

Traitement de l'accident vasculaire cérébral

Pauline Mondoloni, Pauline Gueneau, Yannick Béjot, Philippe Fagnoni

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	735	Optimisation thérapeutique	747
Stratégie thérapeutique	738		

POINTS CLÉS

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est le plus fréquent des accidents vasculaires (85 % des AVC) dont les principales étiologies sont l'athérosclérose, les cardiopathies emboligènes (FA) et la lipohyalinose (maladie des petits vaisseaux cérébraux). De cette ischémie résulte un déficit brutal de la fonction cérébrale.

Phase aiguë :

- prévention et traitement des complications générales, prise en charge de l'hypertension artérielle (labétalol, urapidil, nicardipine voie IV), correction des troubles hydroélectrolytiques et glycémiques (insuline), prise en charge des troubles respiratoires (oxygénothérapie ± intubation si besoin), correction de l'hyperthermie (paracétamol);
- fibrinolyse IV (1^{re} intention) ± thrombectomie/traitement neurochirurgical. Fibrinolytique de référence : altéplase (activateur tissulaire du plasminogène activé). Effet temps-dépendant : doit être réalisée dans les 4 h 30 suivant les premiers symptômes de l'AVC chez les patients ayant entre 18 et 80 ans. Chez les plus de 80 ans, une fibrinolyse n'est pas recommandée au-delà des 3 heures (conformément au RCP de l'altéplase). Posologie : 0,9 mg/kg sans dépasser 100 mg, dont 10 % administrés en bolus (sur 1 minute), le reste sur 1 heure, au pousse-seringue électrique. Réalisée sous le contrôle d'un médecin exerçant en UNV (téléconsultation si l'établissement ne dispose pas d'UNV). Contre-indications : hémorragie intracrânienne et autres cas associés à un risque hémorragique élevé (ex. prise d'anticoagulant), glycémie > 10 mmol/L, PAS > 185 mmHg, PAD > 110 mmHg, score NIHSS compris entre 4 et 25. Effets indésirables : risque hémorragique élevé, troubles cardiaques, vasculaires, gastro-intestinaux;
- prévention et traitement des complications neurologiques (œdème cérébral, épilepsie).

Prévention secondaire de l'AVC :

- contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Fibrillation auriculaire par AVK : en cas de fibrillation auriculaire ($2 > \text{INR} > 3$), de prothèses valvulaires mécaniques ($2,5 > \text{INR} > 4$), rétrécissement mitral rhumatismal, débuté 2 semaines après l'AVC, ou AOD : en cas de fibrillation auriculaire, en 2^e intention. Risque athéromateux par antiagrégants plaquettaires : en cas d'AVC non cardioembolique (aspirine 75 à 325 mg/j, clopidogrel 75 mg, aspirine 25 mg/dipyridamole 200 mg) et prise en charge adaptée de toute HTA, dyslipidémie, diabète associés;
- mesures hygiéno-diététiques (régime méditerranéen, activité physique);
- traitement de la sténose carotidienne (chirurgie, stents).

Généralités

L'accident vasculaire cérébral (AVC) se définit comme un déficit brutal d'une fonction cérébrale focale sans autre cause apparente qu'une cause vasculaire [1]. Il existe deux types d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [2] :

- les AVC ischémiques (AVCi) ou infarctus cérébraux (IC). Ce sont les plus courants (85 % des cas), l'arrêt de la circulation du sang est dû à un caillot (ou embole) qui bouche une artère cérébrale;
- les AVC hémorragiques (AVCh) (15 % des cas) dus à la rupture d'une artère cérébrale, provoquant un saignement et ici aussi l'arrêt de la circulation de sang.

Il arrive que l'accident ne dure que quelques dizaines de secondes ou quelques minutes : on parle alors d'accident ischémique transitoire (AIT), lequel peut annoncer la survenue d'un accident définitif. Il est spontanément résolutif en moins de 24 heures sans lésion cérébrale visible à l'imagerie.

L'AVC est l'une des principales causes de mortalité en France et la première cause de handicap acquis de l'adulte.

Une prise en charge très précoce peut pourtant éviter les complications et limiter les séquelles.

Épidémiologie

Chaque année en France, entre 130 000 et 150 000 personnes sont victimes d'un AVC/AIT [3]. En 2014, il y a eu un peu plus de 140 000 hospitalisations complètes pour un AVC (dont 110 438 pour un AVC et 35 632 pour un AIT) [4]. Le taux d'incidence annuelle des AVC tous types confondus est de 1,6 à 2,4 cas pour 1 000 habitants. Ils représentent la 3^e cause de mortalité chez l'homme, la 1^{re} chez la femme et la 1^{re} cause de handicap acquis de l'adulte. L'âge moyen de survenue est de 70 ans chez les hommes et de 76 ans chez les femmes. L'incidence des AVC ischémiques est appelée à s'accroître du fait du vieillissement de la population. Le nombre de personnes hospitalisées pour AVC a ainsi augmenté de 16,5 % entre 2002 et 2010 [4].

Par ailleurs, les taux de récurrences sont particulièrement élevés pour les AVCi : 22 % à 2 ans contre 2,1 % par an pour les AVCh [5]. Enfin, 7 à 25 % des patients ayant un AVC présentaient un antécédent d'AIT et, *a contrario*, le risque d'AVC ischémique est évalué à 15 % 3 mois après un AIT [6].

Le taux de mortalité est de 10 % à 28 jours, toutes causes confondues [6]. Plus de 20 % des patients décèdent dans le 1^{er} mois et près d'un quart des survivants restent dépendants [7, 8].

Aussi, les AVC représentent un important problème de santé publique.

Physiopathologie

Les AIT ont été définis par l'HAS en 2004 comme « un épisode neurologique déficitaire de survenue brutale causé par une ischémie focale du cerveau ou de la rétine, dont les symptômes durent typiquement moins d'une heure, et sans signe d'AVCi aigu en imagerie » [9]. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique puisque le risque de survenue d'un AVCi post-AIT est élevé, surtout au décours immédiat de l'épisode. À l'inverse, tout symptôme neurologique persistant ou s'accompagnant de signes d'ischémie sur les examens neuroradiologiques est considéré comme un AVCi constitué.

Les causes principales des AVCi sont l'athérosclérose, les cardiopathies emboligènes, la fibrillation auriculaire étant la première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, et la maladie des petits vaisseaux cérébraux (lipohyalinose touchant les artères < 500 µm). Environ un tiers des infarctus cérébraux ont une cause indéterminée ou inconnue [10]. Le risque d'AVC augmente proportionnellement avec l'âge qui est le facteur de risque le plus important. Après 55 ans, le risque d'AVC est multiplié par deux après chaque décennie [11]. Parmi les autres facteurs de risque peuvent être évoqués l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, les maladies coronariennes et les antécédents d'AIT ou d'AVC [10, 12].

L'occlusion d'une artère cérébrale ou la migration d'un embolo entraîne une chute du débit sanguin cérébral qui divise le territoire ischémié en trois zones [5] :

- la zone d'oligémie modérée où l'hypoxie cérébrale est compensée par une augmentation du taux d'extraction d'oxygène;
- la zone hypoperfusée de pénombre ischémique, responsable de signes déficitaires du fait de l'interruption d'échange de neurotransmetteurs qui peuvent régresser en cas de restauration rapide du débit sanguin cérébral;
- la zone de nécrose traduisant un déficit neurologique constitué non réversible quelle que soit la restauration du débit sanguin cérébral.

En cas de débit sanguin cérébral trop faible, la synthèse d'ATP est interrompue, ce qui empêche le fonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺. Son blocage provoque une accumulation de sodium intracellulaire entraînant un œdème cytotoxique, dont la présence est un signe annonciateur de mort cellulaire.

Diagnostic

Le diagnostic d'AVC est suspecté devant l'apparition brutale de signes neurologiques focaux. Les manifestations les plus fréquentes sont l'hémiplégie, le plus souvent flasque à la phase initiale, et l'aphasie. D'autres manifestations peuvent être observées comme des troubles cognitifs, des troubles de la sensibilité notamment cutanée, des troubles visuels (hémianopsie latérale homonyme) ou encore des syndromes de verrouillage (*locked-in syndrom*) [7, 8]. Les quatre membres peuvent parfois être touchés.

Des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma ou des convulsions peuvent également être constatés mais ils sont rares, surtout d'emblée, et doivent faire évoquer d'autres diagnostics (hémorragie cérébrale, méningée, etc.). Si des céphalées importantes et des troubles de la vigilance peuvent faire suspecter un hématome intracrânien, aucun signe pris isolément ou aucun regroupement de signes ne sont suffisamment sensibles et spécifiques pour déterminer avec certitude le mécanisme ischémique ou hémorragique d'un AVC constitué. L'AVC est donc une urgence diagnostique [9, 13].

Un algorithme de prise en charge des AVC est proposé sur la figure 41.1.

Le diagnostic d'AIT est évoqué en présence de signes déficitaires neurologiques de survenue brutale ayant typiquement régressé en moins de 1 heure et sans lésions visibles à l'imagerie (l'ancien délai de 24 heures n'entrant plus dans la définition de l'AIT sauf pour les études à visée épidémiologique). Les signes ayant le plus souvent régressé, le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire.

Les troubles observés peuvent être moteurs, sensitifs, visuels ou affecter le langage.

L'AIT est une urgence diagnostique et thérapeutique en raison du risque de survenue d'un infarctus cérébral. Tout patient ayant des signes d'AIT récent (< 7 jours) et/ou présentant des AIT crescendo (c'est-à-dire des AIT répétés) doit être pris en charge en urgence en milieu hospitalier, si possible en unité neurovasculaire [9].

Imagerie cérébrale et vasculaire

L'imagerie cérébrale, réalisée en urgence, est impérative. En effet, elle permet de confirmer le diagnostic et d'exclure une hémorragie intracérébrale. C'est elle qui conditionne la prise en charge.

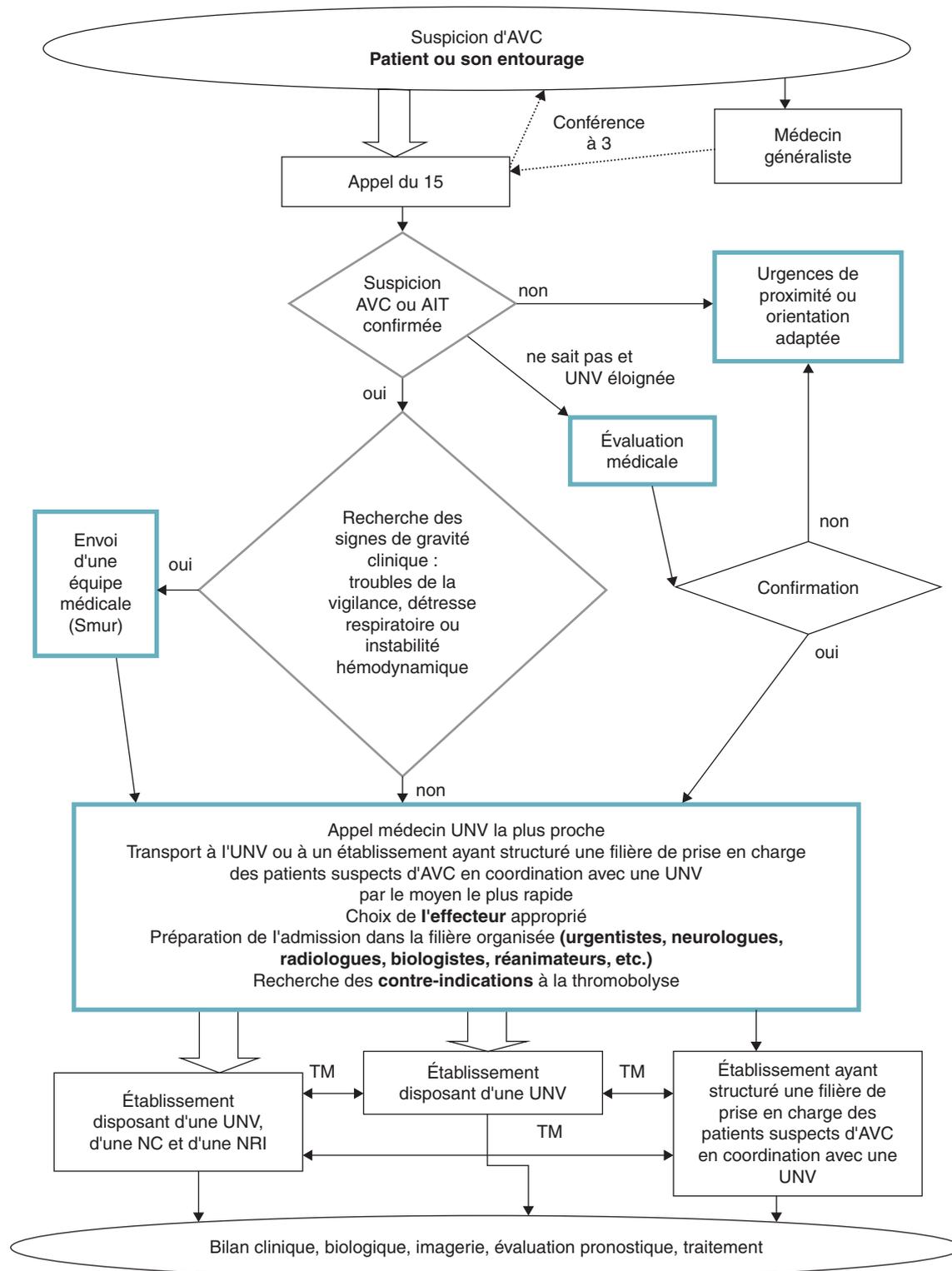


Fig. 41.1 Algorithme de prise en charge précoce des patients ayant un AVC selon les recommandations de l'HAS [9]. NRI : Neuroradiologie interventionnelle ; TM : télé-médecine. Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire cet algorithme. Il est également consultable sur le site www.has-sante.fr, rubrique Évaluation & recommandation.

- Les deux examens d'imagerie cérébrale utilisés sont :
 - le scanner cérébral. Il permet le diagnostic différentiel entre un AVCi versus AVCh. Il existe 3 types de scanner :
 - le scanner sans injection à visée morphologique essentiellement du parenchyme cérébral,

- le scanner de perfusion qui permet une imagerie fonctionnelle du cerveau,
- et l'angioscanner qui permet la visualisation des vaisseaux intracrâniens. Il n'est pas utilisé dans tous les centres mais offre l'intérêt d'approcher le concept de

délai tissulaire en distinguant la région déjà nécrosée. Il doit permettre dans l'avenir une meilleure sélection des malades à traiter, au-delà du délai chronologique actuellement utilisé;

- l'IRM cérébrale, supérieure au scanner pour la détection précoce et la caractérisation de l'ischémie. Il faut distinguer l'IRM morphologique, l'IRM de diffusion et l'IRM de perfusion, et l'angiographie par résonance magnétique (ARM). L'examen le plus sensible est l'IRM cérébrale avec séquence de diffusion, dont la sensibilité est de 98 % et qui montre des anomalies sous la forme d'un hypersignal dès la 1^{re} heure après le début des symptômes [7,9].

Dispositifs de télémédecine

La mise en place de la télémédecine dans la prise en charge de l'AVC ischémique à la phase aiguë doit conduire à l'amélioration de la prise en charge précoce et un meilleur accès à la fibrinolyse en permettant la réalisation de l'acte de fibrinolyse avant transfert du patient vers une structure spécialisée, les unités neurovasculaires (UNV).

Évaluation pronostique

Échelle de diagnostic clinique

L'échelle FAST (*Face Arm Speech Test*) doit être utilisée comme outil diagnostique pour les paramédicaux et les premiers secours qui devront être formés à cet effet. Elle est articulée autour de quatre questions :

- F : *face* (visage) : le visage paraît inhabituel? → Demander 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 (centre 15) [9].

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

Le score NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) est une échelle qui évalue le déficit neurologique et sa sévérité. 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. Elle permet de suivre l'évolution du déficit.

Un score NIHSS compris entre 5 et 25 permet d'envisager théoriquement une décision de thrombolyse. Il permet aussi d'évaluer la gravité initiale des patients que l'on regroupe en AVC mineur (NIHSS 1–4), AVC modéré (NIHSS 5–15), et AVC sévère (NIHSS > 15).

Il existe une échelle simplifiée (sNIHSS-5), validée en ce qui concerne sa valeur pronostique, et qui pourrait être utilisable pour la phase préhospitalière. Cette échelle prend uniquement en compte 5 items au lieu de 15 : évaluation du déficit du membre inférieur droit et du membre inférieur gauche, de la position du regard, de la présence d'un déficit visuel ou de troubles du langage [9].

Échelle pour évaluer le risque de survenue d'un AVCi après un AIT

Le score clinique ABCD3-I est un score basé sur l'âge (≥ 60 ans), la pression artérielle (PAS > 140 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg), les caractéristiques cliniques de l'AIT (déficit moteur unilatéral, trouble du langage), durée de l'AIT (≥ 60 minutes ou 10 à 59 minutes), le diabète (présent). Un score supérieur ou égal à 4 signifie que la probabilité d'IC est forte (5 à 10 % à 7 jours) tandis qu'un score inférieur à 4 signifie que la probabilité est plus faible (0 à 2 % à 7 jours) [9].

Stratégie thérapeutique

Prise en charge précoce

Les UNV sont des unités d'expertise disposant d'un plateau technique approprié et constituées d'une équipe multiprofessionnelle spécialisée en pathologie neurovasculaire, coordonnée et régulièrement formée. L'HAS recommande en 2009 que tout patient victime d'AVC soit pris en charge en UNV à la phase précoce, hormis les patients justifiant le recours d'emblée à un service de réanimation médicale ou de neurochirurgie. La réalisation de la thrombectomie associée ou non à l'administration du traitement fibrinolytique est recommandée uniquement dans des centres hospitaliers intégrant une UNV et un plateau de neuroradiologie interventionnel [9].

Leur création a été considérée comme un progrès important en termes de prise en charge : elle a en effet permis une amélioration du pronostic vital et fonctionnel des patients, une réduction de la mortalité et de l'incidence des malades dépendants respectivement de 14 et 18 % à 1 an [8, 14, 15].

Traitement de la phase aiguë

Le traitement de la phase aiguë de l'AVC comprend :

- des mesures thérapeutiques générales de l'AVC :
 - prise en charge de la pression artérielle (PA),
 - correction des troubles hydroélectrolytiques, de l'hyperglycémie,
 - prise en charge des troubles respiratoires,
 - correction de l'hyperthermie,
 - prise en charge des complications neurologiques cérébrales;
- en cas d'AVC ischémique, le traitement de l'ischémie :
 - thrombolyse intraveineuse,
 - \pm thrombectomie mécanique, prise en charge des complications thromboemboliques veineuses par antiplaquettaire et anticoagulant;
- en cas d'AVC hémorragique, une limitation du saignement et une prise en charge chirurgicale.

L'algorithme de prise en charge est présenté sur la figure 41.2.

Traitement de l'AVC – Mesures thérapeutiques générales

Les principaux objectifs de la prise en charge de l'AVC en phase aiguë sont :

- la diminution du délai entre l'apparition des symptômes et la délivrance des traitements spécifiques;

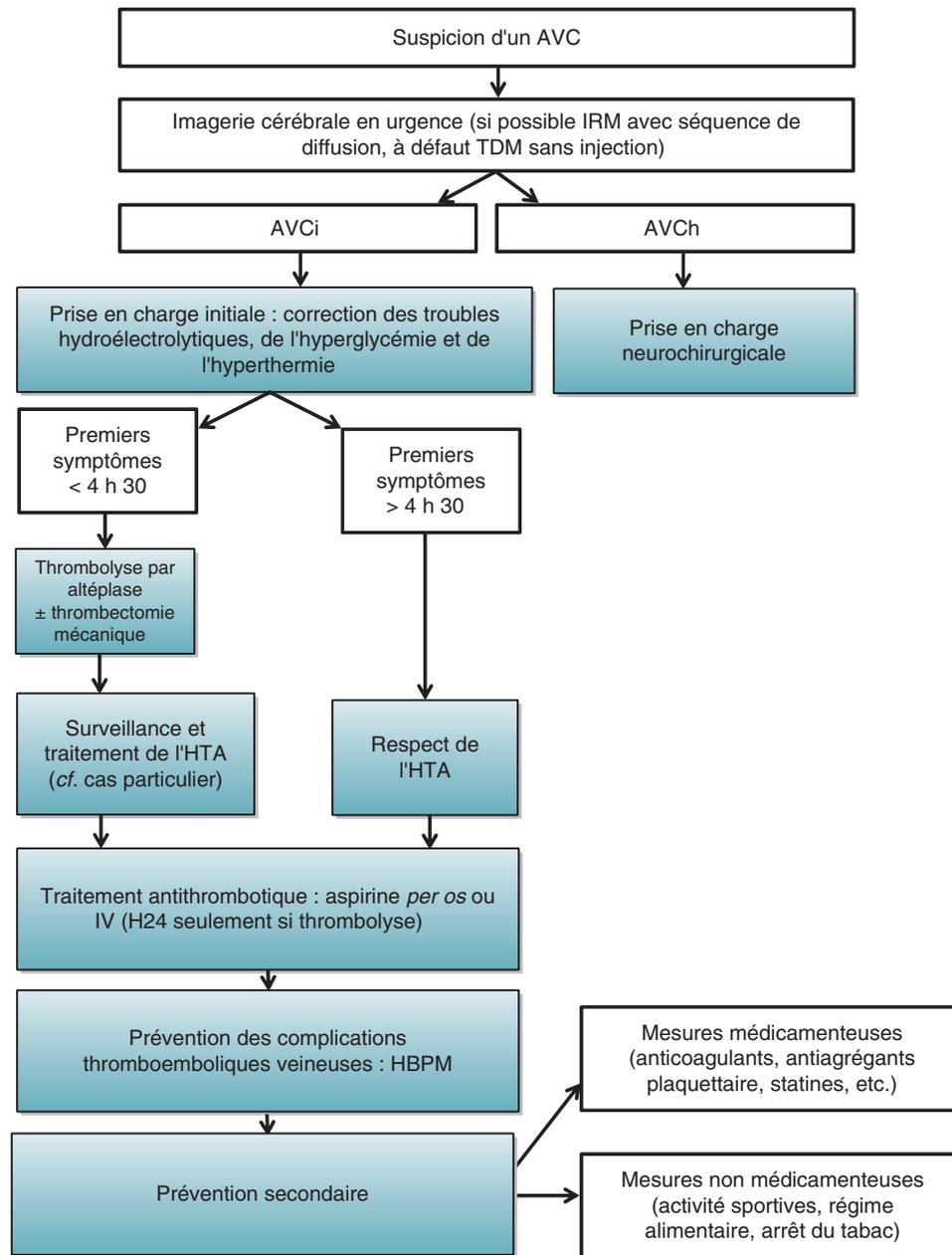


Fig. 41.2 Schéma général de prise en charge de l'AVC.

- la prévention et le traitement dès les premières heures des complications générales (hypertension artérielle, troubles respiratoires, hyperthermie, troubles de la déglutition, troubles hydroélectrolytiques et hyperglycémie) et neurologiques (œdème cérébral, épilepsie).

Prise en charge de la pression artérielle

Recommandations

Soixante pour cent des patients à la phase aiguë de l'AVCi présentent une PA élevée [16]. L'existence d'un globe vésical, de nausées, de douleurs, d'antécédents d'hypertension artérielle, de réponse physiologique à l'hypoxie en cas d'hypertension intracrânienne, peut expliquer une hypertension artérielle (HTA) à la phase aiguë de l'AVCi [17].

La difficulté de la prise en charge thérapeutique réside dans un paradoxe : d'un côté, traiter des niveaux élevés de PA permet d'agir sur l'œdème cérébral, de diminuer le risque de saignement et de transformation hémorragique ; *a contrario*, ne pas traiter l'HTA permet le maintien d'une pression de perfusion cérébrale satisfaisante. À l'inverse, l'AVC peut être la conséquence de l'HTA.

Au stade pré-hospitalier, il n'y a pas d'argument pour traiter une HTA, sauf indication extraneurologique associée (ex. décompensation cardiaque). Il n'existe pas d'étude ayant validé précisément le niveau de pression artérielle systolique (PAS) ou de pression artérielle diastolique (PAD) justifiant d'un traitement en urgence chez ces patients souffrant d'un AVCi. De plus, il n'existe pas d'étude permettant de définir

un seuil tensionnel en dessous duquel un traitement anti-hypertenseur préexistant devrait être arrêté. Cependant, les chiffres élevés de PA ou, *a contrario* bas, sont un facteur de mauvais pronostic [18].

Dans une analyse de 1722 patients inclus dans un groupe placebo avant la 8^e heure d'un AVC ischémique, l'HTA à l'entrée et une absence de diminution de la pression artérielle dans les premières 24 heures étaient associées à un mauvais pronostic neurologique. Seule une diminution de la pression artérielle de plus de 75 mmHg aggravait le pronostic [19]. Dans une méta-analyse regroupant 9 008 patients, une augmentation de la pression artérielle ou une réduction marquée étaient associées à un mauvais pronostic. En revanche, une diminution modérée de la pression artérielle, comprise entre 10 et 20 mmHg, était bénéfique [20]. Dans l'étude CHHIPS, prospective et randomisée comparant le labétalol et le lisinopril à un placebo pour le traitement de l'HTA après AVC, l'objectif de pression artérielle systolique était compris entre 145 et 155 mmHg. Il n'y avait pas d'aggravation neurologique liée à la diminution de la pression artérielle. En revanche, la mortalité à 3 mois était diminuée de moitié dans les groupes traités. Cette étude était de petite taille (179 patients), ce qui ne permet pas de tirer des conclusions définitives [21].

L'objectif admis par les sociétés savantes est de maintenir une PAS entre 180 et 200 mmHg y compris chez les patients antérieurement hypertendus, pendant au moins 24 heures, sauf dans les cas suivants [7, 22] :

- *en cas d'AVCi traité par fibrinolytique*, la PA doit être amenée dans les objectifs permettant de réaliser la fibrinolyse. Si PAS > 185 mmHg ou PAD > 100 mmHg, la pression artérielle doit être diminuée, avec comme objectif : PAS = 140–170 mmHg avant de débiter le traitement fibrinolytique. Puis la PA doit être mesurée toutes les 15 minutes durant les 2 heures suivant le traitement, puis toutes les 30 minutes pendant 2 heures, puis toutes les heures pendant 24 heures ;
- *en cas d'AVCi non traité par fibrinolyse*, la PA doit être respectée.
 - si PAS > 200 mmHg ou PAD > 115 mmHg, la PA doit être diminué de 10 à 15 % sous surveillance neurologique,
 - si PAS < 120 mmHg ou PAD < 80 mmHg, la PA doit d'abord être augmentée par un remplissage vasculaire puis diminuée/contrôlée grâce à des vasopresseurs avec comme objectif : PAS = 140–160 mmHg ;

Agents antihypertenseurs [7, 23]

Le labétalol (Trandate®), solution injectable à 5 mg/mL, est un bêtabloquant et un inhibiteur des récepteurs alpha-1 post-synaptiques, avec une activité vasodilatatrice modérée. Il s'agit du seul traitement recommandé dans la prise en charge de l'HTA après thrombolyse intraveineuse. Il s'administre à raison de 10 mg en intraveineuse directe, suivis d'un relais en perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique (IVSE), à adapter afin d'atteindre un objectif de PA inférieure à 180/105 mmHg dans les 24 heures suivant une thrombolyse.

L'urapidil (Eupressyl®), solution injectable, est un vasodilatateur avec effet central qui agit en bloquant les récepteurs

alpha-1 post-synaptiques. Il s'administre à la posologie de 10 mg IVD, puis 10 à 25 mg par heure IVSE. C'est le traitement de choix lorsque la PA est supérieure à 220/120 mmHg à plusieurs reprises, ou qu'il existe des complications de l'HTA associées. Il existe des ampoules dosées à 10, 25 et 50 mg.

La nicardipine (Loxen®), solution injectable IV à 10 mg/10 mL, est un inhibiteur calcique avec une activité vasodilatatrice puissante. Elle peut être utilisée en 2^e intention, avec prudence, car le risque de chute tensionnelle est majeur. La posologie est de 3–5 mg/h pendant 15 minutes. La vitesse peut être augmentée par paliers de 0,5 ou 1 mg toutes les 15 minutes jusqu'à une dose d'entretien entre 2 à 4 mg/h, à adapter en vue de l'objectif tensionnel visé.

Prise en charge de l'hyperglycémie

Une hyperglycémie est retrouvée chez un tiers des patients à la phase aiguë de l'AVC, que le patient soit diabétique ou non. La présence d'une hyperglycémie initiale est associée à une majoration de la taille de l'infarctus cérébral et à une surmortalité. L'équilibre hydroélectrolytique et glycémique doit ainsi être surveillé et les anomalies corrigées. La société savante de l'*European Stroke Initiative* (EUSI) recommande un traitement par insuline lorsque la glycémie dépasse 10 mmol/L, soit 180 mg/dL pendant la phase aiguë de l'AVC. Pour l'ASA (*American Stroke Association*), le seuil est établi à 7,8 mmol/L, soit 140 mg/dL [22]. Il est par ailleurs recommandé de ne pas donner de soluté glucosé et de préférer un soluté de sérum physiologique par voie IV à la phase aiguë de l'AVC [7].

Même si les recommandations actuelles proposent de traiter l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC, il n'y a actuellement pas d'étude prouvant le bénéfice d'un traitement agressif par insuline sur le pronostic [24].

Correction des troubles respiratoires

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

Il est conseillé d'administrer de l'oxygène si la saturation en oxygène est inférieure à 92 ou 95 % [22]. L'objectif thérapeutique est une saturation supérieure à 95 % que l'on obtient, dans la plupart des cas, par une administration de 3 l/min d'oxygène au maximum [25].

L'intubation doit être réservée aux situations où la liberté des voies aériennes est menacée par des troubles de la déglutition ou en cas d'hypoxie majeure.

Correction de l'hyperthermie

La température des patients doit être mesurée. Aucune étude concernant le traitement en phase pré-hospitalière d'une hyperthermie chez les patients ayant des signes évocateurs d'AVC n'a été identifiée. L'augmentation de la température (> 37 °C) à la phase aiguë de l'AVC est associée à un pronostic plus défavorable : gravité des symptômes et mortalité à 5 ans significativement plus élevées [26]. D'autres causes de la fièvre doivent être évaluées : complications pulmonaires liées aux troubles de la déglutition, diagnostics différentiels

comme l'endocardite, la méningite. En l'absence d'études définissant un seuil d'intervention, il est recommandé de traiter une hyperthermie au-dessus de 37,5 °C par un anti-pyrétique type paracétamol [13].

Prise en charge des complications neurologiques cérébrales, crises d'épilepsie

La fréquence des crises d'épilepsie à la phase aiguë varie de 2 à 23 % selon les études. Elles surviennent surtout dans les premières 24 heures [22]. En cas de crise à la phase aiguë, un traitement antiépileptique est recommandé pour prévenir les récurrences de crises. Les différents médicaments n'ont pas été évalués spécifiquement dans le contexte de l'AVC, y compris en cas d'état de mal.

Traitement de l'AVCi – Mesures thérapeutiques spécifiques

Traitement de l'ischémie artérielle par fibrinolyse

Description

L'AVCi est une urgence thérapeutique. Il relève essentiellement d'une prise en charge médicamenteuse. La prise en charge thérapeutique ayant donné les meilleurs résultats à la phase aiguë est la technique de fibrinolyse par rt-PA ou « activateur tissulaire du plasminogène activé » [9]. Le produit de référence est l'altéplase commercialisé sous le nom d'Actilyse® [2]. En effet, l'altéplase est le seul thrombolytique actuellement indiqué par voie IV lors d'un IC.

La fibrinolyse est un acte médical consistant en l'administration au patient d'un traitement fibrinolytique. L'objectif est de restaurer le débit sanguin cérébral en lysant le thrombus, ce qui permet de reperfusionner la zone ischémisée (zone de pénombre ischémique). La réalisation d'une thrombolyse pour un patient présentant un AVC ischémique aigu répond néanmoins à des règles strictes.

Recommandations

Un traitement fibrinolytique est recommandé chez l'adulte à condition qu'il n'existe pas de contre-indications pour le patient. Les critères d'éligibilité à l'acte de fibrinolyse sont :

- *le délai d'administration après les premiers symptômes d'AVC.* Il est primordial que le traitement soit instauré le plus tôt possible dans un délai de 4 h 30 suivant l'apparition des symptômes. Initialement de 3 heures, ce délai a été allongé à 4 h 30 en février 2012 par une extension d'AMM du médicament suite aux résultats concluants de l'étude ECASS III [27, 28]. Néanmoins, l'extension de cette fenêtre ne doit en aucun cas faire temporiser la mise en œuvre du traitement. En effet, l'effet du traitement est dit « temps-dépendant » ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée. Au-delà de 4 h 30, l'altéplase n'a pas démontré de bénéfice clinique et ne peut donc plus être administré [9] ;
- *l'absence d'hémorragie intracrânienne.* Celle-ci doit être vérifiée par des techniques appropriées d'imagerie (ex. tomodensitométrie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie) ;
- *l'âge du patient.* Actuellement, la thrombolyse IV peut être envisagée après 80 ans jusqu'à 3 heures après l'AVC. Un bénéfice thérapeutique pouvant être obtenu jusqu'à

4 h 30, cette limite est parfois discutée. En dessous de 18 ans, les indications de thrombolyse doivent être discutées au cas par cas avec un neurologue d'une unité neurovasculaire ;

- *le score NIHSS.* Selon l'AMM, il doit être compris entre 4 et 25 pour discuter d'une fibrinolyse. Mais il ne peut constituer le seul élément décisionnel ;
- *l'absence de contre-indications (autres qu'hémorragie intracrânienne).* Une glycémie et une mesure de la PA doivent être obligatoirement réalisées. Une glycémie > 10 mmol/L et/ou une PAS > 185 mmHg et/ou une PAD > 110 mmHg doivent être impérativement traitées avant de débiter la thrombolyse. Il est aussi recommandé que les chiffres tensionnels soient stables avant l'instauration du traitement [22].
- *en cas de crise d'épilepsie au début de l'IC,* le rt-PA peut être utilisé si le déficit neurologique est attribuable à l'ischémie cérébrale aiguë et pas à un déficit post-critique [7, 22].

Agent thrombolytique

Mode d'action

L'altéplase est une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine. La plasmine est une protéase. 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.

Posologie et plan de prise

Lors de l'acte de fibrinolyse, l'altéplase doit être administrée par voie IV à la posologie de 0,9 mg/kg [2]. Une dose d'altéplase supérieure à 100 mg ne doit pas être administrée en raison de la majoration du risque d'hémorragie intracrânienne. Un bolus initial de 10 % de la dose est tout d'abord effectué sur 1 minute puis une perfusion des 90 % restants est réalisée au pousse-seringue électrique sur 60 minutes. Une administration par voie intra-artérielle est possible mais uniquement dans un établissement disposant d'un centre de radiologie interventionnelle et d'une UNV.

Les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, et tout geste invasif non indispensables sont contre-indiqués dans les premières 24 heures suivant le traitement.

Il existe trois dosages d'altéplase : 10, 20 et 50 mg poudre pour solution injectable.

Précautions d'emploi

Le contrôle strict des accès hypertensifs (PAS > 185 mmHg) en cas de thrombolyse est nécessaire. Un examen neurologique doit être réalisé toutes les heures par l'infirmière, en plus de celui du médecin à intervalles plus espacés [2].

La survenue de signes d'hypersensibilité justifie l'arrêt immédiat de la perfusion et l'injection de corticoïdes et d'antihistaminiques.

En cas de traitement concomitant par des anticoagulants oraux, l'utilisation d'altéplase 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 (ex. INR ≤ 1,3 pour les AVK) ou si les autres tests appropriés

pour les autres anticoagulants oraux ne dépassent pas la limite supérieure de la normale. La discussion du rapport bénéfice/risque doit être la règle avant d'exclure un patient.

Modalités d'instauration et suivi du traitement

L'instauration et le suivi du traitement doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.

Pour la vérification du choix de traitement, des mesures de diagnostic à distance (télémédecine) peuvent être considérées comme appropriées.

Comme cela a été précédemment mentionné, la fibrinolyse requiert des moyens spécifiques d'imagerie cérébrale pour être réalisée dans de bonnes conditions. Le scanner, équipement d'imagerie le plus fréquent, ne permet pas de poser directement le diagnostic précoce d'AVCi. La fibrinolyse nécessite aussi des moyens nécessaires à l'accueil des patients 24 heures/24.

Dans les structures ne disposant pas d'une UNV et participant à la filière de soins pour les AVC, la thrombolyse pourrait être envisagée après avis du neurologue vasculaire de la structure ou après avis à distance grâce au développement, dans les services d'urgence, de la télémédecine avec téléconsultation du neurologue et/ou du médecin neurovasculaire d'une UNV. Tout en bénéficiant d'une surveillance rapprochée à la recherche de complications ou d'effets indésirables, le patient doit être transféré au sein d'une UNV pour surveillance spécifique.

Thrombectomie mécanique endovasculaire

La thrombectomie mécanique consiste à recanaliser une artère cérébrale occluse en phase aiguë d'un AVCi, à l'aide d'un dispositif mécanique introduit par voie endovasculaire sous contrôle radioscopique, qui permettra le retrait du caillot. Cette technique assure ainsi la reperfusion et la revascularisation du parenchyme cérébral en souffrance [9]. Les dispositifs utilisés sont de trois types : les *coils retrievers* (systèmes « tire-bouchon »), les dispositifs d'aspiration du caillot et les *stents retrievers* qui capturent le caillot au sein de leur maille [29].

La thrombectomie mécanique doit être réalisée sur un plateau de neurologie interventionnelle après décision conjointe d'un neurologue vasculaire exerçant dans une UNV et d'un neuroradiologue interventionnel expérimenté. Elle peut être pratiquée sous anesthésie locale ou générale [9].

Elle doit être initiée le plus rapidement possible dès l'indication posée. La reperfusion doit être obtenue dans les 6 heures qui suivent l'installation des symptômes. La thrombectomie est recommandée en complément de la thrombolyse IV dans le traitement de l'IC chez les patients qui présentent une occlusion proximale des artères de la circulation antérieure (carotide interne, cérébrale moyenne) [30]. L'âge élevé (> 80 ans) ne doit pas être considéré comme une contre-indication à la thrombectomie [30].

Cinq études randomisées ont montré la supériorité de la thrombectomie mécanique en association à la fibrinolyse IV *versus* la fibrinolyse seule. Il s'agit des études MR CLEAN [31], EXTEND-IA [32], ESCAPE [33], SWIFT PRIME [34] et REVASCAT [35].

Une méta-analyse, dénommée HERMES, avait pour objectif d'analyser en sous-groupes d'âge, de sexe, de score NIHSS, de site d'occlusion, avec ou sans fibrinolyse, de délai entre les premiers symptômes et la randomisation, de score ASPECTS (permettant la quantification des signes précoces de l'ischémie cérébrale) les populations poolées des cinq études citées ci-dessus. Elle a démontré une moindre dépendance à 90 jours, après survenue d'un infarctus cérébral avec occlusion artérielle proximale de la circulation antérieure, dans le groupe thrombectomie endovasculaire par rapport au groupe fibrinolyse intraveineuse chez [33] :

- les sujets de plus de 80 ans ;
- les patients randomisés au-delà de 300 minutes après le début des symptômes ;
- les patients inéligibles à la fibrinolyse intraveineuse.

Au niveau national, l'HAS a rédigé un rapport d'évaluation technologique portant sur la thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire en novembre 2016 [9]. Elle conclut à l'intérêt de cette technique en termes de morbidité, d'autonomie, de dépendance et de qualité de vie à 90 jours chez les patients victimes d'un AVC ischémique aigu avec occlusion d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure visible à l'imagerie dans un délai de 6 heures après le début des symptômes. Selon l'HAS, la thrombectomie mécanique peut être envisagée en association à la fibrinolyse intraveineuse ou après échec de cette dernière ou bien en cas de contre-indication à la thrombolyse IV [9]. Malheureusement, le recours à cette technique efficace est encore limité par le nombre de plateaux de neurologie interventionnelle.

Traitement antithrombotique et prise en charge des complications thromboemboliques veineuses

Description et recommandations

Les complications thromboemboliques sont fréquentes en phase aiguë de l'AVCi (thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, etc.).

Aucun traitement antiplaquettaire et anticoagulant ne doit être donné au patient en absence de diagnostic clairement établi et dans les 24 heures suivant une fibrinolyse [9].

Dans l'éventualité d'un AVCi avéré, une prescription d'antiagrégants plaquettaires est effectuée 24 heures après la thrombolyse en absence de contre-indications. Les patients non éligibles à la thrombolyse peuvent également bénéficier d'un traitement par antiagrégants dès le diagnostic établi. Le traitement recommandé est l'aspirine 160 à 300 mg/j par voie orale ou IV [7].

Les patients alités doivent recevoir un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive et porter des bas de contention.

En cas de contre-indication aux anticoagulants, la compression intermittente des membres inférieurs est une bonne alternative. Les HBPM ne sont pas recommandées à visée thérapeutique de la phase aiguë.

Un traitement antithrombotique est recommandé en cas d'AIT d'origine indéterminée.

Une adaptation du traitement et un suivi sont également nécessaires avec une prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaire (*cf.* Prévention secondaire).

Antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques

Aspirine

L'aspirine est un antiagrégant plaquettaire qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase. En dépit du bénéfice modeste de ce traitement, les indications sont très larges, incluant tous les IC, sans préjuger de l'étiologie.

L'aspirine est recommandée en cas d'AIT d'origine indéterminée ou AVCi à la posologie de 75 à 325 mg/j. Elle peut être associée au dipyridamole (gélules à libération prolongée) à la dose de 200–25 mg 2 fois/j [7, 22].

Clopidogrel

Inhibant la voie de l'agrégation plaquettaire, il peut être prescrit en prévention secondaire après un infarctus cérébral datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois. Il est recommandé en cas d'allergie à l'aspirine. La posologie est de 1 cp à 75 mg/j [36].

Héparines de bas poids moléculaire

Ce sont des anticoagulants qui agissent par inhibition du facteur Xa. Elles ne sont pas recommandées à visée thérapeutique à la phase aiguë de l'AVCi, mais peuvent être utilisées en prévention des complications veineuses thromboemboliques. Deux HBPM, l'énoxaparine sodique (Lovenox®, solution injectable en seringue préremplie à 4 000 UI anti-Xa/0,4 mL) et la dalteparine sodique (Fragmine®, solution injectable à 5 000 UI anti-Xa/0,2 mL), sont indiquées dans le traitement prophylactique de la thrombose veineuse profonde chez des patients alités pour une affection médicale aiguë [37, 38].

Elles s'administrent par voie SC 1 fois/j, à dose préventive, chez des patients incapables de marcher.

Héparines non fractionnées

Les HNF sont des anticoagulants qui agissent par inhibition de l'antithrombine III. Elles ne sont pas recommandées à visée thérapeutique à la phase aiguë de l'IC, mais peuvent être utilisées en prévention des complications veineuses thromboemboliques.

La spécialité disponible est Calciparine®, solution injectable SC, disponible en plusieurs dosages 5 000 UI/0,2 mL, 7 500 UI/0,3 mL, 12 500 UI/0,5 mL, 20 000 UI/0,8 mL et 25 000 UI/1 mL [39].

Traitement de l'AVCh – Mesures thérapeutiques spécifiques

Les objectifs principaux de la prise en charge sont de limiter le saignement et l'hypertension intracrânienne.

La prise en charge de l'AVCh nécessite l'arrêt des traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Les AVK, le dabigatran et les héparines doivent être antagonisés par respectivement de la vitamine K (la dose est fonction de l'INR dosé et de l'INR cible), l'idarucizumab (*cf.* Prévention de l'iatropathologie) et la protamine (*cf.* Prévention de l'iatropathologie).

Du PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), à la dose de 25 UI/kg, doit être administré en urgence en bolus de 3 minutes chez un patient sous AVK dont l'INR n'est pas connu. Il doit être associé à 10 mg de vitamine K (voie orale ou IV lente) afin d'éviter une augmentation secondaire de l'INR, une fois l'efficacité du PPSB passée.

Le recours à du plasma frais congelé n'est pas recommandé car il expose à une surcharge volémique, est coûteux et difficile d'accès [40].

La prescription de facteur VII n'est pas recommandée : il permet certes une diminution de la taille de l'hématome intracérébral dans les 4 heures suivant l'administration mais aucune différence n'a été observée entre les patients ayant reçu le facteur VII et ceux qui n'en ont pas reçu en termes de devenir à 90 jours. Il en est de même pour la mortalité. De plus, le facteur VII augmenterait de 5 % l'incidence des thromboses artérielles myocardiques et cérébrales [41].

Il convient également de rechercher et corriger l'hypoxémie (monitorage de la saturation et de la pression artérielle en oxygène), l'hypo et l'hypertension artérielle (monitorage des pressions artérielles systolique et diastolique), l'hypo et l'hypercapnie (monitorage de la pression artérielle en dioxyde de carbone) mais aussi la fièvre [40].

Il est nécessaire de lutter contre l'HTA et l'hypertension intracrânienne avant même l'apparition des signes d'engagement. La Société française neurovasculaire (SFNV) a émis des préconisations en mars 2015 en s'appuyant sur des études récentes concernant le contrôle de la PA chez les patients ayant une hémorragie cérébrale [42, 43]. Pour un AVCh de moins de 6 heures, non traumatique, non malformatif (« spontané »), et une PAS comprise entre 150 et 220 mmHg, la SFNV préconise une baisse rapide de la PAS, avec une valeur cible inférieure à 140 mmHg en moins de 60 minutes. Cette baisse est réalisable, bien tolérée et probablement efficace sur le pronostic fonctionnel. Elle doit être précoce, et la réduction du niveau de PAS (< 140 mmHg) obtenue dans l'heure suivant la mise en place du traitement et maintenue durant au moins une semaine. Il convient d'éviter une trop grande variabilité et des « à-coups » tensionnels au cours du traitement. Par ailleurs, selon la SFNV, l'urapidil et la nicardipine par voie IV semblent facilement utilisables dans le cadre d'une UNV. Aucune donnée n'est disponible pour les patients ayant une PAS initiale supérieure à 220 mmHg. L'élévation de la PA est très fréquente à la phase aiguë des hémorragies intracérébrales [44].

La prise en charge thérapeutique globale repose sur :

- une surélévation de 30° de la tête du patient (amélioration du retour veineux et diminution du risque de pneumopathie d'inhalation) ;
- un contrôle de la natrémie ;
- la lutte contre l'hyperthermie ;
- le contrôle de la glycémie (objectif : < 10 mmol/L sans hypoglycémie) ;
- l'intubation et ventilation en cas de troubles de la conscience (objectif : PaO₂ > 60 mmHg, PaCO₂ < 40 mmHg) [40].

L'aggravation de l'hypertension intracrânienne peut nécessiter l'administration de 40 g de mannitol 20 %, permettant ainsi une diminution de la pression intracrânienne

pendant 4 heures. Ce délai peut être mis à profit pour la mise en place d'un éventuel traitement chirurgical. La diurèse osmotique liée à l'administration du mannitol doit être compensée. L'hypertension intracrânienne peut s'accompagner de crises d'épilepsie qu'il convient de traiter et dont il faut prévenir les récides [45].

Prévention secondaire

La prévention secondaire post-AVC ou AIT vise à réduire le risque de survenue d'événements vasculaires tels que la récurrence d'AVC, l'infarctus du myocarde (IDM) ou encore un décès de cause vasculaire. En effet, ces patients sont considérés comme à haut risque de récurrence d'événement cardiovasculaire. La prévention secondaire repose sur l'éducation thérapeutique du patient, des modifications de son mode de vie ainsi que sur des mesures diététiques et médicamenteuses [46].

Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire Hypertension artérielle

On parle d'HTA lorsque les chiffres tensionnels sont supérieurs ou égaux à 140 mmHg pour la PAS systolique et 90 mmHg pour la PAD.

La PA doit préférentiellement être mesurée par le patient lui-même. Une HTA peut également être objectivée par 3 mesures de la PA à deux consultations médicales différentes.

Dans le cadre de la prévention secondaire post-AVC, l'objectif tensionnel fixé doit être inférieur à 140/90 mmHg, selon l'HAS. L'objectif précis de PA et les modalités d'abaissement de celle-ci doivent être décidés au cas par cas, pour chaque patient, selon son âge, ses comorbidités, ses traitements, etc.

Un traitement médicamenteux doit d'emblée être mis en place si une HTA est diagnostiquée en post-AVC ou AIT [29]. Il peut comporter un diurétique thiazidique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un inhibiteur calcique (dihydropyridine). D'autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités, de la tolérance et de la PA cible [30].

L'étude PROGRESS a étudié l'efficacité d'un traitement par périndopril (4 mg/j) éventuellement associé à de l'indapamide sur la survenue d'un événement vasculaire majeur ou d'un AVC chez les patients aux antécédents d'AIT ou d'AVC. L'association de l'IEC et du diurétique a eu pour conséquence une diminution de 12/5 mmHg de la pression artérielle mais aussi une réduction du risque d'AVC secondaire de 43 %. À titre de comparaison, chez les patients sous périndopril seul, une diminution de la pression artérielle de 5/3 mmHg était obtenue et une réduction significative du risque d'AVC n'avait pas pu être observée. Cette étude conclut aux bénéfices de l'association périndopril/indapamide chez tous les patients aux antécédents d'AIT ou d'AVC quels que soient leurs chiffres tensionnels [31].

Dyslipidémie

Elle fait partie des facteurs de risque cardiovasculaire à rechercher. Pour cela, un dosage sanguin du LDL-cholestérol doit être réalisé. Sa valeur cible doit être inférieure à 2,5 mM (1 g/L). Un traitement par statine, associé à des mesures hygiéno-diététiques, est recommandé dans les cas présentés dans le tableau 41.1.

Concernant, le choix de la statine l'HAS recommande l'utilisation de la simvastatine en prévention secondaire de l'AVC [43]. L'étude SPARCL, quant à elle, conclut à l'efficacité de 80 mg/j d'atorvastatine dans la prévention des AVC et des autres accidents cardio-vasculaires. En effet, une diminution du risque d'événement cardiovasculaire grave de 3,5 % à 5 ans a été observée dans le groupe « atorvastatine » par rapport au groupe placebo [33]. De plus, l'efficacité de la prévention secondaire par atorvastatine 80 mg/j semble indépendante du type d'AVC. Cependant, dans le groupe « atorvastatine 80 mg/j », un nombre plus important d'hémorragies cérébrales a été observé [34].

Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, il est recommandé de débiter le traitement à dose faible et de contrôler le LDL-cholestérol pour arriver progressivement à la cible.

Diabète

L'objectif d'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) à atteindre chez le diabétique de type 2, en prévention secondaire, est dépendant de l'ancienneté de l'AVC. Si l'IC ou l'AIT date de moins de 6 mois, l'HbA1c ne doit pas dépasser 8 %. Au contraire, s'il remonte à plus de 6 mois, un objectif de 7 % est recommandé. Pour parvenir à ces objectifs, un recours à des traitements antidiabétiques peut être envisagé (cf. chapitre 22) [41].

Tabagisme

La consommation de tabac doit obligatoirement être recherchée au décours d'un infarctus cérébral ou d'un AIT puisqu'il s'agit d'un facteur de risque d'accélération du vieillissement artériel [29].

Dans ce cadre, un accompagnement au sevrage tabagique est proposé au patient par un professionnel de santé. Des traitements médicamenteux peuvent être ajoutés (traitements substitutifs nicotiques; bupropion, varénicline en 2^e intention) [35].

Le tabagisme passif doit également être évité [30].

Consommation d'alcool

Une réduction, voire une interruption de la consommation d'alcool peut être proposée aux hommes consommant plus de 3 verres de boisson alcoolisée par jour et aux femmes consommant plus de 2 verres/j. Pour cela, des méthodes de sevrage appropriées et une prise en charge spécifique doivent être proposées au patient [30].

Tableau 41.1 Indications des statines en post-AVC selon l'HAS [47].

Antécédent	Critère d'éligibilité à un traitement par statine
Infarctus cérébral ou AIT non cardioembolique	Si LDL-cholestérol $\geq 2,6$ mM
Diabète ou antécédent coronarien	Tous les patients
Infarctus cérébral ou AIT associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique	Tous les patients, même si LDL-cholestérol $< 2,6$ mM

Obésité

Les interventions proposées et les objectifs thérapeutiques dépendent de l'indice de masse corporelle (IMC), du tour de taille et de la présence de comorbidités. La prise en charge de l'obésité repose sur des conseils diététiques, des conseils portant sur l'activité physique, une approche psychologique. Une chirurgie bariatrique, en dernier recours, peut être proposée [36].

Éducation thérapeutique

L'HAS a défini l'éducation thérapeutique comme étant essentielle en post-AVC. Elle doit être adaptée aux capacités cognitives du patient. Des recommandations portant sur le contrôle des facteurs de risque ou sur l'observance peuvent être ainsi apportées au patient par un professionnel de santé [30].

Médicaments utilisés

Antivitamines K

Les AVK disponibles en France sont la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione (*cf.* chapitre 26). C'est la warfarine qui est la plus utilisée au niveau mondial [48].

Rationnel/indication

Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est la première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque. Chez le patient avec FA, le risque d'AVC peut être estimé à l'aide du score CHADS₂ [49] ou CHA₂DS₂ vasc [50], qui fournit une évaluation plus détaillée que le précédent. Ceux-ci dépendent de l'âge du patient, du sexe (CHA₂DS₂ vasc), de ses antécédents et des facteurs de risque cardiovasculaire. Un score CHADS₂ supérieur ou égal à 2 signe la nécessité d'un traitement anticoagulant oral, sauf contre-indication [50].

Un traitement anticoagulant oral est recommandé post-AIT ou AVCi associé à une fibrillation atriale non valvulaire, le score CHADS₂ étant alors supérieur ou égal à 2. Le risque hémorragique doit cependant être évalué au préalable. Ce dernier peut être estimé par les scores HAS-BLED ou HAEMORRHAGE (sujet âgé) [47, 50].

Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission de transparence de la HAS considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée [51]. Si le traitement choisi est un AVK, l'*International Normalized Ratio* (INR) cible doit être compris entre 2 et 3 [51]. Le traitement anticoagulant est débuté à partir de 2 semaines après l'AVCi [50] et poursuivi au long cours, même en cas de retour en rythme sinusal [47].

Infarctus du myocarde

Un AVCi ou un AIT chez un patient aux antécédents d'IDM nécessite un traitement anticoagulant en cas de FA associée ou de thrombus intracardiaque. Il n'est pas recommandé

d'associer un anticoagulant à un antiagrégant plaquettaire préalablement prescrit dans le cadre de la prévention secondaire de l'IDM [47].

Prothèses valvulaires mécaniques

Un traitement par AVK est recommandé en post-AVCi chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique. L'INR cible dépend du type de prothèse, c'est-à-dire de sa thrombogénicité, ainsi que des facteurs de risque liés au patient [47]. Il est globalement compris entre 2,5 et 4.

Valvulopathies

L'instauration d'un traitement par AVK est recommandée en cas d'AVCi ou AIT compliquant un rétrécissement mitral rhumatisal [47].

Mécanisme d'action

L'action anticoagulante des AVK est liée à une perturbation de la synthèse de certains facteurs de la coagulation. Cette synthèse nécessite notamment la vitamine K [48]. Pour plus de détails, *cf.* chapitre 26.

Anticoagulants oraux directs

Les AOD disponibles sur le marché français sont au nombre de quatre : dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban (*cf.* chapitre 26).

Rationnel/indication

En prévention primaire et secondaire des AVCi, les AOD peuvent être prescrits chez les patients souffrant de FA non valvulaire avec au moins un facteur de risque [52–54].

Les AOD étant initialement réservés aux patients mal équilibrés sous AVK malgré une bonne observance et aux patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui refusent les contraintes liées à la surveillance étroite de l'INR [47]. La HAS considère depuis 2018 qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention.

Parmi les AOD, l'apixaban semble être celui avec le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* la warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance, avec une supériorité sur la mortalité toutes causes [51]).

Les AOD présentent les avantages suivants, par rapport aux AVK : absence de dosages sanguins en routine, pas de régime alimentaire à adopter, pas de relais nécessaire avec les héparines. Leurs inconvénients sont l'absence de monitoring sanguin, un risque accru d'inefficacité par rapport aux AVK en cas de mauvaise compliance liée à leur demi-vie courte, l'absence d'antidote pour l'apixaban et le rivaroxaban, la nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et hépatique ainsi que le coût.

Mécanisme d'action

Les AOD se divisent en deux familles avec deux mécanismes d'action anticoagulante différents : les inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) et les inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, édoxaban). Pour plus de détails, *cf.* chapitre 26.

Antiagrégants plaquettaires

Parmi les antiagrégants plaquettaires, l'aspirine, le clopidogrel et le dipyridamole (toujours associé à l'aspirine) sont les trois molécules indiquées en prévention secondaire post-AVC. Leurs présentations sont décrites dans le tableau 41.2.

L'aspirine peut être considérée comme l'antiplaquettaire de référence [48].

Rationnel/indication

Dans le cadre de la prévention secondaire après un infarctus cérébral ou un AIT, un traitement antiplaquettaire peut être mis en place. C'est le cas par exemple si cet AVC est associé à un foramen ovale perméable ou à un prolapsus de la valve mitrale isolé ou à des calcifications valvulaires.

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT d'origine non cardioembolique, l'instauration d'un traitement antiagrégant plaquettaire permet la réduction du risque de récurrence d'AVC [47].

Mécanisme d'action

L'aspirine est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire, à l'origine d'une inhibition de la synthèse du thromboxane A₂, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses [55].

Le clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate à son récepteur plaquettaire, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa, nécessaire à l'agrégation plaquettaire [36]. Il est recommandé en cas d'allergie à l'aspirine.

Le dipyridamole possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires mais aussi un effet coronarodilatateur avec augmentation du débit coronarien global par inhibition du captage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène [56].

Mesures hygiénodététiques

Activité physique

L'HAS classe l'absence d'activité physique (30 minutes d'activité physique 3 fois/semaine) parmi les facteurs de risque cardiovasculaire [46].

L'activité physique est décrite par l'HAS comme une modification réaliste du mode de vie quotidien qui

repose autant que possible sur la pratique d'un exercice physique d'au moins 30 minutes 3 fois/semaine. L'activité physique doit être adaptée à l'âge et à l'état général du patient et, chez les patients les plus sévères, mise en place en centre de réadaptation cardiaque [46].

Alimentation

Le régime méditerranéen est recommandé en prévention secondaire après un AVC [52, 53].

Ce régime serait associé de manière historique à la plus longue espérance de vie dans le monde et à des taux de maladies cardiovasculaires, de cancers et d'autres maladies chroniques liées à l'alimentation les plus bas. Le régime méditerranéen se caractérise par son faible taux de graisses saturées ($\leq 7-8\%$) et un taux de graisse totale compris entre 25 et 35 %.

Le principe du régime méditerranéen comporte une consommation importante de fruits, légumes, céréales, pommes de terre, légumes secs, noix et graines. Les fruits frais sont le dessert à privilégier, l'huile d'olive, la principale source de matière grasse. Les produits laitiers, le poisson et la volaille doivent être peu à modérément consommés, 0 à 4 œufs/semaine sont recommandés, la viande rouge doit être consommée en petite quantité et le vin en quantité raisonnable, en accompagnement des repas [57].

L'adhésion à ce régime est évaluée, dans les études, grâce à un score (maximum 55) appelé MedDietScore. Chaque point de cette échelle est associé à une réduction de 17 % du risque de développer un AVC ischémique chez le sujet ne présentant pas une hypercholestérolémie et à une réduction de 10 % chez le sujet avec hypercholestérolémie [58].

Traitement de la sténose carotidienne

Les sténoses de la bifurcation carotidienne sont fréquentes et sont un facteur de risque d'infarctus cérébral : ce risque est supérieur à 10 % pour les sténoses symptomatiques et de 2 % pour les sténoses asymptomatiques. Leur prise en charge repose sur un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque vasculaire. Dans certains cas, il peut être proposé aux patients une intervention chirurgicale visant à revasculariser ces sténoses ou bien une angioplastie avec stents [59].

En cas de sténose symptomatique athéromateuse, la chirurgie est la technique de référence : elle est indiquée pour des sténoses de 70 à 99 %, selon les études NASCET et ESCT, quel que soit le sexe du patient. Elle peut être indiquée pour un degré de sténose compris entre 50 et 69 % mais son bénéfice est alors moindre, notamment chez les femmes. Cette intervention doit être programmée dans les 2 semaines suivant l'AIT ou l'infarctus cérébral modérés et régressifs afin d'apporter un maximum de bénéfices au patient. L'angioplastie avec stents peut être indiquée si l'intervention est contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques, cliniques ou thérapeutiques [59].

Pour ce qui est des sténoses asymptomatiques, un geste de revascularisation chirurgical peut être proposé aux patients en cas de sténose excédant 60 %. Les études ACAS et ACST estiment que le risque d'AVC est réduit de moitié 5 ans après le geste par rapport au traitement médicamenteux seul [59].

Tableau 41.2 Antiagrégants plaquettaires utilisés en prévention secondaire de l'AVC ischémique [36, 55, 56].

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Aspirine	Aspirine Protect® Kardegic®	Comprimés Poudre orale	100 et 300 mg 75, 160 et 300 mg
Clopidogrel	Plavix® et génériques	Comprimés	75 mg
Dipyridamole	Asasantine® (en association avec l'aspirine)	Gélules à libération prolongée contenant	200 mg + 25 mg

Optimisation thérapeutique

Optimisation posologique

Antivitamines K

L'effet anticoagulant des AVK nécessite une surveillance étroite par des dosages fréquents de l'INR.

Les posologies initiales chez l'adulte sont décrites dans le tableau 41.3.

Chez les sujets âgés, le traitement doit être débuté par une dose plus faible, généralement comprise entre 1/2 et 3/4 de la dose chez le sujet jeune [41, 60–62].

Anticoagulants oraux directs

Le tableau 41.4 indique les modalités d'utilisation des AOD dans la FA.

Antiagrégants plaquettaires

Dans le cadre d'un AIT ou d'un IC non cardioembolique, les posologies recommandées sont de 75 à 325 mg d'aspirine/j, 25 mg d'aspirine associés à 200 mg de dipyridamole 2 fois/j, et de 75 mg de clopidogrel/j [63–66]. L'association clopidogrel/aspirine n'est pas recommandée au long terme [47, 67].

Selon l'étude CAPRIE qui comparait la prise au long terme de 75 mg de clopidogrel à la prise de 325 mg d'aspirine, le clopidogrel serait supérieur en termes de prévention des AVC ischémiques, des infarctus du myocarde et des

accidents vasculaires mortels chez les patients aux antécédents d'athérosclérose avec un profil d'effets indésirables similaire [63].

L'étude MATCH, quant à elle, a étudié la double antiagrégation plaquettaire clopidogrel et aspirine chez le patient aux antécédents d'AVCi ou d'AIT récent avec au moins un facteur de risque vasculaire. Elle conclut à un risque hémorragique plus élevé en cas d'association clopidogrel 75 mg/aspirine 75 mg vs clopidogrel 75 mg seul sans réduction significative du risque d'événement vasculaire grave [67].

L'étude PROFESS a comparé un traitement par aspirine 25 mg/dipyridamole 200 mg 2 fois/j à un traitement par clopidogrel 75 mg/j chez des patients aux antécédents d'AVC ischémique. Ces deux stratégies antiplaquettaires seraient équivalentes en prévention secondaire [65].

Dans le cadre de l'étude ESPRIT a été démontrée la supériorité de l'association aspirine/dipyridamole 2 fois/j par rapport à l'aspirine seule (1 prise/j) en prévention secondaire après un AVCi. Les posologies d'aspirine étaient comprises entre 30 et 325 mg/j, celle de dipyridamole était de 200 mg 2 fois/j [64].

L'essai de prévention secondaire ESPS 2, mené chez des patients ayant présenté un premier AVC d'origine ischémique, transitoire ou constitué, dans les 3 mois précédant l'inclusion a démontré une supériorité significative de l'association dipyridamole 400 mg/j aspirine 50 mg/j sur le critère AVC et AVC/décès, par rapport à chacun des constituants utilisés seuls à la même dose [66].

Tableau 41.3 Doses initiales et ajustements posologiques des différents AVK disponibles en France [60–66].

DCI	Nom commercial	Dose initiale	Ajustement
Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg Minisintrom® 1 mg	4 mg	Paliers de 1 mg
Warfarine	Coumadine® 2 et 5 mg	5 mg	Paliers de 1 mg
Fluindione	Previscan® 20 mg	20 mg	Paliers de 5 mg

Tableau 41.4 Posologie des AOD dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire [52–54].

DCI	Nom commercial	Posologie usuelle	Si facteurs de risque
Dabigatran	Pradaxa®	150 mg × 2/j	– Âge ≥ 75 ans – 30 mL/min < Clairance rénale (Cockcroft) < 50 mL/min – Prise concomitante de vérapamil, amiodarone, quinidine; – Gastrite, reflux gastro-œsophagien, œsophagite [54] 110 mg × 2/j
Rivaroxaban	Xarelto®	20 mg/j en 1 prise	Clairance rénale (Cockcroft) comprise entre 15 et 50 mL/min [53] 15 mg/j en 1 prise
Apixaban	Eliquis®	5 mg × 2/j	– 15 mL/min < Clairance rénale (Cockcroft) < 30 mL/min – Existence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids < 60 kg, créatinine ≥ 133 mmol/L [52] 2,5 mg × 2/j
Édoxaban	Lixiana®	60 mg/j en 1 prise	– Insuffisance rénale modérée ou sévère (Clcr 15–50 mL/min) – poids faible ≤ 60 kg – traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (Pgp) suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole 30 mg/j en 1 prise

Prévention de l'iatropathologie**Prévention des risques majeurs****Contre-indications****Agents fibrinolytiques**

Comme tous les agents fibrinolytiques ou thrombolytiques, l'altéplase est contre-indiquée dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé [2, 9] :

- trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des 6 derniers mois ;
- diathèse hémorragique connue ;
- traitement concomitant par des anticoagulants oraux ;
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente ;
- antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne ;
- suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme ;
- antécédents de lésion sévère du système nerveux central (ex. néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne) ;
- massage cardiaque externe traumatique récent (< 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (ex. 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.

L'administration de l'altéplase reste une décision médicale et seul le neurologue est décisionnaire de l'administration ou non du traitement en fonction du terrain médical du patient, du degré d'urgence et de gravité.

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

- symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 4 h 30 avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue ;
- déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement ;
- AVC jugé sévère cliniquement (ex. NIHSS > 25) et/ou par imagerie ;
- crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral ;
- signes d'hémorragie intracrânienne au scanner ;
- symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner ;
- administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec un temps de thromboplastine dépassant la limite supérieure de la normale ;
- patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ;

- antécédent d'AVC au cours des 3 derniers mois ;
- plaquettes < 100 000/mm³ ;
- PAS > 185 mmHg ou PAD > 110 mmHg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils ;
- glycémie < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL.

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

L'altéplase n'est pas indiquée pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 80 ans.

HBPM, HNF et fondaparinux [37–39]

Contre-indications communes à ces traitements

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement actif.
- Endocardite aiguë bactérienne.

Contre-indications communes aux HBPM et HNF

- Antécédent de thrombopénie induite par l'HNF ou les HBPM.
- Hémorragie intracrânienne.
- Anesthésie péridurale ou rachianesthésie lors d'un traitement curatif.

Contre-indication spécifique aux HBPM

Il s'agit d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (hormis pour l'énoxaparine qui est contre-indiquée pour une clairance < 15 mL/min).

Contre-indications spécifiques au fondaparinux

- Insuffisance rénale sévère avec Clcr < 30 mL/min.
- Très grande prudence en cas de Clcr < 50 mL/min.

Antivitamines K

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance hépatique. Leur association avec certaines molécules médicamenteuses est contre-indiquée : millepertuis, miconazole, aspirine, AINS pyrazolé, phénylbutazone. L'allaitement est également une contre-indication à l'utilisation de la fluindione. Les AVK sont déconseillés en cas de risque hémorragique (chirurgie, ulcère gastro-duodénal, etc.) [60–62]. Un signal de pharmacovigilance pour la fluindione (Previscan[®]) a été mis en évidence par l'ANSM en 2014, ce qui l'a conduite en juin 2017 à ne plus recommander d'instauration de traitement par cet AVK mais par un AVK de la famille des coumariniques [51].

Anticoagulants oraux directs

Les contre-indications communes aux quatre AOD sont les suivantes [53–55] :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- insuffisance rénale (Clcr [Cockcroft] < 30 mL/min pour dabigatran, < 15 mL/min pour apixaban et rivaroxaban) ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur ;
- traitement concomitant par un autre anticoagulant ;

- insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie;
- grossesse et allaitement.

Antiagrégants plaquettaires

Globalement, ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, de syndrome ou maladie hémorragique et d'insuffisance hépatique sévère. Le clopidogrel et l'aspirine/dipyridamole sont contre-indiqués chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. Le clopidogrel est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les antiagrégants plaquettaires sont déconseillés voire contre-indiqués en cas de grossesse et allaitement. L'association à un anticoagulant est également déconseillée [36, 55, 56].

Associations médicamenteuses à proscrire

Anticoagulants oraux

De multiples classes médicamenteuses induisent une augmentation du risque hémorragique. C'est le cas par exemple de certains AINS comme l'aspirine, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, duloxétine, milnacipran), l'acide valproïque, certains traitements cytotoxiques, certains produits de contraste iodés, la pénicilline à forte dose et les céphalosporines [48].

D'autres médicaments augmentent le risque de thrombose. C'est le cas des traitements hormonaux, de cytotoxiques (ex. thalidomide), des érythropoïétines, des antipsychotiques, des immunodépresseurs mais aussi des corticoïdes, des AINS (sauf l'aspirine), des corticoïdes [48].

L'association du dabigatran avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone est contre-indiquée. De plus, ce même AOD est contre-indiqué chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

Pour plus de détails, cf. chapitre 26.

Antiagrégants plaquettaires

De multiples médicaments, en augmentant le risque thrombotique, viennent contrer l'effet des antiagrégants plaquettaires, c'est le cas par exemple des contraceptifs hormonaux et de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause, de certains cytotoxiques, des érythropoïétines, de certains AINS ou bien encore de certains antifibrinolytiques.

Au contraire, des médicaments peuvent augmenter le risque hémorragique. C'est le cas par exemple de certains AINS, certaines prostaglandines, certaines bêtalactamines (pénicilline à forte dose ou céphalosporines), certains produits de contraste ou certains cytotoxiques, etc. [48].

L'association d'un antiagrégant plaquettaire avec un anticoagulant (oral ou héparine), un autre antiagrégant plaquettaire (dont les AINS) est à éviter du fait d'un risque hémorragique accru [48].

Prévention des effets indésirables

Agents thrombolytiques

Risque hémorragique L'acte de fibrinolyse comporte des risques notamment hémorragiques, qui nécessitent une utilisation d'altéplase dans des conditions rigoureuses. Après

thrombolyse, le risque de complication hémorragique est d'autant plus grand que l'AVC est sévère, la glycémie élevée, et que le délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du médicament thrombolytique est allongé. Les hémorragies surviennent préférentiellement dans la zone de l'infarctus [2].

Le risque hémorragique augmente en cas de :

- contre-indications au traitement;
- petits anévrysmes asymptomatiques des vaisseaux cérébraux;
- administration plus tardive par rapport à l'apparition des symptômes;
- traitement préalable par l'acide acétylsalicylique.

Le rapport bénéfice/risque du recours à l'altéplase a fait l'objet d'une étude européenne post-AMM : l'étude SITS-MOST. Elle a évalué la fréquence des hémorragies intracérébrales symptomatiques 24–36 heures après l'administration du traitement et les décès à 3 mois. Les résultats sur le critère principal, hémorragie intracrânienne symptomatique selon la définition du protocole de SITS-MOST, sont les suivants. La fréquence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques était de 1,7 % (IC 95 % : 1,4–2 %). Elle était de 4,6 % (IC 95 % : 4,1–5,1 %) pour SITS-MOST selon les critères utilisés dans les essais ECASS contre 8,8 % (IC 95 % : 6,4–12,2 %) dans l'essai ECASS II. Cette fréquence pour SITS-MOST était de 7,3 % (IC 95 % : 6,7–7,9 %) selon les critères de l'étude NINDS. La proportion de patients ayant une excellente récupération fonctionnelle à 3 mois était de 38,3 % dans les centres expérimentés et de 40,7 % dans les centres ayant initié le traitement pour la première fois. Le taux de mortalité à 3 mois était pour SITS-MOST de 11,3 % (IC 95 % : 10,5–12,1 %) *versus* 17,3 % (IC 95 % : 14,1–21,1 %) dans les essais contrôlés randomisés pré-AMM poolés (NINDS, ECASS I et II et ATLANTIS) [68].

La reperfusion de la zone de l'ischémie peut entraîner un œdème cérébral dans la zone infarctée.

Que faire ?

En raison d'un risque hémorragique accru, n'initier aucun traitement antiagrégant plaquettaire dans les premières 24 heures suivant le traitement fibrinolytique par l'altéplase. Si l'administration d'héparine est rendue nécessaire pour d'autres indications (ex. en prévention de thrombose veineuse profonde), la posologie ne doit pas dépasser 10 000 UI/j, par voie sous-cutanée [7].

Troubles cardiaques Des troubles cardiaques peuvent fréquemment menacer le pronostic vital et entraîner le décès. On peut retrouver fréquemment une ischémie myocardique récurrente/un angor, une hypotension, une insuffisance cardiaque/œdème pulmonaire et des arythmies de reperfusion (telles qu'arythmie, extrasystole, bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré jusqu'au bloc complet, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, tachycardie, arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation, dissociation électromagnétique).

De façon moins fréquente, peuvent survenir un arrêt cardiaque, un choc cardiogénique et une récurrence d'infarctus ou encore une régurgitation mitrale, une embolie pulmonaire ou autre embolie systémique, une embolie cérébrale, des anomalies du septum ventriculaire [69].

Troubles vasculaires Ils sont peu fréquents : embolie (embolisation thrombotique) pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés [69].

Troubles gastro-intestinaux Il est fréquent que les patients présentent des troubles intestinaux à titre de nausées et vomissements [69].

Antihypertenseurs

Les principaux effets secondaires communs au labétolol et à l'urapidil sont digestifs. Des chutes de tension trop brutales ainsi que des céphalées sont à noter. Le labétolol présente également des effets secondaires spécifiques à la classe thérapeutique des bêtabloquants comme une bradycardie, un bloc auriculoventriculaire, une chute de tension trop brutale et un bronchospasme.

Héparines (HBPM, HNF et apparentés)

Risque hémorragique Les HBPM ont un risque hémorragique moindre que les HNF.

Que faire ?

En cas d'accident grave, il est possible de neutraliser l'effet des HNF par le sulfate de protamine. La dose à administrer est de 1 mg de protamine pour neutraliser 1 000 UI d'héparine. Le sulfate de protamine ne peut neutraliser que les héparines dont le poids moléculaire dépasse 5 400 Da. Le sulfate de protamine neutralise uniquement l'activité anti-IIa des HBPM [37, 38].

Risque de thrombopénie induite par l'héparine C'est une complication redoutable par effet immunoallergique. Deux types de TIH existent :

- TIH de type I, bénigne, ne nécessitant pas de traitement ni d'interruption de l'héparine ;
- TIH de type II : réaction entraînant une activation plaquettaire, une thrombopénie de consommation et un risque de thrombose artérielle ou veineuse.

La TIH survient classiquement vers les 9–10^e jours de traitement et est diagnostiquée par la chute des plaquettes.

Que faire ?

En cas de suspicion de TIH, arrêter impérativement l'héparine, réaliser des tests (test fonctionnel d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine et test ELISA de détection des anticorps spécifiques), puis instaurer un traitement substitutif antithrombotique (ex. danaparoiide sodique ou argatroban).

Le pronostic d'une TIH est grave, marqué par une mortalité entre 10 et 20 % et des complications thromboemboliques veineuses ou artérielles fréquentes [37, 38].

Pour plus de détails, cf. chapitre 26.

Antivitamines K

Parmi les effets indésirables des AVK, peuvent être cités les saignements et hémorragies, les accidents immunoallergiques atteignant divers organes (surtout avec la fluindione), les nécroses cutanées localisées, de rares vascularites et atteintes hépatiques, etc. [48]

Que faire ?

Afin de limiter le risque de survenue d'effets indésirables notamment hémorragiques, surveiller régulièrement l'INR. Porter une attention particulière au régime alimentaire du patient sous AVK, certains aliments étant riches en vitamine K. De plus, une modification des conditions cliniques, une maladie intercurrente, l'apparition d'une insuffisance rénale/hépatique, l'introduction ou l'arrêt d'un traitement ou tout changement de régime alimentaire chez un patient médiqué par AVK justifie une surveillance particulière de l'INR [48].

Pour plus de détails, cf. chapitre 26.

Anticoagulants oraux directs

Les AOD peuvent être à l'origine de saignements, d'élévations des transaminases et de sécrétions des plaies.

Le dabigatran peut induire, par rapport aux AVK, un surcroît d'infarctus du myocarde. Enfin, l'enveloppe des gélules peut provoquer des ulcérations digestives.

Des troubles digestifs, des éruptions cutanées et prurits, des hypotensions artérielles, des tachycardies, des œdèmes, des insuffisances rénales, des thrombocytoses, des syncopes, des douleurs des extrémités, des céphalées et des vertiges ont été décrits avec le rivaroxaban et l'apixaban [48].

Que faire ?

Un antidote du dabigatran, l'idarucizumab, est commercialisé sous le nom de Praxbind® et est indiqué lorsqu'une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran est nécessaire : urgence chirurgicale/procédures urgentes, ou bien en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. La dose recommandée est de 5 g par voie IV en bolus ou en 2 perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune [70]. Aucun antidote du rivaroxaban ou de l'apixaban n'est disponible actuellement.

Les AOD étant éliminés majoritairement par le rein, suivre régulièrement la fonction rénale et adapter leur posologie en fonction de celle-ci.

Pour plus de détails, cf. chapitre 26.

Antiagrégants plaquettaires

Les effets indésirables communs à la classe des antiagrégants plaquettaires sont les suivants :

- troubles digestifs :

Que faire ?

Recourir à la forme à enrobage gastro-intestinal d'aspirine pour tenter de diminuer les symptômes.

- éruptions cutanées ;
- syndromes hémorragiques ;
- purpura thrombopénique thrombotique (clopidogrel) ;
- réactions allergiques (éruptions cutanées, bronchospasme, choc anaphylactique).

Le dipyridamole peut générer des céphalées, des sensations vertigineuses, des hypersensibilités ainsi que des troubles cardiovasculaires et des lithiases biliaires.

Le clopidogrel peut induire des troubles hématologiques, des maladies sériques, des pneumopathies interstitielles et des hépatites.

L'aspirine peut, entre autres, induire des insuffisances rénales, des atteintes hématologiques et des hyperuricémies.

Cas clinique

Mme L., 75 ans, est admise aux urgences suite à l'appel de son mari qui a constaté à 7 h 30 une aphasie et une hémiplégie droite alors qu'elle prenait son bain. Dix minutes plus tôt, la patiente ne présentait pas ces signes.

Parmi ses antécédents, on peut noter : extrasystolie ventriculaire sous flécaïnide, hyperthyroïdie, carcinome basocellulaire, dyslipidémie, AVC ischémique frontal gauche survenu 14 mois auparavant.

Son traitement à domicile est le suivant :

- atorvastatine 20 mg le soir *per os* ;
- acide acétylsalicylique 300 mg le matin *per os* ;
- fludrocortisone 50 µg le matin *per os* ;
- flécaïnide LP 100 mg le matin *per os* ;
- calcium/vitamine D₃ 500/400 matin et soir *per os* ;
- Macrogol 4000 le matin *per os* ;
- paracétamol, 3 g/j *per os* si besoin.

L'examen clinique rapporte un score NIHSS à 12, une plégie des membres inférieurs et supérieurs droits, un discret tremblement de la cuisse droite. Un scanner cérébral sans injection montre une séquelle ischémique sylvienne antérieure gauche, l'angioscanner des troncs supérieurs aortiques ne montre pas d'occlusion proximale évidente. L'ECG dévoile une fibrillation auriculaire. Le diagnostic d'AVC ischémique est posé.

La patiente est admise à l'UNV à 11 h où elle sera fibrinolyse.

Questions

1. Dans quel cadre une fibrinolyse peut-elle être instaurée ?
 - A. L'altéplase ne peut être administrée que dans un service d'UNV.
 - B. L'instauration et le suivi du traitement par fibrinolyse doivent être réalisés sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologie neurovasculaire.
 - C. En cas de fibrinolyse dans un établissement de santé exempt d'un service d'UNV, un transfert vers l'UNV la plus proche pour surveillance est obligatoire.
 - D. Une surveillance de 24 heures en moyenne est réalisée après fibrinolyse du fait de l'instabilité du patient.
 - E. Le développement de la télémédecine en neurologie devrait permettre une égalité de prise en charge de l'AVC quel que soit le lieu de survenue de l'AVC.
2. Concernant le protocole de fibrinolyse par altéplase chez cette patiente, quelles sont les réponses justes ?

- A. Chez cette patiente, une fibrinolyse pouvait être débutée jusqu'à midi.
 - B. Une dose totale de 0,9 mg/kg doit être administrée par voie IV au pousse-seringue électrique.
 - C. Un bolus de 10 % de la dose totale doit être administré, suivi d'une perfusion sur 30 minutes des 90 % restant.
 - D. Seul le bolus est fait systématiquement, la perfusion sera démarrée en fonction du score NIHSS calculé 30 minutes après le bolus.
 - E. La dose totale ne doit pas dépasser 100 mg du fait du risque hémorragique.
3. Quelle(s) thérapeutique(s) peu(ven)t être prescrite(s) en parallèle de l'altéplase en phase aiguë afin d'en rendre possible son administration ?
 - A. Nicardipine par voie orale.
 - B. Aspirine.
 - C. Insulinothérapie.
 - D. Daltéparine.
 - E. Trinitrine.

Pendant la fibrinolyse, la patiente a ressenti une douleur thoracique intense faisant pratiquer un ECG qui reviendra normal.

Le soir, un scanner de contrôle a été réalisé et montre une transformation hémorragique temporale et pariétale droite avec hémorragie méningée.

4. Quels sont les effets indésirables principaux imputables à la fibrinolyse ?
 - A. Nausées.
 - B. Hémorragie cérébrale.
 - C. Insuffisance rénale.
 - D. Troubles cardiaques.
 - E. Leuconéutropénie.

Réponses

1. B, C, E.
 - A. L'altéplase peut être administrée dans un service d'urgence, après avis d'un neurologue vasculaire de l'établissement ou de l'UNV de rattachement.
 - D. La surveillance est généralement de 48 à 72 heures.
2. A, B, E.
 - C. La perfusion des 90 % restants se fait sur 1 heure.
3. C.
 - A. La nicardipine s'administre par voie injectable dans cette situation.
4. A, B, D.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : <http://www.em-consulte/e-complement/475077>.

