



Chapitre 69

EDA09 – Accidents vasculaires cérébraux du réveil

M. GIROT

Points essentiels

- 14 % à 28 % des accidents ischémiques cérébraux sont constatés au réveil ou sans heure précise de début des signes.
- Selon l'AMM et les recommandations européennes, ces patients ne sont pas éligibles pour une thrombolyse intraveineuse.
- Des études préliminaires cependant ont montré l'efficacité et la sécurité de la thrombolyse chez des patients admis pour un accident ischémique du réveil.
- L'IRM est l'outil de choix pour sélectionner les patients, notamment en utilisant la séquence FLAIR, séquence sur laquelle l'image d'une ischémie cérébrale se manifeste par un hypersignal dans les 6 premières heures alors que la séquence de diffusion se positive dans l'heure.
- Dans certains centres expérimentés, la décision de thrombolyse peut être prise chez un patient admis pour un accident ischémique du réveil si il a des critères radiologiques validés par des procédures locales.
- Le critère radiologique le plus pertinent pour dater un infarctus semble être l'existence d'une différence de positivité entre la séquence de diffusion (+) et la séquence FLAIR (-) appelée le mismatch Diffusion-FLAIR ; si ce mismatch existe, l'ischémie date raisonnablement de moins de 3 heures.
- Un essai randomisé européen WAKE-UP, en double aveugle est en cours pour tester l'efficacité de la thrombolyse *versus placebo* chez les patients se réveillant avec un AVC.

Correspondance : 1. M Girot
Pôle de l'Urgence – Hôpital Roger Salengro, rue Émile-Laine, 59037 Lille Cedex.
Tél. : 03 20 44 69 09 – Fax : 03 20 44 58 15.
E-mail : marie.girot@chru-lille.fr

1. Épidémiologie et physiopathologie

Le nombre de patients admis pour suspicion d'accident vasculaire cérébral (AVC) et dont l'heure exacte du début des symptômes n'est pas connue oscillent entre 14 et 28 % dans la littérature (1). Il s'agit dans la grande majorité des AVC constatés au réveil. Ce pic d'AVC du matin est décrit aussi pour les infarctus du myocarde et les morts subites (2). Bien que le profil vasculaire en termes de facteurs de risque des patients présentant un AVC du réveil ne diffère pas de ceux admis pour un AVC dont l'heure de début est connue, plusieurs phénomènes peuvent contribuer à l'installation de l'évènement pendant la nuit ou au réveil : les changements hémodynamiques, la diminution du débit sanguin cérébral et la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil, facteur de risque lui-même plus fréquemment associé à des troubles du rythme cardiaque et à un risque d'embolie paradoxale (3-5).

2. Recommandations

Selon l'AMM et les sociétés savantes, actuellement ces patients ne rentrent pas dans les critères d'éligibilité à la thrombolyse par voie intraveineuse ; en effet seuls les patients symptomatiques depuis moins de 4 h 30 sont éligibles ; pour ceux dont l'heure de début des signes focaux est incertaine, c'est l'heure à laquelle ils ont été vus indemnes de signes par un témoin qui est retenue pour valider l'heure de début des signes (7).

3. Données récentes de la littérature

Cependant, certaines équipes expérimentées proposent d'élargir la fenêtre thérapeutique aux patients pour lesquels l'heure de début des signes est incertaine sur la base de données physiopathologiques, de résultats d'essais thérapeutiques et de la performance de l'IRM multimodale comme outil d'évaluation de première intention (8).

Bien que la littérature ne soit pas consensuelle sur le sujet, il semble que le profil clinique et radiologique des patients admis pour un AVC du réveil ne diffère pas de ceux admis dans les 3 heures (9). Dans leur étude comparant les accidents ischémiques du réveil et ceux admis à moins de 3 heures, Fink *et al.* (9) retrouvaient la même proportion de patients ayant un mismatch PWI-DWI en IRM. Le mismatch PWI-DWI correspond à la soustraction des volumes de perfusion et de diffusion témoignant de la zone de pénombre, zone à risque de nécrose si le débit sanguin cérébral n'est pas restauré. Ces résultats laisse envisager de manière raisonnable que les AVC du réveil surviennent dans les 2 ou 3 heures précédant le réveil.

Barreto *et al.* (10) ont comparé sur un faible effectif des infarctus cérébraux du réveil thrombolysés, des infarctus cérébraux du réveil non thrombolysés et des infarctus cérébraux de moins de 3 heures thrombolysés : les infarctus cérébraux du réveil thrombolysés avaient un meilleur pronostic que ceux qui ne l'étaient pas et il n'y avait pas de différence significative en termes de handicap et de mortalité entre les patients thrombolysés au réveil et ceux thrombolysés à moins de 3 h. Par ailleurs, certaines études ont montré que certains patients traités au-delà des 4 h 30 pouvaient tirer bénéfice de la thrombolyse (11). Dans la sélection des patients éligible à une thrombolyse, l'IRM multimodale de par sa performance diagnostique et sa capacité à donner des informations physiopathologiques devient l'outil de sélection de choix.

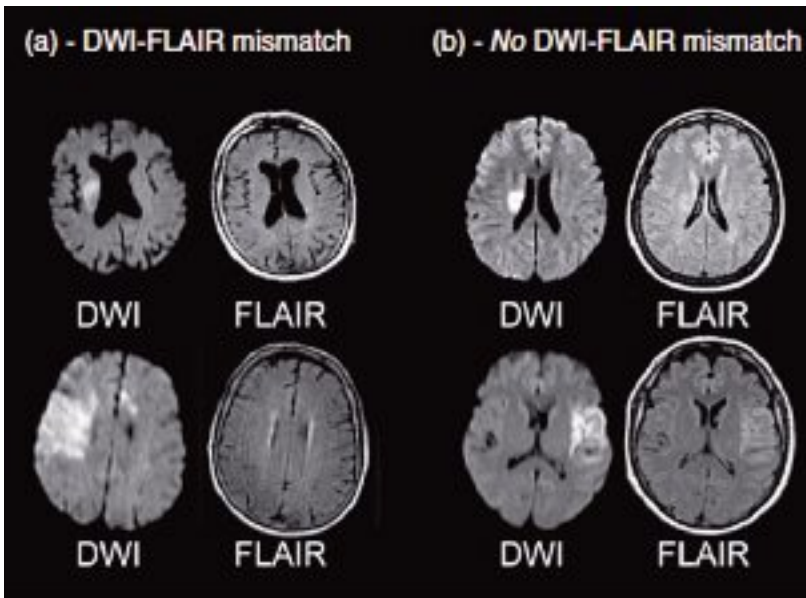
4. Quels sont les critères radiologiques IRM permettant de dater un infarctus cérébral ?

Une lésion ischémique apparaît très rapidement (moins d'une heure) sur les séquences de diffusion-weighted imaging (DWI) et de manière retardée en séquence FLuid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR). La sensibilité de cette séquence augmente avec le temps pour atteindre 100 % à 6 heures du début des signes (12). La négativité d'une séquence FLAIR couplée à la description d'anomalies en diffusion (mismatch DWI-FLAIR) permettrait de dater le début des signes à moins de 3 heures avec une haute spécificité (93 %), une haute valeur prédictive positive (94 %) alors que sa sensibilité et sa valeur prédictive négative reste faibles. Le fait que 50 % des ischémies cérébrales de moins de 3 heures ont déjà des anomalies en FLAIR explique cette faible sensibilité et la valeur prédictive négative pour dater les lésions ischémiques. En pratique, les mismatches PWI-DWI et DWI-FLAIR sont des critères radiologiques pertinents pour sélectionner des candidats pour la thrombolyse (13, 14). Néanmoins, il est parfois difficile d'affirmer la normalité de la séquence FLAIR en l'absence de critère quantitatif objectif ; en effet, à l'heure actuelle, l'évaluation est uniquement qualitative reposant sur une estimation visuelle du radiologue et du neurologue. La **figure 1** illustre des exemples de mismatch DWI-FLAIR positifs ou négatifs.

5. Perspectives

Un essai multicentrique, européen, randomisé, WAKE-UP va tester l'efficacité de la thrombolyse *versus placebo* en termes de récupération fonctionnelle à 3 mois pour les patients admis sans connaissance précise de l'heure de début des signes et qui seront sélectionnés sur des critères IRM tels que la présence d'un mismatch DWI-FLAIR. L'essai a débuté en 2012 et prévoit 800 inclusions jusqu'en 2016 (15). D'ici là, certaines équipes neurovasculaires pratiqueront des thrombolyse sur ces critères IRM selon des procédures locales.

Figure 1 – Les critères IRM proposés dans l'étude WAKE-UP stroke trial (réf. 15).



Cas A : les anomalies de diffusion (DWI) révèlent une ischémie cérébrale précoce alors que la séquence FLAIR ne montre pas d'hyper signal dans le territoire ischémié en DWI → le patient est éligible pour une thrombolyse car délai probable de l'accident ischémique < 3 heures.

Cas B : les anomalies décrites en DWI sont déjà visibles en FLAIR, on ne peut pas dater avec certitude le délai entre les symptômes et l'IRM → le patient n'est pas éligible pour une thrombolyse.

Références

1. Mackey J., Kleindorfer D., Sucharew H., Moomaw C.J., Kssela B.M., Alwell K., Flaherty M.L., Woo D., Khatri P., Adeoye O., Ferioli S., Khoury J.C., Hornung R., Broderick J.P. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*, 2011, May 10 ;76 :1662-7.
2. Cohen M.C., Rohtla K.M., Lavery C.E., Muller J.E., Mittleman M.A. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.*, 1997 ; 79 : 1512-6.
3. Millar-Craig M.W., Bishop C.N., Raftery E.B. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978 15 ; 1 : 795-7.
4. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009 ; 373 : 82-393.

5. Hermann D.M., Bassetti C.L. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*, 2009 ; 73 : 1313-22.
6. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.*, 2008 ; 25 : 457-507.
7. Fink J.N., Kumar S., Horkan C., Linfante I., Selim M.H., Caplan L.R., Schlaug G. The stroke patient who woke up: Clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 2002 ; 33 : 988-93.
8. Kang D.W., Kwon J.Y., Kwon S.U., Kim J.S. Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy? *Int J Stroke*, 2012 ; 7 : 311-20.
9. Fink J.N., Kumar S., Horkan C. *et al.* The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 2002 ; 33 : 988-93.
10. Barreto A.D., Martin-Schild S., Hallevi H. *et al.* Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*, 2009 ; 40 : 827-32.
11. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E. *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke : an update systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012 ; 379 : 2364-72.
12. Thomalla G., Rossbach P., Rosenkranz M. *et al.* Negative fluid attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*, 2009 ; 65 : 724-32.
13. Ebinger M., Galinovic I., Rozanski M., Brunecker P., Endres M., Fiebach J.B. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke*, 2010 ; 41 : 250-5.
14. Thomalla G., Cheng B., Ebinger M. *et al.* DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 2011 ; 10 : 978-86.
15. Thomalla G., Fiebach J.B., Ostergaard L., Pedraza S., Thijs V., Nighoghossian N., Roy P., Muir K.W., Ebinger M., Cheng B., Galinovic I., Cho T.H., Puig J., Boutitie F., Simonsen C.Z., Endres M., Fiehler J., Gerloff C. WAKE-UP investigators. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*, 2013 :12. doi: 10.1111/ijss.12011.