

Le patient qui se détériore en phase aiguë d'AVC À quoi faut-il penser?

Marie-Christine Camden MD FRCPC
Neurologue
CHU – Hôpital de l'Enfant-Jésus
20 octobre 2017



Conflits d'intérêts potentiels

- À titre de conférencière
 - Boehringer Ingelheim Canada
 - Pfizer
 - BMS
 - Bayer
- Comités aviseurs
 - Bayer, Pfizer

Objectifs

- Reconnaître les causes fréquentes de détérioration neurologique en phase aiguë d'AVC et en lien avec la thrombolyse
- Connaître les facteurs prédisposants
- Planifier une prise en charge adéquate

Cas 1: Un patient qui fluctue

- Homme de 60 ans, connu avec HTA
- Normal au réveil; développe parésie droite et aphasie à 7:15
- NIHSS = 17 via téléconsultation
- Bolus tpa IV à 8:55
- Transféré au centre tertiaire par ambulance pour suivi post-AVC et possibilité de thrombectomie mécanique
- NIHSS = 0 à l'arrivée → décision d'admettre le patient pour work-up de l'AVC
- Durant le transfert vers l'unité, il développe un hémiparésie complète à droite et de l'aphasie



Que faites-vous?

1- TDM cérébrale *stat*: le patient a reçu la thrombolyse, une complication hémorragique est une cause possible à sa détérioration

2- Angio-TDM cérébrale *stat*: les symptômes du patient peuvent être attribuables à une occlusion proximale et il pourrait bénéficier de thrombectomie mécanique

3- Angio-TDM cervicale *stat*: le patient pourrait avoir une sténose carotidienne hémodynamiquement significative et ses symptômes être en lien avec du « *low flow* »

4- Toutes ces réponses

Le patient qui se détériore

- Malgré les avancées dans le traitement de l'AVC en phase hyperaiguë, une proportion significative de patients ne s'améliorent pas ou même se détériorent = *Early neurological deterioration* (END)
- Les END sont systématiquement associées à un mauvais pronostic
- Pas de cause identifiée dans plus de la moitié des cas
- Pas de lignes de conduite dans les cas sans cause évidente

Early neurological deterioration

- ↑ du score NIHSS de **≥4 points** entre l'admission et **24 heures**
- Incidence
 - En l'absence de traitement de revascularisation = 17%
 - Avec traitement de revascularisation (tpa IV, traitement IA) = 6-14%
 - Pas de données avec la thrombectomie mécanique

Causes de détérioration

Cérébrales

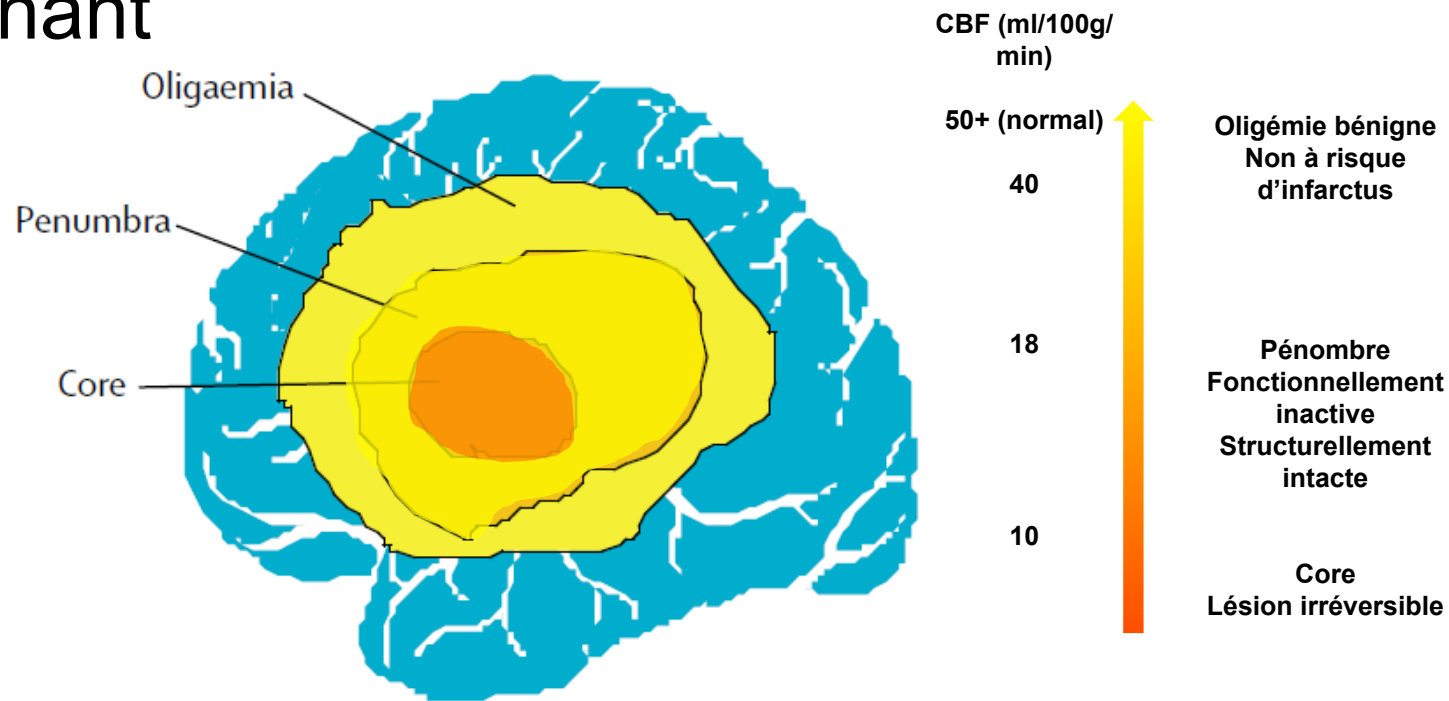
- Progression de l'AVC
 - Mx des gros vaisseaux
 - Mx des petits vaisseaux
- Récidive d'embolie
- Complications hémorragiques
 - Transformation hémorragique
 - Hémorragie intracrânienne symptomatique
- Œdème cérébral
- Convulsions

Systemiques

- Variation de la TA
- Statut volémique
- Glycémie
- Électrolytes
- Oxygénation
- Température

Progression de l'AVC

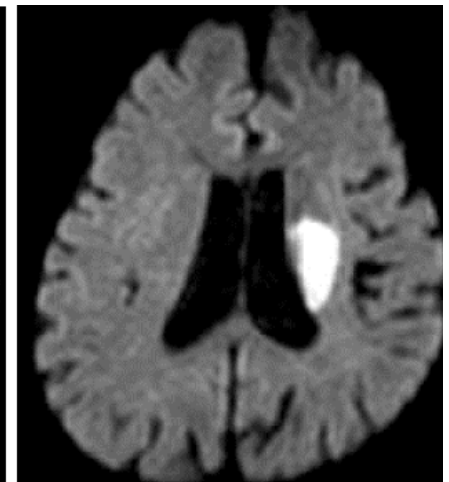
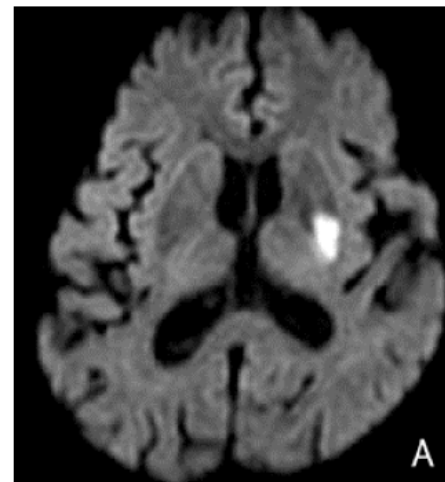
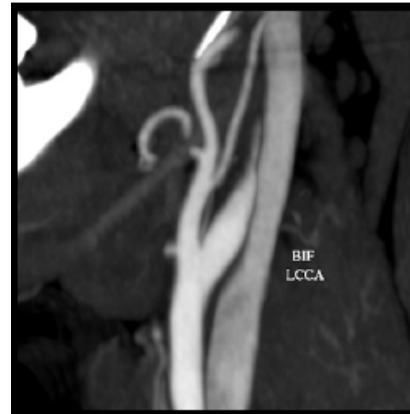
- Extension du tissu cérébral ischémique symptomatique dans le tissu asymptotique environnant



- Secondaire à facteurs hémodynamiques (vasculaires) et/ou métaboliques (tissulaires)

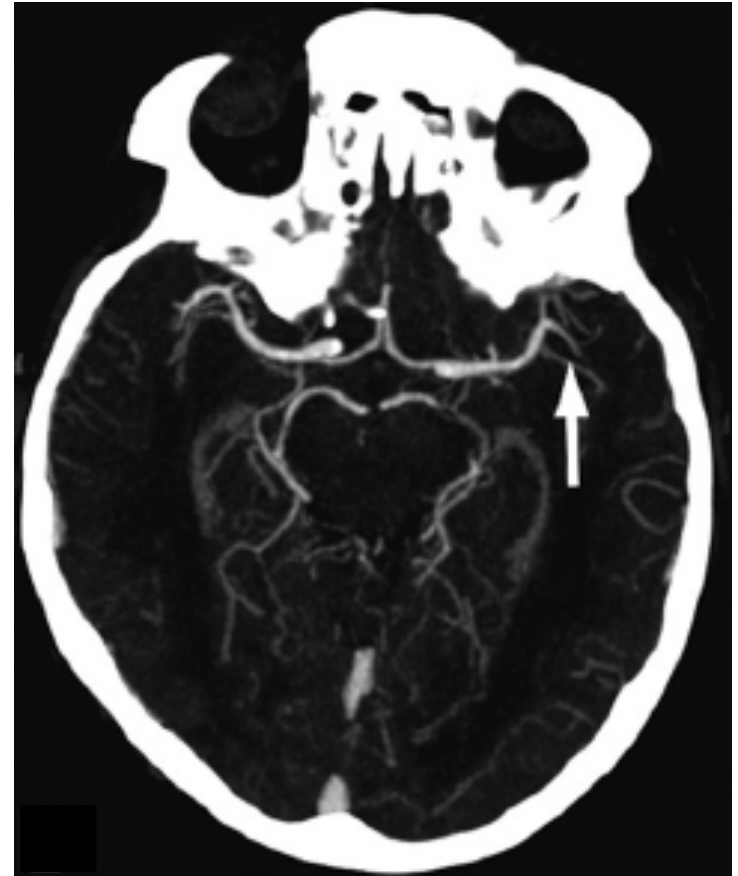
Progression de l'AVC

- Maladie des gros vaisseaux
 - Occlusion intracrânienne
 - « *Low flow* »
- Maladie des petits vaisseaux
 - « *Capsular warning syndrome* »



Cas 2: Méfiez-vous de l'effet Lazare

- Homme de 50 ans sans ATCD
- Hémiplégie droite complète et aphasie d'une durée de 15 minutes, il y a de cela 4 heures
- Amélioration rapide, il ne persiste qu'une légère maladresse de la main droite
- TDM/Angio-TDM: occlusion M2 gauche
- Pas de traitement de reperfusion envisagé car amélioré ++
- Retrouvé complètement hémiplégique à droite et aphasique au cours de la nuit suivante par le personnel infirmier



Early Recovery after Cerebral Ischemia Risk of Subsequent Neurological Deterioration

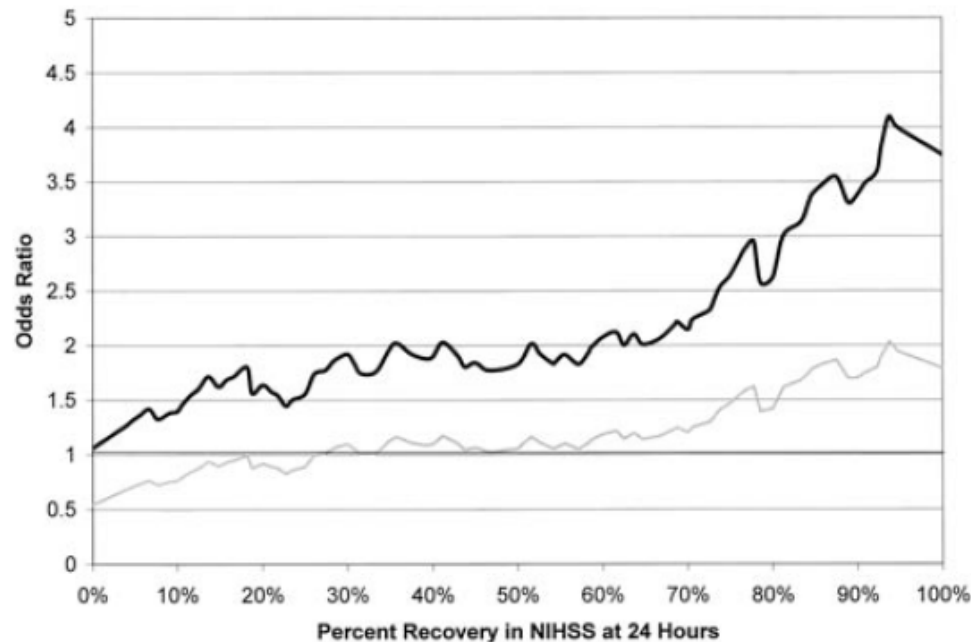
S. Claiborne Johnston, MD, PhD,^{1,2} Enrique C. Leira, MD,³ Michael D. Hansen, MS,⁴
and Harold P. Adams, Jr, MD⁵

Ann Neurol 2003; 54:439-444.

Are Patients With Acutely Recovered Cerebral Ischemia More Unstable?

S. Claiborne Johnston, MD, PhD; J. Donald Easton, MD

Stroke 2003; 34:2446-2452.



Deterioration Following Spontaneous Improvement Sonographic Findings in Patients With Acutely Resolving Symptoms of Cerebral Ischemia

Andrei V. Alexandrov, MD; Robert A. Felberg, MD; Andrew M. Demchuk, MD;
Ioannis Christou, MD; W. Scott Burgin, MD; Marc Malkoff, MD;
Anne W. Wojner, MSN, CCRN; James C. Grotta, MD

TABLE 2. Vascular Findings on TCD and Subsequent DFI

Vascular Finding	DFI	Stable Resolution
Occlusion (n=8)	62% (5/8)	38% (3/8)
Stenosis (n=9)	22% (2/9)	78% (7/9)
Normal (n=27)	4% (1/27)	96% (26/27)

Progression de l'AVC

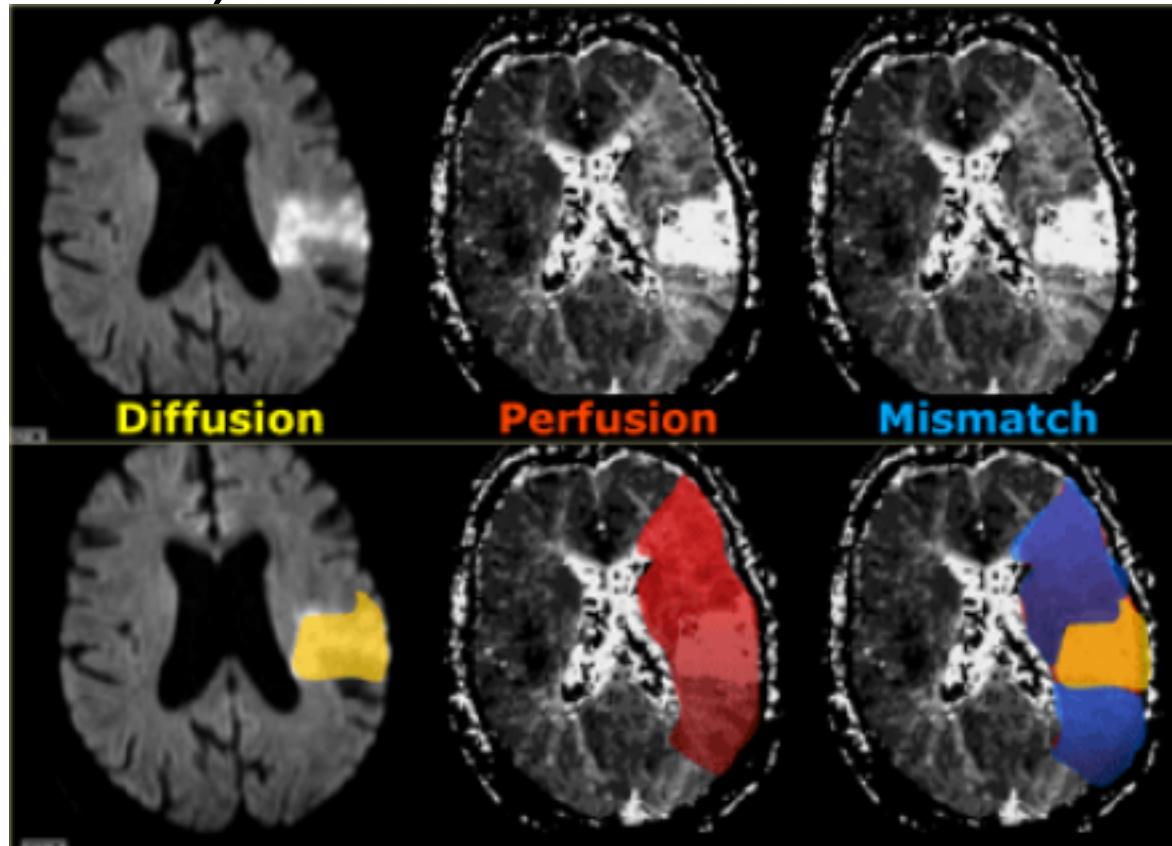
Facteurs vasculaires

- Occlusion artérielle
 - Proximale = prédit AVC sévère, hémorragie, œdème malin
 - Mais aussi plus distale = risque d'extension de la pénombre ischémique vers l'infarctus
 - Absence de recanalisation post-thrombolyse

Progression de l'AVC

Facteurs vasculaires

- *Mismatch* diffusion/perfusion (large pénombre)



Progression de l'AVC

Facteurs vasculaires

- *Collateral failure*
 - Circulation collatérale = réseau vasculaire alternatif fournissant le flot sanguin aux régions ischémiques au-delà de l'occlusion artérielle
 - « Endurance insuffisante » de la circulation collatérale pour maintenir une pression de perfusion cérébrale adéquate

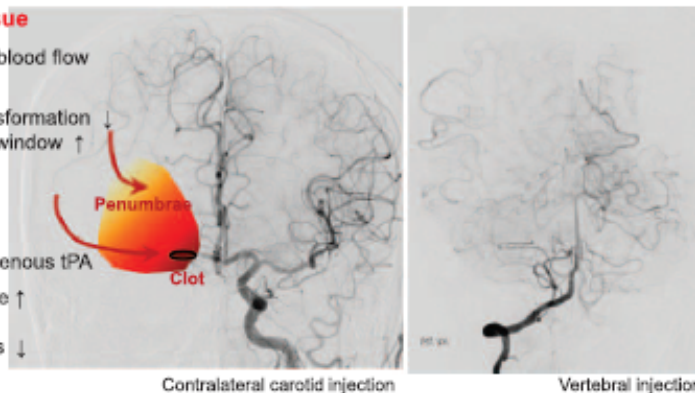
Collateral flow to

(a) Penumbra tissue

- Maintain cerebral blood flow
- Infarct growth ↓
- Hemorrhagic transformation ↓
- Therapeutic time window ↑

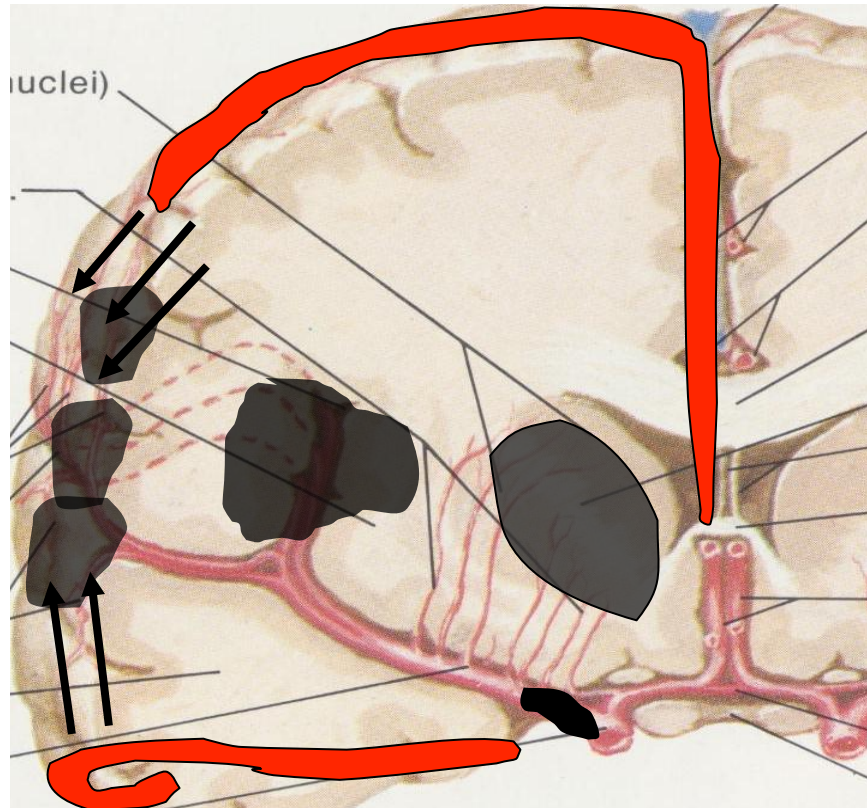
(b) Clot

- Deliver endo/exogenous tPA
- Recanalization rate ↑
- Reocclusion ↓
- Instant thrombosis ↓



Progression de l'AVC

Facteurs vasculaires

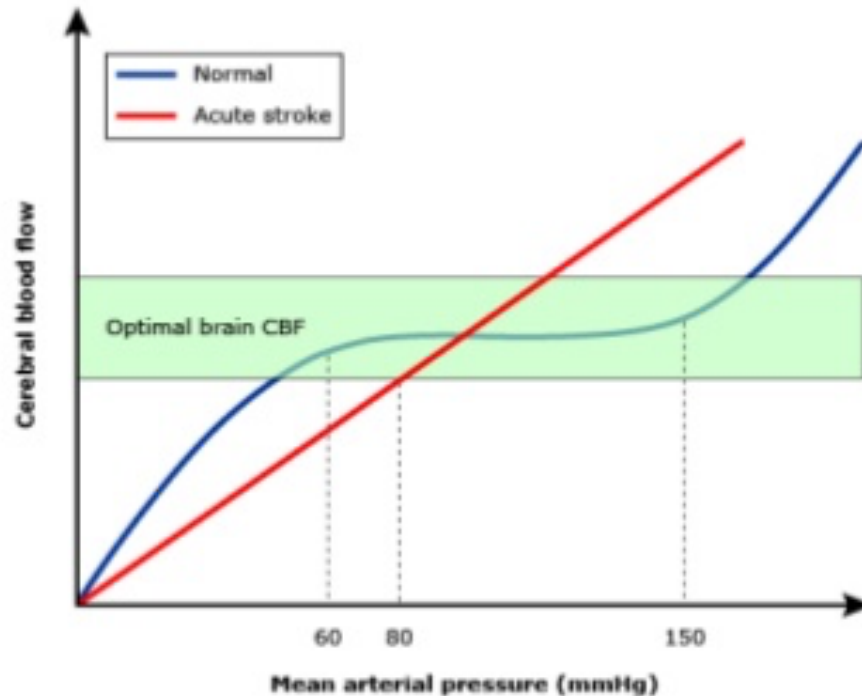


Progression de l'AVC

Facteurs vasculaires

- Chute de la tension artérielle
 - ↓ Pression de perfusion cérébrale, non compensée par mécanismes d'autorégulation, causant progression du tissu oligémique vers la pénombre puis l'infarctus
 - Surtout chez patients avec large région hypoperfusée

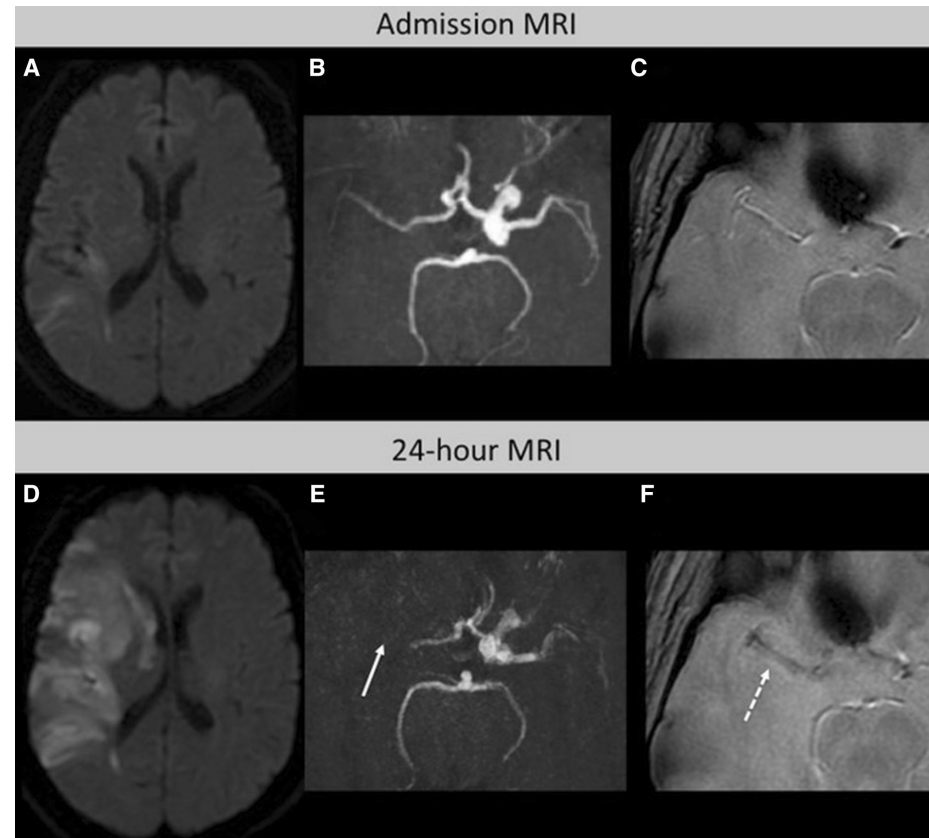
Normal cerebral autoregulation and its disturbance during acute ischemic stroke



Progression de l'AVC

Facteurs vasculaires

- Extension du thrombus
 - Occlusion d'autres branches ou des vaisseaux collatéraux
 - Ré-embolisation dans le même territoire
 - Possible effet protecteur de l'ASA



Progression de l'AVC

Facteurs tissulaires

- Hyperglycémie
 - Prédicteur indépendant de détérioration neurologique précoce inexplicée
 - ↑ lactate cérébral → infarctus du tissu hypoperfusé
 - Effets prothrombotiques → extension du thrombus
 - Toutefois, une étude randomisée-contrôlée sur le traitement à l'insuline dans l'AVC n'a pas démontré d'impact sur la progression de l'infarctus vs placebo

Progression de l'AVC

Facteurs tissulaires

- Hyperthermie (par augmentation de la consommation en O_2 du cerveau) et hypoxie peuvent causer mort neuronale dans tissu hypoperfusé

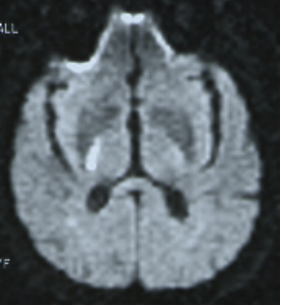
Progression de l'AVC

Facteurs tissulaires

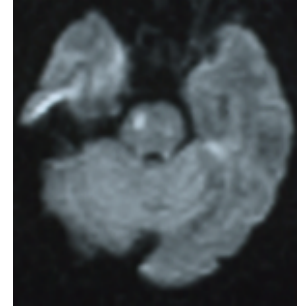
- Lésion de reperfusion (*reperfusion injury*)
 - Cascade biochimique causant une détérioration du tissu cérébral ischémique, antagonisant les effets bénéfiques de la recanalisation (*Bai et al. Int J Stroke 2015*)
 - Dommages supplémentaires à la pénombre ischémique via bris de la barrière hémato-encéphalique, inflammation, radicaux libres

Progression de l'AVC : prise en charge

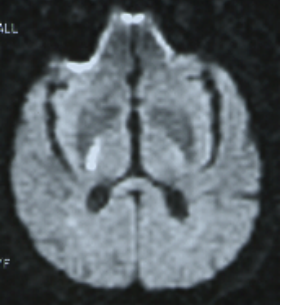
- Traitement de reperfusion
 - Thrombolyse IV
 - Thrombectomie mécanique
- Optimisation de la perfusion via collatérales
 - Tête du lit 0°
 - Hydratation IV
 - Hypertension induite par vasopresseurs?
- Antithrombotiques
 - Antiplaquettaires
- Optimisation des autres systèmes
 - Volémie, température, oxygénation, électrolytes
- Unité d'AVC spécialisée



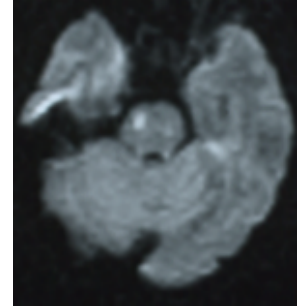
Capsular/pontine warning syndrome



- 20-30% des patients avec AVC lacunaire se détériorent dans les heures/jours suivants
 - Atteinte motrice → invalidité
- Mécanismes proposés
 - Propagation du thrombus d'une branche perforante
 - Anomalie de perfusion près d'une branche perforante avec évolution de la pénombre vers l'infarctus
 - Dépolarisation péri-infarctus avec élargissement de la zone ischémique
 - Inflammation et excitotoxicité



Capsular/pontine warning syndrome

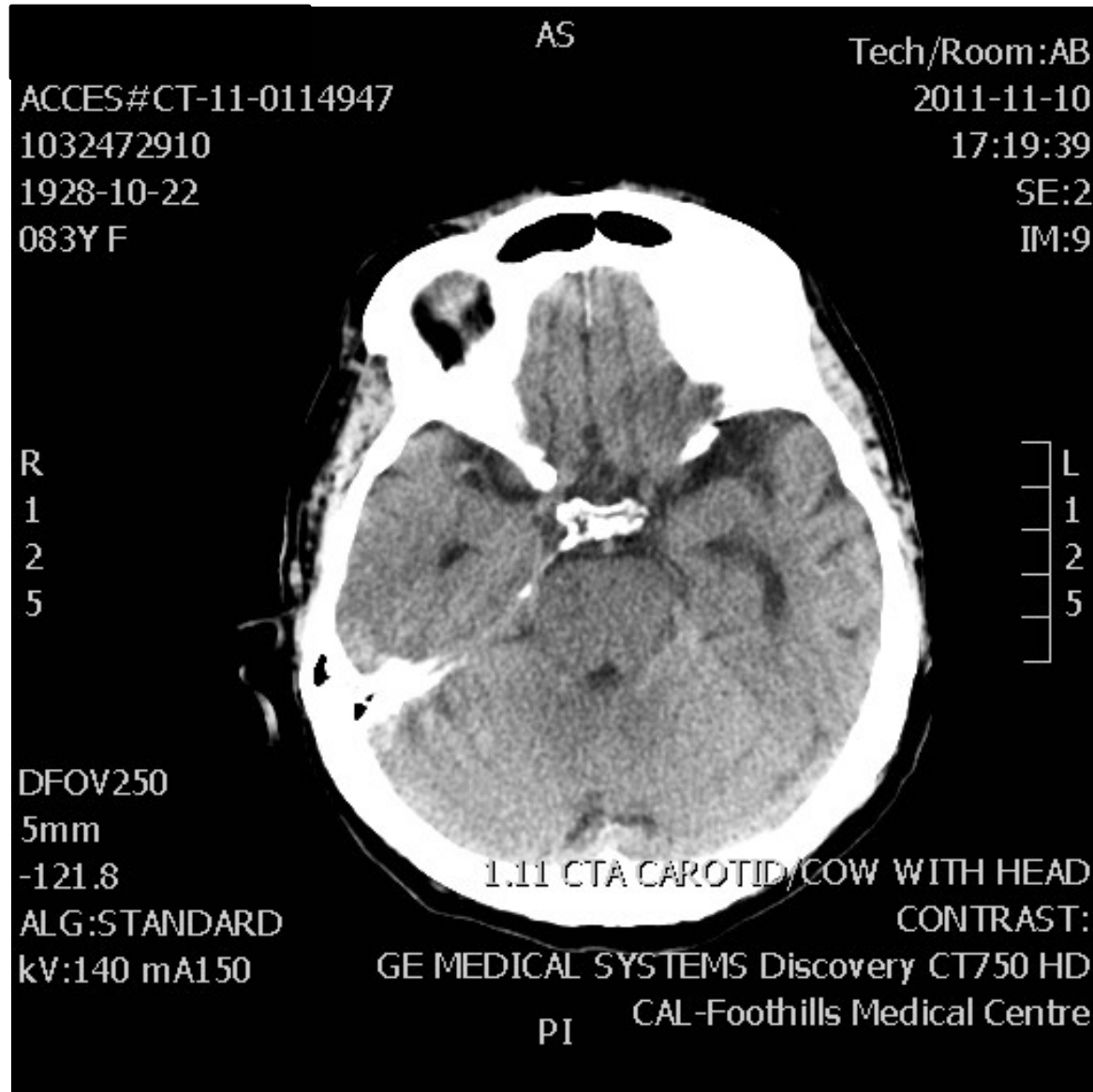


- Aucun traitement démontré efficace pour empêcher la progression
 - Héparine: pas d'effet selon études récentes
 - Antiplaquettaires: effets potentiels sur propagation du thrombus, inflammation et excitotoxicité
 - Hypertension induite par phényléphrine: petites études, groupes débalancés
 - Sulfate de Mg IV: amélioration du pronostic dans le sous-groupe des syndromes lacunaires dans l'étude Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke
 - Thrombolyse

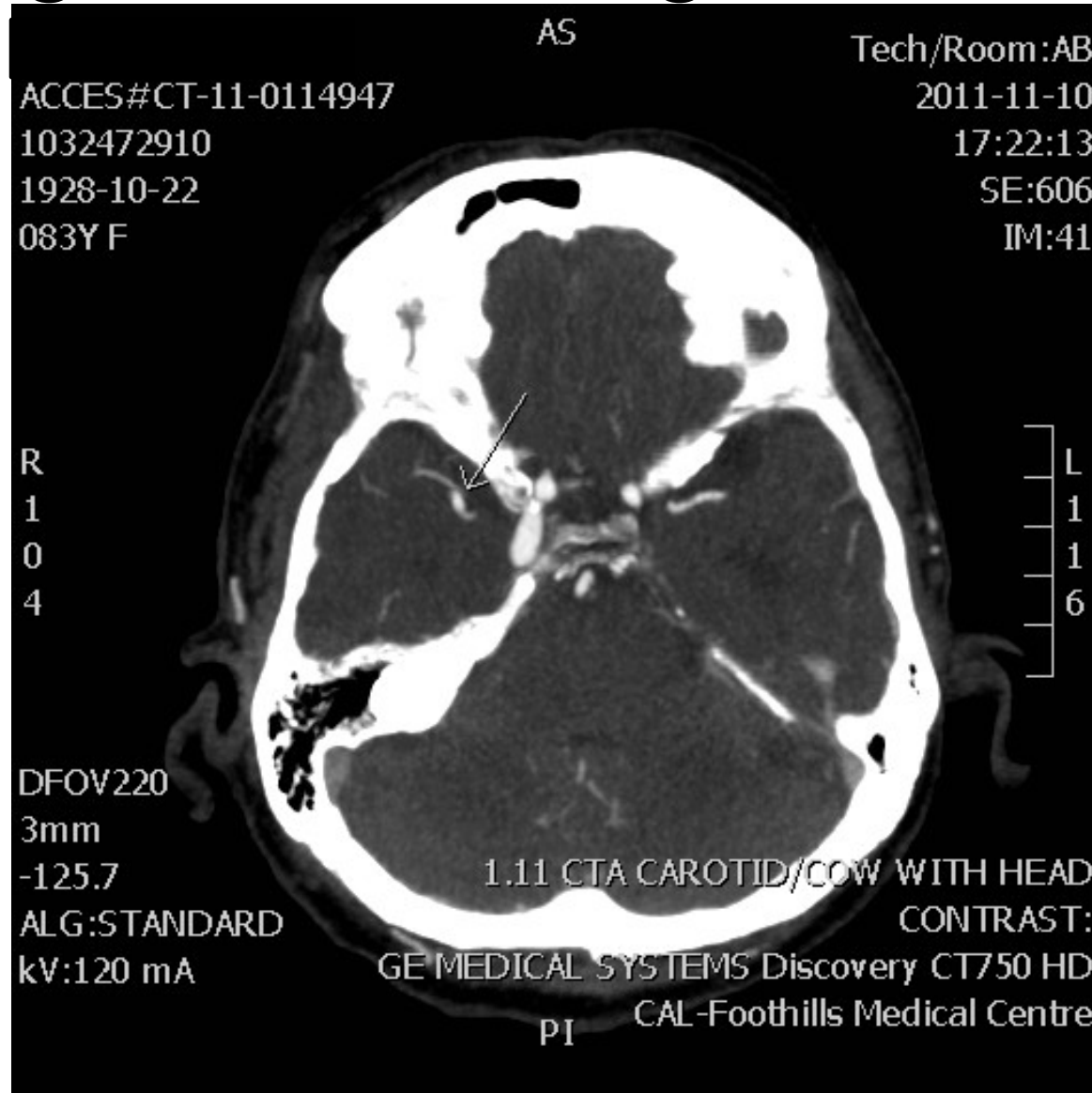
Cas 3: Nouveaux symptômes

- Femme de 83 ans, connue avec HTA et DLP
- Développe faiblesse à gauche et dysarthrie à 16:20
- NIHSS = 10 (regard dévié à D, HHG, parésie G, dysarthrie, héminégligence)

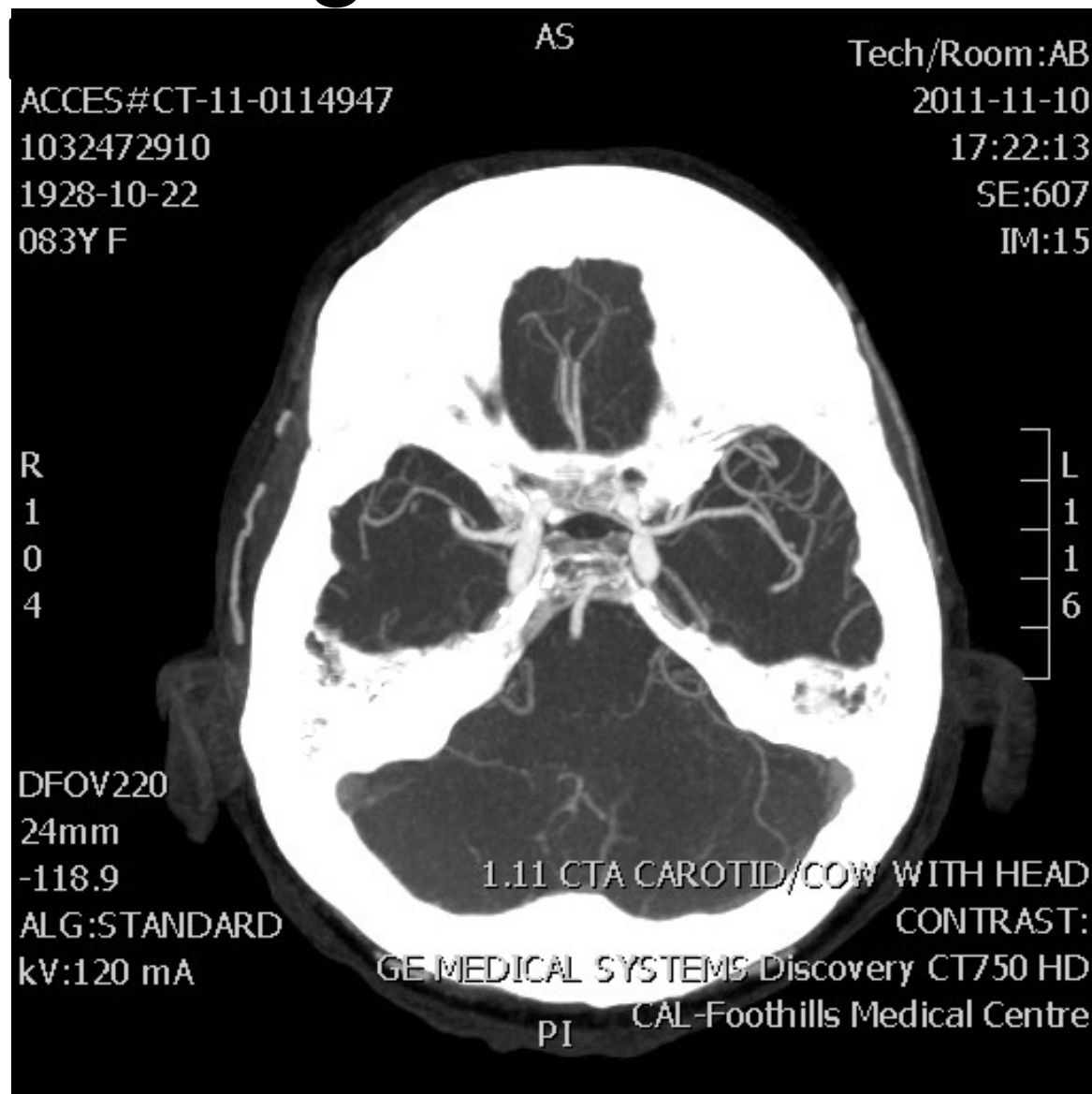
TDM tête



Angio-TDM images sources



Angio-TDM MIP



Cas 3

- Bolus tpa IV donné à 17:45
- Stable au cours des heures suivantes
- À 21:00, appel de l'infirmière pour aviser que la patiente a développé de l'aphasie
- Heure du début des nouveaux symptômes inconnue; les symptômes ont initialement passé pour de la confusion

Quelles sont vos hypothèses à ce stade?



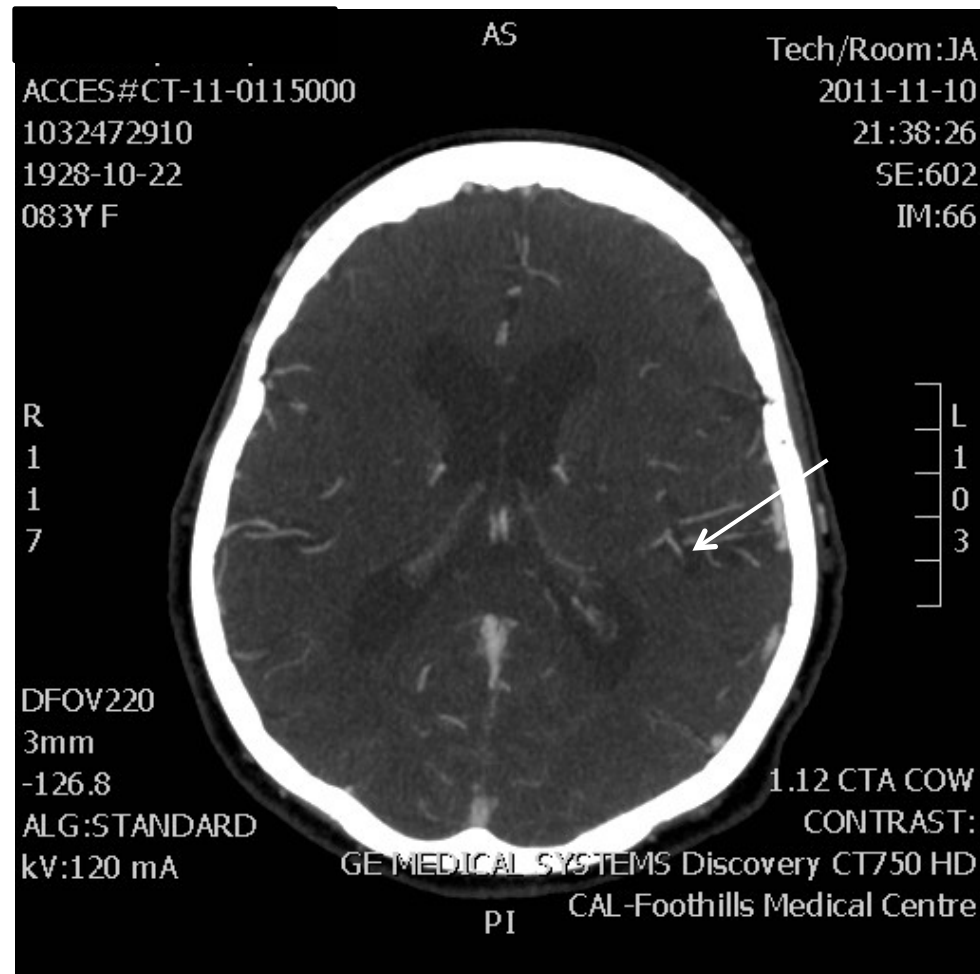
- Hémorragie cérébrale
- Progression de l'ischémie (est-elle gauche?)
- Embolisation dans un autre territoire
- Convulsion
- Délirium
- Hypotension systémique et bas débit cérébral
- Hypo ou hyperglycémie

Cas 3

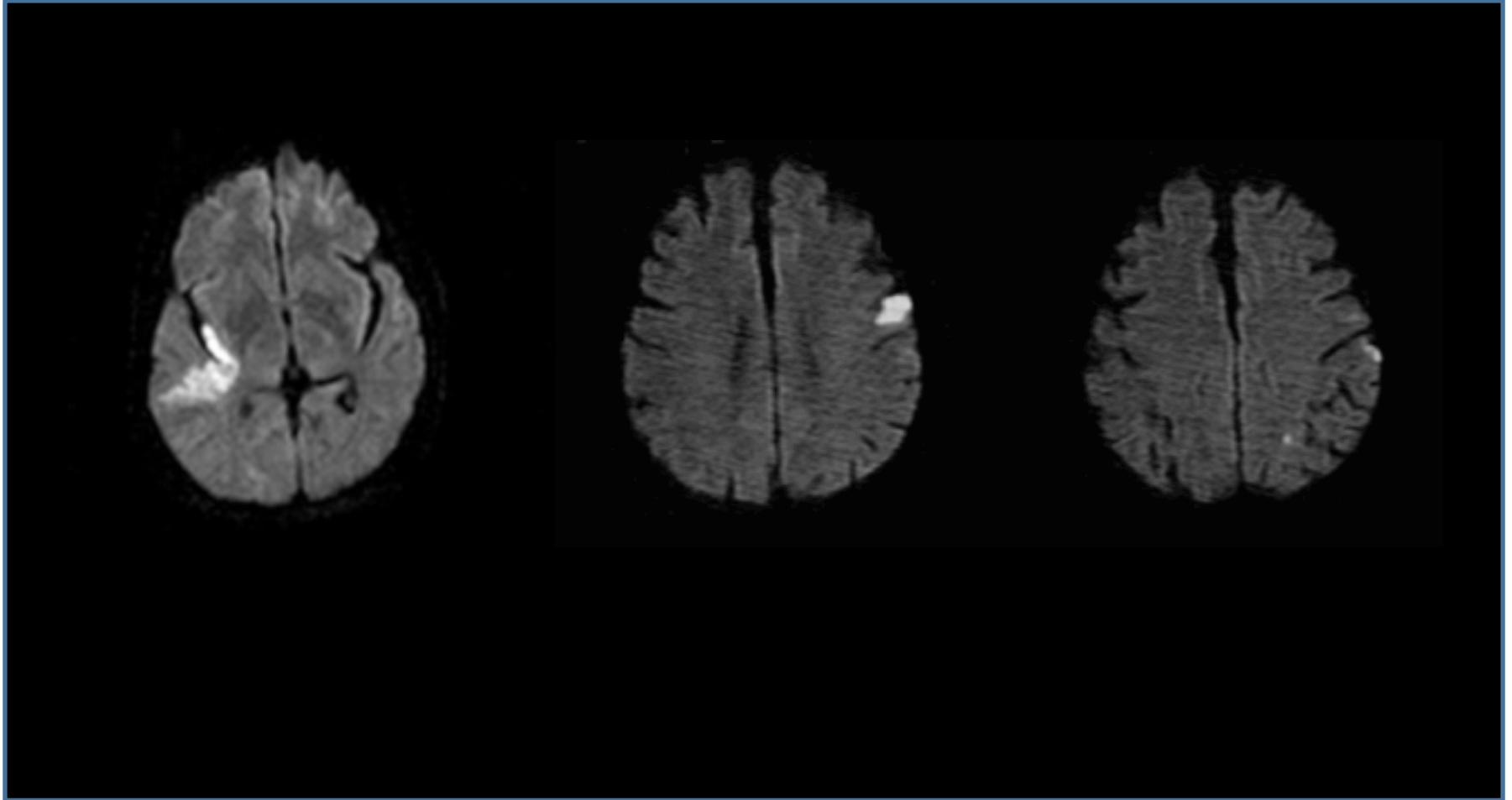
- À l'examen neurologique:
 - Examen du langage compatible avec une aphasie de Wernicke
 - Reste de l'examen inchangé
- TA 145/100
- Glycémie 8,0
- Bilans sanguins prélevés
- ECG: Fibrillation auriculaire à 70 bpm

Cas 3

- TDM tête
 - Pas d'hémorragie
 - Pas d'autres changements
- Angio-TDM cérébrale
 - Occlusion d'une branche M3 gauche, absente sur l'examen précédent



Cas 3



Early Recurrent Ischemic Stroke Complicating Intravenous Thrombolysis for Stroke

Incidence and Association With Atrial Fibrillation

Mostafa Awadh, MB BCh; Niall MacDougall, MRCP; Celestine Santosh, FRCR; Evelyn Teasdale, FRCR; Tracey Baird, MRCP; Keith W. Muir, MD, FRCP

Background and Purpose—Mechanisms of early neurologic deterioration after treatment with intravenous, recombinant, tissue-type plasminogen activator (IV rt-PA) include symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) and early recurrent ischemic stroke. We observed a number of cases of acute deterioration due to recurrent ischemic events.

Methods—We undertook a single-center, retrospective analysis of consecutive acute stroke patients treated with IV rt-PA between January 2006 and December 2008 to define the incidence of early neurologic deterioration (≥ 4 -point drop on the National Institutes of Health Stroke Scale within 72 hours) and its mechanism. Deterioration was attributed to SICH when associated with a PH1 or PH2 hemorrhage on postdeterioration computed tomography scans, to recurrent ischemic stroke when there was clinical and radiologic evidence of a new territorial infarction or new vessel occlusion, and otherwise to evolution of the incident stroke.

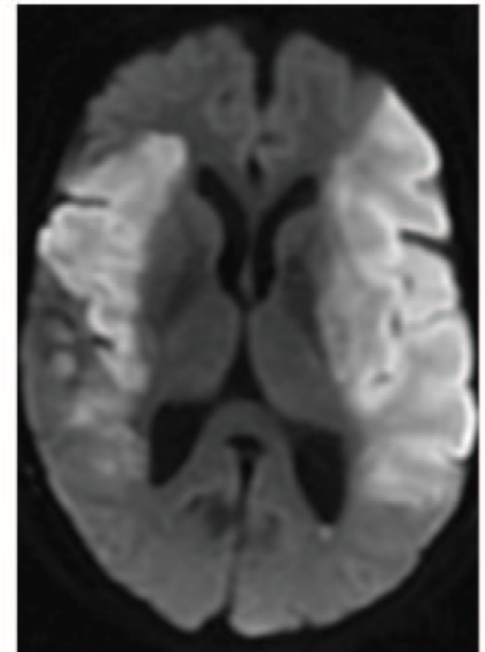
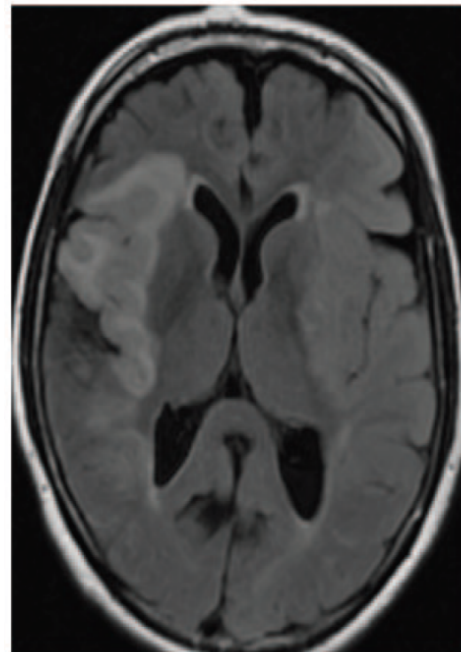
Results—Of 228 consecutive IV rt-PA-treated patients, 34 (15%) developed early neurologic deterioration, 18 (8%) secondary to incident strokes, 10 (4.4%) due to SICH, and 6 (2.6%) due to early recurrent ischemic events, which were significantly associated with atrial fibrillation (present in 5 of 6 patients; 4 paroxysmal, 1 permanent). In 4 patients, sudden clinical deterioration developed during or shortly after IV rt-PA infusion, and in 2, deterioration developed 3 days later. All died 2 days to 2 weeks later. The single case without atrial fibrillation had a recurrent, contralateral, middle cerebral artery stroke during IV rt-PA infusion and multiple high-signal emboli detected by transcranial Doppler. Early recurrent ischemic stroke accounted for 5 of 12 (42%) cases of early neurologic deterioration in patients with atrial fibrillation.

Conclusion—In this single-center series, the incidence of early recurrent ischemic stroke after IV rt-PA was 2.6% and was associated with previous atrial fibrillation. (*Stroke*. 2010;41:1990-1995.)

Early Recurrent Ischemic Stroke Complicating Intravenous Thrombolysis for Stroke

Incidence and Association With Atrial Fibrillation

	Patients With AF	Patients Without AF
N/n (%)	74 (32.4%)	154 (67.6%)
Age, mean±SD, y	76±10	66.4±13.4
Male, no. (%)	30 (40%)	91 (59%)
Medical history, no. (%)		
Hypertension	52 (70%)	99 (64%)
Diabetes mellitus	12 (16.2%)	12 (7.8%)
Hyperlipidemia	14 (19%)	34 (22%)
Cigarette smoking	11 (15%)	45 (29%)
Previous TIA or stroke	13 (17.5%)	32 (20.8%)
Aspirin use	44 (59.5%)	61 (39.6%)
Other antiplatelet agent	6 (8%)	16 (10%)
Anticoagulants	5 (6.7%)	2 (1.3%)
Stroke characteristics		
NIHSS, median (IQR)	14 (8–19)	14.5 (7–20)
Time to treatment, mean±SD min	162.7±32	173.3±40
END due to	12 (16.2%)	22 (14.3%)
Incident stroke	4 (5.4%)	14 (9%)
SICH	3 (4%)	7 (4.5%)
ERIS	5 (6.8%)	1 (0.6%)



Aussi décrit avec thrombus artériel

Récidive d'embolie

- *Early recurrent ischemic stroke (ERIS)* = AVC ischémique dans un nouveau territoire artériel
- < 3% des cas de détérioration aiguë, chez patients thrombolysés surtout
- Fragmentation d'un thrombus cardiaque ou artériel pré-existant par tpa IV
- Prise en charge limitée par le traitement récent par tpa
 - Envisager thrombectomie mécanique si nouvelle occlusion accessible et déficits significatifs

Cas 4: Quand ça se complique

- Homme de 89 ans, connu avec HTA, DLP, MCAS
- Rx: ASA, Clopidogrel, Amlodipine, Atorvastatin
- Vu normal à 12:30; retrouvé hémiplégique à gauche avec dysarthrie
- SV: TA 179/88, FC 72
- NIHSS 11 (Faiblesse face/MS/MI G, regard dévié à D, dysarthrie, hypoesthésie G)
- TDM tête: lacune d'allure chronique noyau caudé droit
- Pas de contre-indications au tpa IV → bolus reçu à 16:30



Cas 4

- TA systolique demeure élevée entre 180-185 durant perfusion de tpa, malgré doses de labetalol IV et d'hydralazine IV
- Très agité et nauséeux au cours du traitement; dimenhydrinate (Gravol) donné...
- Devient somnolent par la suite



Complications hémorragiques

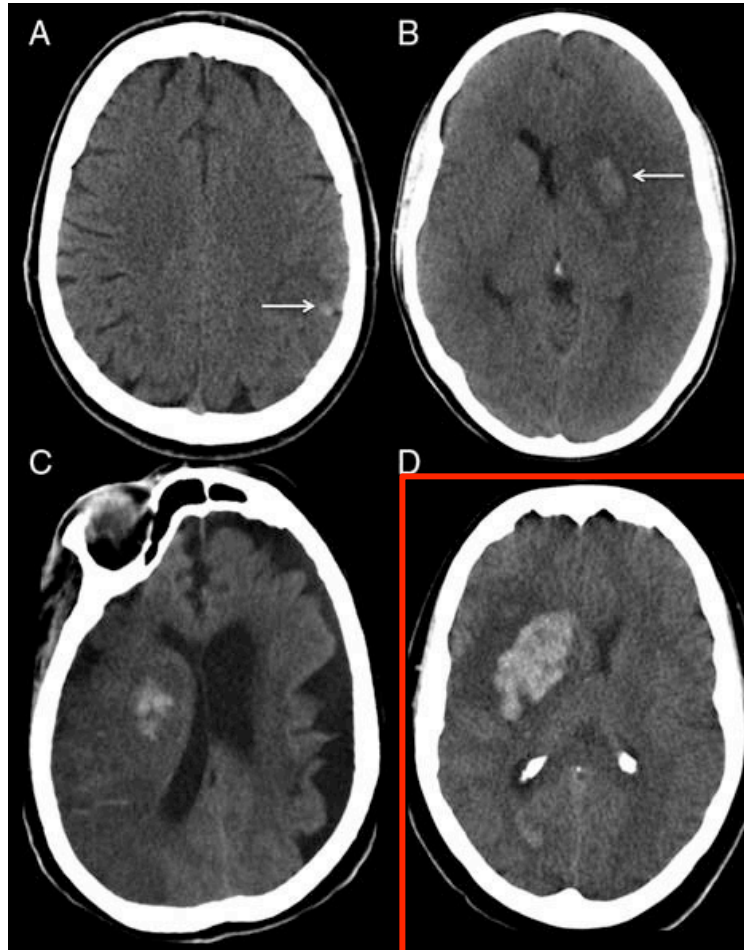
- Hémorragie intracrânienne symptomatique
 - 20% des cas de détérioration précoce chez thrombolysés
 - 5% chez non-thrombolysés
- À distinguer des transformations hémorragiques sans détérioration clinique, associées à la reperfusion

Hémorragie intracrânienne symptomatique (HICs) post-thrombolyse

- Environ 6% des patients traités par thrombolyse
- Associée à taux de mortalité de près de 50%
- Survient généralement en < 24h, majorité en < 12h
- Plusieurs mécanismes en cause
 - Dommages à la paroi des vaisseaux par les radicaux libres avec la reperfusion
 - Déplétion du fibrinogène
 - Dysfonction plaquettaire

HIC: Classification radiologique

HI1: petites pétéchies
en marge de l'infarctus



HI2: pétéchies confluentes
sans effet de masse

PH1: $\leq 30\%$ de l'infarctus
avec effet de masse

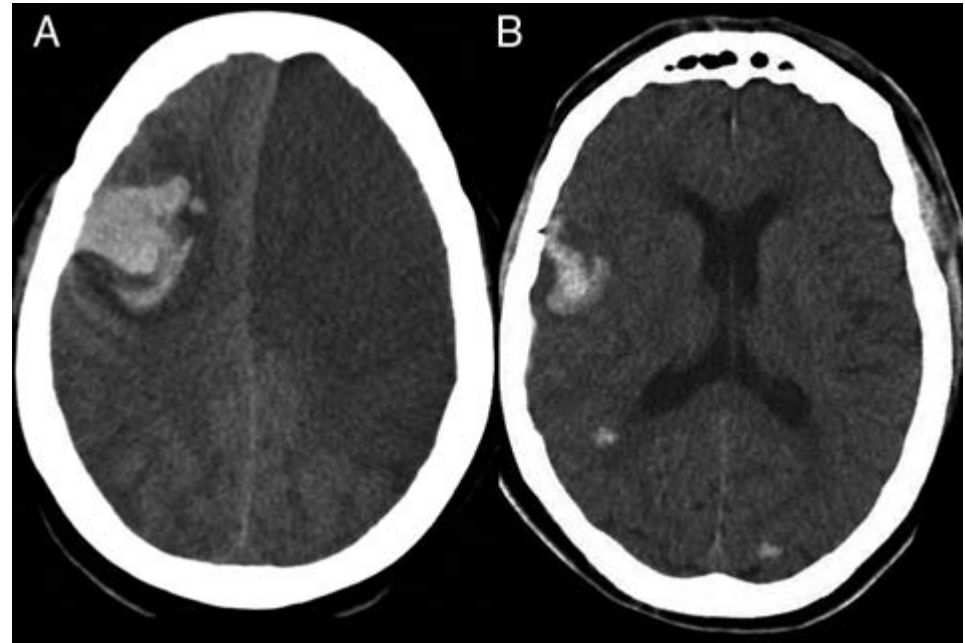
PH2: $>30\%$ de l'infarctus
avec effet de masse

HIC: Localisation

Au site du tissu
ischémique



« Remote » (1/3 des cas):
simple ou multiples



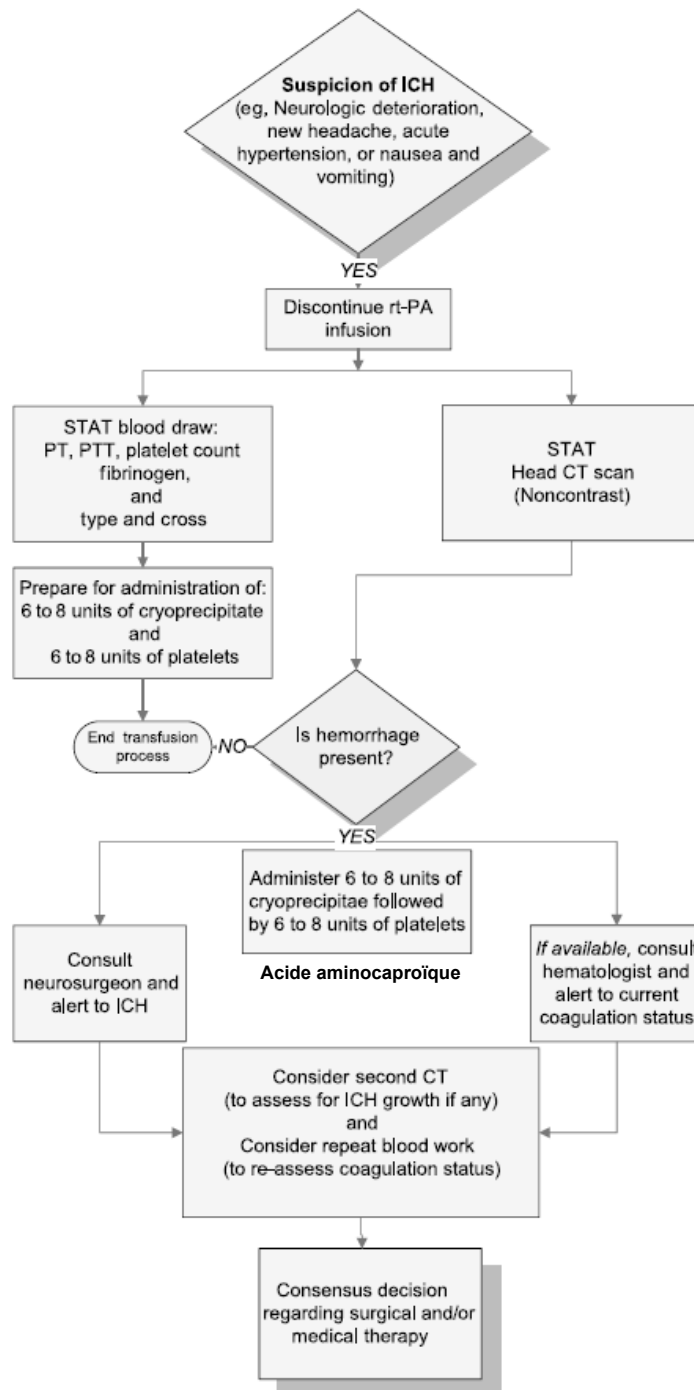
En lien avec angiopathie amyloïde,
microangiopathie

Facteurs de risque d'HICs

Cliniques	Para-cliniques	Radiologiques
Sévérité de l'AVC (NIHSS)	TA élevée	Changements ischémiques extensifs
Délai symptômes-traitement	Hyperglycémie	Recanalisation tardive
Âge avancé	↓ plaquettes	Leucoaraïose
ATCD de diabète		Microhémorragies
ATCD d'HTA		
Fibrillation auriculaire		
Combinaison d'antiplaquettaires		

Violations du protocole: ATCD d'hémorragie cérébrale, anticoagulants, HTA réfractaire

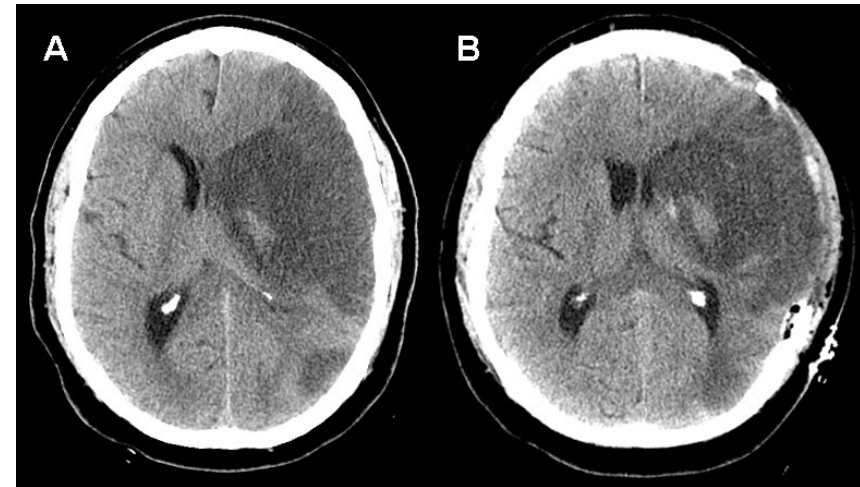
HICs: Traitement



TAS < 140/90

Œdème cérébral

- Complication plus tardive
- 14-27% des cas de détérioration < 24 heures
- Tout patient avec NIHSS > 10 et occlusion proximale doit être considéré à risque
- Crâniectomie décompressive peut être envisagée 12h après thrombolyse



Pronostic des END

Table 4 Association between END₂₄ and 3 month outcome

Study	N	3 month outcome	OR or p value
Dávalos <i>et al</i> ²³	615	Dependency at 3 months (mRS 2–6)	p<0.0001
		Death at 3 months	p<0.0001
Dharmasaroja <i>et al</i> ⁴⁸	203	Dependency at 3 months (mRS 2–6)	7.65 (2.19 to 26.76)
		Death at 3 months	5.28 (1.75 to 15.96)
Mori <i>et al</i> ⁶⁰	566	Death and dependency at 3 months (mRS 3–6)	20.44 (6.96 to 76.93)*
		Death at 3 months	19.43 (7.75 to 51.44)*

*Multivariate analysis.

END₂₄ early neurological deterioration within 24 h of acute ischaemic stroke; mRS, modified Rankin Scale.

Table 3. Length of stay in hospital, case fatality and death/dependency at 90 days

	Total (n = 368)	END (n = 51)	TD (n = 104)	Stable (n = 213)
Hospitalisation, days, mean/median (IQR)	8.0/6 (4–10)	14.8/13 (9–18)*	9.4/8 (5–12)*	6.1/5 (3–7)
Case fatality, %	7.9	25.5*	9.6†	2.8
Dead/dependent, %	48.9	94.1*	65.4*	30.0

TD: patients with early deteriorating episode without END. Hospitalisation: days (index admission) for patients alive and not transferred to other hospitals at 7 days. Figures in parenthesis indicate the interquartile range (IQR). Case fatality and dead/dependent: at 90 days.

p value compared to stable: * p < 0.001; † p = 0.014.

Conclusion

- END = Pas un événement rare
 - 1/7 patients thrombolysés
 - 1/6 patients non-thrombolysés
- Peut survenir même avec des AVC dits « mineurs »
- Une imagerie vasculaire anormale (occlusion, sténose) est un facteur de risque de détérioration
- Bien que la complication la plus redoutée après la thrombolyse IV soit l'hémorragie cérébrale, la cause la plus fréquente de détérioration neurologique précoce est la progression de l'AVC

Détérioration neurologique précoce /
nouveaux symptômes neurologiques



TDM cérébrale *stat*

+ TA, T°, O₂, glycémie



Hémorragie
cérébrale

Pas de changement

Œdème



Tx de l'hémorragie



Angio-TDM tête:
extension, ré-occlusion,
embolisation secondaire



Tx de support
Crâniectomie?



Envisager thrombectomie
mécanique si occlusion
proximale et déficits
significatifs



Tx de support pour
favoriser perfusion
cérébrale (décubitus 0°
et hydratation IV)

Merci de votre attention