

Données probantes sur la prise en charge de l'hémorragie intracérébrale (HIC)

Laura C. Gioia, M.D., MSc

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



Déclaration des conflits d'intérêts réels ou potentiels

Dre Laura Gioia

Relations avec des organisations à but lucratif et non lucratif:

- 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

Objectifs

Les participants seront en mesure de:

1. Décrire l'incidence, les causes et le pronostic de l'HIC.
2. Identifier les approches médicamenteuses et chirurgicales en phase hyperaiguë de l'HIC.
3. Identifier certains enjeux précoces en réadaptation propres aux patients avec l'HIC.

Cadre

CanMEDS

Compétences/rôles CanMEDS auxquels cette présentation s'adresse :

Expert médical

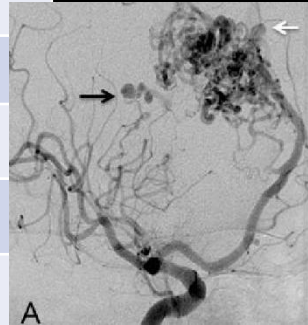
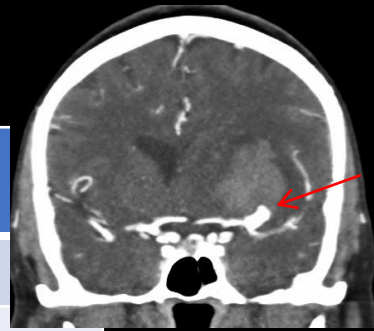
- **Communicateur**
- **Collaborateur**
- **Leader**
- **Promoteur de la santé**
- **Érudit**
- **Professionnel**



Statistiques: HIC- Incidence

- Étude rétrospective de cohorte (Ontario) 2009-2019:
- 20,738 ICH admissions HIC sur 10 ans ($>2,000/\text{yr}$)
- Incidence globale: **19.1/100,000** personnes-années \rightarrow (constant avec le temps)
- Incidence stable selon le sexe
 - Males: 20.7/100,000 p-y
 - Females : 17.6 /100,000 p-y
- Incidence augmente de façon marquée avec l'âge :
 - 18-44 years: 2.3 /100,000 p-y
 - >85 years: 147.6 /100,000 p-y

Causes de l'HIC Spontanée



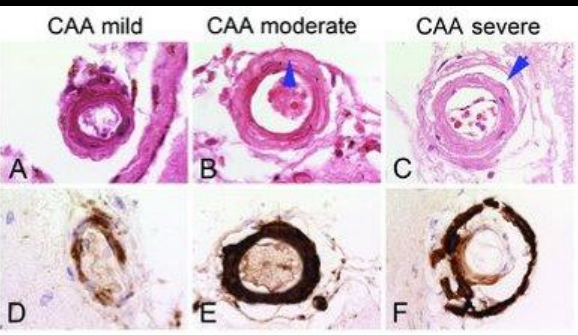
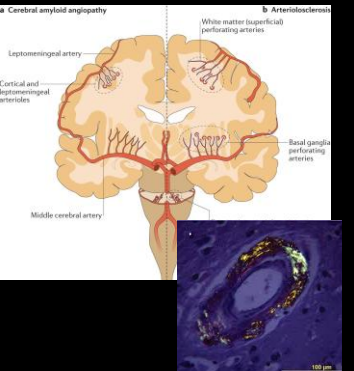
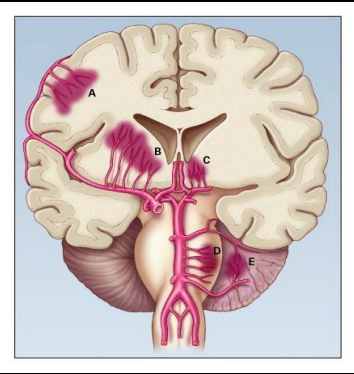
Microangiopathie (maladie des petits vaisseaux) **70-80%**

Artériolosclérose

Angiopathie amyloïde cérébrale (CAA) (forme sporadique)

Microangiopathie génétiques (rares)

- Familial CAA
- COL4A1
- CADASIL
- CARASIL



Autres **20-30%**

A. Macrovasculaire – *sous-groupe la plus fréquente*

Anévrisme cérébral	Malformation artério-veineuse
Fistule durale	Cavernomes

B. Vasculopathies autres

Thrombose veineuse cérébrale	Moya-Moya
Vasculite (PACNS, systemique)	RCVS, PRES
Endocardite (anévrisme mycotique)	Arthrite infectieuse

C. Lésion cérébrale sous-jacente

Transformation hémorragique d'un AVC	Néoplasie
<ul style="list-style-type: none"> • Spontané • post-thrombolyse/TEV (Syndrome hyperperfusion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primaire (gliome, GBM) • Métastases (Sein, Poumon, Thyroïde, Rénale, choriocarcinoma)

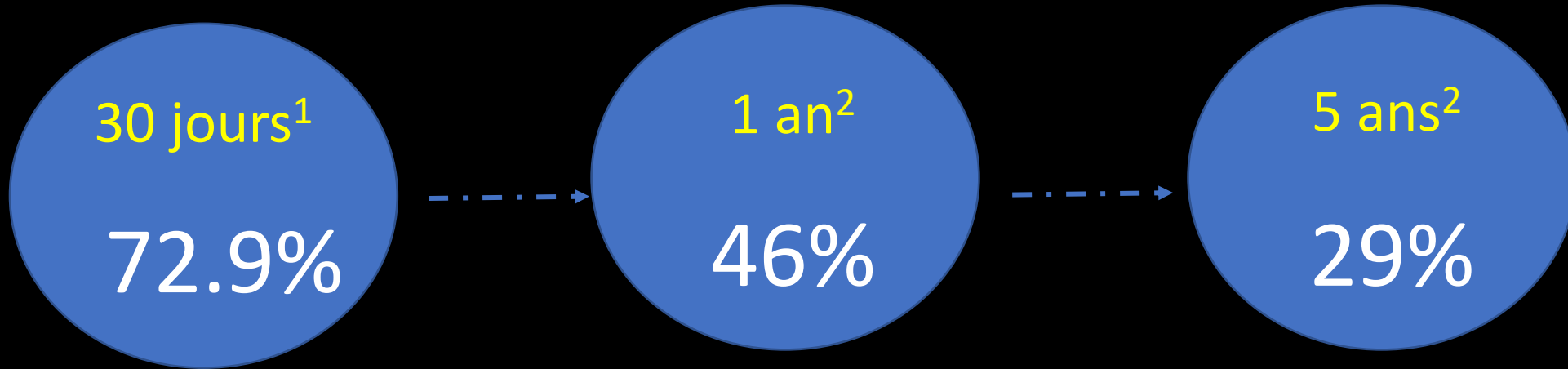
D. Troubles hématologiques

Thrombocytopénie sévère	Hémophilie, déficiences des fac. coag
-------------------------	---------------------------------------

E. Toxique

Cocaine, vasoconstriction induite par drogues

Taux de Survie Post-HIC



Prédicteurs de la mortalité:

- Âge
- Altération de l'état de conscience (GCS ↓)
- ↑ volume HIC
- Présence de déversement intraventriculaire
- HIC NGC ou fosse postérieure

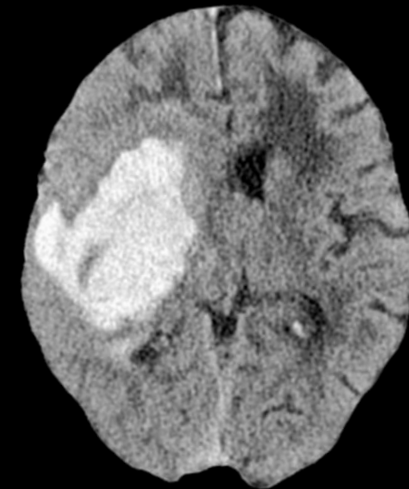
Le volume de l'hématome prédit la mortalité



<30 cc



30-60 cc



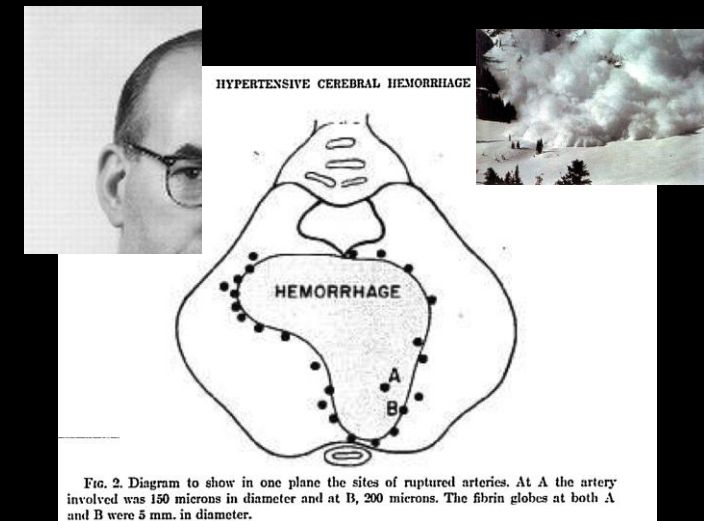
>60 cc

	<30 mL	30-60 mL	>60 ml
Mortalité (%)			
Profonde	23	64	93
Lobaire	7	60	71

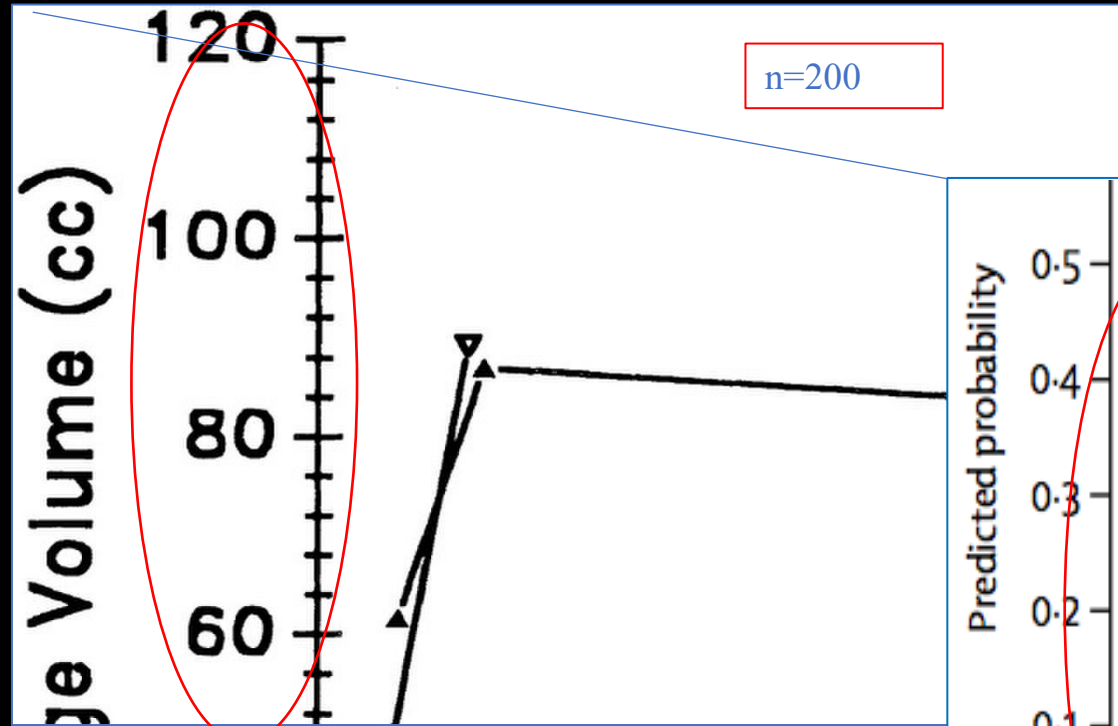
Expansion de la taille de l'HIC: Cible de traitement clé



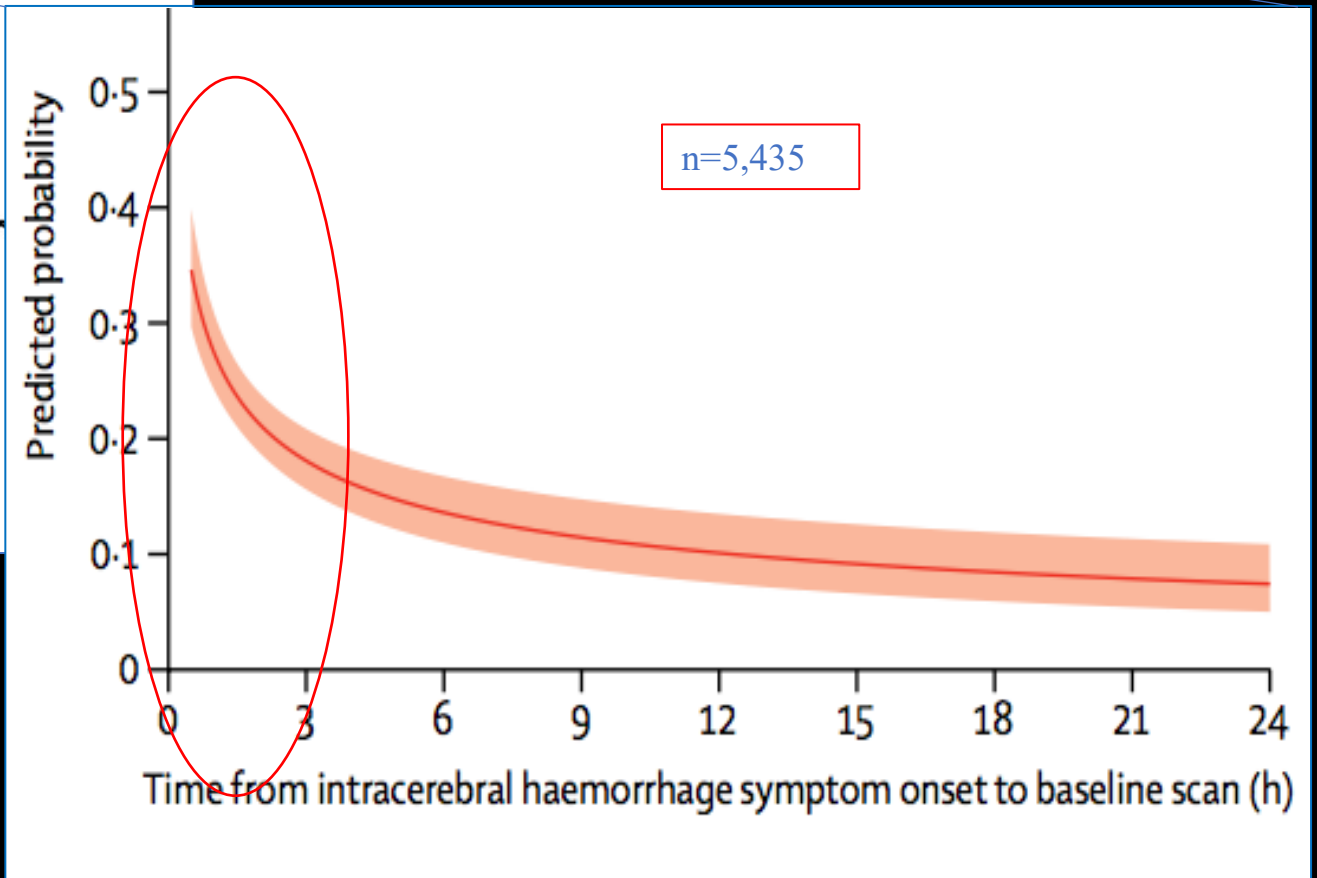
- Expansion de l'hématome (EHM) = mauvaises issues cliniques
 - Pour chaque 10% de croissance du volume HM¹:
 - 16% augmentation invalidité (+1 point sur échelle mRS)
 - 5% augmentation en mortalité
- Proportion d'EHM:
 - HIC spontanée: 20-30%²
 - HIC associée avec warfarine: 55%³
 - HIC associée aux DOAC: 40%⁴



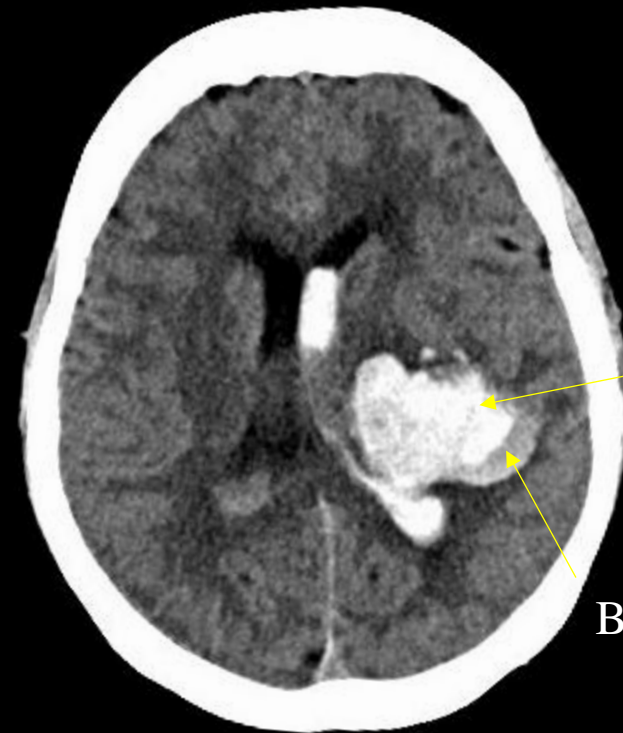
EHM = Une phénomène précoce!



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



- 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

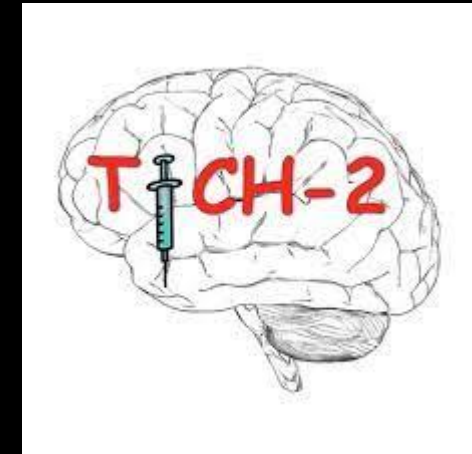


2008



2018

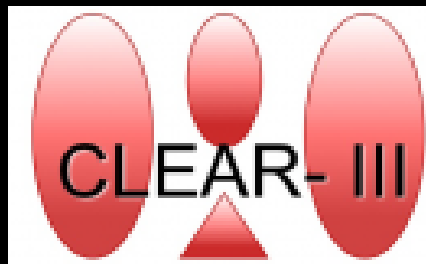
Absence de bénéfice net des traitements aigus en HIC



2018



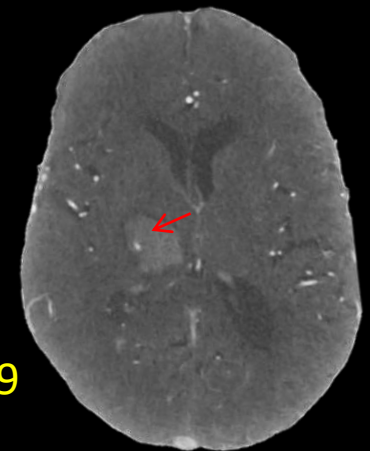
2022



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 Care Bundle »
- Survol des essais cliniques positifs (!) en HIC
 - INTERACT 3
 - INTERACT 4
 - ANNEXA-1
 - ENRICH
 - SWITCH

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

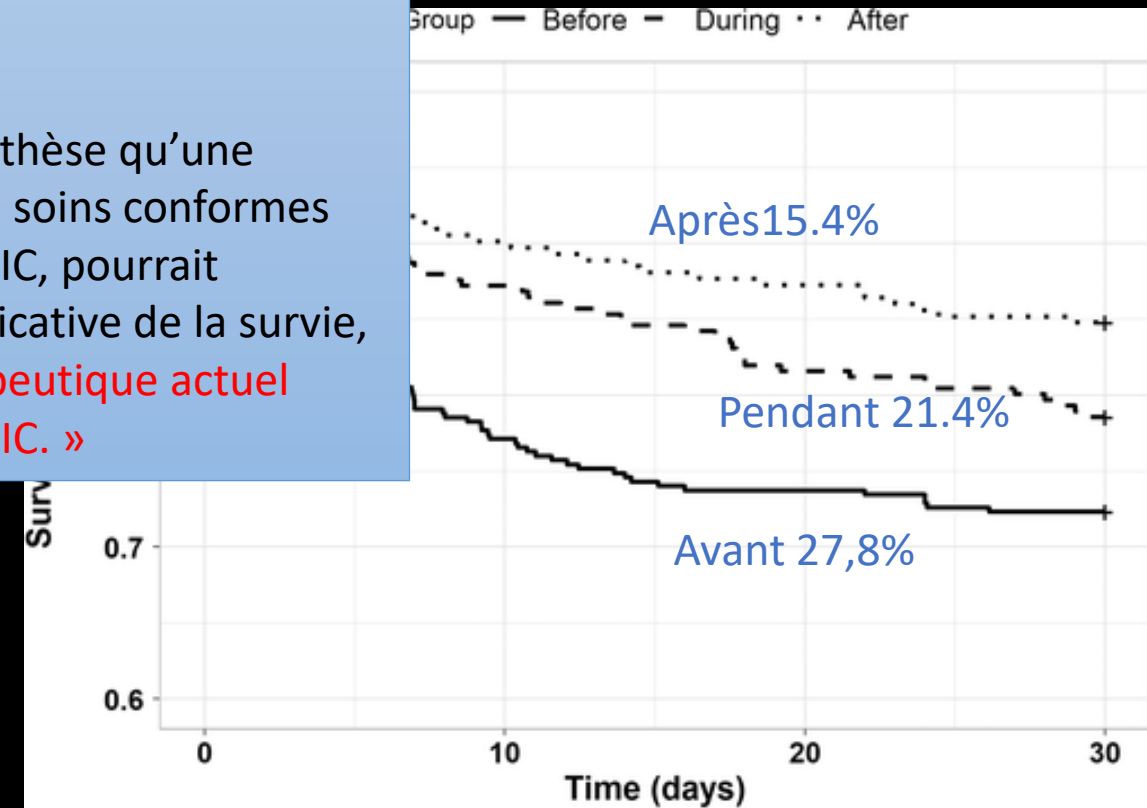
- 4-F PCC for VKA/ant
- Idarucizumab for DB

• B: Blood Pressure (rédu

- Cible 130-140 mmHg

• C: NeuroChirurgie/soin

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



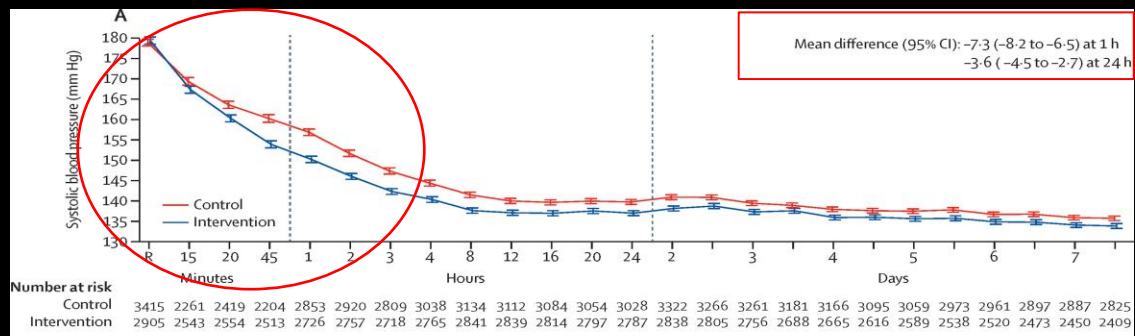
INTERACT 3

- 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)

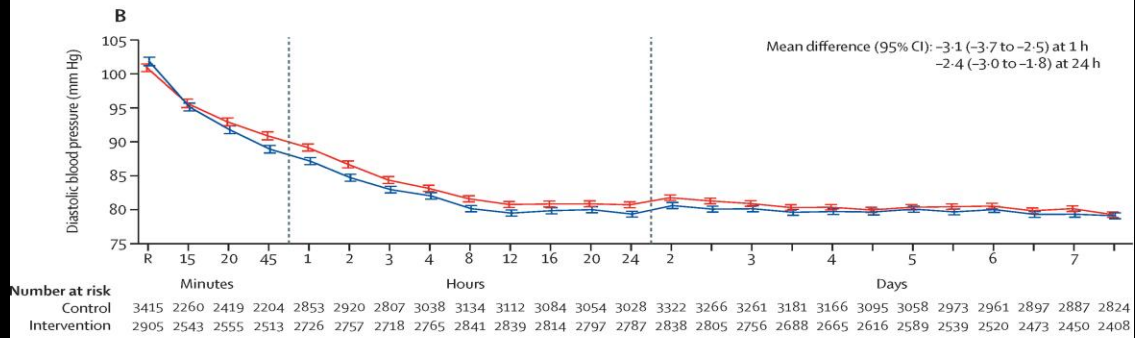
- Ensemble de soins intensifs:

- 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 (<37.5°)

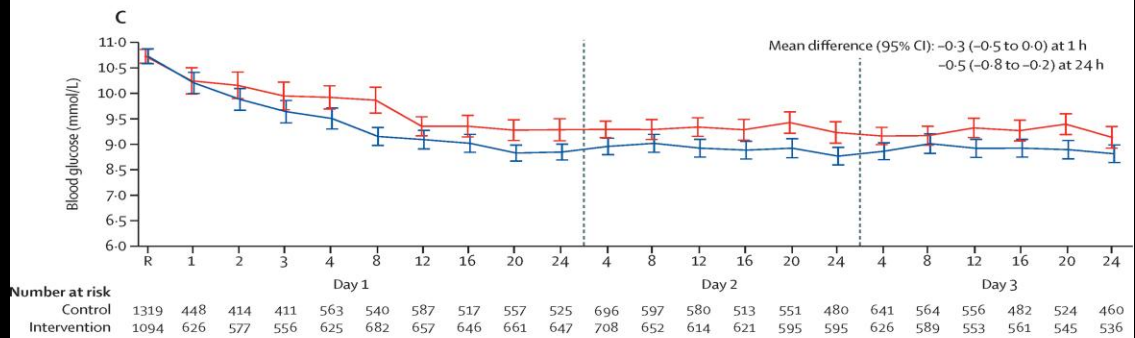
- Issue primaire: mRS à 180 jours



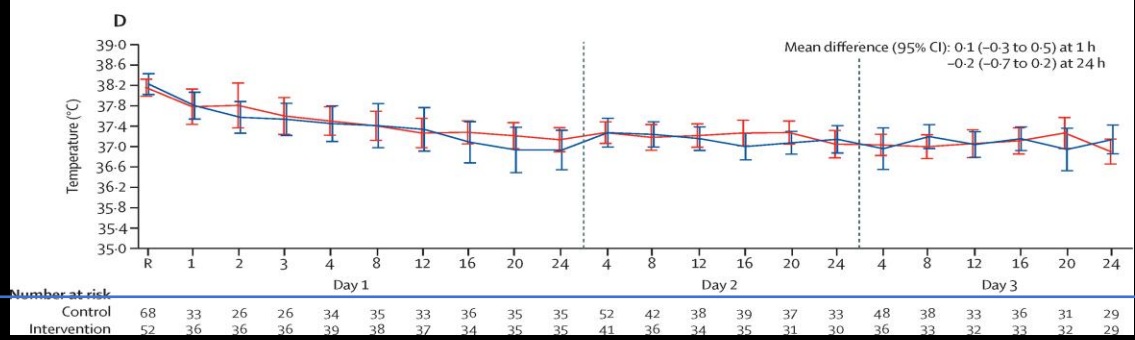
- Temps médian à atteindre TA systolique cible:
 - 2.3 h (ensemble de soins) vs 4.0 tx standard
 - $P < 0.0001$



Pas de différence significative de la TA diastolique



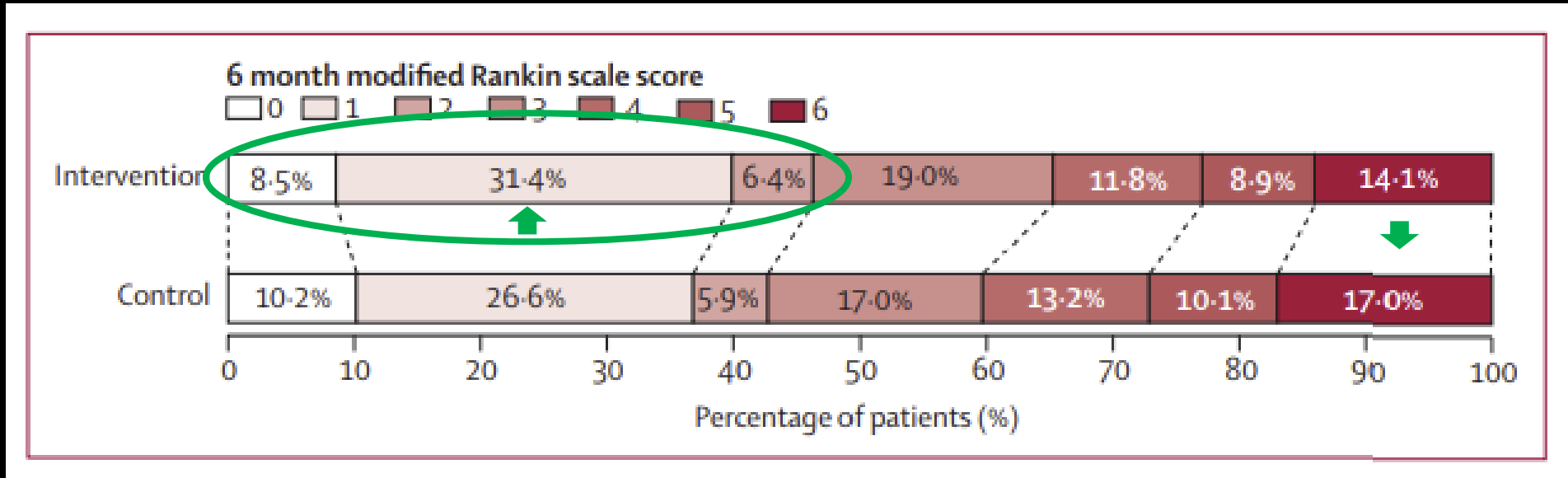
Pas de différence significative de la glycémie moyenne ni temps à la cible



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

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

INTERACT 3: Issue primaire

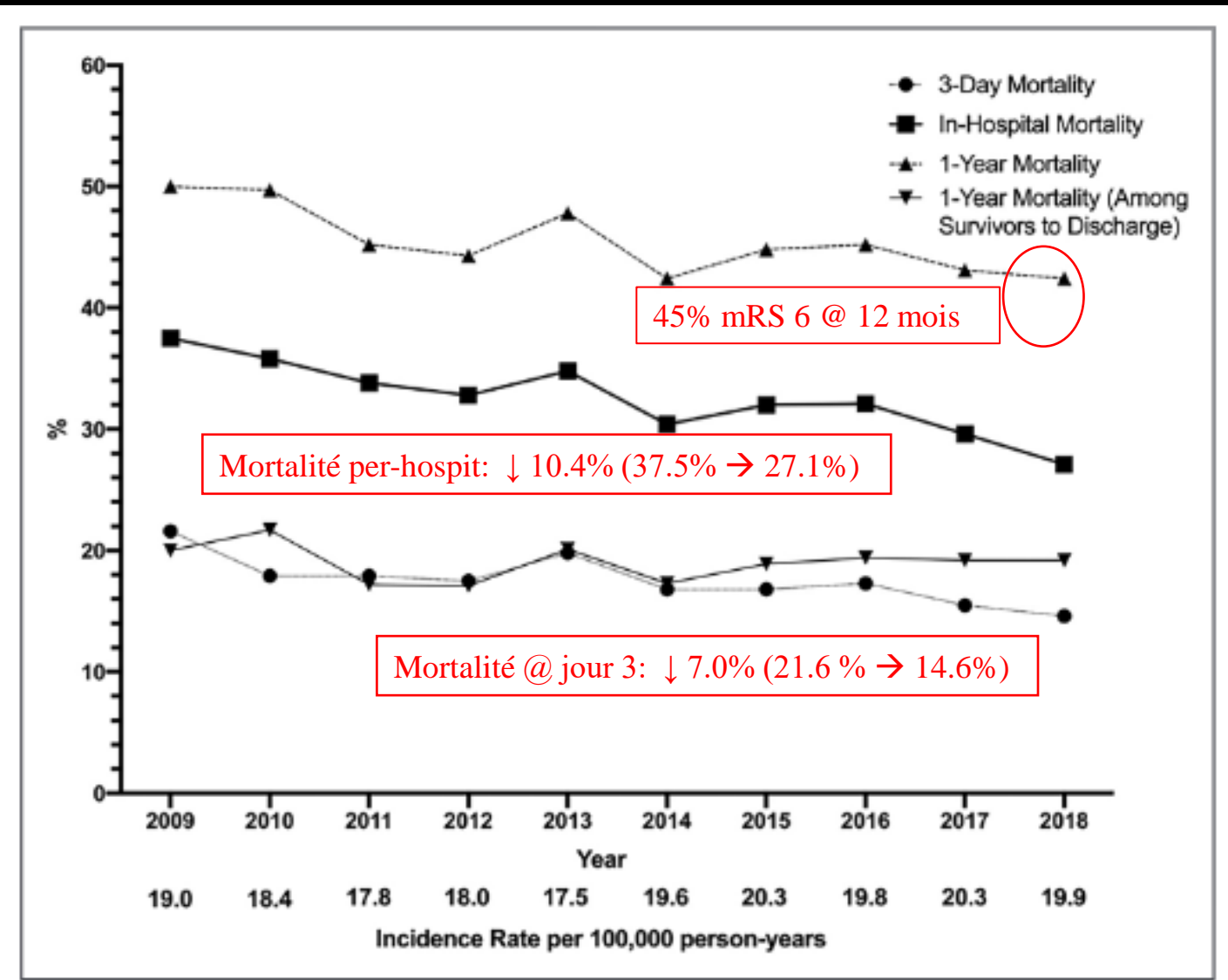


Unadjusted cOR: 0.86 [95% CI 0.76–0.97], $p=0.015$
Adjusted cOR: **0.84 (0.73-0.97)**, $p=0.017$ (mRS 6 mois)

- ✓ 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 »*

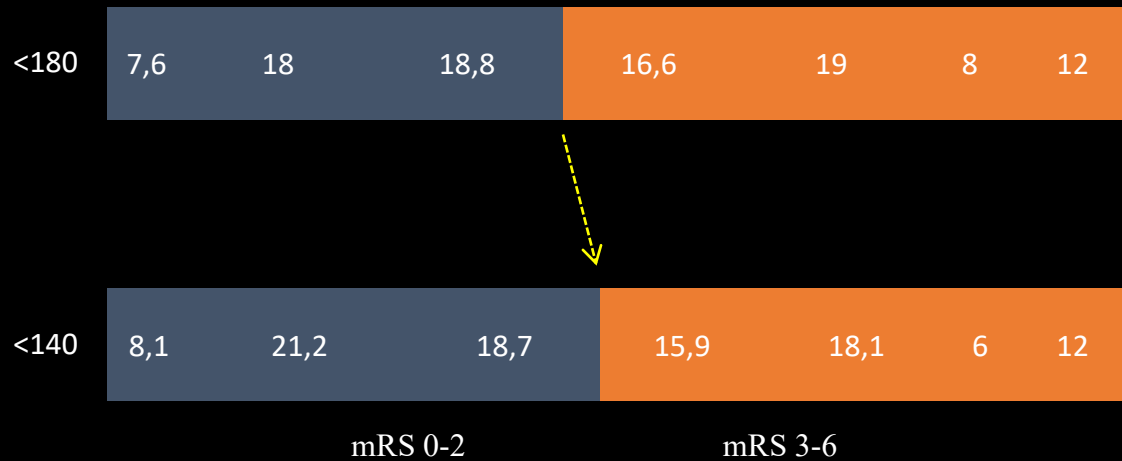
ICH mortality trends 2009-2019



1: Contrôle TA: Nouveautés

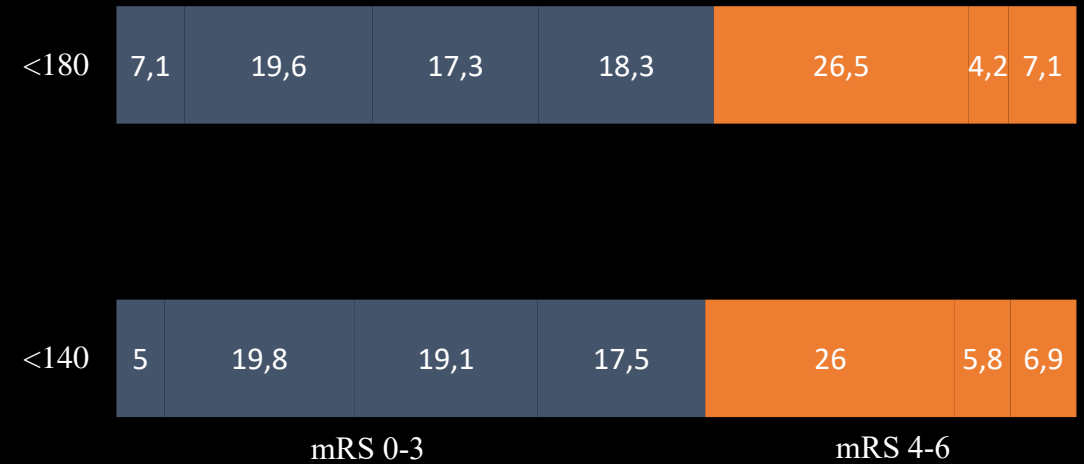
Absence de bénéfice pour l'issue primaire (dichotomisée) d'un contrôle intensif de la TA en HIC aiguë

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)*

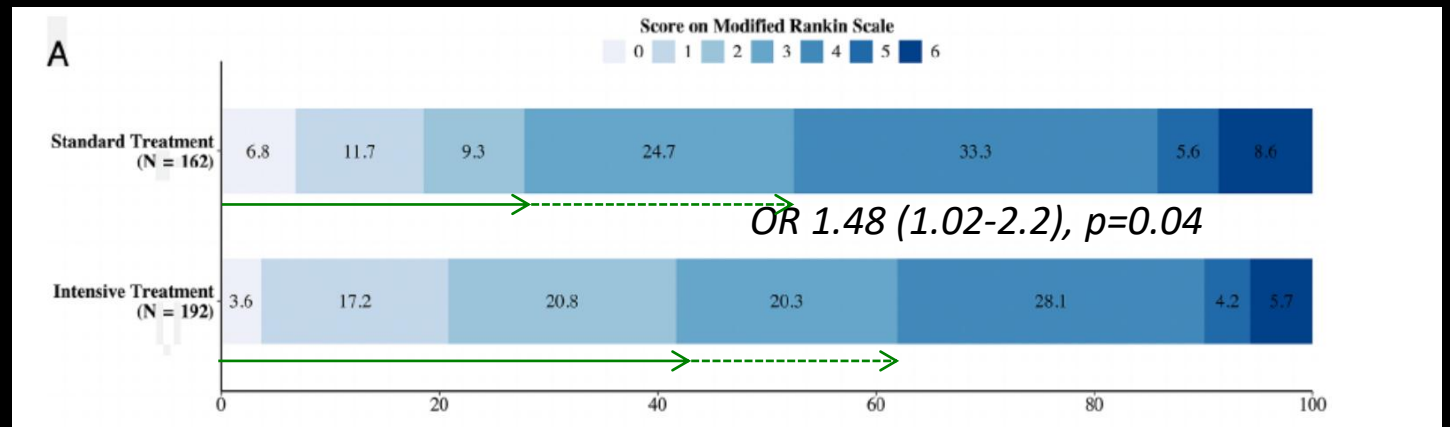
Le traitement de la TA précoce est important!

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

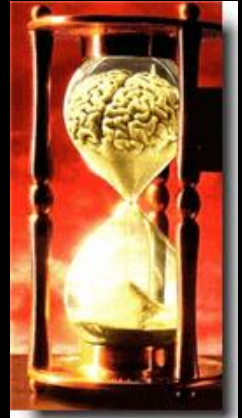
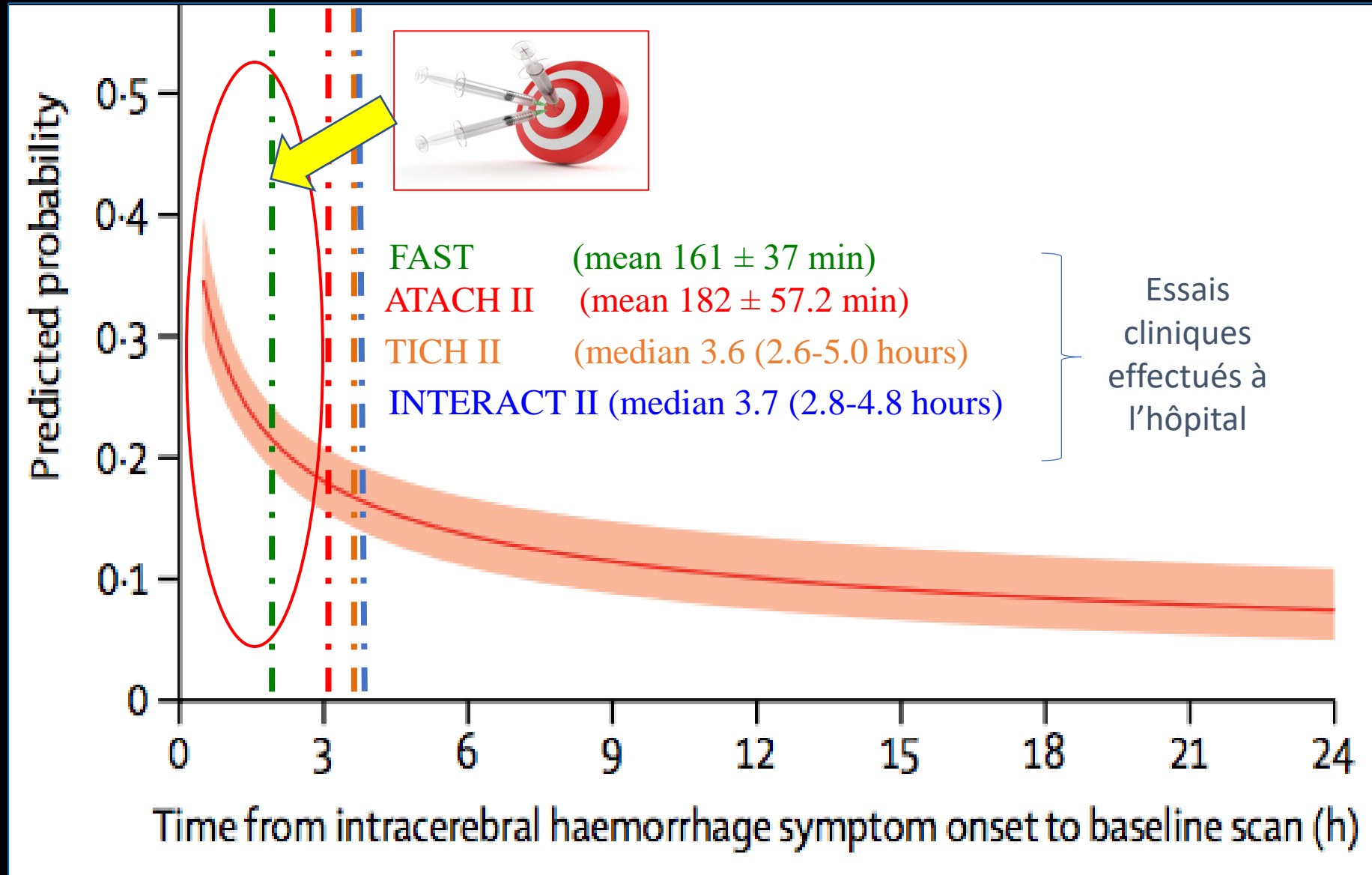
ATACH- II (n=354 (38.7%))

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... »



Caractéristiques de base:

Temps médian (IQR)
début sx à la randomisation:

➤ **61** (41-93) minutes

TA moyenne +/- SD
(randomisation):

➤ 178 ± 21 mmHg

TA moyenne à l'arrivée CH:

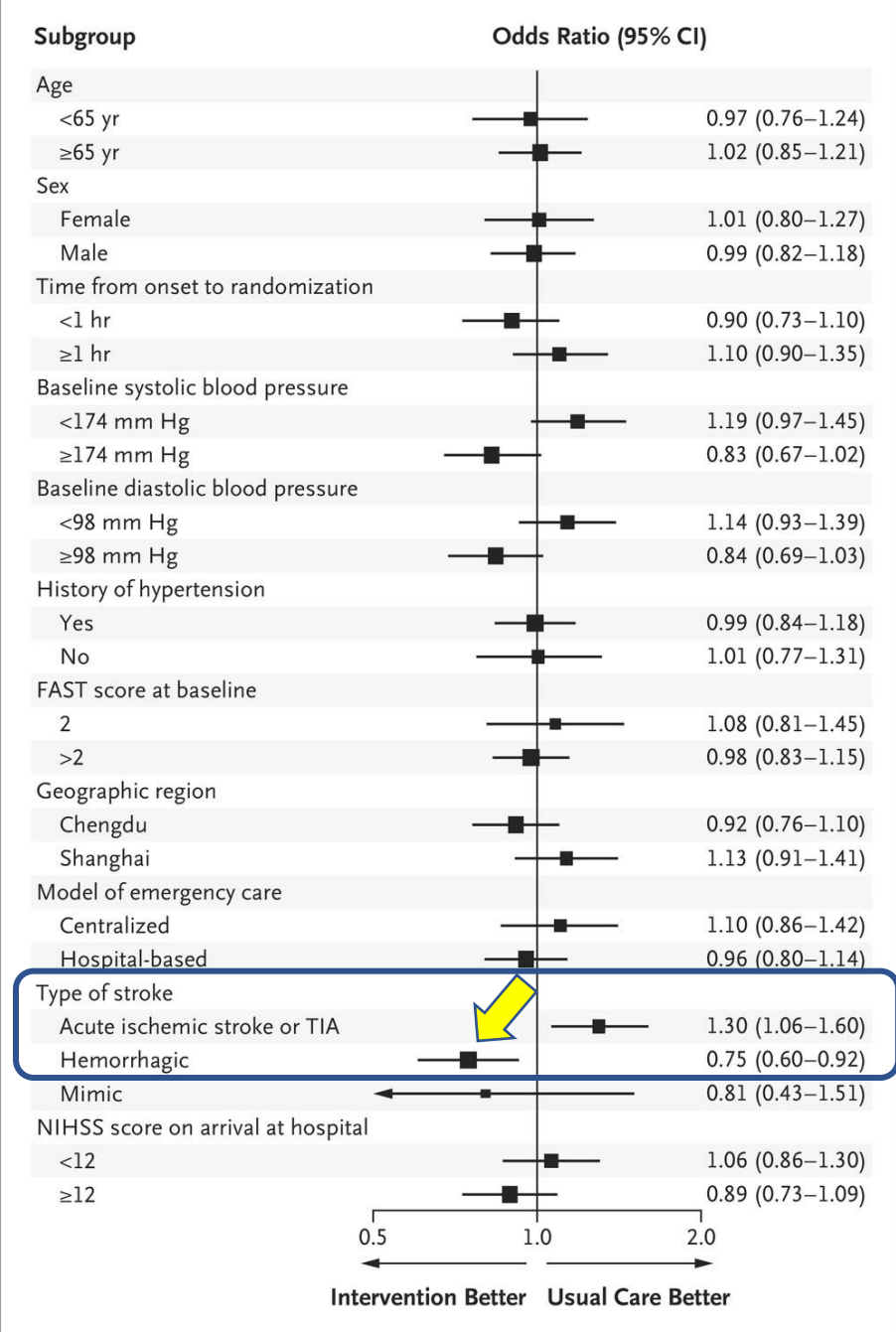
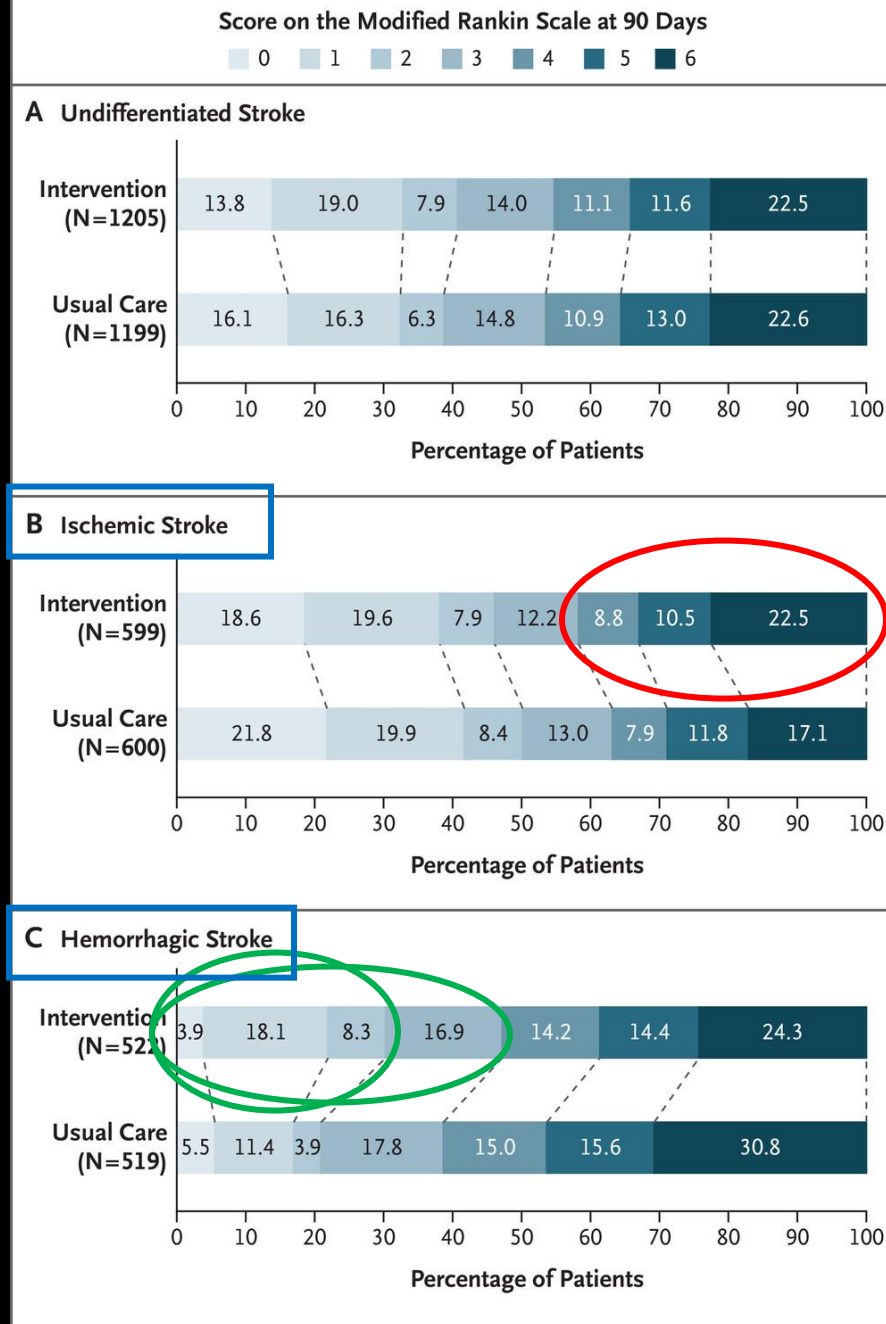
➤ 159 ± 26 mmHg (tx)

➤ 170 ± 27 mmHg (usuel)





NIHSS médian: 12 (6-18)

Dx final:

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



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, aussitôt 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

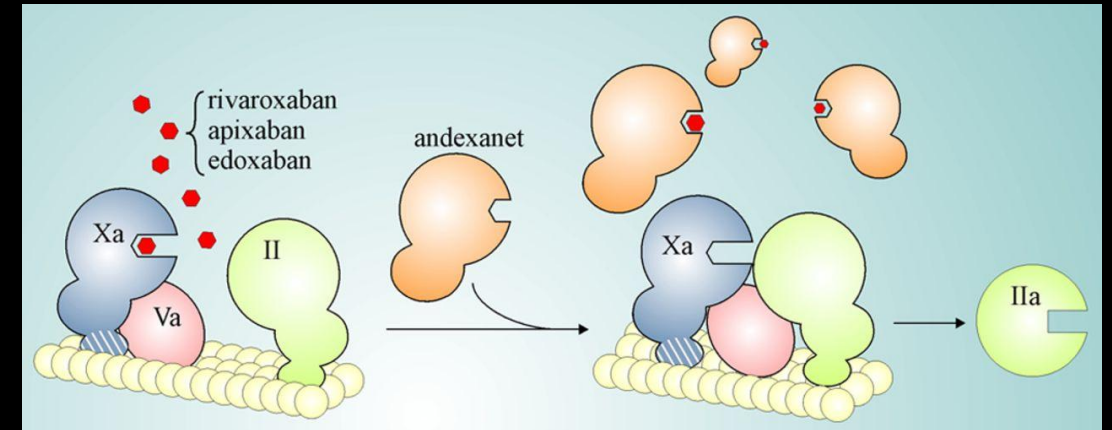
2. Renversement de l'Anticoagulation: Nouveautés

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



Connolly S et al. NEJM 2024;390



Circulation Research 2016

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

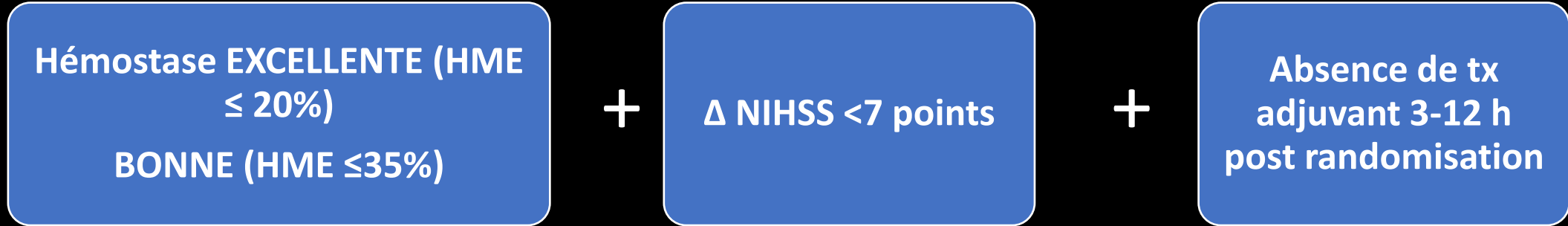
ANNEXA-I

	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

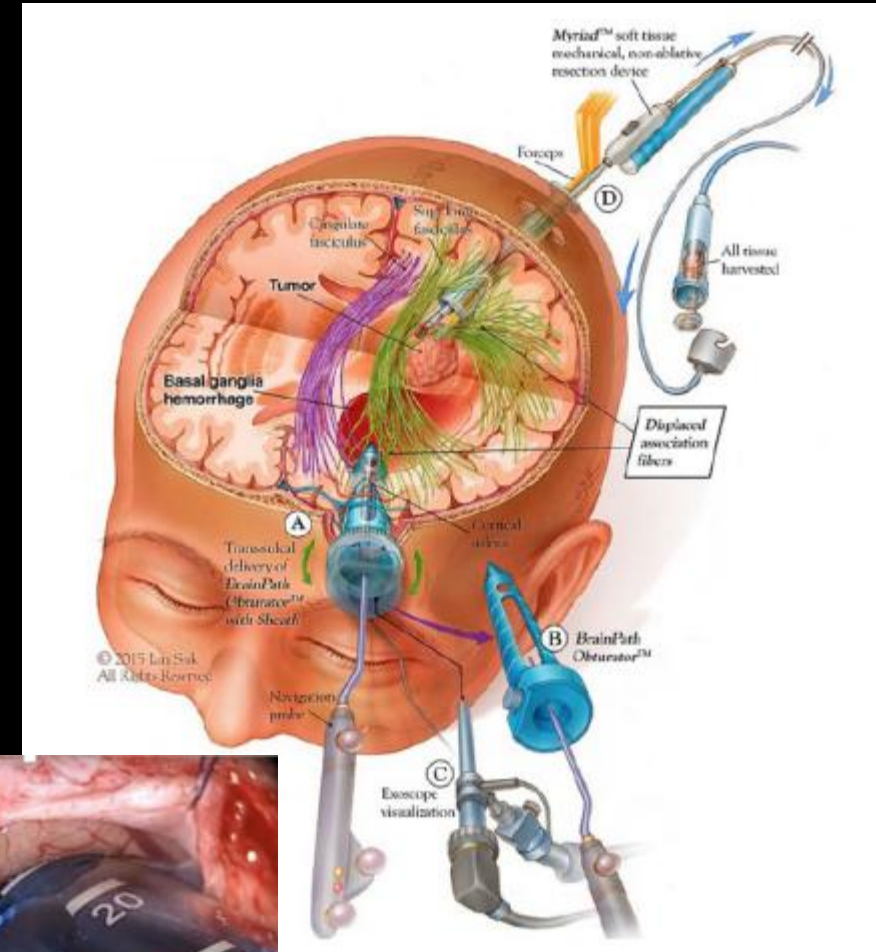
Populations à risque:

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

3. Nouveautés en neurochirurgie en HIC aiguë

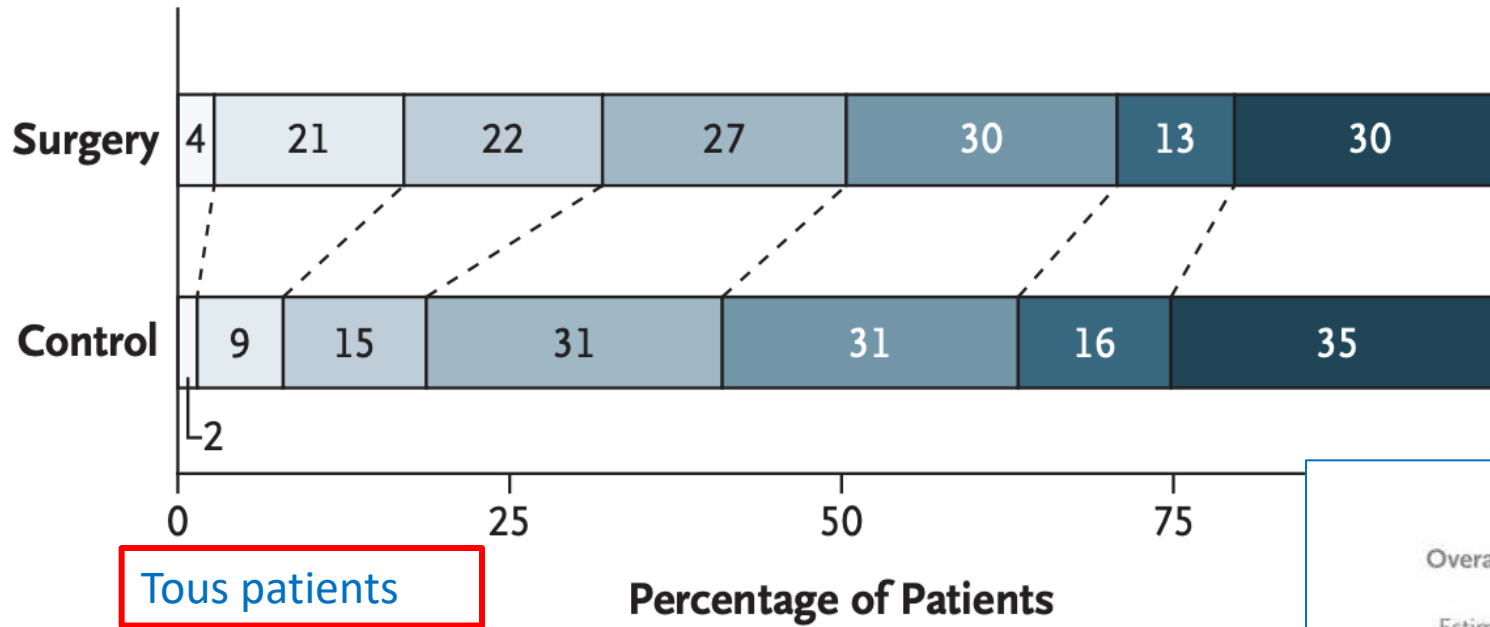
Minimally Invasive trans-sulcal Parafasicular Surgery (MIPS)

- 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)



Score on the Modified Rankin Scale at 180 Days

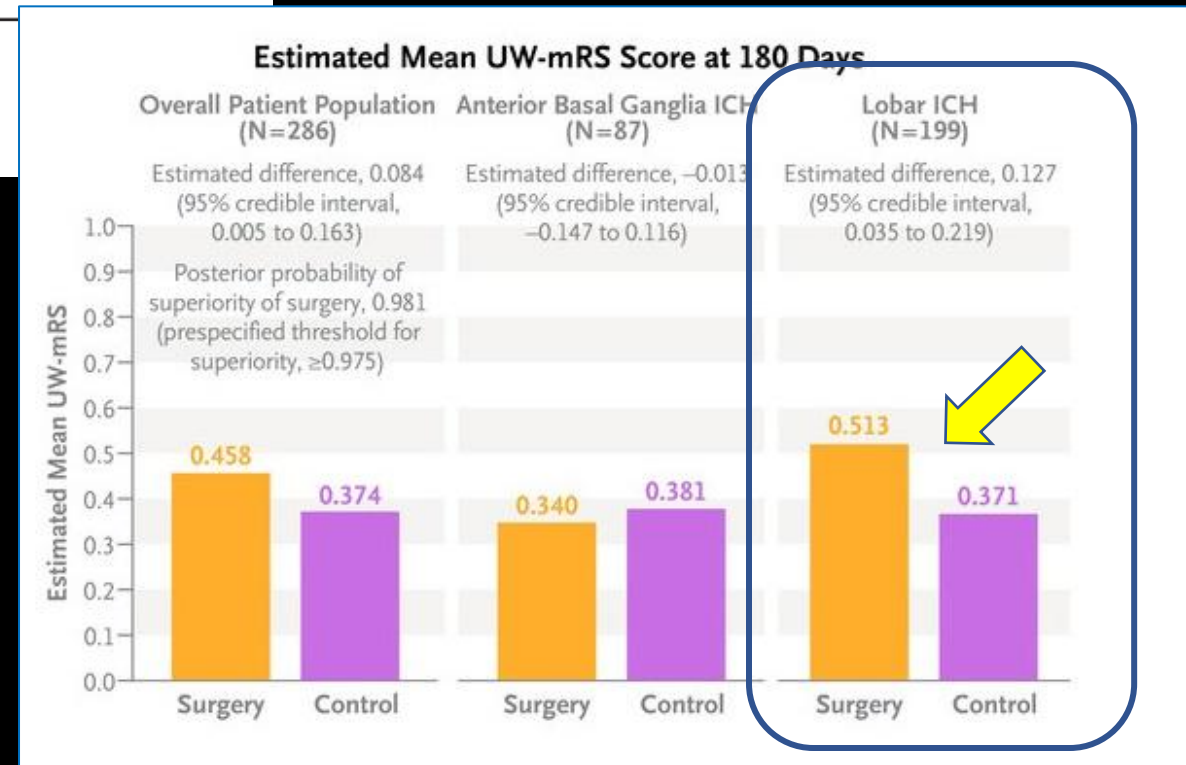
□ 0 □ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5 □ 6



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

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)



SWITCH

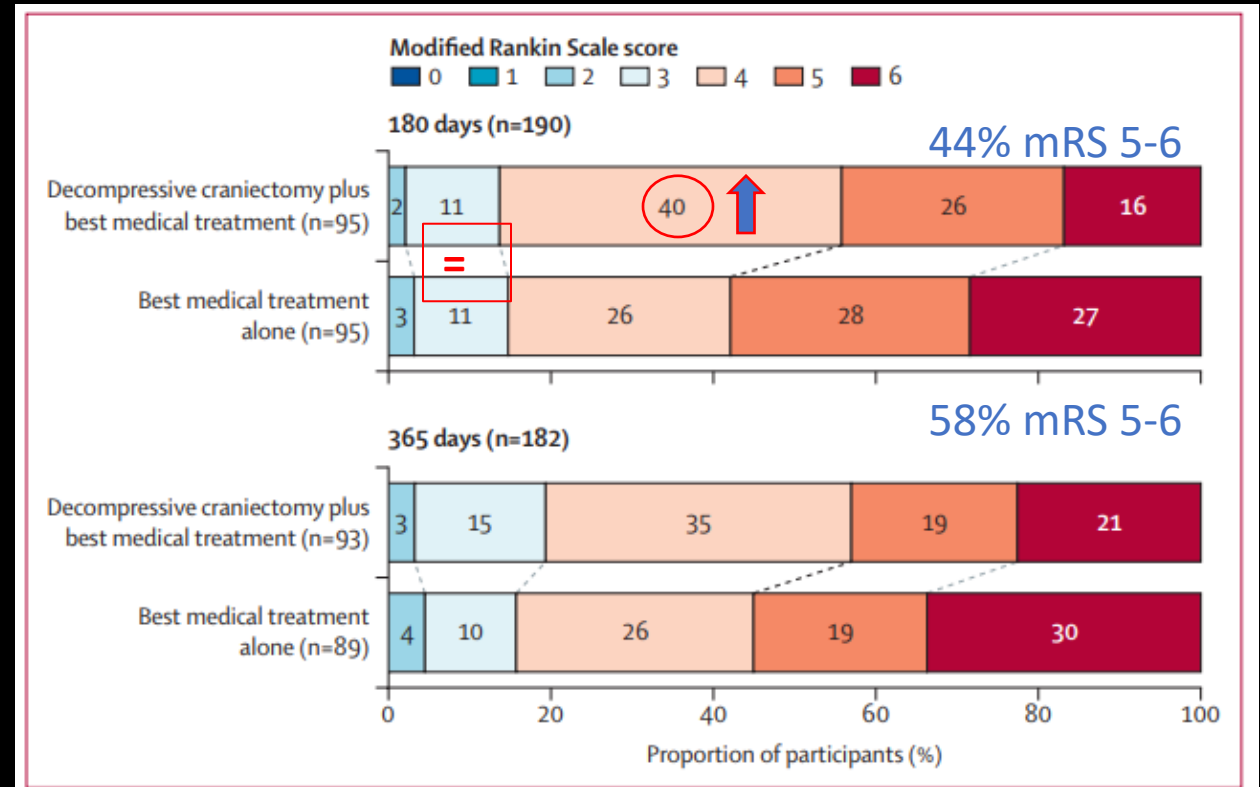
- Essai clinique randomisé (42 centres)
- HIC **profonde** sévère NGC/thalamique
 - 18-75 ans, NIHSS 10+, HM volume >30 cc, GCS <14
- Randomisation:
 - Chx décompressive (sans évacuation de l'HM) + tx médical
 - vs. tx. médical seul
- Issue primaire (mRS 0-4 vs. mRS 5-6)* à 180 jours
- N= **300 planifié**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

- Âge 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)



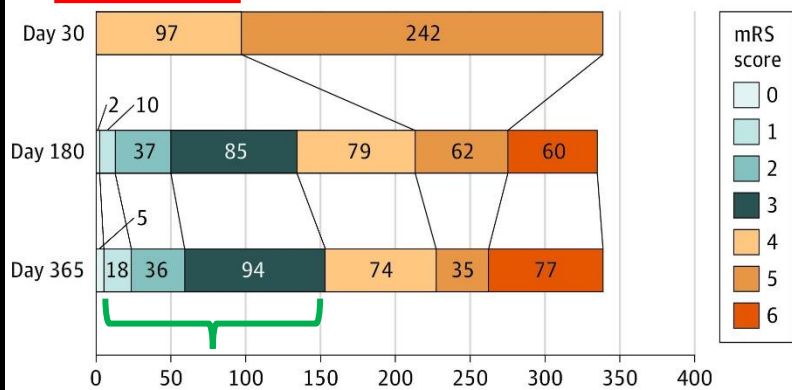
RR 0,77 (0.6-1.01), p=0.057*

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

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

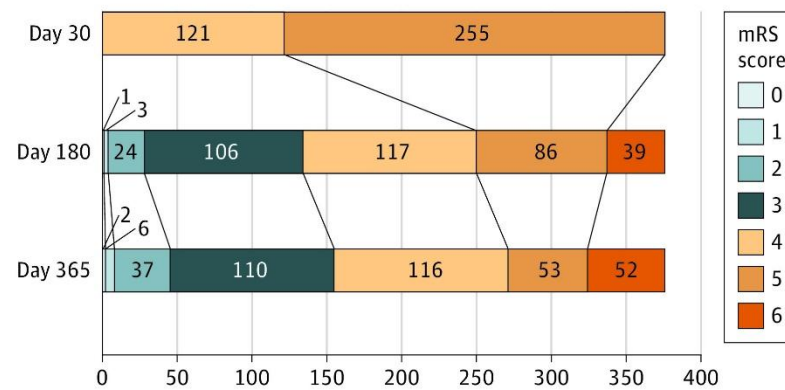
Trajectoire de récupération post-HIC sévère

A Distribution of mRS scores in patients with poor outcome (mRS score of 4-5) at day 30 in the CLEAR-III trial



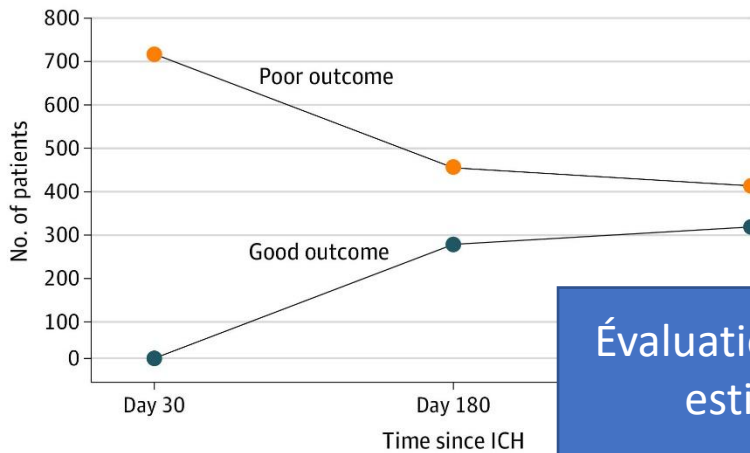
45% mRS 0-3 @ 180-365 jours

B Distribution of mRS scores in patients with poor outcome (mRS score of 4-5) at day 30 in the MISTIE-III trial

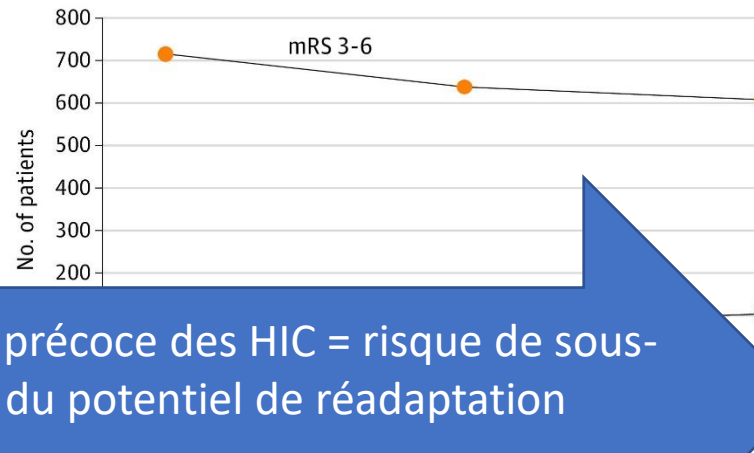


41% mRS 0-3 @ 180-365 jours

C Patients with mRS score of 0-3 vs 4-6 in the combined cohort



D Patients with mRS score of 0-2 vs 3-6 in the combined cohort



Évaluation trop précoce des HIC = risque de sous-estimation du potentiel de réadaptation

Facteur favorable:

- Résolution HIC et IVH par jr 30

Facteurs défavorables:

- 1) ATCD:
 - Diabète
 - Leukoaraiose sévère
- 2) Aspects Cliniques
 - Score NIHSS
 - Ventilation mécanique prolongée
 - gastrostomie
 - Besoin de monitoring PIC
- 3) Radiologie:
 - Hydrocéphalie persistante
 - Shift du gland pinéale
- 4) Complications:
 - Sepsis
 - AVC ischémique

Autres enjeux précoces: Timing de l'évaluation post-HIC

- Début de mobilisation précoce HIC spontanée (1^e 24h)
 - Diminution de probabilité des issues cliniques favorables
 - Étude **AVERT** (A Very Early Rehabilitation Trial) (2015)
 - –Début <24h post AVC (assis, debout, marche x 3)
 - N=2104 pts, 12% HIC
 - Augmentation de mauvaises issues cliniques @90 jours avec mobilisation précoce
 - 46% vs 50%, aOR 0.73 (0.59-0.90), p=0.004
 - Risque de mortalité augmentée @14 hours parmi HIC
- Évaluation multidisciplinaire débutant >24-48h post-HIC
 - Généralement recommandée considérer pour améliorer issues cliniques

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 rapides 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 augmente 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