSE®. Version : 1. Juin 2014.
- [61] Hoffmann-La Roche. Monographie, PrACTIVASE® rt-PA, alteplase. Décembre 2013.
- [62] ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mars 2018.
- [63] Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 4.
- [64] Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat. Systematic review of observational studies. *Stroke* 2007; 38(6):1886-92.
- [65] Bodiguel E, Thiery R, Lairy G, Woimant F. Influence de la structure unité neuro-vasculaire sur la mise en pratique des recommandations professionnelles. Elsevier Masson SAS. *Revue neurologique* 165 (2009) 949 – 956.
- [66] Barroso B, Demasles S, Debeugny S, Bertandeu E, Bonnan M, Chauveau M, Dakar A, Krim E. Impact de la création d'une unité neuro-vasculaire sur l'utilisation du rtPA dans l'infarctus cérébral en centre hospitalier général : étude prospective sur trois ans. Elsevier Masson SAS. *Revue neurologique* 169 (2013) 307 – 313
- [67] Caminiti *et al.* Development of an education campaign to reduce delays in pre-hospital response to stroke. *BMC Emergency Medicine* (2017).
- [68] Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007; 38(7):2115-22.
- [69] Masingue M, Alamowitch S. Nouvelles limites de la thrombolyse intraveineuse dans le traitement des infarctus cérébraux. *Presse Med.* (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.027>

- [70] Merrien F-M. AVC en phase aigüe ; recommandations AHA/ASA 2013. DES Neurologie 03/03/2017.
- [71] IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw J-M, Lindley R-I, Dennis M, Cohen G et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379:2352–63.
- [72] Hacke W, Bluhmki E, Steiner T et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 1998;29:2073-5.
- [73] Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352:1245-51.
- [74] Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: The ATLANTIS Study : A randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- [75] Demchuk AM, Tanne D, Hill MD et al. Multicentre tPA Stroke Survey Group. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;57:474-80.
- [76] Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. ATLANTIS Trials Investigators ; ECASS Trials Investigators ; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
- [77] Barka Bedrane Z, Allal S, Bouchenak Khelladi D. Prise en charge des AVC au service de neurologie CHU Tlemcen : état des lieux Service de neurologie CHU Dr Tidjani Damerdji Tlemcen, Faculté de médecine Abou Bekr Belkaid Tlemcen.

ANNEXE

Annexe 1 : Échelles pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits : NIHSS [34].

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

**Annexe 1 (suite) : Échelles pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits :
NIHSS [34].**

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

**Annexe 1 (suite) : Échelles pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits :
NIHSS [34].**

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

**Annexe 1 (suite) : Échelles pour évaluer la sévérité et suivre l'évolution des déficits :
NIHSS [34].**

Figures of item 9



Liste de mots cf item 9

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

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

Annexe 2 : Grille de cotation du NIHSS [34]

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

Explication des scores X :

Annexe 3 : Score de Glasgow [34].

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

Annexe 4 : Score de Rankin modifié [45]

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

Annexe 5 : Table des doses pour l'AVC ischémique à la phase aiguë [53].

TABLE DES DOSES POUR L'AVC ISCHEMIQUE A LA PHASE AIGUE			
En utilisant la concentration standard recommandée de 1 mg/ml, le volume (ml) à administrer est égal à la valeur de la dose recommandée (mg)			
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Dose en bolus (mg)	Dose en perfusion*
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*administré à une concentration de 1 mg/ml sur 60 minutes, en perfusion à débit constant.

Annexe 6 : Dépliant utilisé dans la sensibilisation de la population générale à Tlemcen [77].



Annexe 7 : Dépliant utilisé dans la sensibilisation de la population générale à Tlemcen [77].

Accident Vasculaire Cérébral

الجلطة الدماغية

AVC



Chaque minute compte

الجلطة الدماغية حالة طارئة، وكل دقيقة لها أهميتها



Déformation du visage
اعوجاج الوجه



Faiblesse d'un membre
فشل الذراع / الرجل



Troubles de la parole
اضطراب الكلام

URGENT

Appelez Le SAMU



عاجل

اتصل بالطوارئ

043.41.73.73

تصرف سريعا - Agir vite peut sauver une vie

Unité neuro-vasculaire, Urgences médico-chirurgicales – CHU Tlemcen



Annexe 8 : Dépliant utilisé dans la sensibilisation de la population générale à Tlemcen [77].

Chaque minute compte
الجلطة الدماغية حالة طارئة، وكل دقيقة لها أهميتها



Déformation
du visage
إعوجاج الوجه





URGENT
Appelez le SAMU

عاجل
إتصل بالطوارئ



Faiblesse
d'un membre
فشل الذراع / الرجل

➔





Troubles
de la parole
اضطراب الكلام



043.41.73.73

Agir vite peut sauver une vie تصرف سريعاً يمكنك إنقاذ حياة

Annexe 9 : indications et contre-indications de la TIV selon les recommandations d'AHA/ASA [70] :

Table Inclusion and Exclusion Characteristics of Patients With Ischemic Stroke Who Could Be Treated With IV rtPA Within 3 Hours From Symptom Onset

Inclusion criteria

Diagnosis of ischemic **stroke** causing measurable neurological **deficit**

Onset of symptoms **<3 hours** before beginning treatment

Aged **≥18 years**

Exclusion criteria

Significant **head trauma** or **prior stroke** in previous **3 months**

Symptoms suggest **subarachnoid hemorrhage**

Arterial puncture at **noncompressible** site in previous **7 days**

History of previous **intracranial hemorrhage**

Intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, or aneurysm

Recent intracranial or intraspinal surgery

Elevated blood pressure (**systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg**)

Active internal bleeding

Acute bleeding **diathesis**, including but not limited to

Platelet count <100 000/mm³

Heparin received within **48 hours**, resulting in abnormally **elevated aPTT** greater than the upper limit of normal

Current use of anticoagulant with **INR >1.7** or **PT >15 seconds**

Current use of **direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors** with elevated sensitive laboratory tests (such as aPTT, INR, platelet count, and ECT; TT; or appropriate factor Xa activity assays)

Blood **glucose** concentration **<50 mg/dL** (2.7 mmol/L)

CT demonstrates multilobar infarction (**hypodensity >1/3 cerebral hemisphere**)

Relative exclusion criteria

Recent experience suggests that under some circumstances—with careful consideration and weighting of risk to benefit—patients may receive fibrinolytic therapy despite 1 or more relative contraindications. Consider risk to benefit of IV rtPA administration carefully if any of these relative contraindications are present:

Only **minor** or **rapidly improving stroke symptoms** (clearing spontaneously)

Pregnancy

Seizure at onset with postictal residual neurological impairments

Major surgery or **serious trauma** within previous **14 days**

Recent gastrointestinal or urinary tract hemorrhage (within previous **21 days**)

Recent acute myocardial infarction (within previous **3 months**)

Annexe 10 : indications et contre-indications de la TIV selon les recommandations d'AHA/ASA [70] :

Table Additional Inclusion and Exclusion Characteristics of Patients With Acute Ischemic Stroke Who Could Be Treated With IV rtPA Within 3 to 4.5 Hours From Symptom Onset

Inclusion criteria

- Diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurological deficit
- Onset of symptoms within 3 to 4.5 hours before beginning treatment

Relative exclusion criteria

- Aged **>80 years**
 - Severe stroke (**NIHSS>25**)
 - Taking an oral **anticoagulant** regardless of INR
 - History of **both diabetes and prior ischemic stroke**
-

Annexe 11 : Contre-indications européennes au rt-pa dans l'infarctus cérébral (2013) [69].**Contre-indications européennes au rt-pa dans l'infarctus cérébral (2013)****Contre-indications générales :**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- trouble hémorragique significatif actuel ou < 6 mois ;
- diathèse hémorragique connue ;
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente ;
- massage cardiaque externe traumatique récent (< 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (ex. : ponction veine sous-clavière ou jugulaire) ;
- intervention chirurgicale ou traumatismes importants < 3 mois ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple, warfarine) ;
- plaquettes < 100 000/mm³ ;
- administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes, avec un TCA > normale ;
- endocardite bactérienne, péricardite ;
- pancréatite aiguë ;
- ulcères gastro-intestinaux documentés < 3 mois ;
- anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses ;
- néoplasie majorant le risque hémorragique ;
- hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, varices œsophagiennes, hypertension portale et hépatite évolutive ;
- âge : traitement non indiqué si < 18 ans et si > 80 ans.

Contre-indications neurologiques :

- symptômes d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique > 4h30 avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue et pourrait potentiellement être > 4h30 ;
- déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement ;
- AVC jugé sévère cliniquement (par exemple, NIHSS > 25) et/ou par imagerie ;
- crise convulsive au début de l'AVC ;
- signes d'hémorragie intracrânienne au scanner ;
- suspicion ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme, y compris si symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner ;
- antécédent d'AVC < 3 mois ;
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (ex. : néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne).

Contre-indications générales complémentaires dans l'AVC ischémique à la phase aiguë :

- patient diabétique ayant des antécédents d'AVC.
- glycémie < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL.
- pression artérielle systolique > 185 mmHg ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg, ou traitement d'attaque (voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils.

Annexe 12 : Gradation des recommandations [34]

Les recommandations proposées ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, comme des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées (niveau de preuve 1) ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte (niveau de preuve 2) ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

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

RÉSUMÉ

La thrombolyse intraveineuse par l'ALTEPLASE demeure le traitement de référence de l'infarctus cérébral à la phase aiguë. Les recommandations des associations savantes exigent que cette pratique ait lieu au niveau d'une Unité Neuro-Vasculaire.

Depuis l'implantation de l'Unité Neuro-Vasculaire _CHU Tlemcen en **2015** jusqu'à **31 mai 2019**, 35 patients ont été thrombolysés, soit un pourcentage de 1% des patients qui présentent un AVC ischémique.

Avec une information de la grande population et une meilleure organisation intra-hospitalière, le nombre des patients éligible à un traitement thrombolytique peut augmenter.

ABSTRACT

The intravenous thrombolysis remains the reference treatment for the acute ischemic stroke. The recommendations of the learned associations require that this practice take place at the level of stroke unit.

Since creation of the *stroke unit* _ Tlemcen in **2015** until **May 31st, 2019**, 35 patients have been thrombolysed representing a percentage of 1% of the patients with ischemic stroke. With an information of the big population and better intra-hospital organization, the number of patients eligible for thrombolytic treatment can increase.

ملخص

لا يزال استعمال الحقنة الوريدية " الألتبلاز " لعلاج الجلطة الدماغية هو العلاج المرجعي، حيث توصي المنظمات الصحية بأن يتم الحقن داخل وحدة استشفائية متخصصة.

منذ انشاء وحدة علاج في المستشفى الجامعي _ تلمسان سنة **2015** إلى غاية **31 ماي 2019**، عدد المرضى الذين تم علاجهم والتكفل بهم وصل لـ **35** مريض، ما يمثل نسبة **1%** من اجمالي المرضى الذين يعانون من سكتة دماغية.

بإمكان حملات التوعية وتنظيم أحسن داخل المؤسسة الاستشفائية أن يساهم في رفع عدد المرضى المتكفل بهم.