

Hémorragie cérébrale : Optimisation de la gestion en phase aiguë

Laura C. Gioia MD MSc

Professeure adjointe de clinique (Neurologie), Univ. de Montréal
Neurologue Vasculaire, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
Chercheuse régulière, Centre de Recherche du CHUM



Conflits d'intérêts

- *Honoraires (conférencière):*
 - Astrazeneca, Bayer, BMS Pfizer, Servier
- *Soutien à la recherche:*
 - Subvention de recherche: Heart and Stroke Foundation of Canada
 - Real-World Study Agreement: Astrazeneca

Expansion de la taille de l'HIC: Cible de traitement clé



- Expansion de l'hématome (EHM) = mauvaises issues cliniques

- Pour chaque 10% de croissance du volume HM¹:
 - 16% augmentation invalidité (+1 point sur échelle mRS)
 - 5% augmentation en mortalité



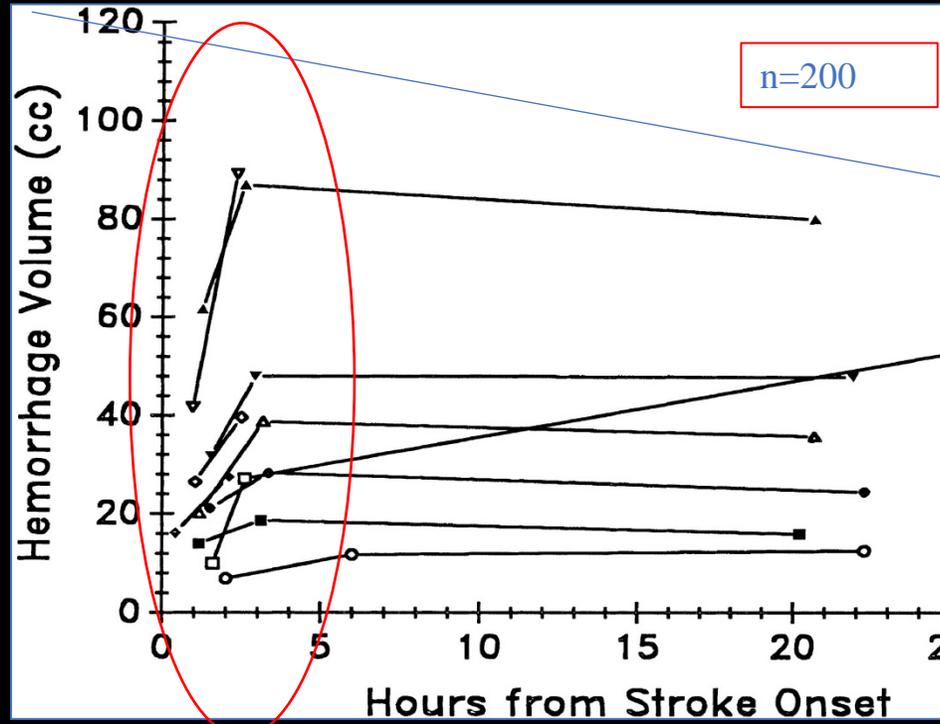
- Proportion d'EHM:

- HIC spontanée: 20-30%²
- HIC associée avec warfarine: 55%³
- HIC associée aux DOAC: 40%⁴

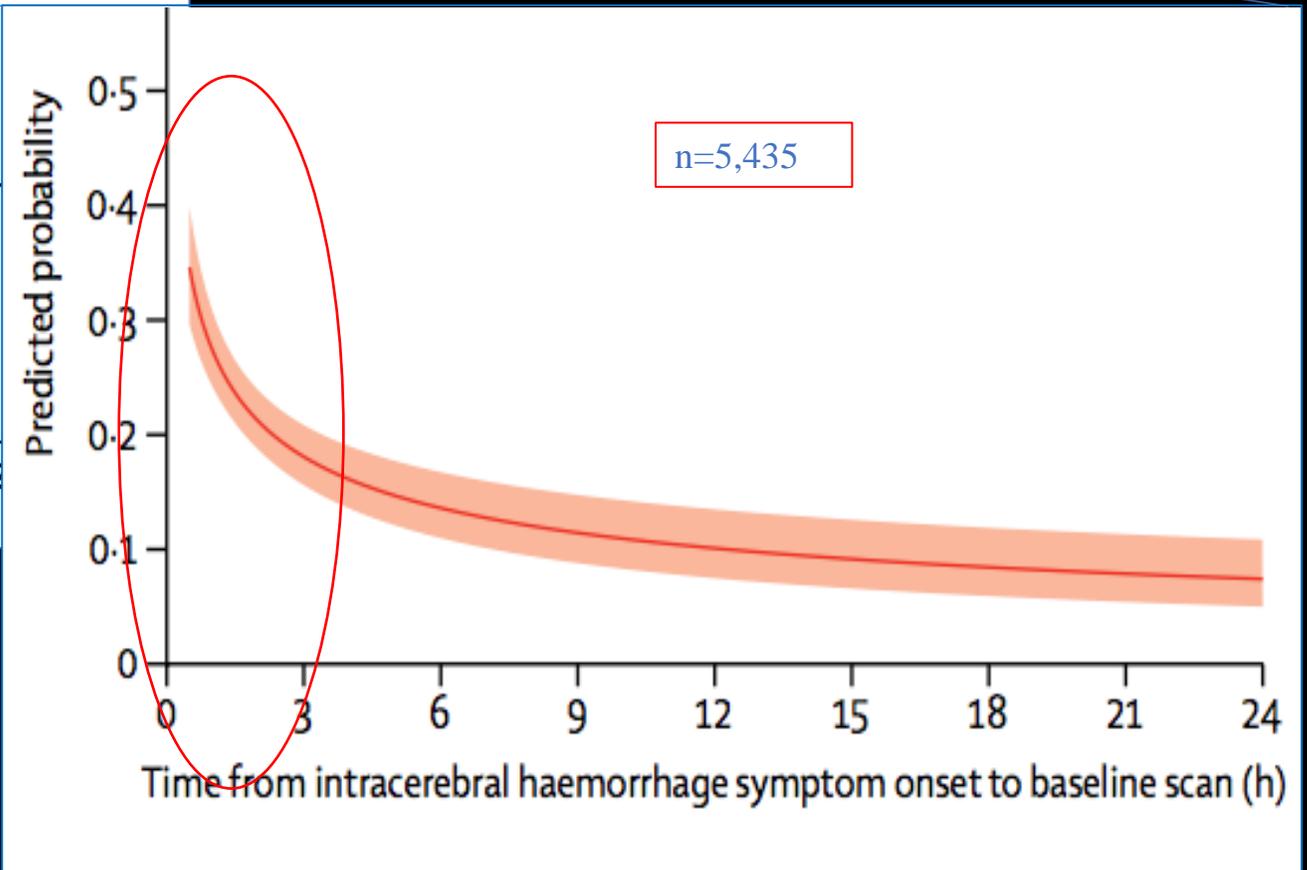


Fig. 2. Diagram to show in one plane the sites of ruptured arteries. At A the artery involved was 150 microns in diameter and at B, 200 microns. The fibrin globes at both A and B were 5 mm. in diameter.

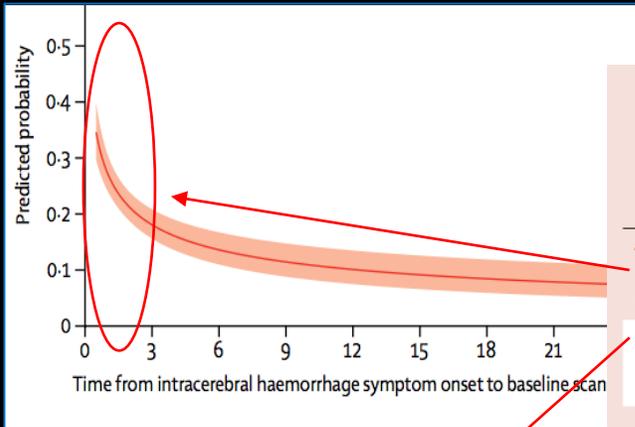
EHM = Une phénomène précoce!



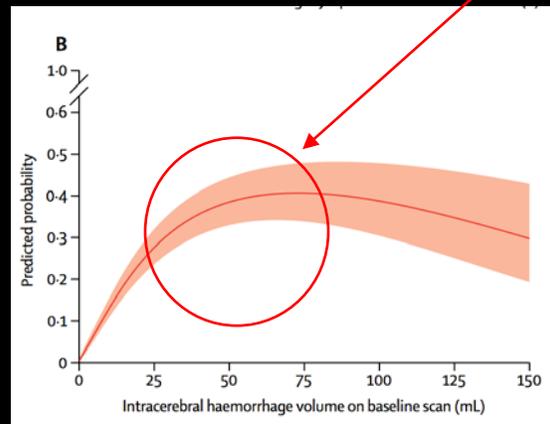
HM Growth : $\geq 33\%$ volume increase*



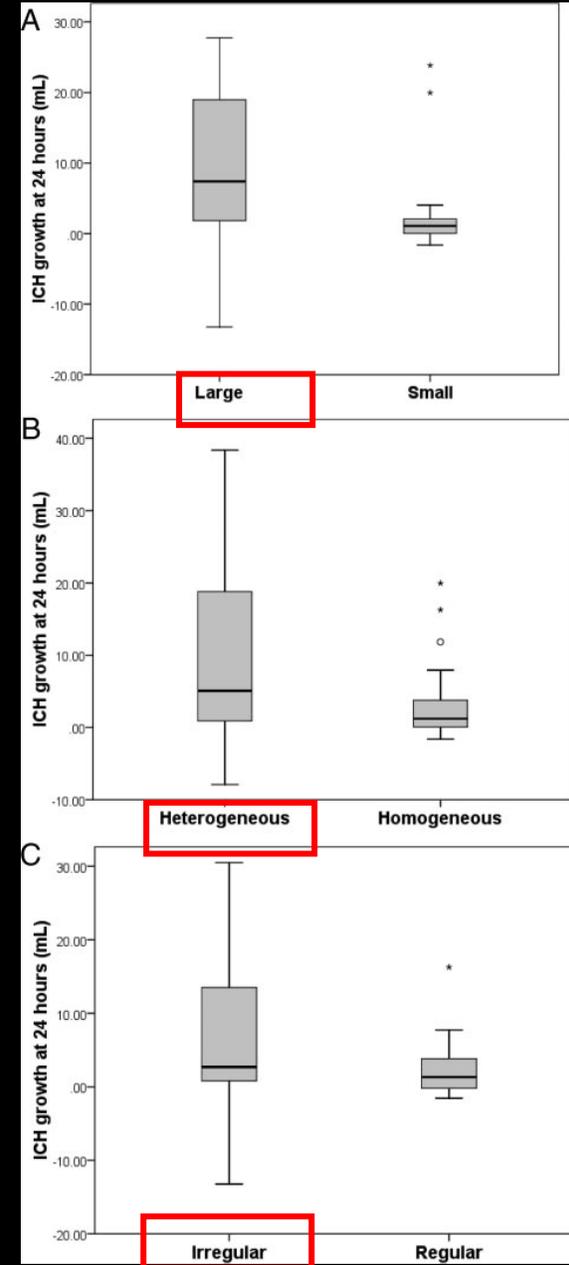
Facteurs de risques pour EHM



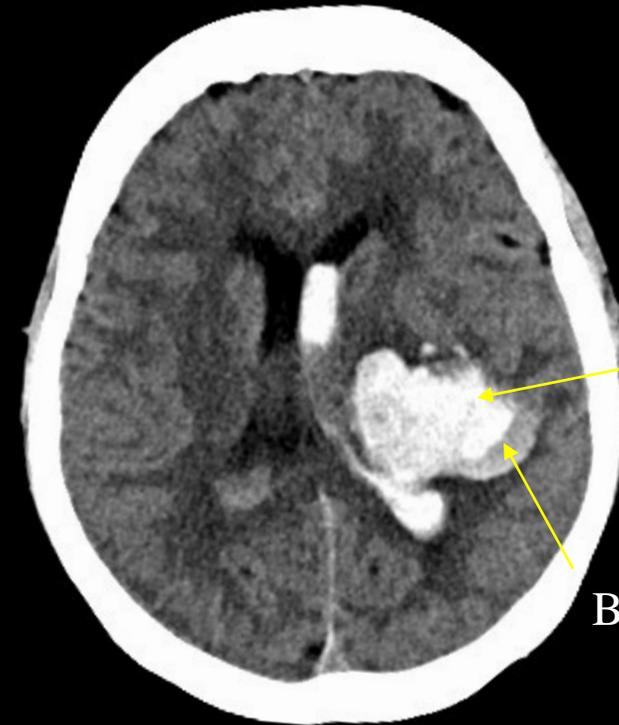
	Comparison	Four predictors with the addition of CT angiography spot sign	
		Odds ratio (95% CI)	p value
Time from symptom onset to baseline imaging, h*	5.1 vs 1.5	0.61 (0.44-0.84)	0.0030
Intracranial haemorrhage volume on baseline imaging, mL*	33 vs 6	5.35 (3.25-8.81)	<0.0001
Antiplatelet therapy at symptom onset	Yes vs no	1.45 (0.89-2.35)	0.13
Anticoagulant therapy at symptom onset	Yes vs no	2.80 (1.53-5.10)	0.0008
CT angiography spot sign	Present vs absent	4.46 (2.95-6.75)	<0.0001



Al-Shahi et al. Lancet Neurol 2018



- F 61 ans
- HIC spontanée profonde (40 cc)
- 90 minutes depuis début sx
- NIHSS 24
- TA 220/110
- Imagerie suggestive de risque EMH+



Island sign

Blend sign





2013



2015

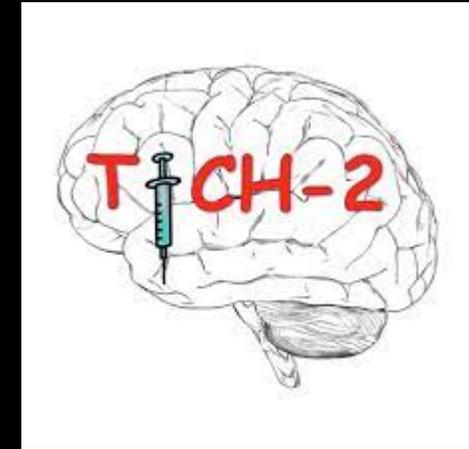


2008



2018

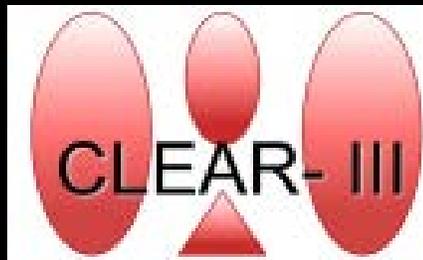
Absence de bénéfice net des traitements aigus en HIC



2018



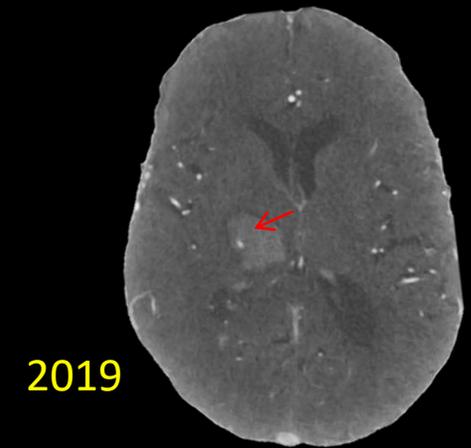
2022



2017



2019



2019

Spotlight/STOP IT trials

2023/2024: Une nouvelle ère pour les soins en HIC



- Bénéfice d'un ensemble de soins en HIC « ICH Bundle of care »
- Survol des essais cliniques positifs (!) en HIC
 - INTERACT 3
 - INTERACT 4
 - ANNEXA-1
 - ENRICH
 - SWITCH
- Réflexions sur les pistes de solutions de comment intégrer ces résultats dans la pratique des HIC au Québec

CODE ICH!

- Une approche par plateforme pour améliorer la qualité des soins en HIC aiguë :
- Issues d'une collaboration internationale en neurologie, neurochirurgie et soins neurocritique.

Recommandations/Cibles pour l'ensemble de soins en HIC (« ICH Bundle of care »):

1. Imagerie (CT + angio-CT) **<25 minutes**
2. Réduction de la TA selon la cible choisie **<60 minutes**
3. Renversement de l'anticoagulation **<60 minutes**
4. Accès/évaluation rapide pour consultation/intervention neurochirurgicale
 - Pour patients sélectionnés
5. Homeostase physiologique (Glucose, température, niveau O₂, dépistage dysphagie)

An Intracerebral Hemorrhage Care Bundle Is Associated with Lower Case Fatality

Adrian R. Parry-Jones, PhD^{1,2} Camilla Sammut-Powell, PhD,³
Kyriaki Paroutoglou, MRCP,² Emily Birleson, BSc,² Joshua Rowland, MRes,¹
Stephanie Lee, DipHE,² Luca Cecchini, MRCP,² Mark Massyn, MRCP,²

ANN NEUROL 2019;86:495-503

L'implémentation d'un protocole simple « ABC bundle » a permis une 33% réduction mortalité à 30 jours

“Ces résultats soutiennent l'hypothèse qu'une livraison cohérente et efficace de soins conformes aux recommandations pour les HIC, pourrait entraîner une amélioration significative de la survie, suggérant que le nihilisme thérapeutique actuel pourrait ne plus être justifié en HIC. »

- **A: Anticoagulation (re)**

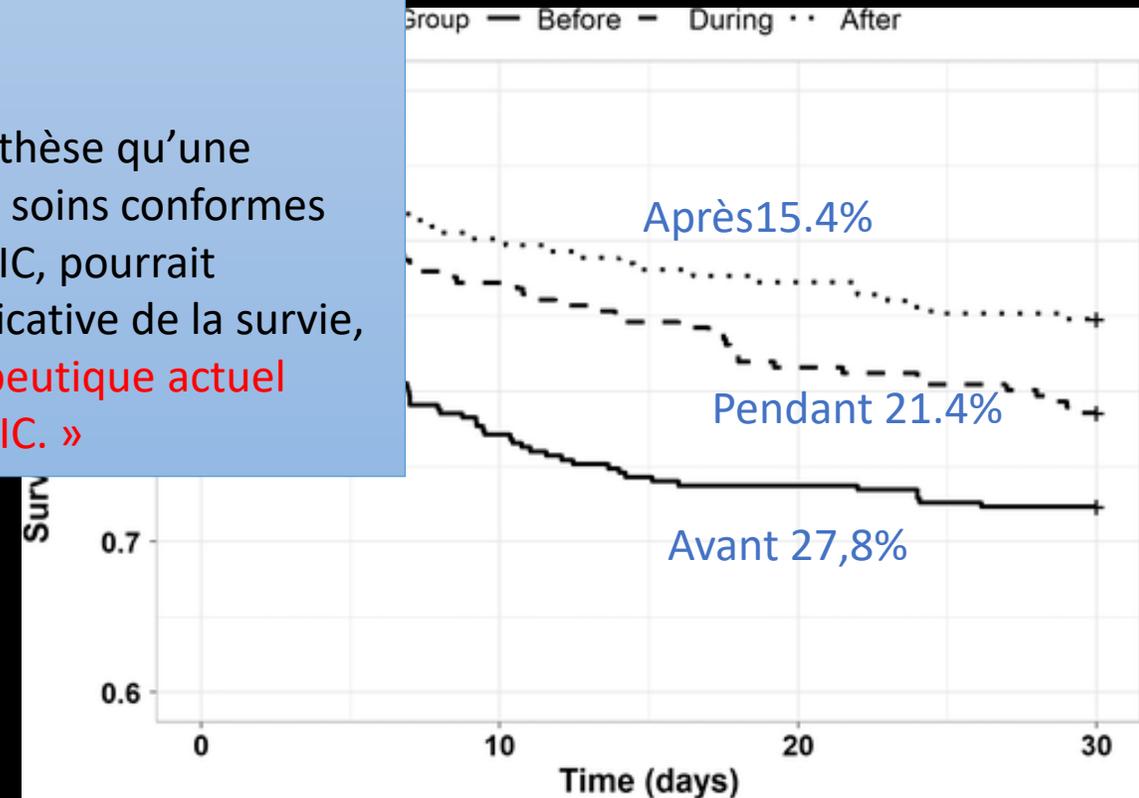
- 4-F PCC for VKA/ant
- Idarucizumab for DB

- **B: Blood Pressure (rédu)**

- Cible 130-140 mmHg

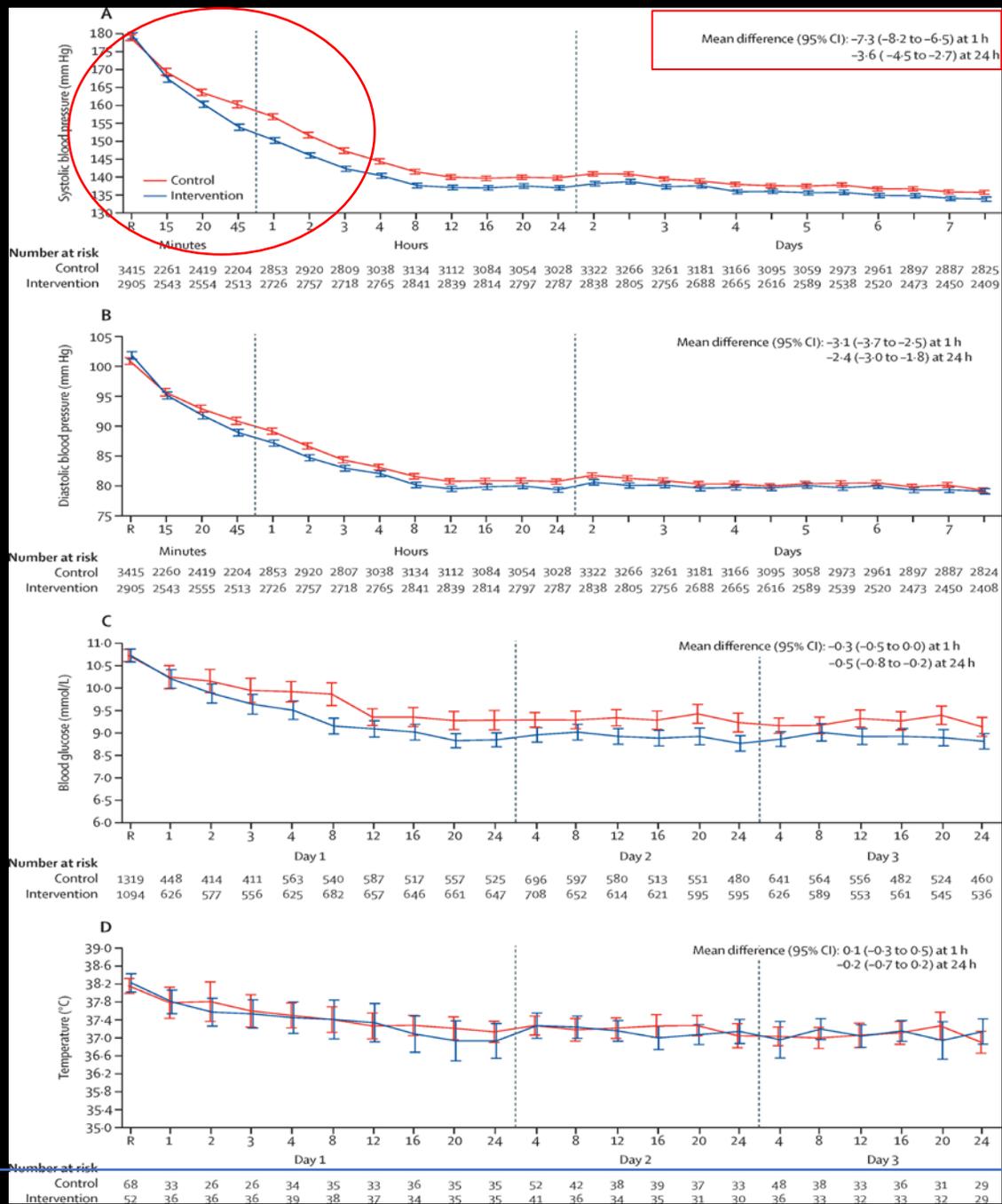
- **C: NeuroChirurgie/soin**

- Référence immédiate en neurochirurgie:
 - GCS <9,
 - HIC fosse post,
 - Obstruction 3e/4^e ventricule obstruction
 - Volume HIC > 30 cc



INTERACT 3

- Essai contrôlé en grappes « stepped wedge » cluster RCT
- *Pays à revenu faible-intermédiaire (sans protocoles de soins préalables)*
 - Brésil, Chine, Inde, Mexique, Nigéria, Pakistan, Pérou, Sri Lanka, Vietnam,
 - N=122 sites, n=7,036 (2017-2021)
- Ensemble de soins intensifs:
 - Réduction précoce et intensive de la TA (<140 mmHg) <60 min.
 - Contrôle strict de la glycémie (6.1-7.8)/7.8-10 (Db +)
 - Renversement anticoagulation <60 min.
 - Normalisation de la temp. Corporelle (<37.5⁰)
- Issue primaire: mRS à 180 jours



- Temps médian à atteindre TA systolique cible:
 - 2.3 h (ensemble de soins) vs 4.0 tx standard
 - P<0.0001

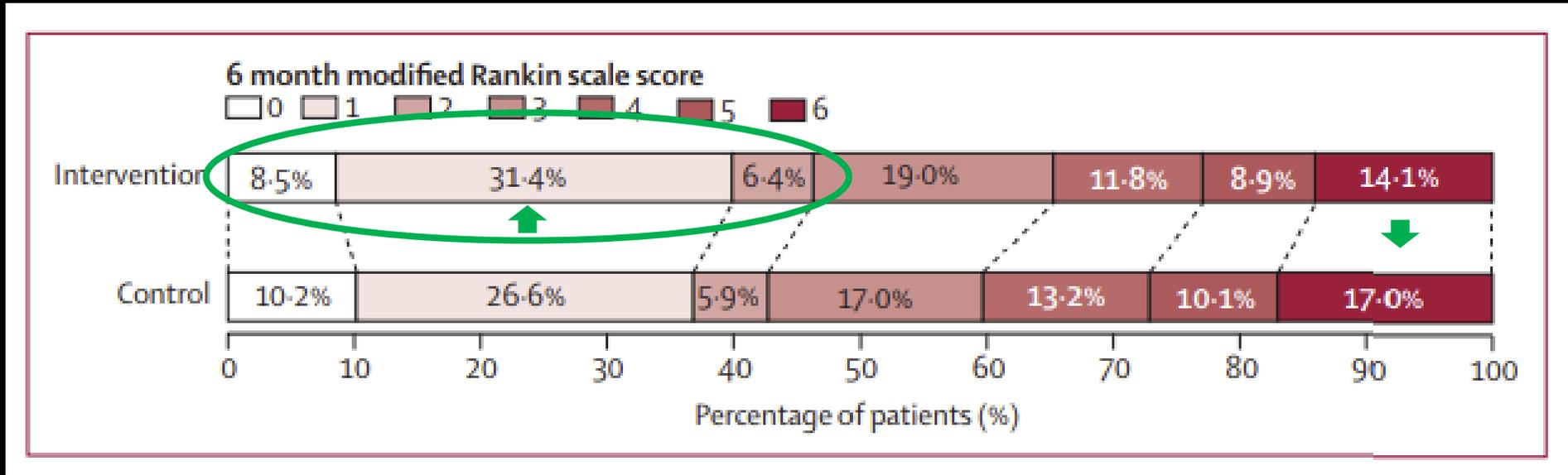
Pas de différences significative de la TA diastolique

Pas de différences significative de la glycémie moyenne ni temps à la cible

Petite différence significative du contrôle du température corporelle avec l'ensemble de soins

A noter, très peu de patients ss ACO (n=65)

INTERACT 3: Issue primaire



Unadjusted cOR: 0.86 [95% CI 0.76–0.97], $p=0.015$
Adjusted cOR: **0.84 (0.73-0.97)**, $p=0.017$ (mRS 6 mois)

- ✓ Ordinal shift mRS à 6 mois (1^e)
- ✓ Diminution mortalité à 6 mois (2^e)
- ✓ Meilleure Qualité de vie (ED-5D) (2^e)
- ✓ Congé hospitalier à 7 jours (2^e)

« It may be that no individual factor improves outcome in isolation; rather, it is the combined effort of multiple interventions that minimizes bleeding and saves brain function*

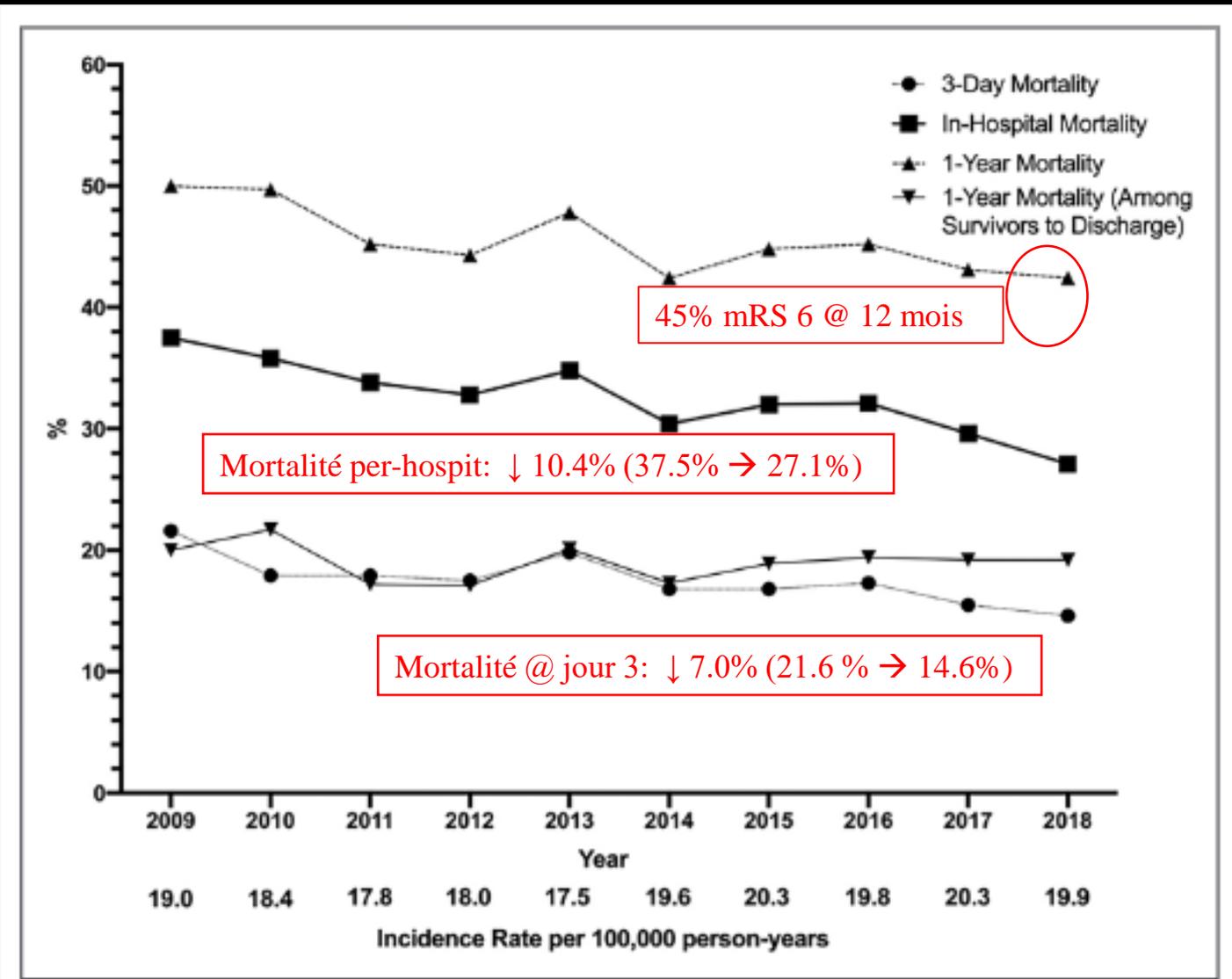
Importance de l'étude INTERACT 3 pour nous?



- Première essai clinique phase 3 ayant des résultats positifs en HIC aiguë (!)
- Ensemble des soins intensifs (TA/ACO/temp/gluco):
 - ✓ Améliore la survie
 - ✓ Améliore la récupération fonctionnelle
 - ✓ Améliore la qualité de vie

*Lorsque comparé à
l'absence de
protocoles...*

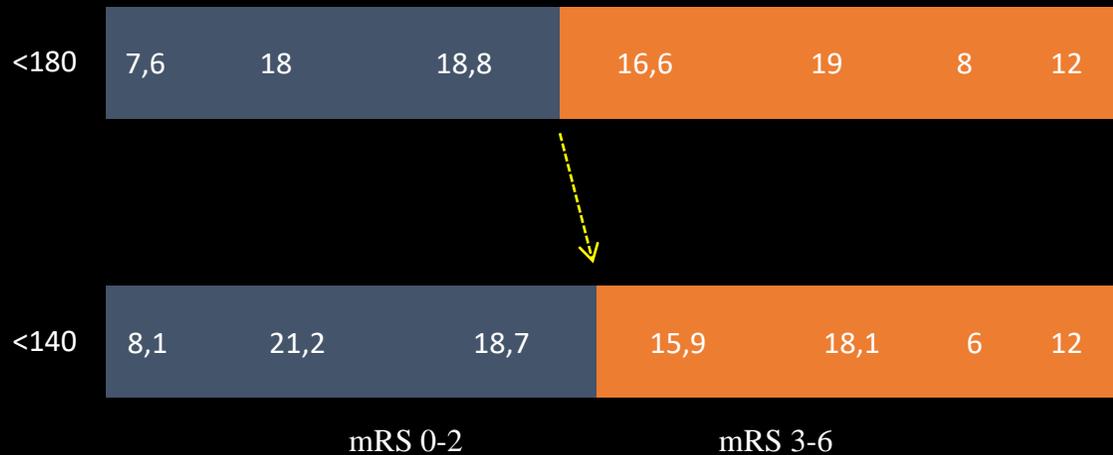
ICH mortality trends 2009-2019



1: Contrôle TA: Nouveautés

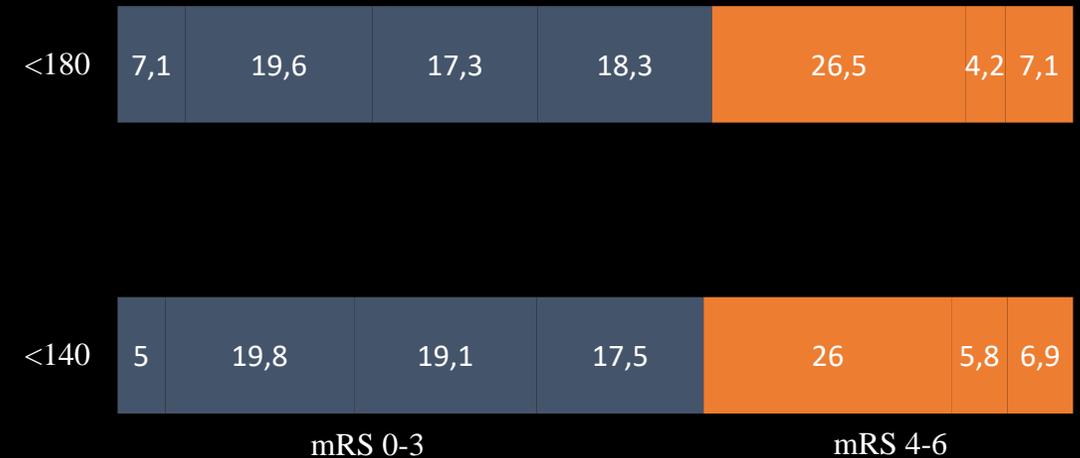
Absence de bénéfice pour l'issue primaire (dichotomisée) d'un contrôle intensif de la TA en HIC aiguë

INTERACT 2¹



- Death, major disability (mRS 0-2 vs 3-6)
 - *OR 0.87 (0.75-1.01), p=0.06*
- Ordinal shift analysis of mRS:
 - *OR 0.87 (0.77-1.00), p=0.04*

ATACH II²

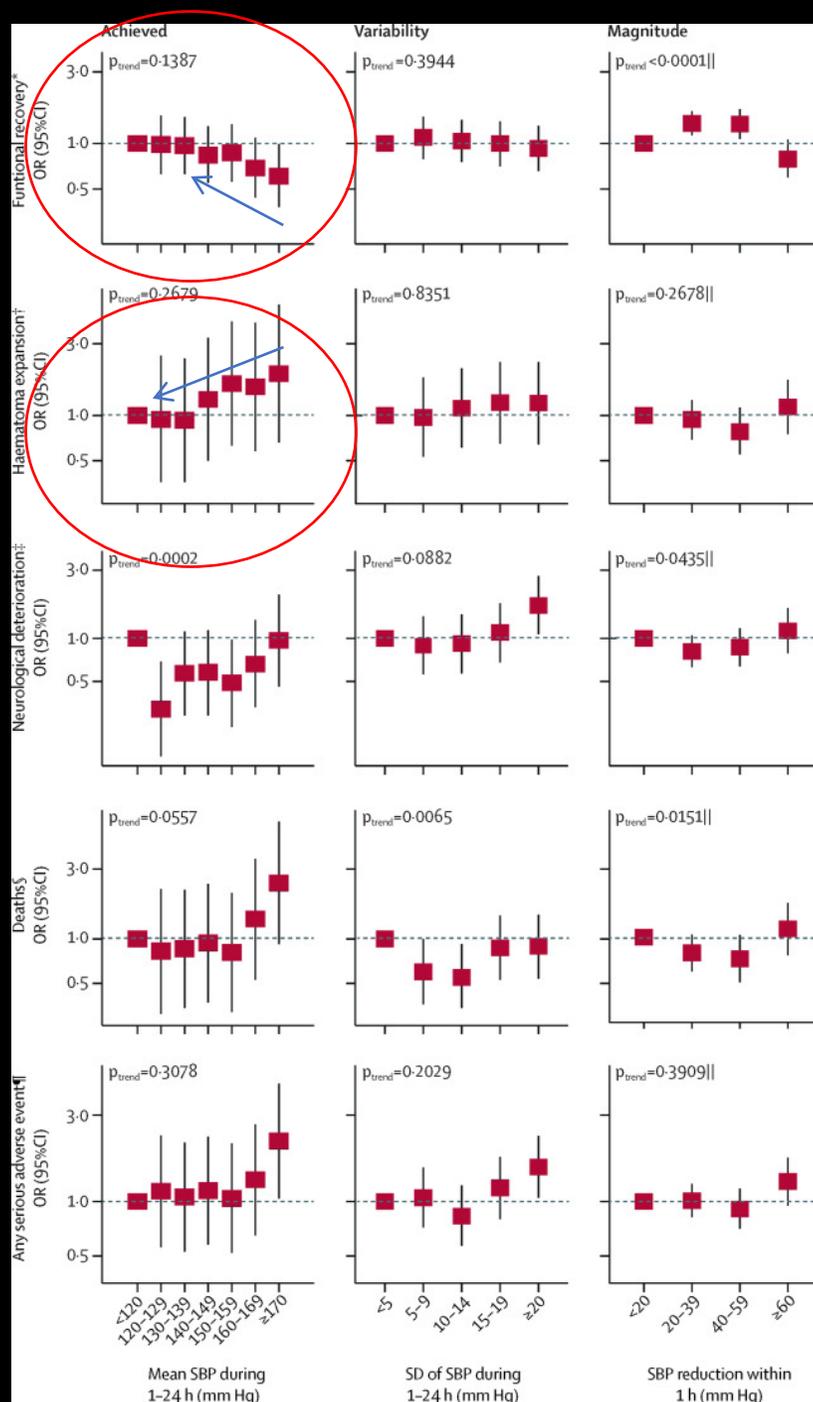


- Moderate to severe disability + death (mRS 0-3 vs. 4-6)
 - *RR 1.04 (0.85-1.27)*

Pre-planned IPD pooled analysis (INTERACT 2 + ATACH 2)

La réussite de réduction de la TA 1-24 hours à une cible agressive:

- Shift favorable des issues cliniques fonctionelles
 - aOR 0.90 (95% CI: 0.87-0.94)
 - Δ 10 mmHg decrease SBP : 10% increase in odds of better functional outcomes
- Tendances à moins de risqué à d'expansion de la taille de l'hématome



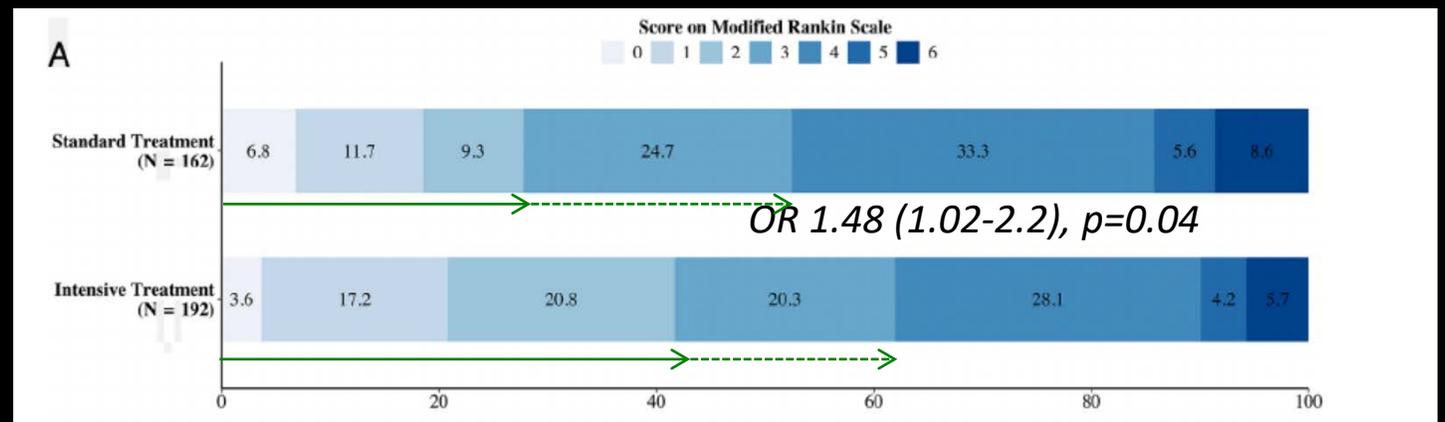
Le traitement de la TA précoce est important!

TABLE 3. Association of Ultra-Early (≤ 2 hour) Intensive Blood Pressure Treatment and Outcomes

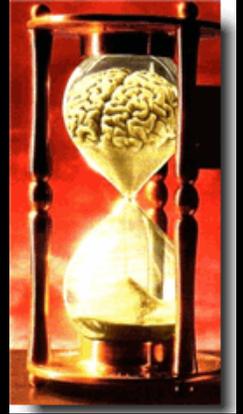
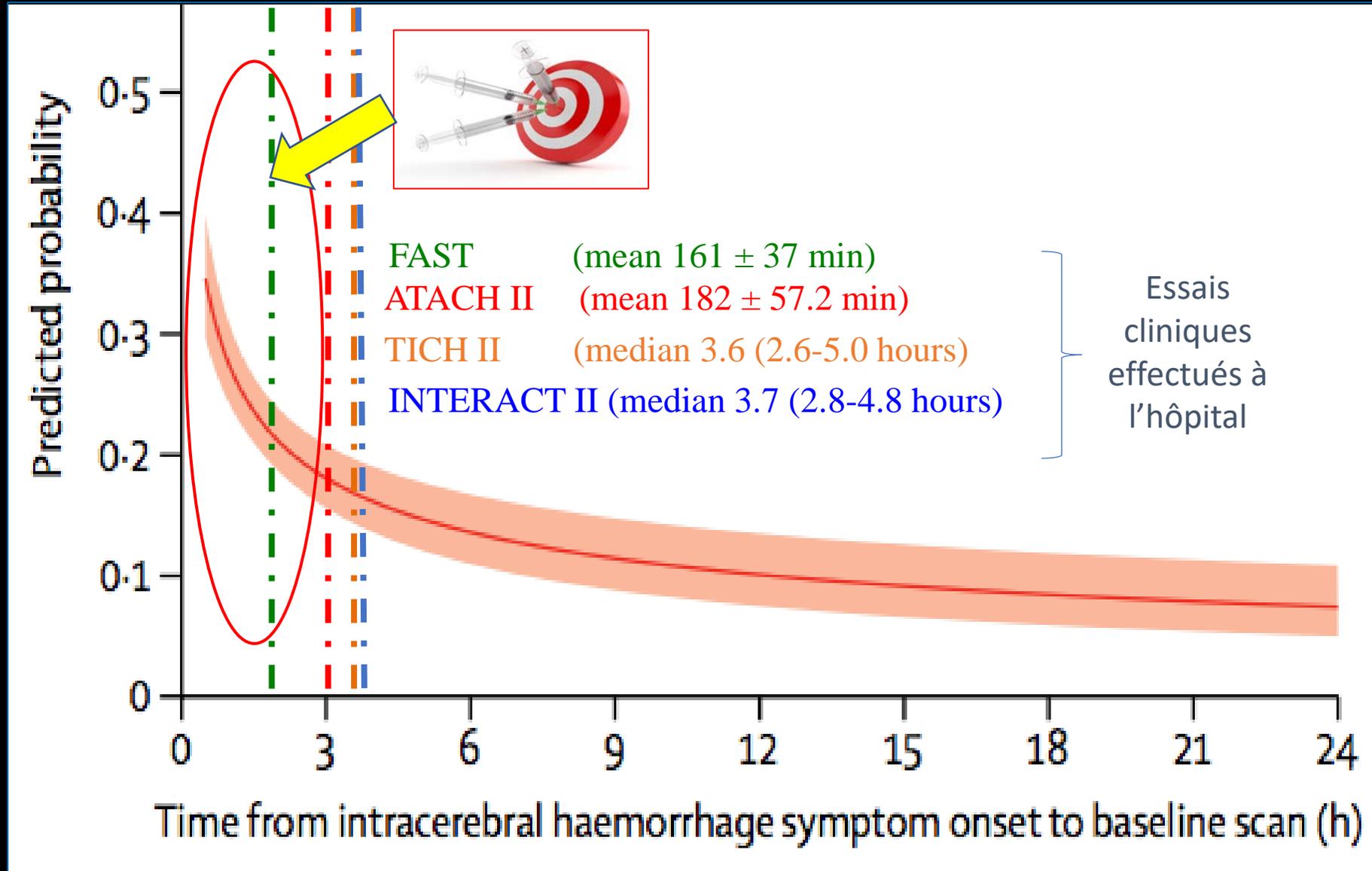
ATACH- II (n=354 (38.7%))

Outcome	Unadjusted analysis		Adjusted analysis ^a	
	Relative risk (95% CI)	<i>p</i>	Relative risk (95% CI)	<i>p</i>
Hematoma growth	0.56 (0.34–0.93)	0.024	0.56 (0.34–0.92)	0.022
Functional independence	1.86 (1.19–2.91)	0.007	2.17 (1.28–3.68)	0.004
Good outcome	1.48 (0.97–2.26)	0.072	1.68 (1.01–2.83)	0.048
Death	0.64 (0.28–1.46)	0.29	0.62 (0.27–2.12)	0.600

^aAdjusted for age, baseline hematoma volume, ethnicity, nicardipine pretreatment before randomization, time from onset to nicardipine, systolic blood pressure before nicardipine, baseline Glasgow Coma Scale score, and intraventricular hemorrhage. CI = confidence interval.



« The need for speed... »



Lignes Directrices: Réduction de la TA en HIC aiguë

		Recommandations: Contrôle de la TA en HIC aiguë
	2021	<140-160 mm Hg x 24-48 h = raisonnable. <140 mmHg chez patients à haut risqué EHM: <ul style="list-style-type: none">• <6 hrs; < 220 mmHg, ACO+, marqueurs d'EMH sur l'imagerie
	2021	<140 mmHg = suggéré, aussi tôt que possible et idéalement <2 heures depuis début d'HIC
	2022	Chez HIC de sévérité légère-moderée avec TA systolique 150-220 mmHg, <140 mmHg (range 130-150) = sécuritaire et raisonnable
	2023	HIC<6h, cible de 140 mm Hg recommandée (mais en évitant toutefois une TA <110 mmHg)

INTERACT 4:

Intensive Ambulance-Delivered Blood-Pressure Reduction in Hyperacute Stroke

G. Li, Y. Lin, J. Yang, C.S. Anderson, C. Chen, F. Liu, L. Billot, Q. Li, X. Chen, X. Liu, X. Ren, C. Zhang, P. Xu, L. Wu, F. Wang, D. Qiu, M. Jiang, Y. Peng, C. Li, Y. Huang, X. Zhao, J. Liang, Y. Wang, X. Wu, Xiaoyun Xu, G. Chen, D. Huang, Y. Zhang, L. Zuo, G. Ma, Y. Yang, J. Hao, Xiahong Xu, X. Xiong, Y. Tang, Y. Guo, J. Yu, S. Li, S. He, F. Mao, Q. Tan, S. Tan, N. Yu, R. Xu, M. Sun, B. Li, J. Guo, L. Liu, H. Liu, M. Ouyang, L. Si, H. Arima, P.M. Bath, G.A. Ford, T. Robinson, E.C. Sandset, J.L. Saver, N. Sprigg, H.B. van der Worp, and L. Song, for the INTERACT4 investigators*



- Essai clinique randomisé phase 3
 - Réduction rapide de la TA cible <140 mmHg vs gestion standard
- Suspicion AVC aigu (FAST >2) et <2 heures depuis début sx
- Procédures de l'étude dans l'ambulance (!)
- N=2,400 (Chine)
- Issue primaire: mRS 90 jours

Caractéristiques de base:

Temps médian (IQR)
début sx à la randomisation:

➤ **61** (41-93) minutes

TA moyenne \pm SD
(randomisation):

➤ 178 ± 21 mmHg

TA moyenne à l'arrivée CH:

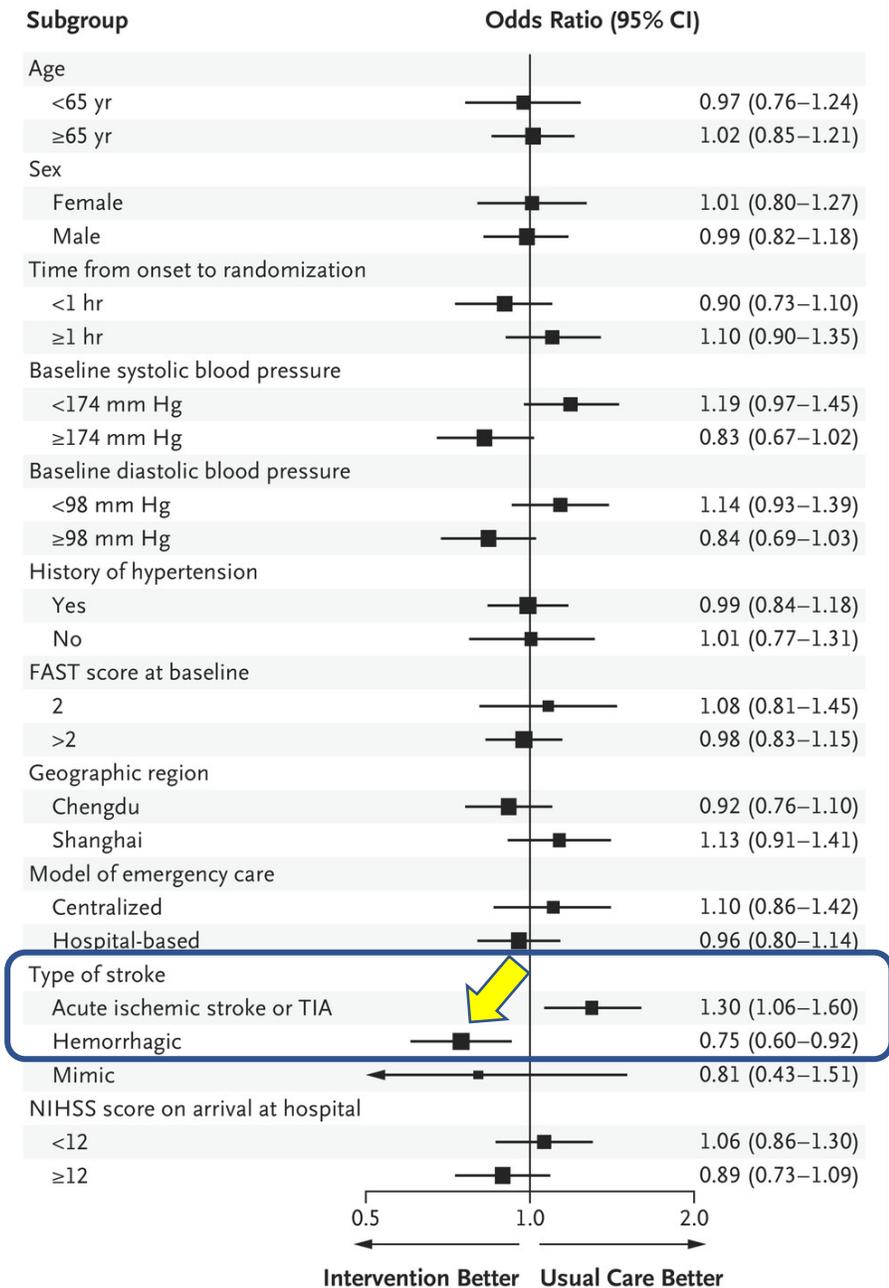
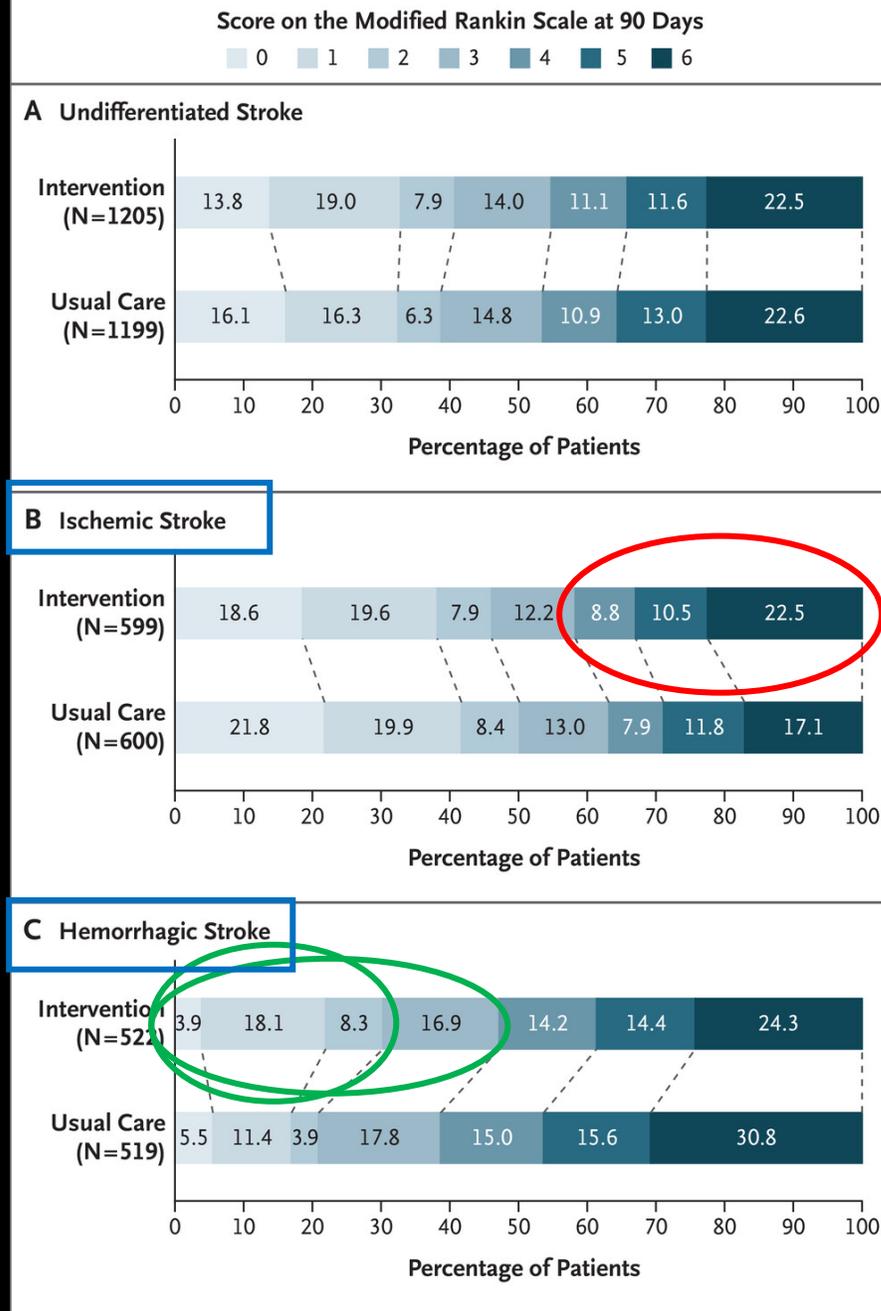
➤ 159 ± 26 mmHg (tx)

➤ 170 ± 27 mmHg (usuel)

NIHSS médian: 12 (6-18)

Dx final:

- AVC ischémique: 50%
- HIC: 43%
- Mimics 6%



2. Renversement de l'Anticoagulation: Nouveautés

ANNEXA-I

- RCT phase 3, randomisation 1:1 (andaxanet alfa (bolus+ infusion) vs soins usuels (incluant CCP)
- Objectif:
 - 1) Évaluer l'efficacité de l'hémostase @ 12 h
 - 2) Déterminer la sécurité (événements thrombotiques, mortalité @ 30 jours)
- Population d'étude:
 - HIC <6 h + prise inhibiteur FXa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
 - HIP volume 0.5-60 mL
 - GCS >7
 - <15 h depuis dernière dose anti-Xa

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

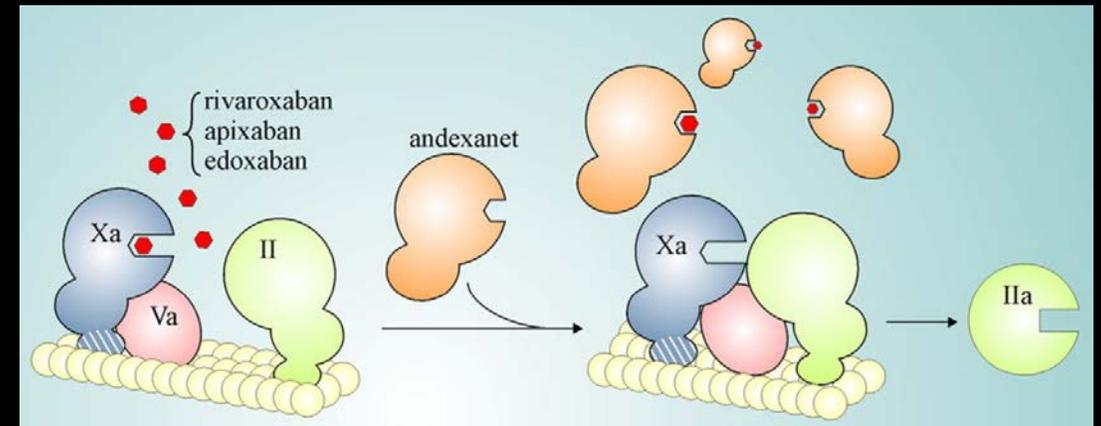
MAY 16/23, 2024

VOL. 390 NO. 19

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

S.J. Connolly, M. Sharma, A.T. Cohen, A.M. Demchuk, A. Czulonowska, A.G. Lindgren, C.A. Molina, D. Berezcki, D. Toni, D.J. Seiffge, D. Tanne, E.C. Sandset, G. Tsivgoulis, H. Christensen, J. Beyer-Westendorf, J.M. Coutinho, M. Crowther, P. Verhamme, P. Amarenco, R.O. Roine, R. Mikulik, R. Lemmens, R. Veltkamp, S. Middeldorp, T.G. Robinson, T.J. Milling, Jr., V. Tedim-Cruz, W. Lang, A. Himmelmann, P. Ladenvall, M. Knutsson, E. Ekholm, A. Law, A. Taylor, T. Karyakina, L. Xu, K. Tsiplova, S. Poli, B. Kallmünzer, C. Gumbinger, and A. Shoamanesh, for the ANNEXA-I Investigators*

Connolly S et al. NEJM 2024;390



Circulation Research 2016

- N=900 patients planifiés
- Analyse intérimaire @ 450 patients
- Arrêt précoce pour efficacité (juin 2023)

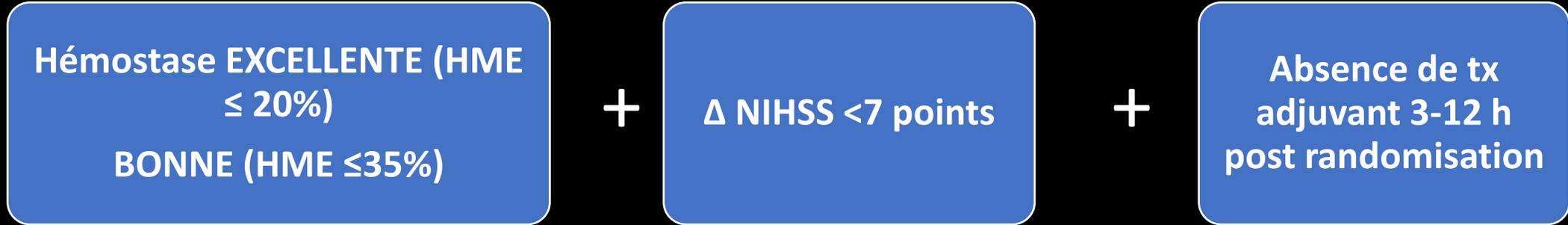
ANNEXA-I

	Andexanet alfa (AA) (n=263)	Soins usuels (SU) (n=267)
Age (moyen)	79.4 (8.5)	78.7 (8.6)
Femmes	117 (44.5%)	128 (47.9%)
ATCD AVC/IMA	59 (22%)/29 (11%)	54 (20.2%)/36 (13.5%)
CHA2D2-Vasc (médian)	4 (3.5)	4 (3.5)
Volume hématome (médian)	10.5 (4-25)	9.3 (3.3-23.1)
NIHSS médian	9 (5-16)	9 (4-15)
Andexanet – faible dose	199 (75%)*	
Utilisation CCP		232 (86.9%)*
Temps sx → scan (h)	2.2 (1.3-3.8)	2.4 (1.4-3.7)
Temps scan → randomisation (h)	1.1 (0.7-1.5)	1.2 (0.7-1.7)
Temps door → needle	2.1 (1.6-2.8)	2.3 (1.7-3.1)

2x plus long que
les
recommandations
« CODE ICH »

ANNEXA-I

- Issue Primaire: Hémostase



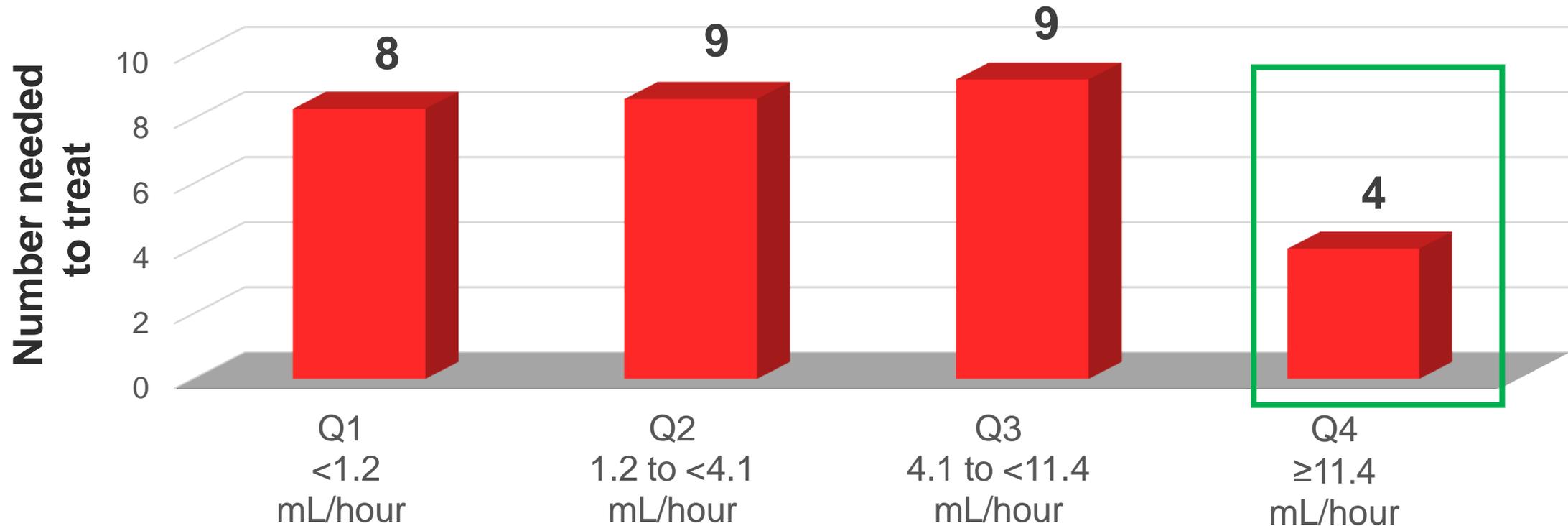
	AA (%)	SU (%)	Diff (AA-SU)	P-value
Issue Primaire				
Excellente Hémostase	56	45	+10.6	P=0.008
Bonne Hémostase	8	7.1	+0.9	NS
Issues Secondaires				
mRS 0-3 @ jr. 30	28	30.9	-2.9	NS
Mortalité, jr 30	27.8	25.5	+2.3	NS
Évènements thrombotiques	10.3	5.6	+4.6	P=0.048

Populations à risque:

- >75 ans
- ATCD AVC isch. ou IMA
- Tx tardif (DTN >2.2 h)

NNT WITH ANDEXANET TO PREVENT HEMATOMA EXPANSION

*Courtesy A Shoamanesh
Not published-
presented ISC 2024*



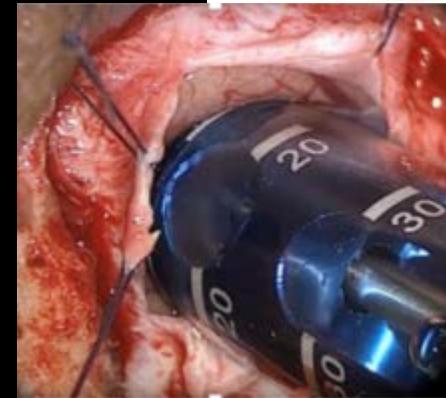
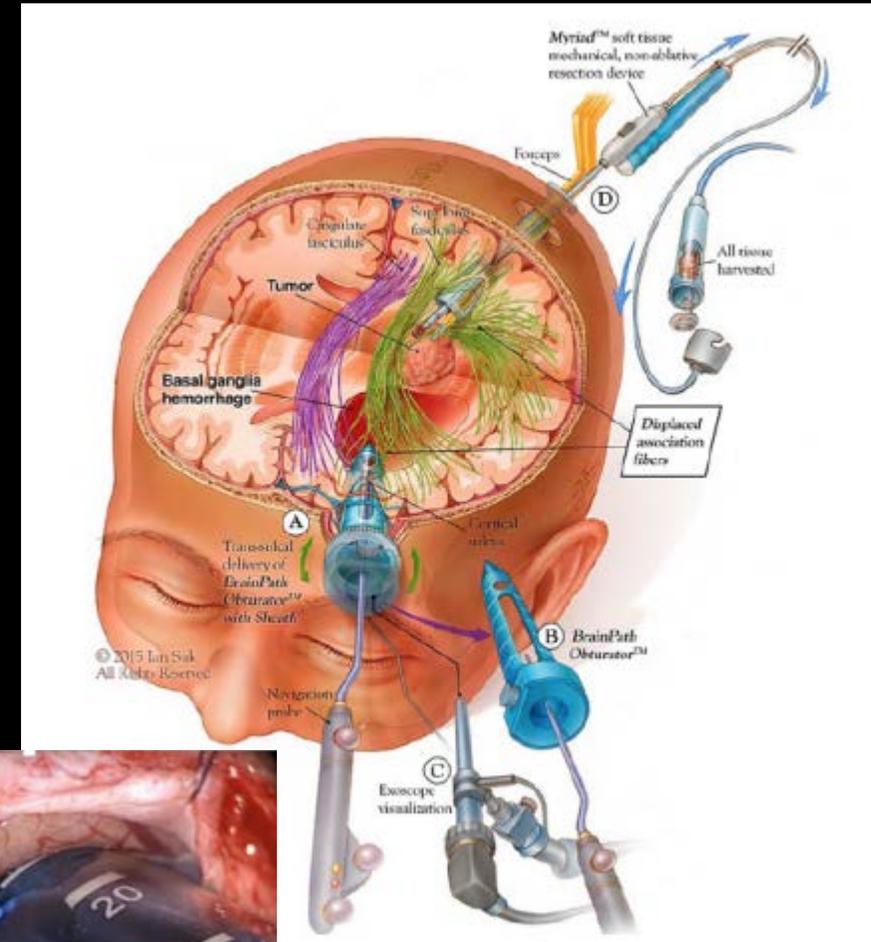
Pre-scan hematoma growth rate →

Volume initial HIP ÷ temps depuis début de sx ou LSW

3. Nouveautés en neurochirurgie en HIC aiguë

Minimally Invasive trans-sulcal Parafasicular Surgery (MIPS)

- Accès sécuritaire pour les HIC surtout profondes à travers un port dans le sulcus orienté sur l'axe long des tracts de la matière blanche
- Capacité à:
 - Évacuer l'hématome
 - Irrigation
 - Cautérisation
- Avantages:
 - Permet hémostase locale, prévention EMH
 - Réduction volume HIC (+ insulte secondaire)
 - Contrôle HTIC (esp HIC >30 cc)



ENRICH STUDY (Early Invasive Removal of ICH Study)

- Multicenter adaptive RCT, n=300
- MIPS + tx médical optimal selon lignes directrices vs tx médical seul
- Chx précoce <24h depuis début sx

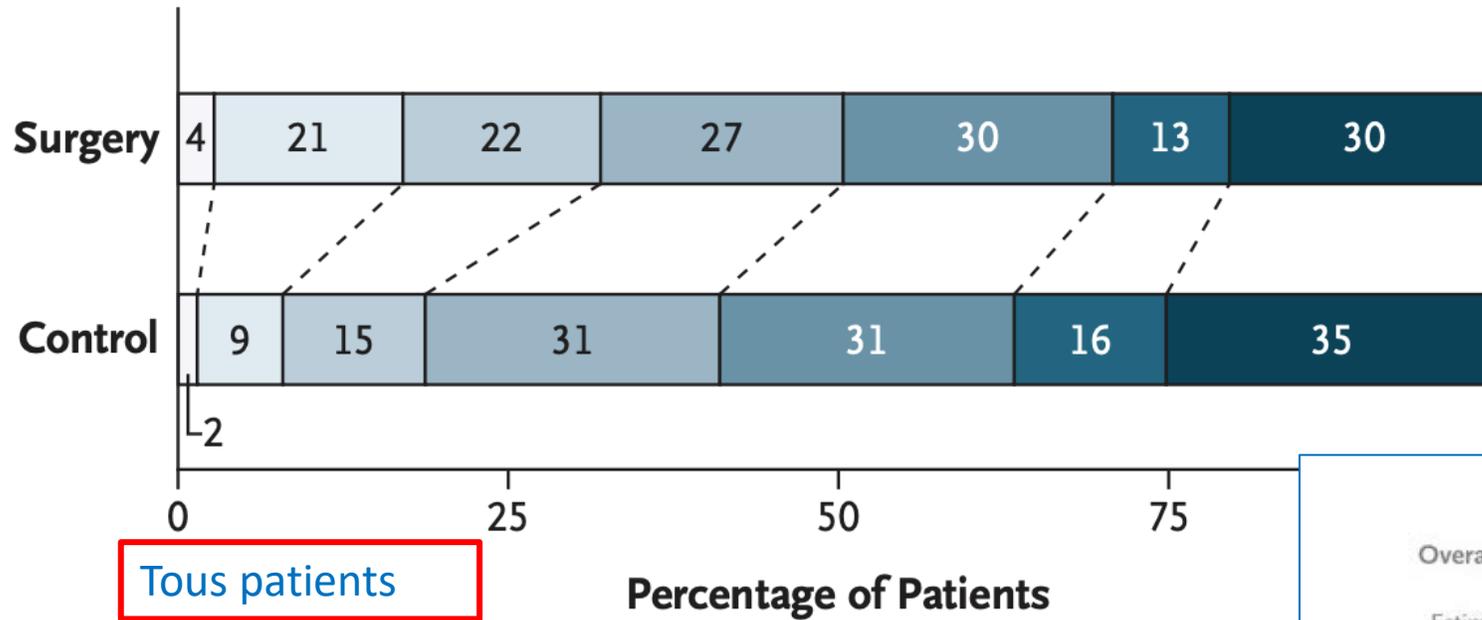
✓	✗
Adulte <80 ans	HIC thalamique
Indépendant (mRS 0-1)	HIC fosse postérieure
<24 h depuis début sx	Déversement ventricules sign. (>50% lat. vent.)
HIC 30-80 cc	HIC de cause secondaire
GCS 5-14	
NIHSS >5	

- Age médian 64 yrs
- Vol. HIC médian: 54 cc
- Lobaire 68%, NGC 32%
- Début sx à RANDO: 12.8 hrs
- RANDO à chirurgie : 1.5 hrs

- Issue primaire (efficacité): utility-weighted mRS @ day 180
- Issue primaire (sécurité): décès à 30 jours, Δ volume HIC

Score on the Modified Rankin Scale at 180 Days

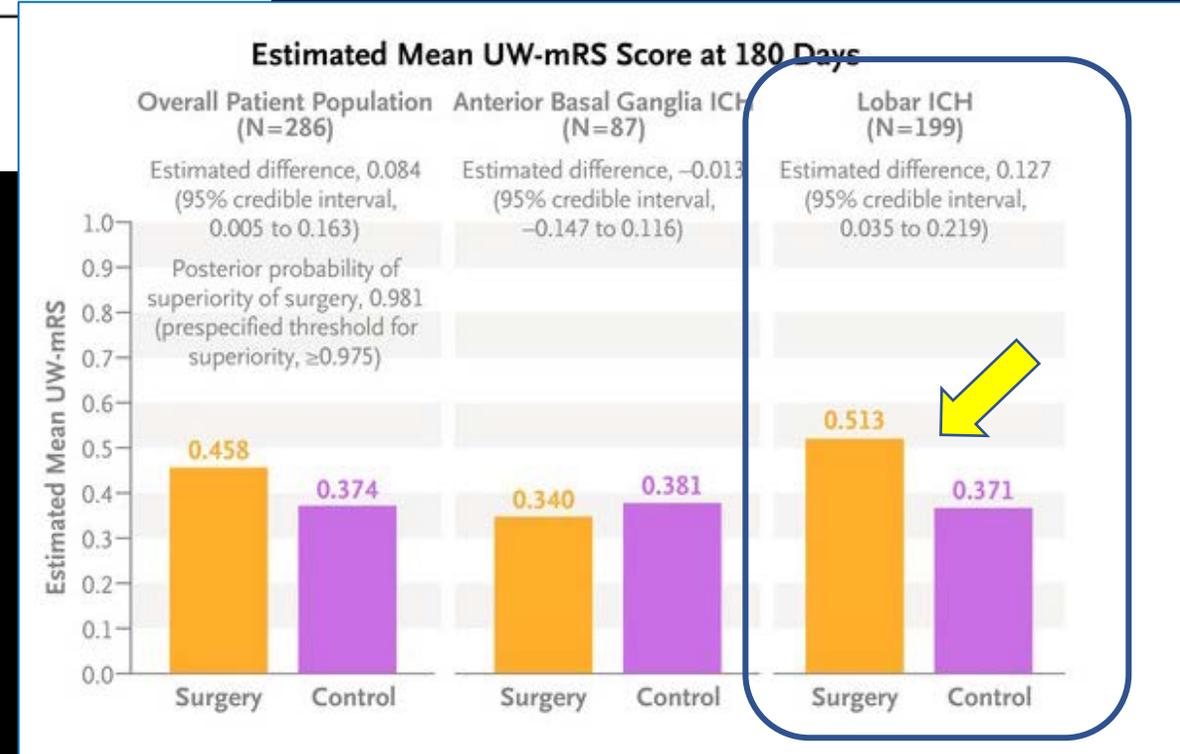
□ 0 □ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5 □ 6



mRS 0-2: 47 (31.9%) vs 26 (18.7%) Δ 13.2%
 mRS 0-3: 74 (50.3%) vs 57 (41.0%) Δ 9.3%

- 73% reduction ICH volume post surgery
- Median 14.9 cc volume post surgery (66% patients)

uw-mRS	ENRICH	DAWN
0	1	10
1	0.91	9.1
2	0.76	7.6
3	0.65	6.5
4	0.33	3.3
5	0	0
6	0	0



SWITCH

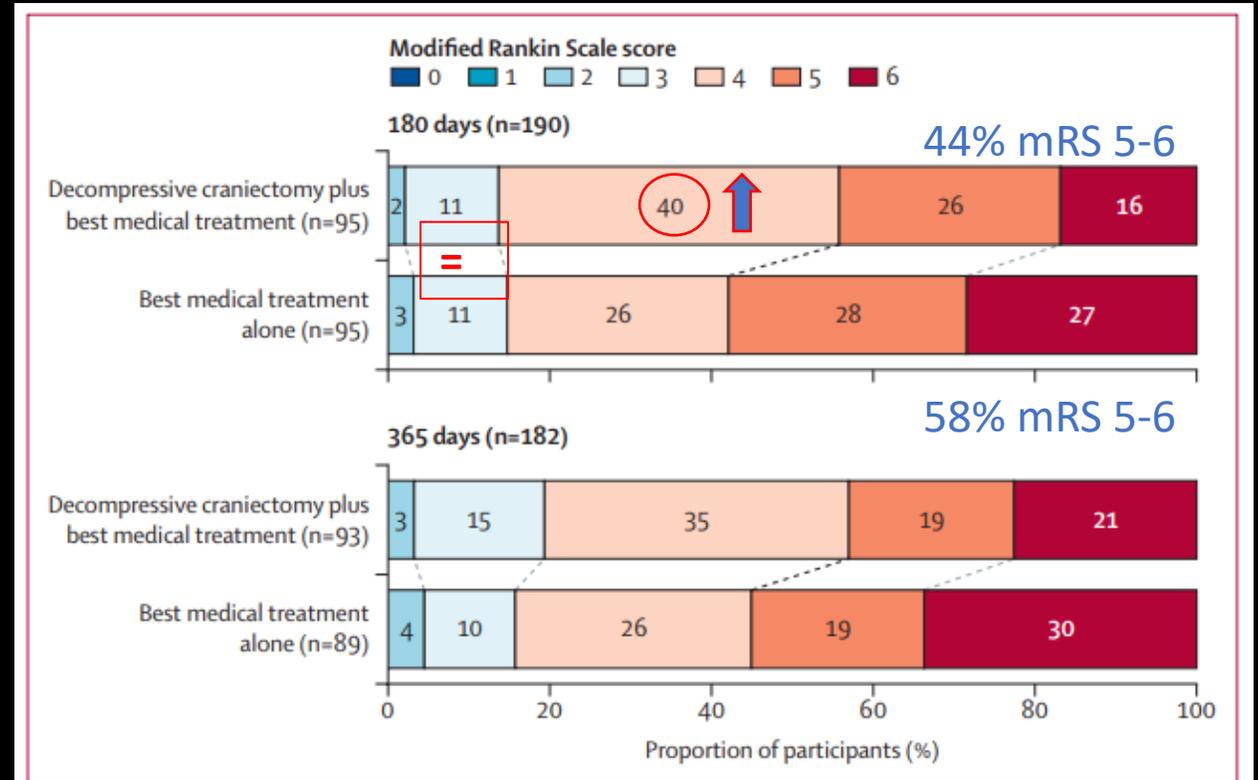
- Essai clinique randomisé (42 centres)
- HIC **profonde** sévère NGC/thalamique
 - 18-75 ans, NIHSS 10+, HM volume >30 cc, GCS <14
- Randomisation:
 - Chx décompressive (sans évacuation de l'HM) + tx médical
 - vs. tx. médical seul
- Issue primaire (mRS 0-4 vs. mRS 5-6)* à 180 jours
- N= **300 planifié** (pour puissance de détecter RRR 33% avec chx)
- Arrêt précoce (\$\$\$) à **197** patients

Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial

*Jürgen Beck, Christian Fung, Daniel Strbian, Lukas Bütikofer, Werner J Z'Graggen, Matthias F Lang, Seraina Beyeler, Jan Gralla, Florian Ringel, Karl Schaller, Nikolaus Plesnila, Marcel Arnold, Werner Hacke, Peter Jüni, Alexander David Mendelow, Christian Stapf, Rustam Al-Shahi Salman, Jenny Bressan, Stefanie Lerch, Arsany Hakim, Nicolas Martinez-Majander, Anna Piippo-Karjalainen, Peter Vajkoczy, Stefan Wolf, Gerrit A Schubert, Anke Höllig, Michael Veldeman, Roland Roelz, Andreas Gruber, Philip Rauch, Dorothee Mielke, Veit Rohde, Thomas Kerz, Eberhard Uhl, Enea Thanasi, Hagen B Huttner, Bernd Kallmünzer, L Jaap Kappelle, Wolfgang Deinsberger, Christian Roth, Robin Lemmens, Jan Leppert, Jose L Sanmillan, Jonathan M Coutinho, Katharina A M Hackenberg, Gernot Reimann, Mikael Mazighi, Claudio LA Bassetti, Heinrich P Mattle, Andreas Raabe, Urs Fischer, on behalf of the SWITCH study investigators**

SWITCH: mRS 180 & 365 jours

- Age moyenne: 60 (49-68) ans
- GCS médian: 10 (12)
- Volume HM médian: 57 (45-77) mL
- Temps médian sx à la rando: 24 (13-37) h
- Temps médian sx à chx: 26 (15-43)h
- 96 patients chx (1 cross over)
- 101 tx médical (8 cross overs)



RR 0,77 (0.6-1.01), p=0.057*

*97.2% confidence of benefit of intervention (RR <1)

77% favorable à la chx s'il fallait le refaire (questionnaire n=62)

Conclusions (1)

- « *Time is brain* » in ICH!
- HIC = maladie chrono-dépendante et *peut-être même plus* que l'AVC ischémique
- Il n'y a plus de place pour le nihilisme médical en termes d'optimisation de la gestion de l'HIC aiguë
- Une approche d'un ensemble de soins rapide en HIC aiguë améliore les issues cliniques
- Des études récentes nous indiquent que l'administration rapide et intensive le plus vite possible après début sx augmentent l'effet thérapeutique des interventions
- Les efforts devront être faits dans l'organisation des soins pour améliorer la gestion rapide des HIC et les issues cliniques de patients

Conclusion (2)

Identification HIC précoce

- CT mobile
- Biomarqueurs sanguins
- Évaluation MD (visio)

BP REDUCTION? (*INTERACT 4...*)



HEMOSTASE, RÉDUCTION TA

- ENSEMBLE DE SOINS
- TX hemostatique?
 - *FASTEST*
 - *TICH 3*
- Renversement ACO
 - *INCH (warfarin)*
 - *REVERSE-AD (dabigatran)*
 - *ANNEXA-I (antiXa)*



Évacuation HM Précoce/chx décompressive

- Lobaire (*ENRICH*)
- Profond? (*SWITCH trial*)
- Autres RCT en cours (*MIS*)
 - *MIND, EVACUATE*



Préhospitalier



Urgence



Neurochirurgie

