

# Management à l'urgence de l'AVC hémorragique

Laura Gioia, MD FRCPC

Neurologue

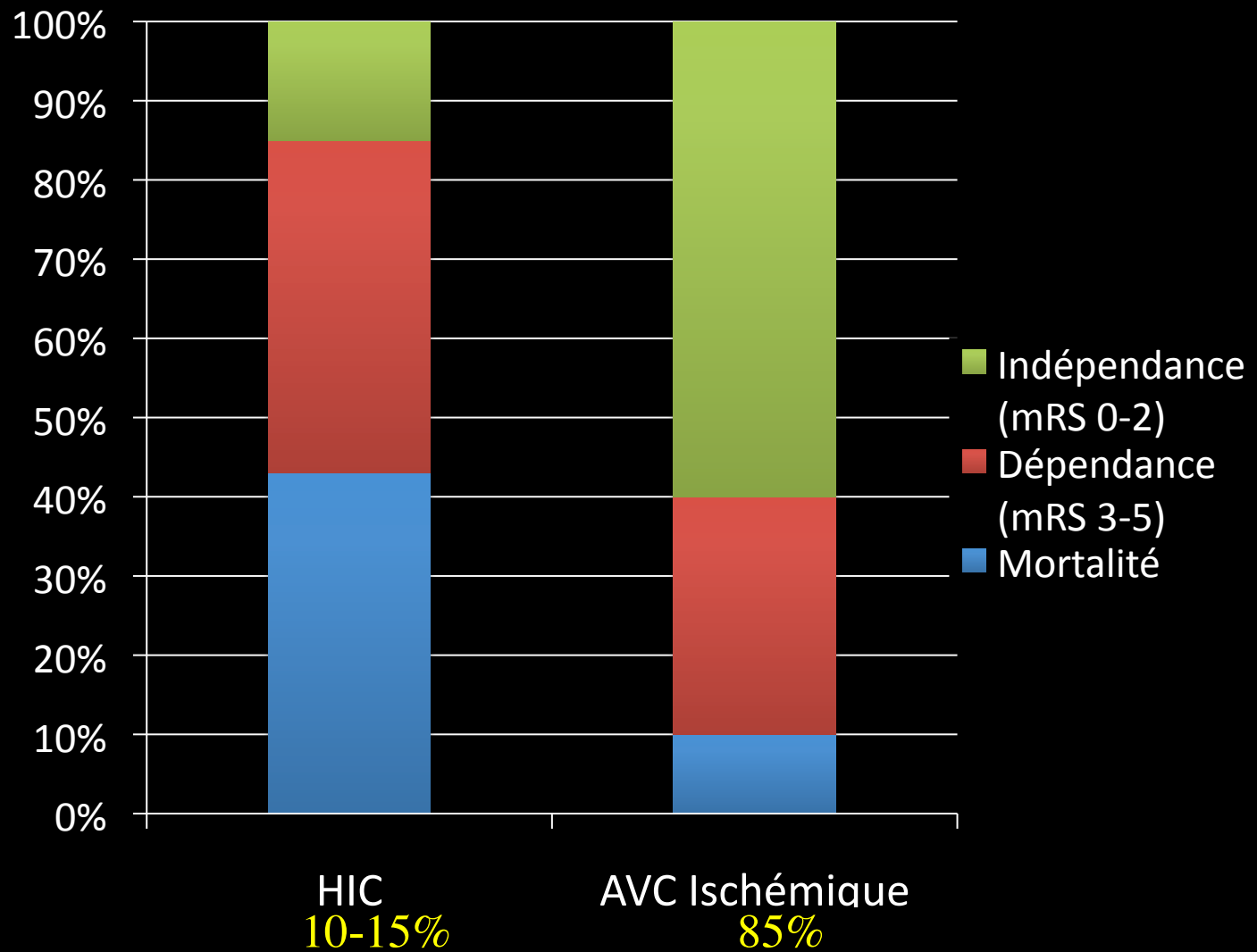
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
(CHUM)

11 septembre 2015

# Objectifs

1. Discuter les facteurs de mauvais pronostic et l'importance de la gestion rapide et urgente de l'hémorragie intracérébrale
2. Réviser l'évidence des interventions médicales dans la phase aiguë de l'hémorragie intracérébrale
3. Réviser l'évidence des interventions chirurgicales dans la phase aiguë de l'hémorragie intracérébrale

# Issus Cliniques à 30 jours



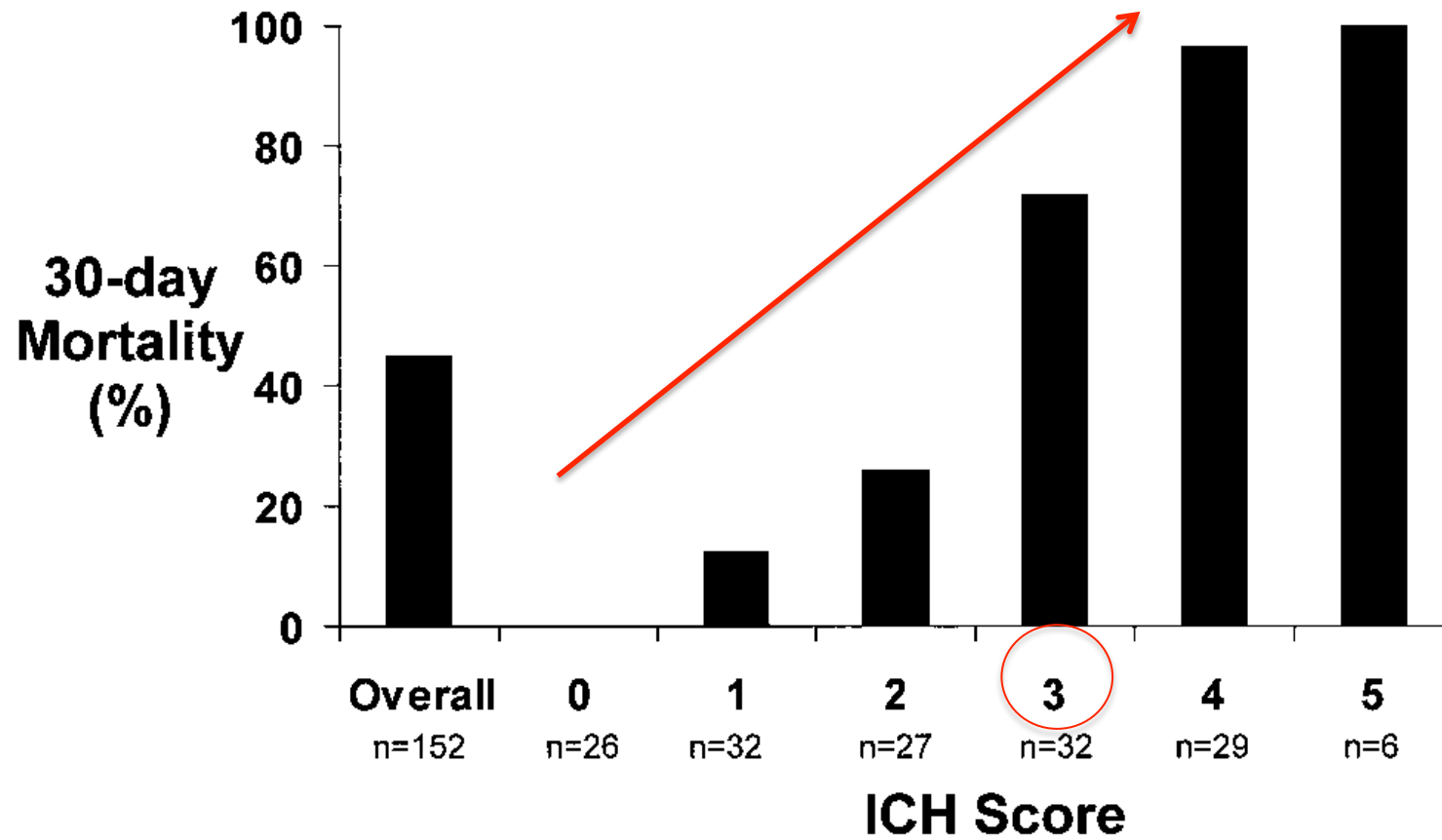
# ICH Score

échelle GCS	points
3-4	2
5-12	1
13+	0
<b>Volume</b>	
≥30 cc	1
<30 cc	0
<b>Extension intraventriculaire?</b>	
Oui	1
Non	0

Localisation infratentorielle?	points
Oui	1
Non	0
<b>Age</b>	
≥80 ans	1
<80 ans	0

**Total 0-6**





# ICH Score

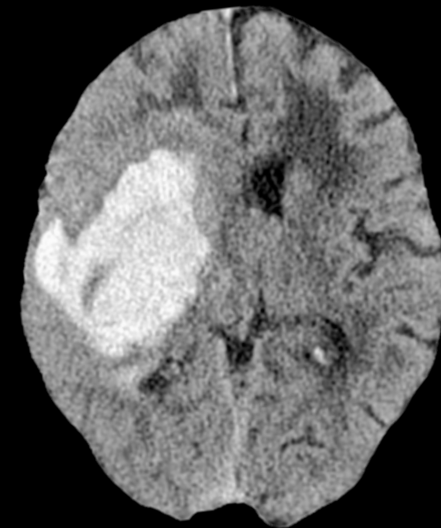
échelle GCS	points
3-4	2
5-12	1
13+	0
<b>Volume</b>	
≥30 cc	1
<30 cc	0
<b>Extension intraventriculaire?</b>	
Oui	1
Non	0



Localisation infratentorielle?	points
Oui	1
Non	0
<b>Age</b>	
≥80 ans	1
<80 ans	0

**Total 0-6**

# Le volume de l'hématome prédit la mortalité à 30 jours



Volume

<30 cc

30-60 cc

>60 cc

% Mortalité

-Lobaire

7%

60%

70%

-Profond

23%

64%

93%

# L'HIC est une urgence médicale!

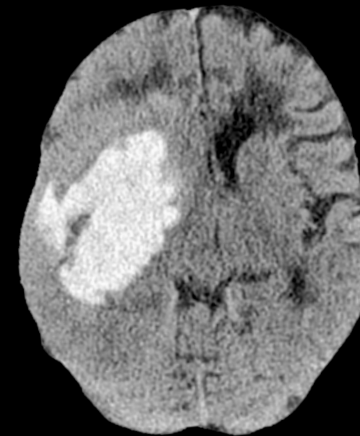


↓ GCS  $\geq$  2 points

→ 20% patients avec HIC<sup>1</sup>

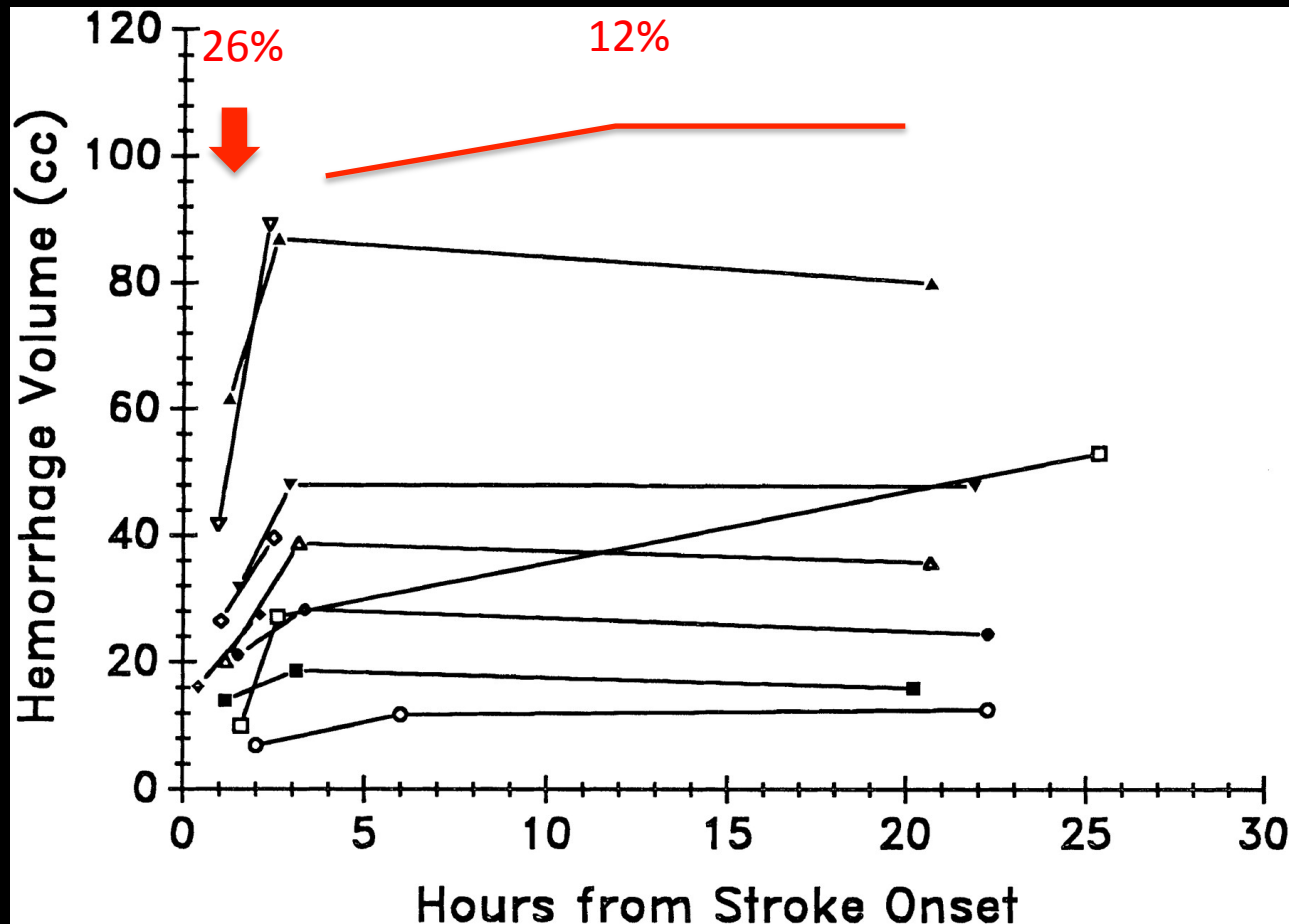


33.9 cc



90.8 cc

# L'expansion de l'hématome est un phénomène aigu



HM Growth :  $\geq 33\%$  volume increase\*

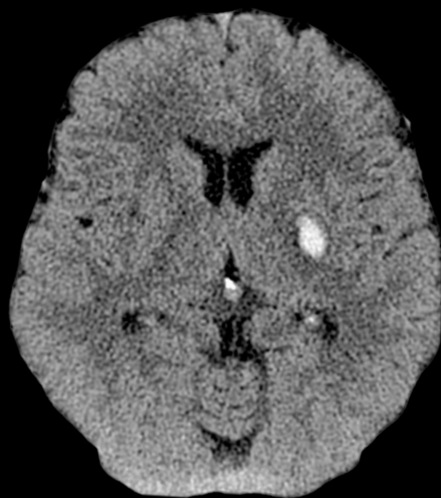
**FACTEURS DE RISQUES DE  
L'EXPANSION DE L'HEMATOME**

# Volume initial de l'hématome et le risque de expansion



CT <1 h du début de Sx

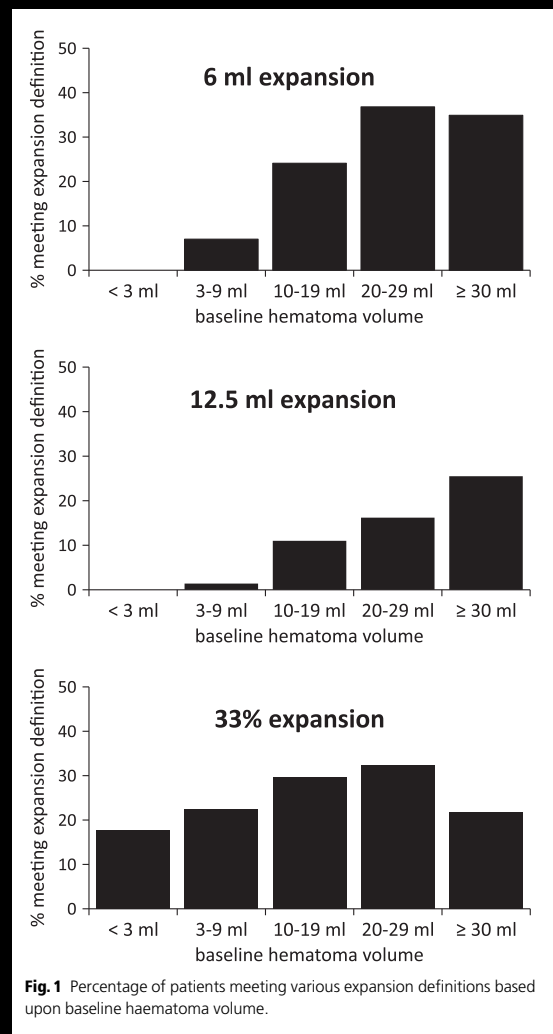
1 mL



CT à 24 h

1 mL

Hematomas <10 cc = expansion peu probable



# Appearance

# Densité (HU)

I		
II		
III		
IV		
V		

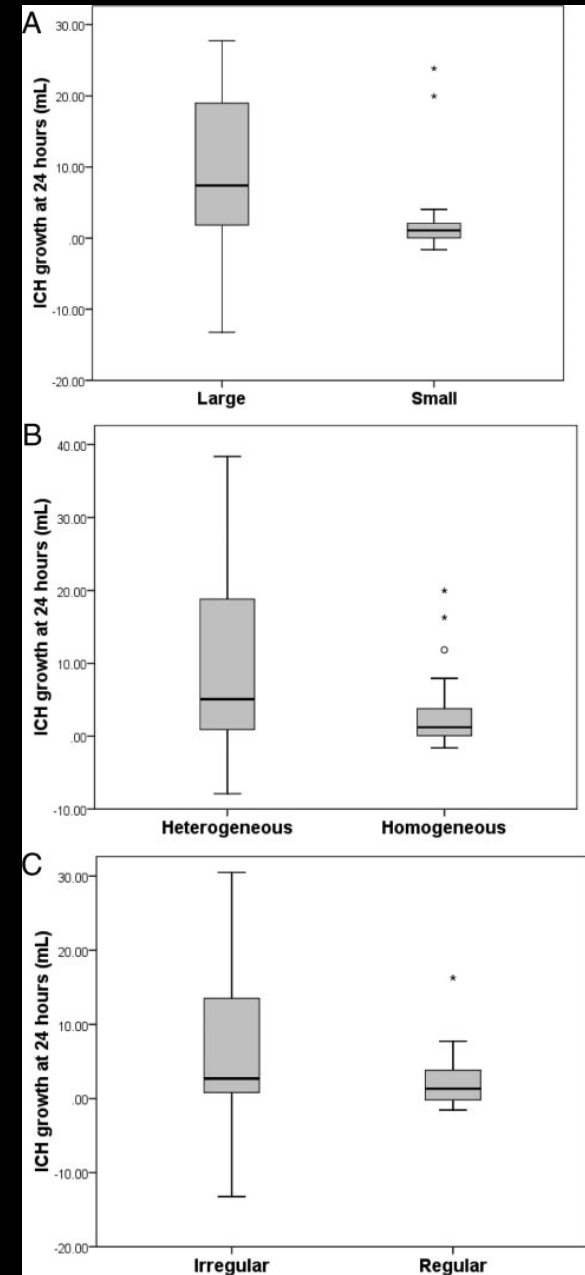
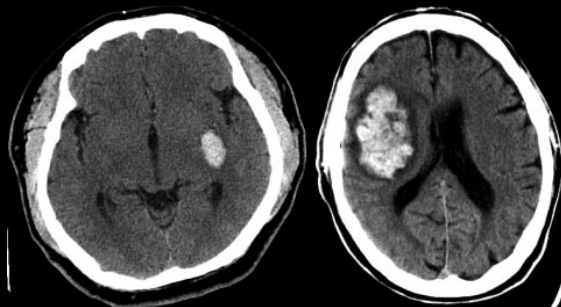


Figure 3. Box plots of ICH growth between baseline and 24 hour CT scan depict greater growth in (A) large versus small baseline volume bleeds ( $P=0.004$ ), (B) heterogeneous versus regular shaped bleeds ( $P=0.004$ ), and (C) irregular versus regular shaped bleeds ( $P=0.084$ ).



# SPOT SIGN: Exemple

NCCT de base



33.9 cc

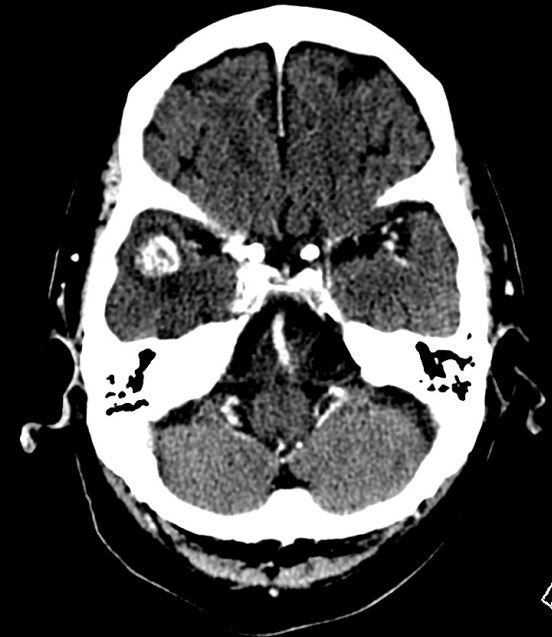
ASA

Rivaroxaban 20 mg die (Ccr <50)

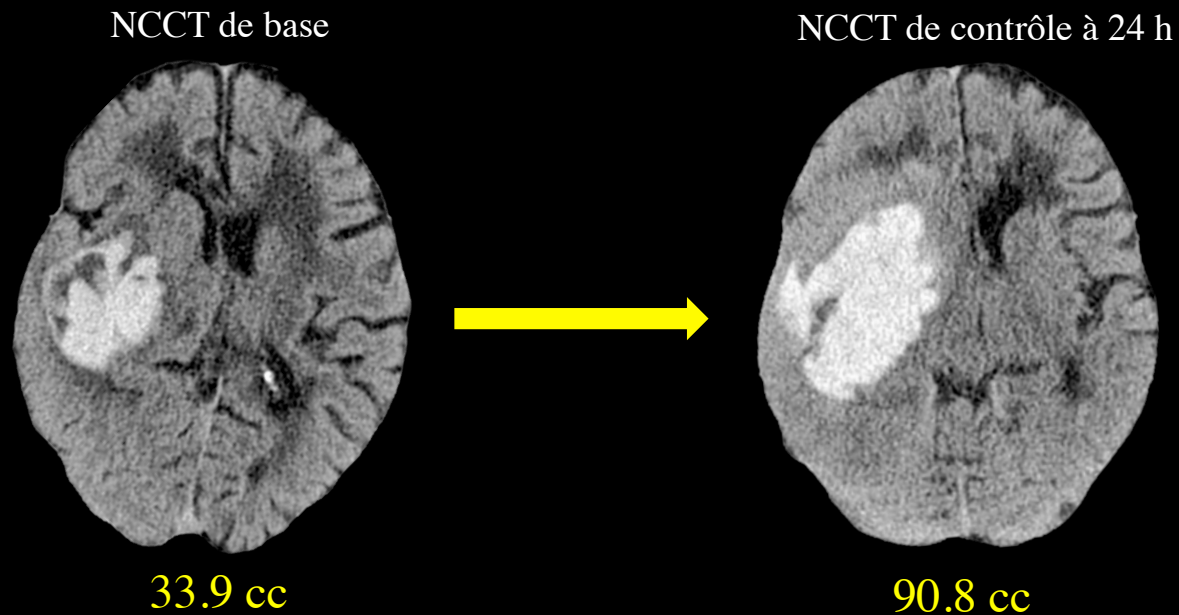
CTA –Images de Source



Post-contrast CT

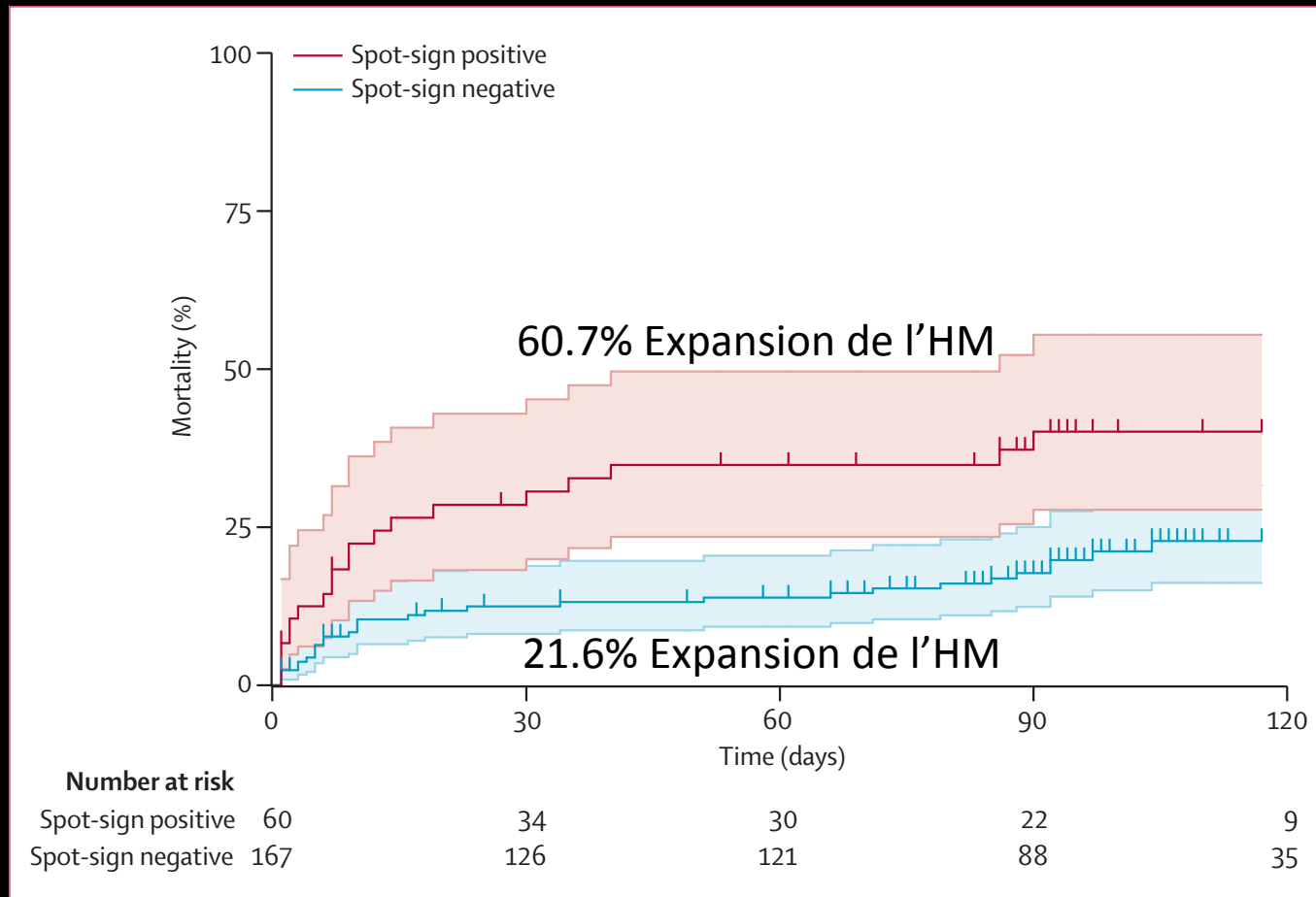


# SPOT SIGN: Définition



- Définition:
  - 1+ de foyer de rehaussement de 1-2 mm localisés à l'intérieur de l'hématome (image de sources –CTA)
  - Apparence de “spot” ou serpentineux sans connexion avec des vaisseaux sanguins
  - Densité (HU) 2x plus que le fond de l'hématome ( $\sim >120$  HU) sans hyperdensité correspondant sur NCCT
- Presence d'extravasation sur le CT post-contrast

# Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CTA spot sign (PREDICT)



# Interventions Potentielles en HIC

## 1. Réduction de la TA

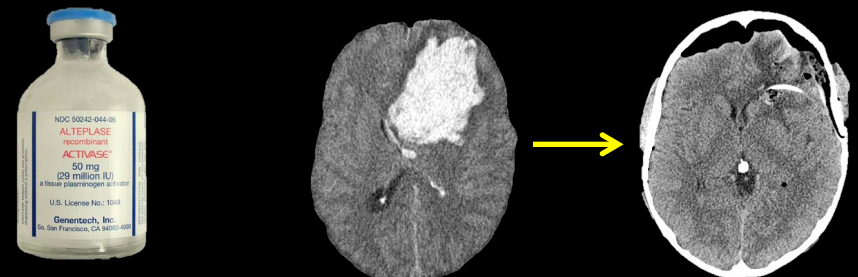


## 2. Traitement hémostatique

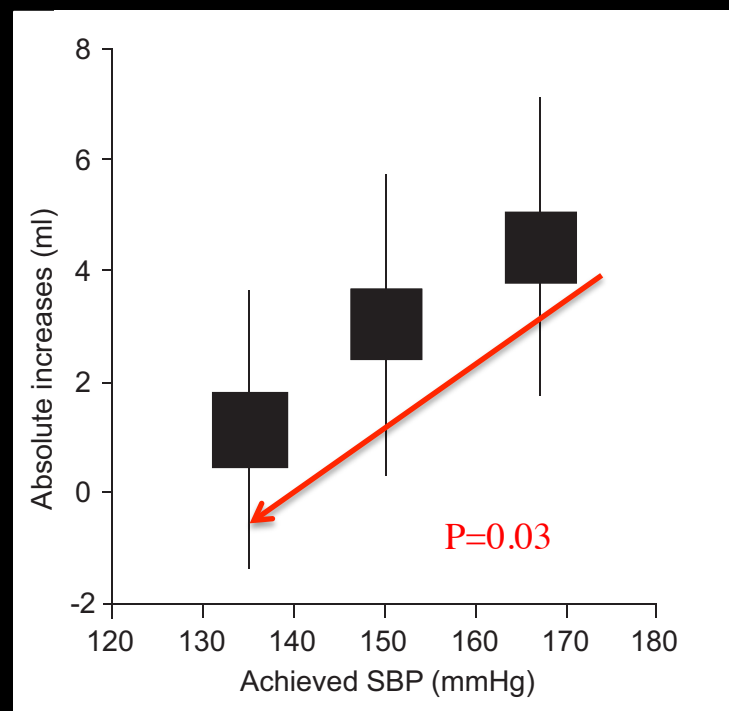
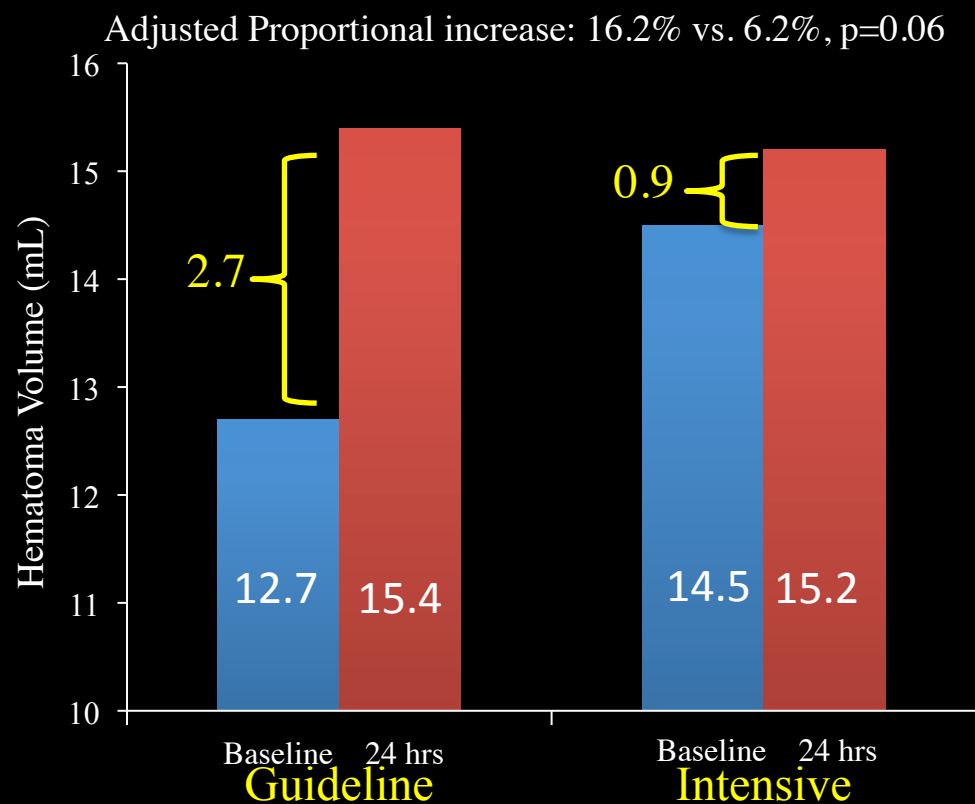
- Coagulation normale
- Coagulation anormale



## 3. Options chirurgicales



# INTERACT: Effet de la réduction de la TA sur le volume d'hématome



% achieved BP target in Intensive group:

- 42% at 1 h , 66% at 6 h

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 20, 2013

VOL. 368 NO. 25

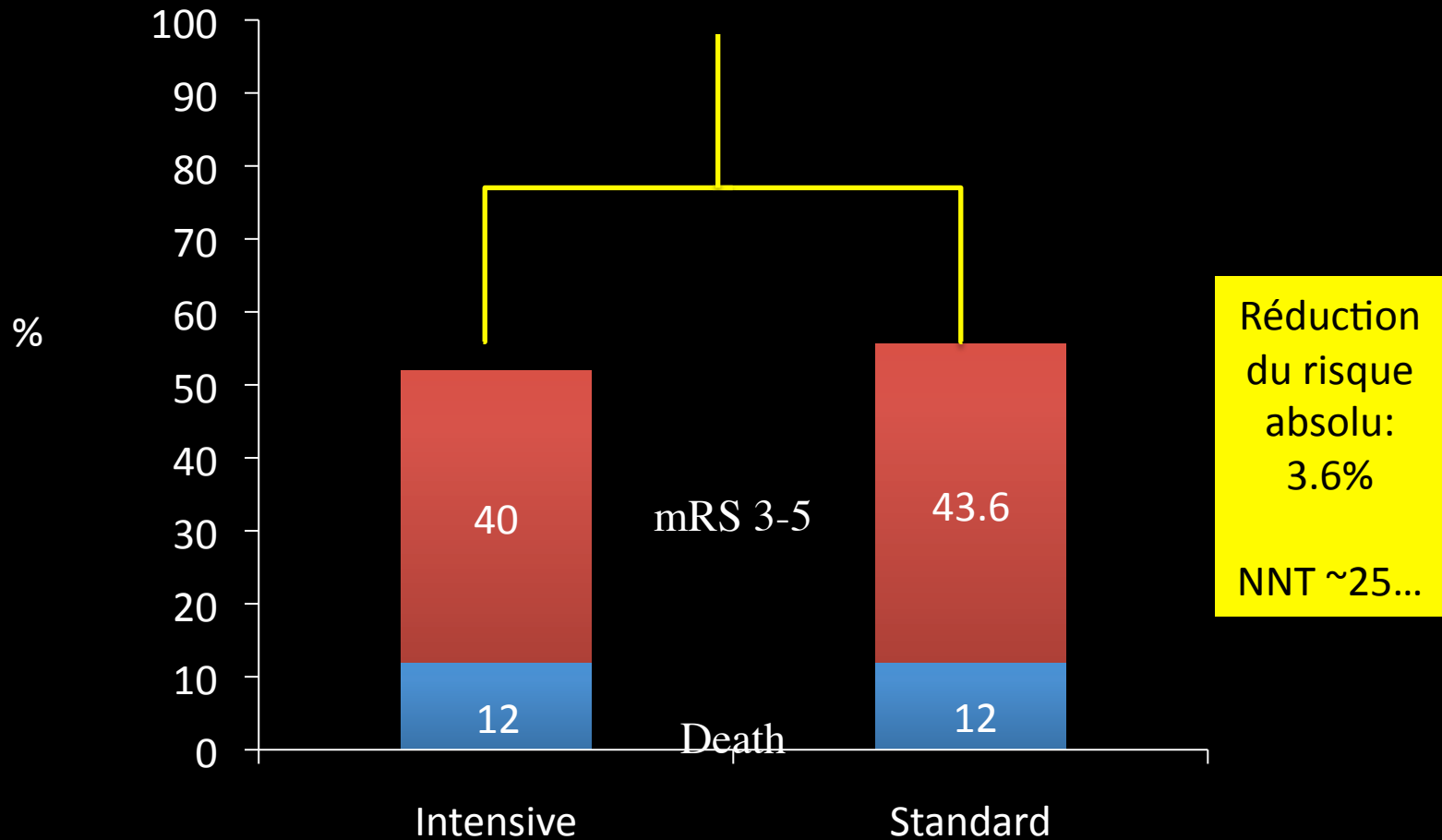
Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients  
with Acute Intracerebral Hemorrhage

Craig S. Anderson, M.D., Ph.D., Emma Heeley, Ph.D., Yining Huang, M.D., Jiguang Wang, M.D.,  
Christian Stapf, M.D., Candice Delcourt, M.D., Richard Lindley, M.D., Thompson Robinson, M.D.,

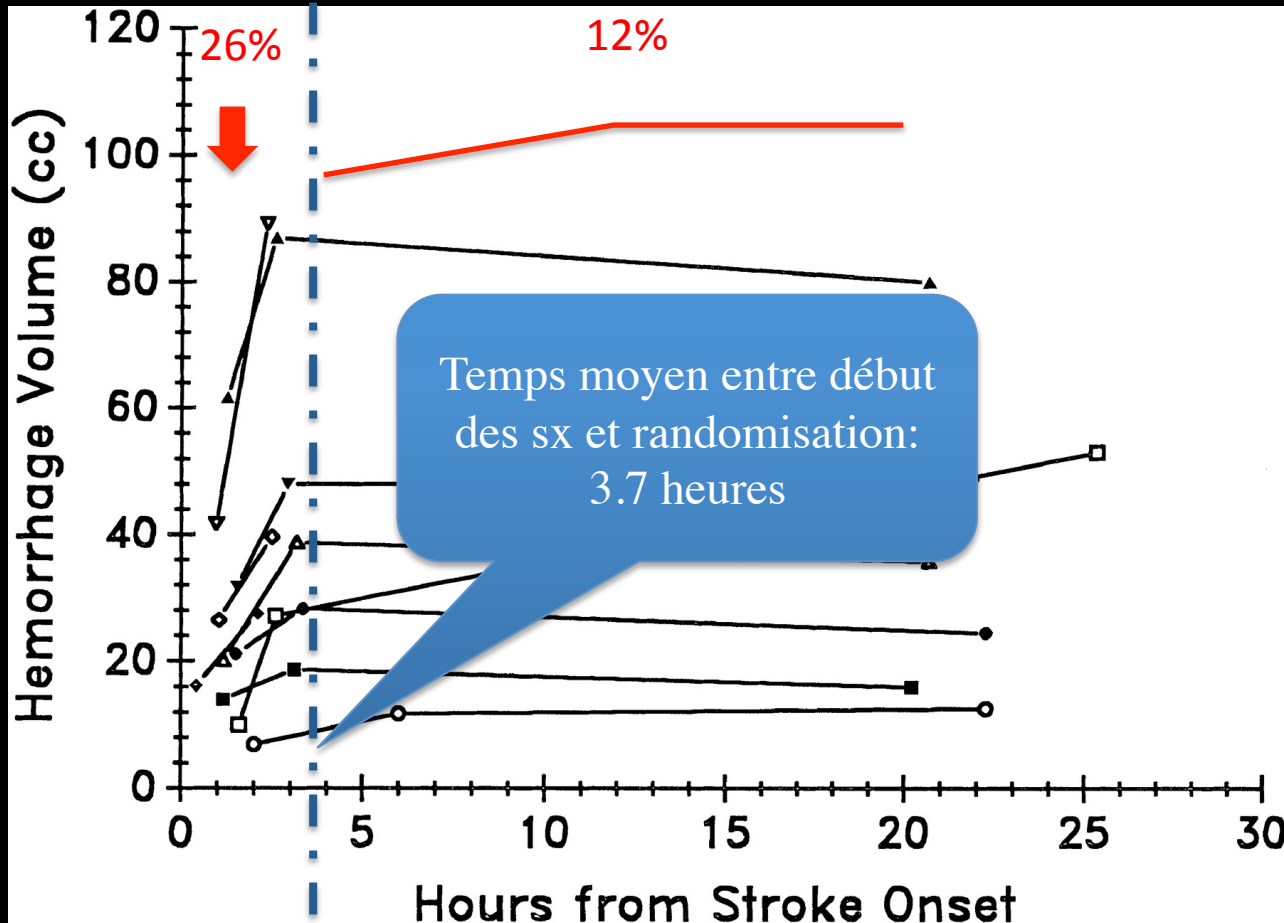
- N=2,839
- <6 heures du début des symptômes de l'HIC
- Randomisés à un tx intensif (<140mmHg) ou tx standard (<180 mmHg)
- Agents antihypertenseurs à la discretion des MD
- mRS 3-6 à 90 jours

# INTERACT 2: mRS 3-6 à 90 jours

Odds ratio 0.87 (95%CI 0.75 to 1.01) P=0.06



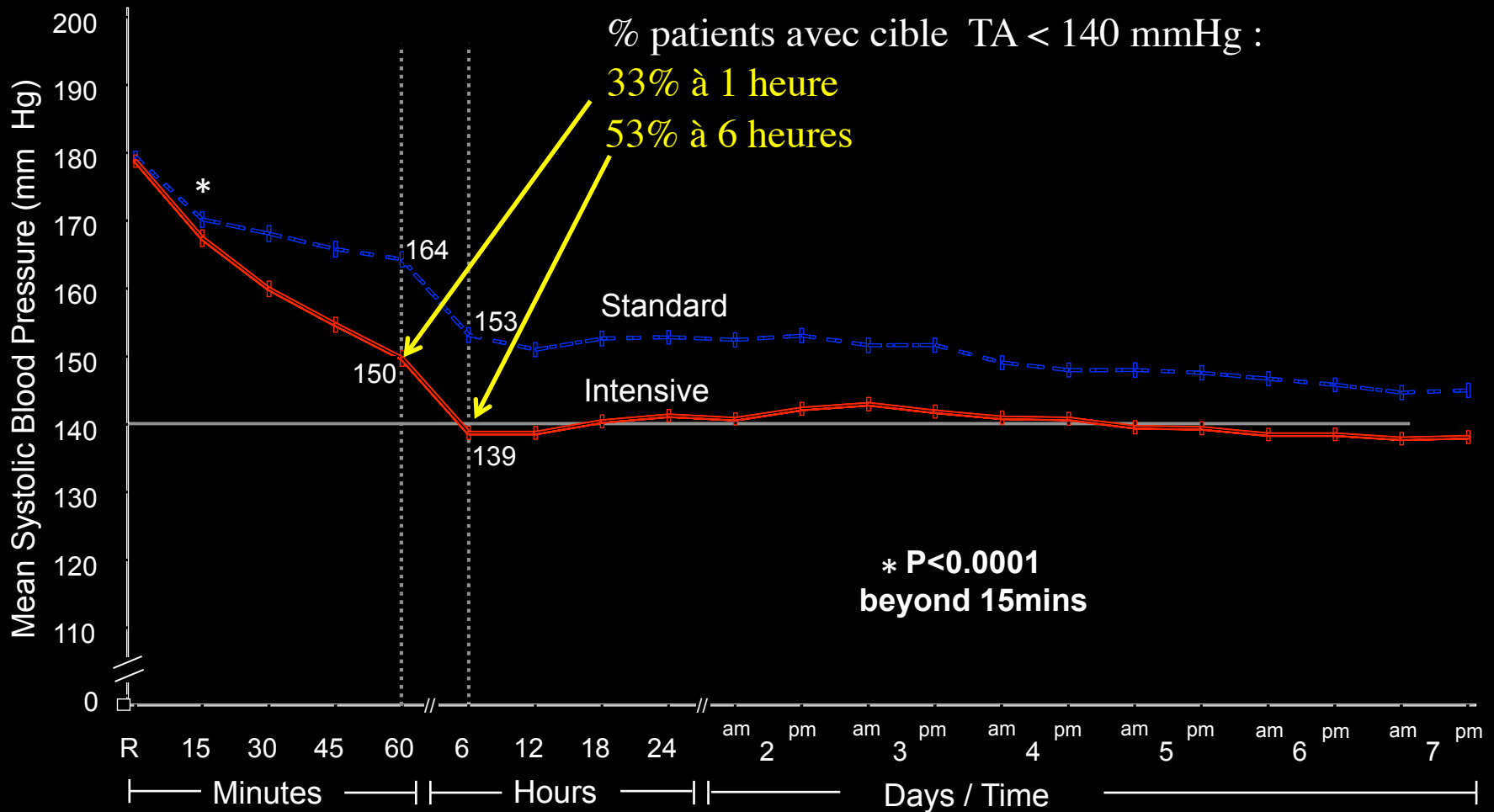
# 1) L'expansion de l'hématome est un phénomène précoce...



HM Growth :  $\geq 33\%$  volume increase\*



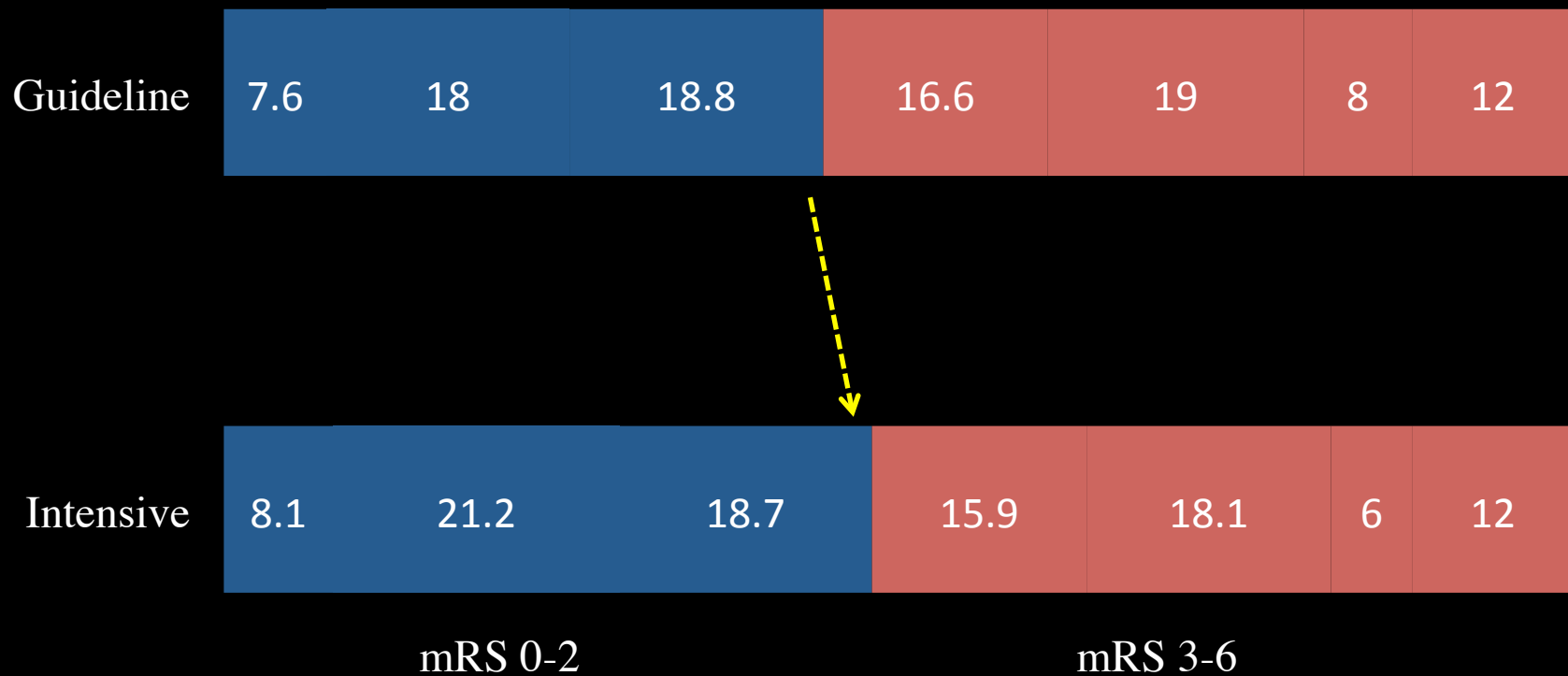
## 2) INTERACT 2: Contrôle de la TA



Courtesy of INTERACT2 investigators

# INTERACT 2: Ordinal shift in 90-day mRS

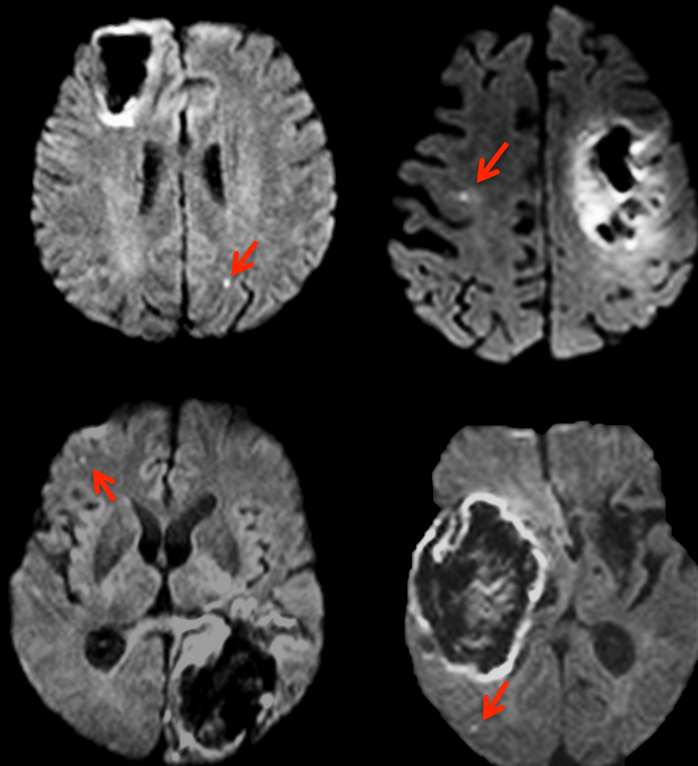
Odds ratio 0.87 (95%CI 0.77 to 1.00); P=0.04



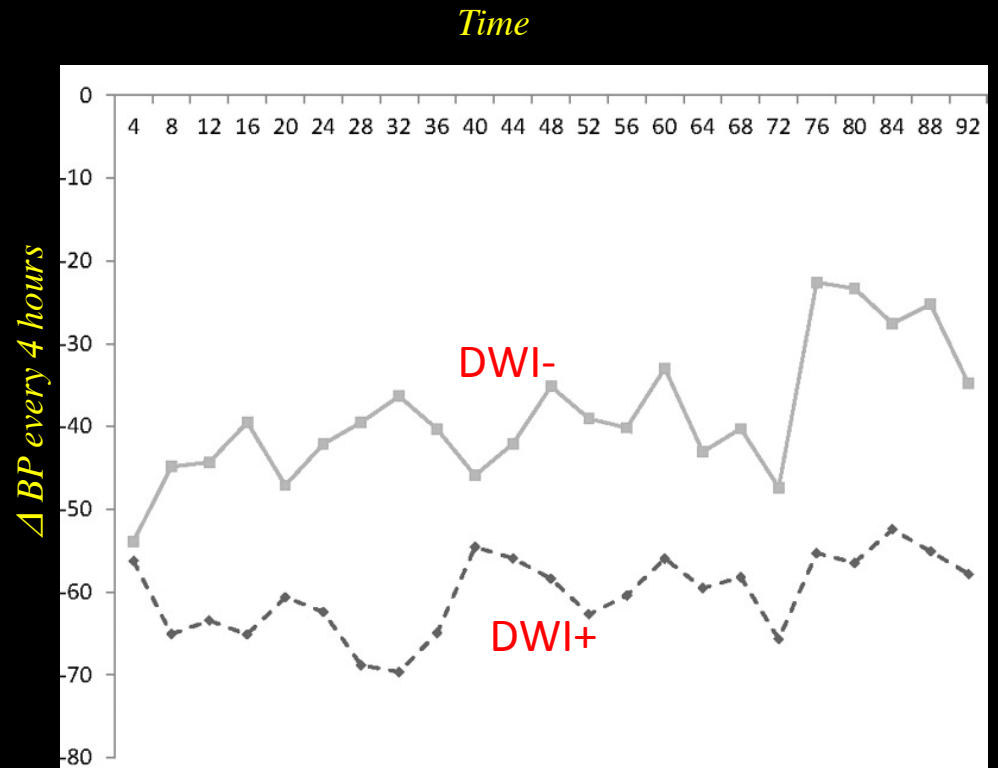
## INTERACT 2: événements adverses

	Intensive (n=1399)	Guideline (n=1430)	P-value
Death (90 days)	12 %	12 %	0.96
END at 24 hours (4 points NIHSS, 2 points GCS)	14.5 %	15.1%	0.62
Nonfatal Serious Adverse Events	23.3	23.6	0.92
• Any END	3.4	3.8	
• Recurrent ICH	0.3	0.3	
• Ischemic or undiff. stroke	0.6	0.6	
• Acute coronary event	0.4	0.3	
• Severe hypotension (hypotension + clinical sx necessitating IV fluids, vasopressors, dialysis)	0.5	0.6	

# Lésions DWI + a l'IRM en HIC



*Prevalence: 14-41 %*



Garg R K et al. Stroke. 2012;43:67-71

Kimberly WT et al. Neurology 2009  
Prabhakaran S et al. Stroke 2010  
Gargoire SM et al, Brain 2011

Menon RS et al. Ann Neurol 2012  
Kang DW et al. Neurology 2012  
Garg R et al. Stroke 2012

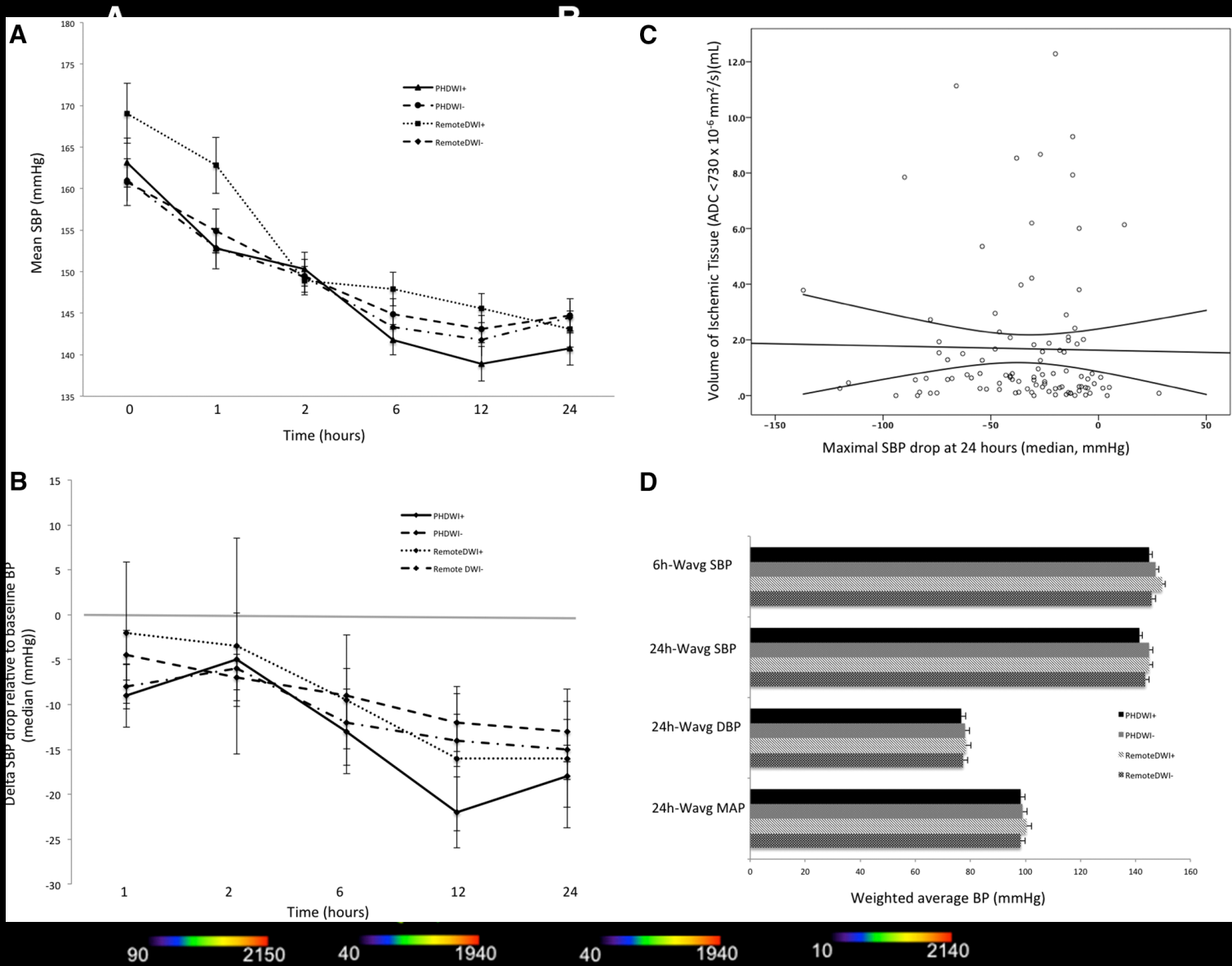
# Predicteurs des lésions DWI+

	n	Time to MRI (median)	DWI (%)	Significant associations
Prabhakaran et al. (2010)	118	1 day	23%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior ischemic stroke</li> <li>• <b>MAP lowering &gt;40%*</b></li> <li>• Craniotomy</li> </ul>
Menon et al (2012)	138	2 days	35%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICH volume</li> <li>• Microbleeds</li> <li>• <b>Large early reduction MAP**</b></li> </ul>
Kang et al (2012)	97	3 days	27%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microbleeds &gt;2</li> <li>• Moderate-severe LA</li> </ul>
Gregoire et al (2011)	114 (39 CAA)	7 days	14%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• White matter disease</li> <li>• Lobar microbleeds</li> <li>• More common in CAA patients</li> </ul>
Kimberly et al (2009)	78 CAA		15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher burden of hemorrhage</li> <li>• (no association with WMH, infarcts APOE status or vascular risk factors)</li> </ul>
Garg et al (2012)	95	2 days	41%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Greater BP reduction from baseline***</b></li> <li>• DWI associated with worse functional outcomes at 3 months</li> </ul>
<b>Total</b>	<b>n=640</b>		<b>26%</b>	

\* median % maximal lowering of MAP before MRI (*initial-lowest* MAP/initial MAP) before MRI

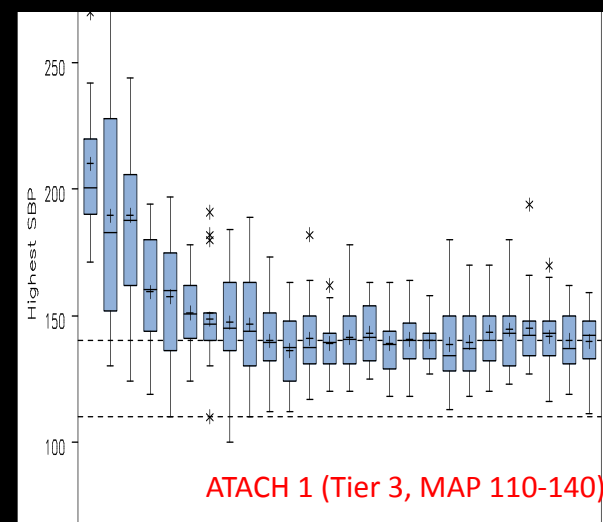
\*\* BP taken at 3 time points: *admission, highest prior to MRI, and at 1 month*

\*\*\* BP measurements *q 4 hours* for 96 hours

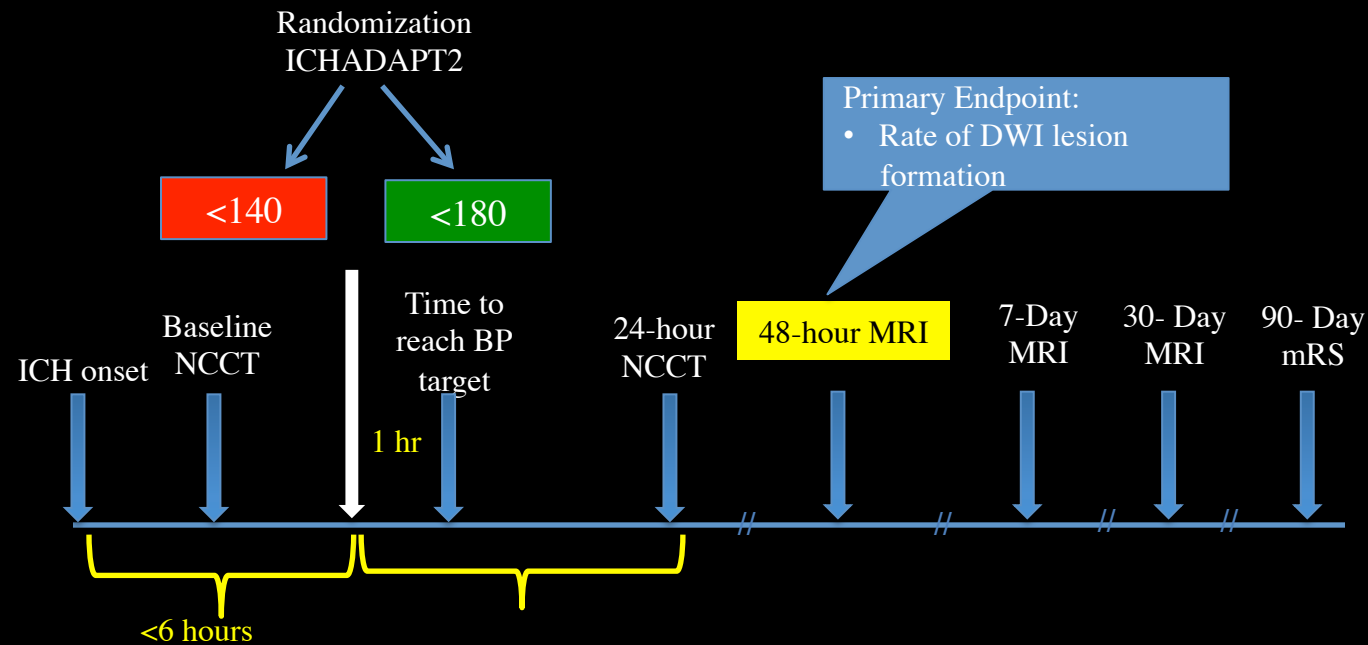


# Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II

- Essai clinique phase III multicentrique
- N= 1,280
- Infusion nicardipine IV, titré selon la cible TA
- Randomisation 1:1
  - Intensif (140 mmHG)
  - Standard (180 mmHG)
- Critères d'inclusion
  - $\leq 4.5$  heures du début des sx
  - Volume HIC < 60 cc
  - TA systolique >180 mmHg
- mRS 4-6 à 90 jours



# ICHADAPT-2



## Critères d'inclusion:

- Age >18
- HIC <6 heures
- HIC primaire
- TA >140 mmHg

## Protocole pour contrôle TA soutenue x 24 heures:

- Labetalol 10-40 mg IV bolus (max 300 mg/24 heures)
- Hydralazine IV 10-20 mg q 30 minutes (max 240 mg/jour)
- Enalapril 1.25 mg IV q6h



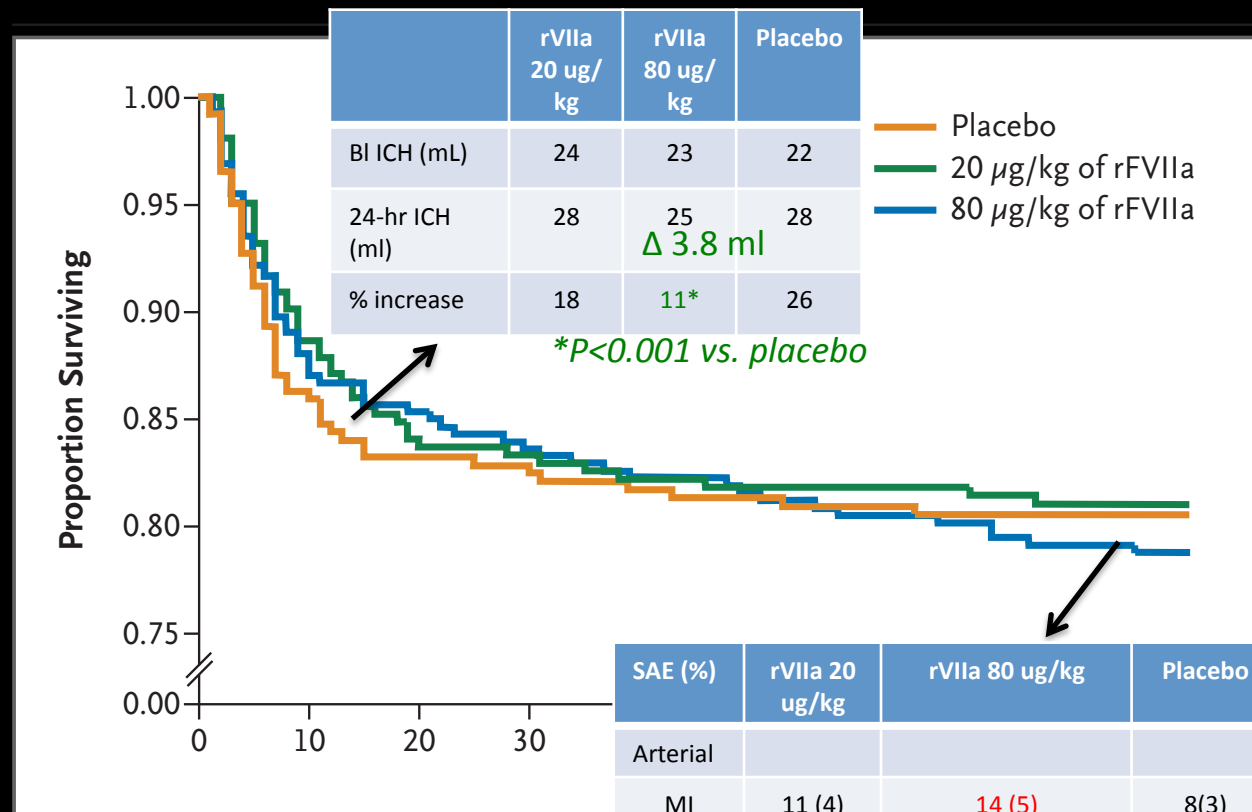
# Traitement hémostatique de l'HIC

```
graph TD; A[Traitement hémostatique de l'HIC] --> B[Coagulation normale]; A --> C[Coagulation anormale];
```

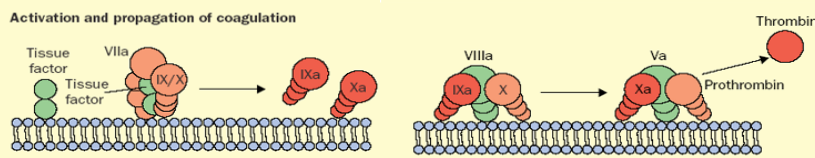
Coagulation normale

Coagulation anormale

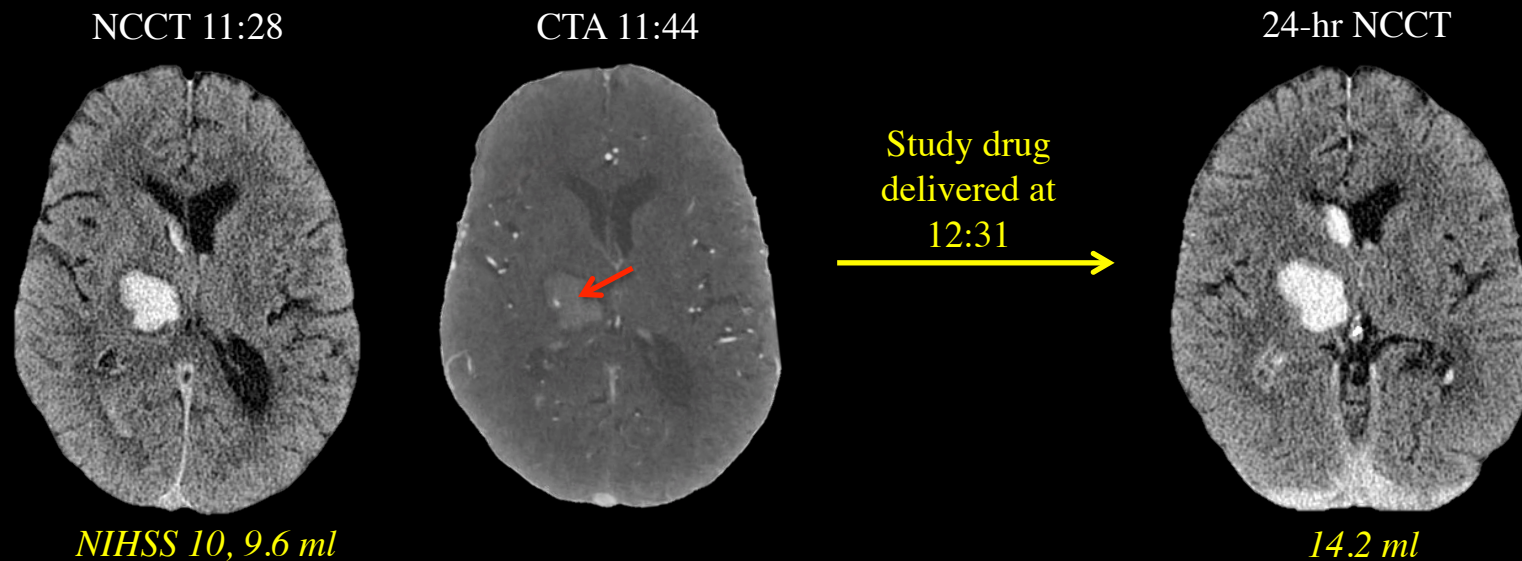
# rVIIa en HIC aiguë: Essai clinique FAST



SAE (%)	rVIIa 20 µg/kg	rVIIa 80 µg/kg	Placebo
Arterial			
MI	11 (4)	14 (5)	8(3)
CVA	4 (1)	10 (3)	4 (1)
Other		Renal artery thrombosis, intracardiac thrombus, retinal artery occlusion	



# "Spot Sign" Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy (SPOT-LIGHT)



## SPOT-LIGHT

- Phase 2, N=110
- Critères d'inclusion
  - Age 18-80, HIC < 6 heures,
  - Volume 3-90 (100) mL
  - Spot-sign+
- IV **rVIIa 80 ug/kg bolus** vs. placebo (<60 min.)
- ICH volume à 24 heures

## STOP-IT (U of Cincinnati)

- Critères d'inclusion (n=180)
  - Age 18- 80,
  - HIC < 5 heures
  - CTA spot-sign +
- IV **rFVIIIa 80 mcg/kg** ou placebo (< 90 min)
- HM volume à 24 heures, événements TE

# Autres essais cliniques hémostatiques

## STOP-AUST

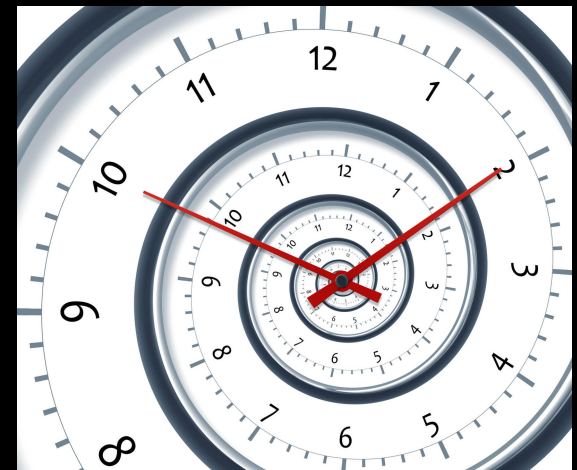
- RCT double insu
- N=100
- Critères d'inclusion
  - 18+
  - <4.5 heures
  - Spot-sign+
  - HIC < 70 cc
- 1000 mg **acide tranexamique IV** ou placebo < 60 minutes
- Volume de l'hématome à 24 heures (33%, 6 mL)

## TICH-2 (UK)

- Phase III RCT
- n=2000
- Inclusion
  - 18+
  - HIC <8 heures
- 1g bolus **acide tranexamique** + 1g q 8 h
- mRS à 90 jours

# HIC avec coagulation anormale

- Possibilités thérapeutiques (*empirique*)
  1. Warfarine
    - Vitamine K IV 10 mg
    - Concentrés de complexe prothombotique (PCC)-dose selon l'INR
  2. Inhibiteur direct sélectif de la thrombine (dabigatran)
    - FEIBA ([Thromb Hemostat 2013;169](#))
    - Idarucizumab
      - Anticorps (Fab) monoclonal
      - REVERSE-AD trial ([NEJM aout 2015](#))
  3. Inhibiteurs du facteur Xa
    - Rivaroxaban
      - PCC ([Circulation 2011;1573-9](#))
    - Apixaban
      - PCC?



# OPTIONS CHIRURGICALES EN HIC

# Pose d'un drain ventriculaire externe



Volume ~ 27 mL  
(méthode ABC/2)

- Indications cliniques
  - GCS  $\leq$  8
  - Hydrocéphalie obstructive
  - Signes d'engagement
  - HIV significative

# Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III (CLEAR-III)



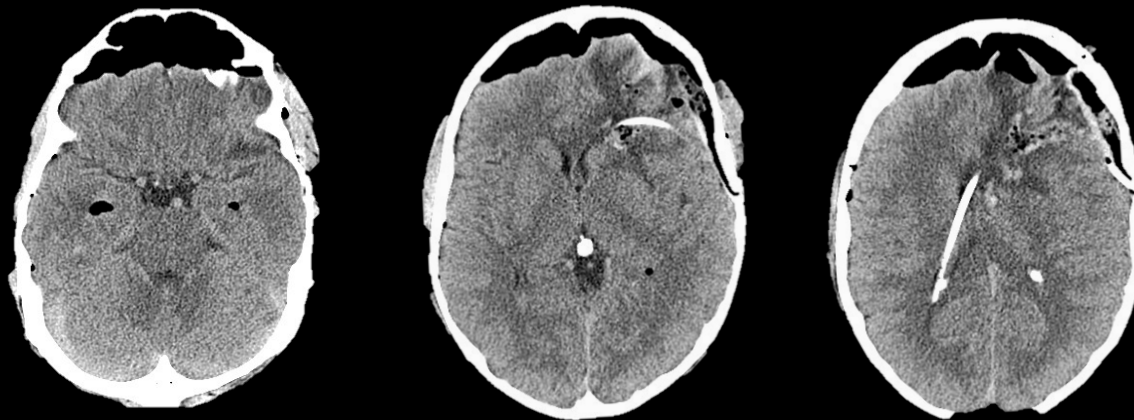
- RCT phase III (N=500)
- Critères d'inclusion
  - HIC intraventriculaire <30 cc + HIV (+ obstruction 3/4<sup>e</sup> ventricule)
  - Pose de DVE (pour indication clinique)
  - Preuve de stabilité HIC/HIV sur scan de contrôle
  - Randomisation < 72 h du début des sx
    - rTPA
    - Placebo
- mRS à 180 jours







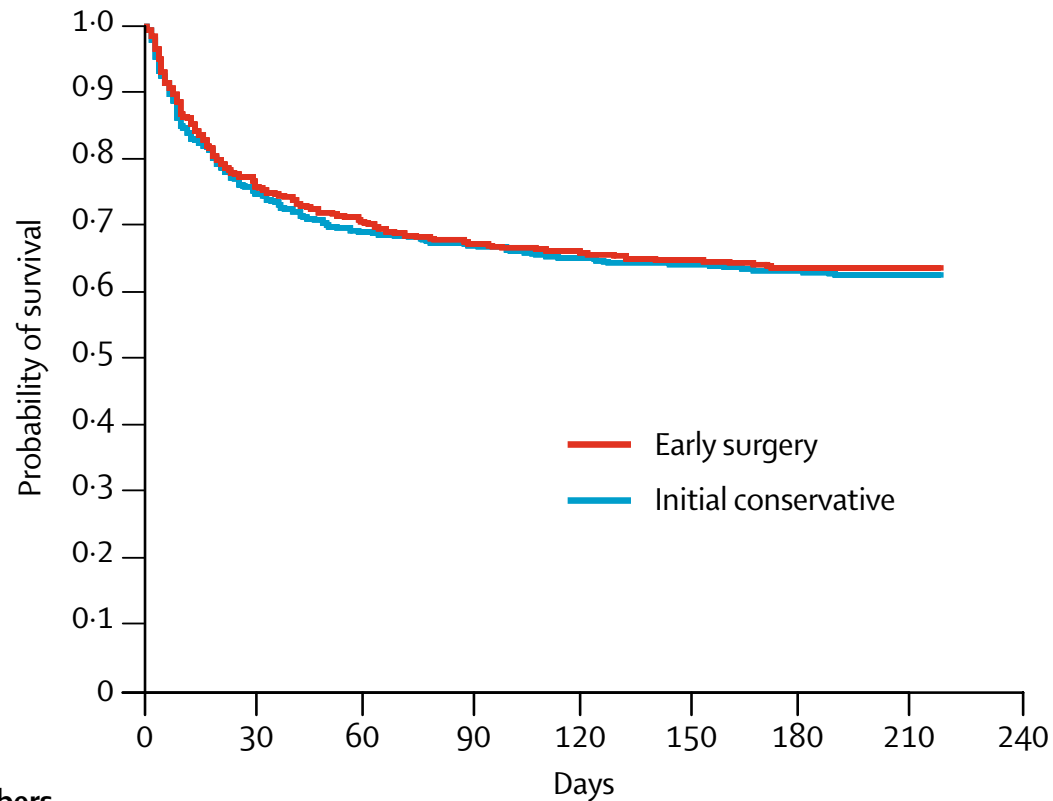
H 62 ans,  
volume HIC  
~100 mL



24 heures  
post-op

**INDICATION  
D'HÉMICRÂNIECTOMIE EN HIC?**

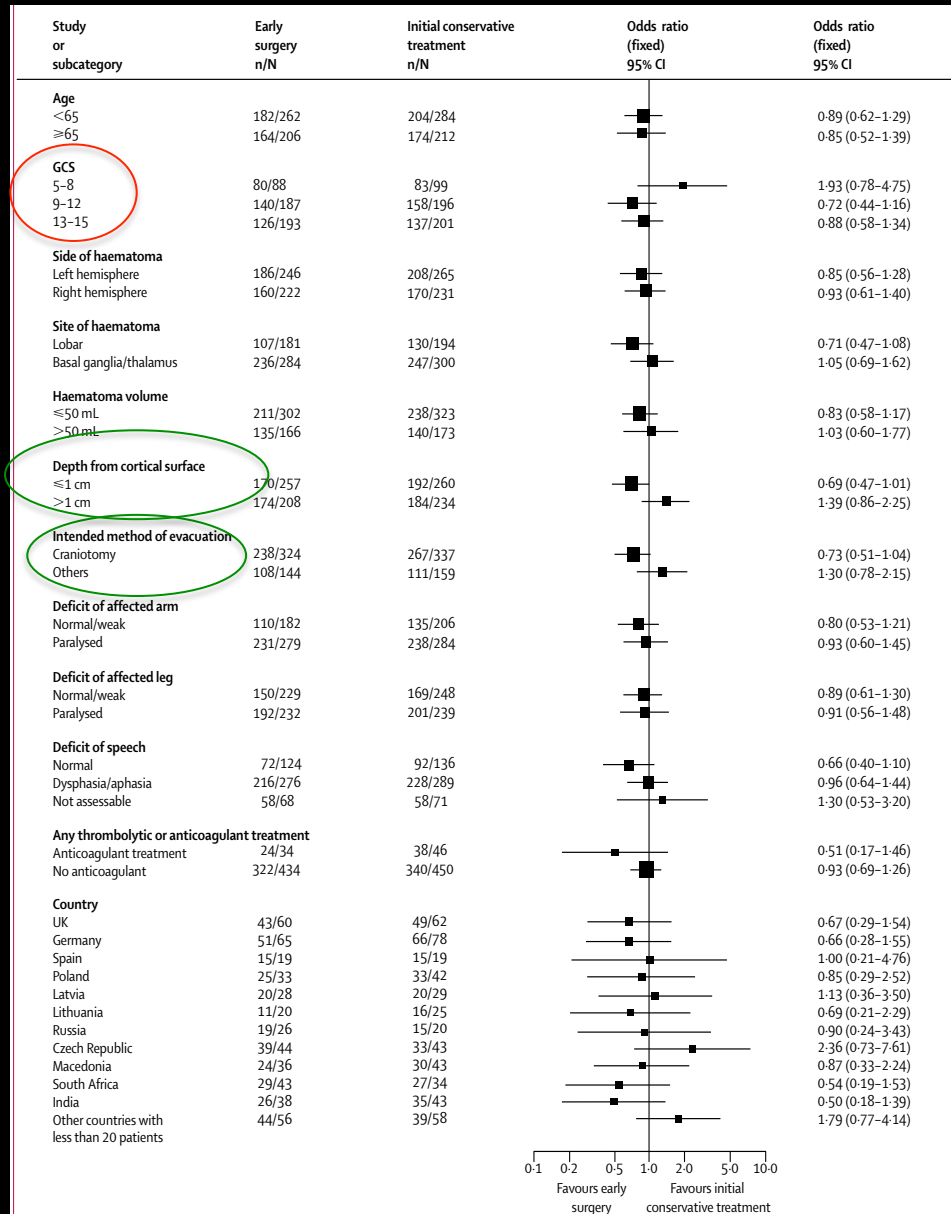
# Essai Clinique STICH: Outcomes



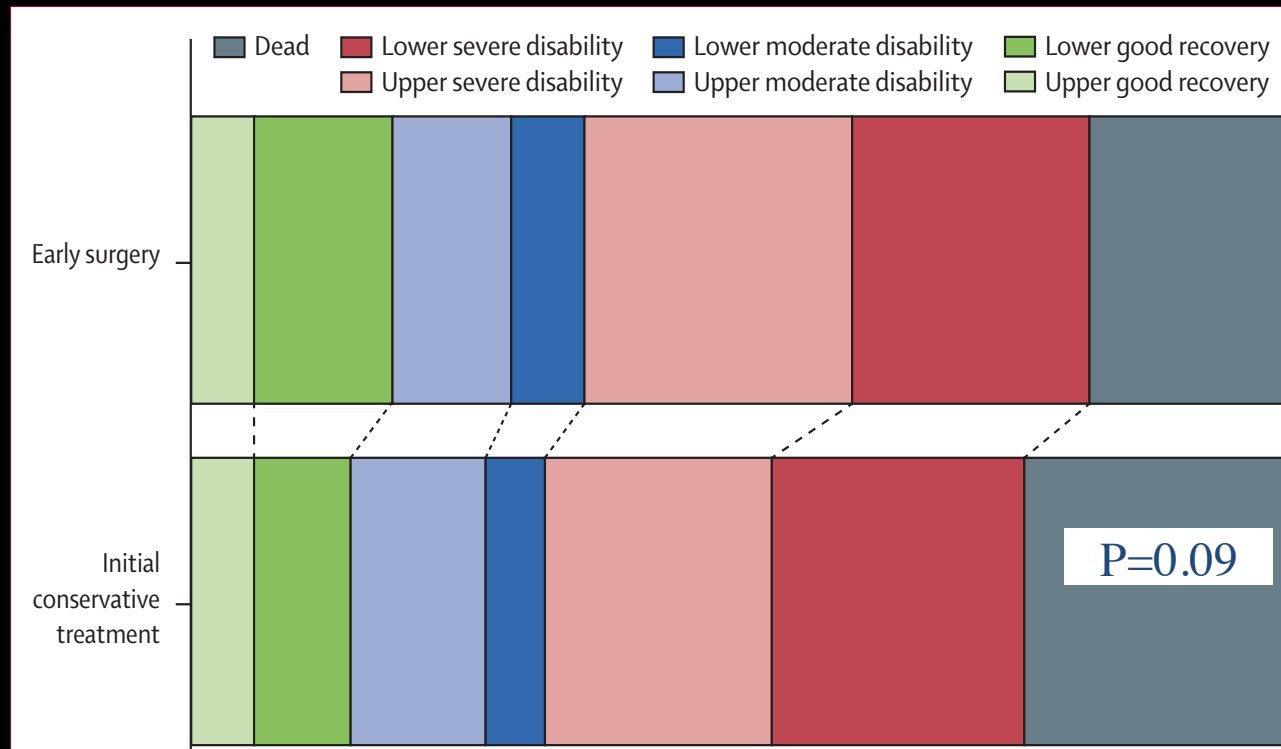
**Numbers  
at risk (alive)**

Early surgery	477	366	337	321	314	309	304	304	304
Initial conservative	505	380	349	339	329	324	319	316	316

# STICH: Analyse de sous-groupes



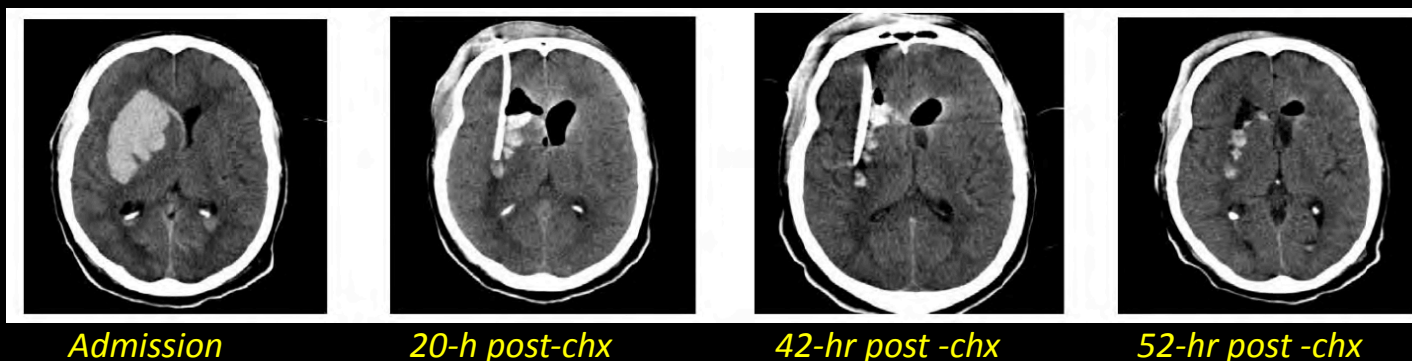
# Early surgery vs. initial conservative treatment in patients with spontaneous lobar supratentorial ICH (STICH II)



# HIC cérébelleuses

- 10-15% des HIC
- *Généralement exclues des essais cliniques...*
- Indications chirurgicales
  - Détérioration neurologique
  - Compression du tron cérébral
  - Hydrocéphalie obstructive

# Minimally Invasive Surgery plus rTPA for ICH evacuation (MISTIE-III)



- RCT Phase 3 multicentrique, n=500
  - Cathéter intrahématome (+ aspiration) & rtPA 1 mg q 8h x 72 heures
  - Vs. traitement médical conventionnel
- Critères d'inclusion
  - HIC supratentorielle >30 mL, <24hrs du début des sz
  - Début de l'intervention chirurgicale <12-72 h après CT
  - Preuve de la stabilité de l'hématome sur scan de contrôle à 6 h
  - Première dose de rtpa < 76 h
- mRS 0-3 à 180 jours

# Messages-Clés

- L'HIC est une urgence médicale
- Il est important d'identifier les patients à haut risque de l'expansion de l'hématome afin d'intervenir le plus rapidement possible
- La réduction de la TA <140 mmHG semble sécuritaire et possiblement bénéfique pour améliorer les outcomes fonctionnels
- Le traitement hémostatique chez des patients avec une coagulation normale est incertain
- Le traitement hémostatique chez les patients avec une coagulation anormale demeure empirique, et il est important d'agir rapidement
- Actuellement les indications chirurgicales (sauf la pose de DVE et hémicrâniectomie pour des HIC cérébelleuses) demeurent expérimentale.



