

TIME IS BRAIN

Prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë

B. SADZOT (1), E. RIKIR (2), G. MOONEN (3)

RÉSUMÉ : Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont des conséquences très importantes en termes de décès et de handicap. Des progrès importants ont été réalisés en prévention secondaire. On peut également améliorer le traitement de l'AVC à la phase aiguë. En 1996, la FDA a admis l'Alteplase® ou rt-PA comme traitement efficace et sûr de l'AVC s'il est administré dans les 3 heures qui suivent l'installation du déficit. Plus de 10 ans plus tard, ce traitement est encore sous-utilisé, principalement en raison, d'une part, d'une mauvaise connaissance dans la population des symptômes de l'AVC et de leurs conséquences, et, d'autre part, d'une prise en charge par les services d'urgence mal adaptée. L'organisation d'unités neurovasculaires permet d'améliorer les soins donnés aux patients avec AVC aigus, et de là leur pronostic, avec une réduction du nombre de décès, de patients dépendants et du recours aux institutions de soins.

MOTS-CLÉS : Accident vasculaire cérébral - rt-PA - Unités neurovasculaires - Accident ischémique transitoire

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un important problème de santé publique. Ils représentent la troisième cause de mortalité, la deuxième cause de démence, et la première cause de handicap acquis de l'adulte. Leur incidence augmente sensiblement avec l'âge, particulièrement après 60 ans. Avec le vieillissement de la population, on peut s'attendre à une augmentation substantielle du nombre de ces accidents.

D'importants progrès ont été réalisés dans l'identification des facteurs de risque cardiovasculaire, et la prévention secondaire de nouveaux AVC.

Il apparaît maintenant fondamental d'améliorer la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë, en particulier la rapidité avec laquelle elle est assurée. La passivité et l'attentisme ne sont plus de mise. L'AVC est une urgence médicale.

Le tissu cérébral a 2 particularités : son bon fonctionnement dépend de l'apport constant d'O₂ et de glucose, car il n'a pas de réserve, et il consomme beaucoup, soit 20% des besoins de l'organisme. Tout déficit d'apport va se traduire après quelques secondes par une altération du fonctionnement cellulaire, et après quelques minutes ou quelques heures, par la mort cellulaire.

TIME IS BRAIN

SUMMARY : Ischemic stroke exacts a heavy toll in death and disability. Important progress have been made in terms of secondary prevention. Care of patients with acute stroke can also be improved. In 1996, the FDA approved Alteplase® or rt-PA as a safe and effective treatment for stroke when given within 3 hours of the onset of neurological deficit. More than 10 years later, this treatment is still underused, mostly because of poor knowledge in the general population regarding stroke symptoms and implications, and inefficient emergency care and organisation. Organisation of primary stroke centers results in optimization in the care of patients with acute stroke, and improvement in outcomes, with reduction in death, dependency and need for institutional care.

KEYWORDS : Acute stroke - rt-PA - Primary stroke centers - Transient ischemic attack

En cas d'occlusion d'une artère cérébrale, on distingue classiquement une zone d'ischémie sévère, qui évolue rapidement vers des lésions cellulaires irréversibles, et une zone dite de pénombre. Cette dernière n'est plus fonctionnelle mais une lésion anatomique n'est pas encore constituée. Il s'agit d'une situation instable. La réduction du débit sanguin est plus modérée et les lésions sont encore éventuellement réversibles si le débit sanguin est restauré rapidement. L'étendue de la zone de nécrose tissulaire va dépendre de la sévérité et de la durée de l'ischémie, d'où l'intérêt d'une intervention rapide.

Le système de soins de santé doit s'adapter pour optimiser la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë et permettre ainsi, dans de telles situations, de limiter les conséquences de l'ischémie cérébrale, de limiter le handicap qui en résulte et de donner au patient les meilleures chances de récupération.

Trois points importants dans ce contexte seront abordés ici :

- Savoir reconnaître un Accident Ischémique Transitoire (AIT);
- L'accident est constitué : faut-il fibrinolyser ?
- L'hospitalisation après AIT ou AVC : admission dans une «Stroke Unit» ?

SAVOIR RECONNAÎTRE UN AIT

Classiquement, l'AIT est défini comme «un déficit neurologique ou rétinien, de survenue brutale, d'origine ischémique, correspondant à une systématisation vasculaire cérébrale ou ocu-

(1) Professeur de Clinique, (2) Candidat-Spécialiste, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

laire, et dont les symptômes régressent totalement en moins de 24h» (1).

Cette notion temporelle est toute relative. Elle a été récemment remise en question (2) et déjà discutée dans cette revue (3). La plupart des épisodes transitoires (environ 2/3) durent moins de 1h; la probabilité que des symptômes qui ont duré plus de 1h régressent en moins de 24h est faible (environ 15%) (4). Seuls 2% des patients avec déficit neurologique significatif et non améliorés après 3h récupèrent après 24h (5).

Par ailleurs, l'imagerie par RMN en diffusion permet d'identifier chez 30 à 50% des patients ayant un AIT récent des anomalies de signal correspondant aux signes cliniques, et témoignant d'un infarctus localisé. Ces anomalies de signal sont plus fréquentes si l'AIT a été de longue durée (6).

Certains ont proposé de limiter la durée de l'AIT à moins de 1h. La nouvelle définition de l'AIT serait dès lors la suivante : «Un accident ischémique transitoire est un épisode bref de dysfonctionnement neurologique dû à une ischémie focale, cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu» (2).

La gravité de l'AIT tient à son pronostic : après un premier AIT, 10 à 20% des patients présentent un accident définitif endéans les 90 jours et 50% de ces accidents définitifs surviennent pendant les 24-48h qui suivent l'AIT (2). Dans une série de 2.416 patients avec AVC, 23% avaient eu un AIT antérieurement : 17% de ceux-ci le jour même, et 43% dans les 7 jours précédents (7).

Le diagnostic de l'AIT n'est pas toujours aisé : il est souvent rétrospectif et les symptômes sont variés. Ils sont repris dans le Tableau I. Il faut faire préciser le caractère brutal de l'installation des symptômes, leur caractère déficitaire, et la durée des manifestations. La démarche clinique doit être complétée par un examen cardio-vasculaire et neurologique soigneux.

Le diagnostic de l'AIT retenu, la mise en route d'un bilan étiologique est une urgence, de manière à prévenir l'installation d'un déficit neurologique définitif. Une intervention rapide sur une sténose carotidienne serrée, ou une anticoagulation précoce d'une fibrillation auriculaire peut aisément prévenir un accident neurologique définitif aux conséquences catastrophiques.

De larges enquêtes menées en France et aux USA ont témoigné de la méconnaissance du public concernant les symptômes de l'AIT, et des implications de ce diagnostic. Nombreux sont les patients qui ont eu un AIT et qui ne cher-

TABLEAU I. SYMPTÔMES CLINIQUES DES AIT

Symptômes évocateurs d'épisodes ischémiques transitoires	
<i>Circulation antérieure</i>	<i>Circulation postérieure</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Cécité monoculaire transitoire - Hémiparésie (prédominance cervico-brachiale) - Troubles sensitifs unilatéraux - Troubles du langage 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémiparésie (alternante), tétraparésie - Paresthésies unilatérales et/ou alternantes - Perte de la vision totale, ou partielle uni- ou bilatérale - Ataxie avec trouble de l'équilibre (sans vertige)
Symptômes non acceptables comme AIT	
<i>Symptômes non focaux</i>	<i>Symptômes focaux mais isolés</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Perte de connaissance - Sensation de tête vide - Confusion - Troubles isolés de la vigilance - Faiblesse généralisée - Perte de vision avec troubles de vigilance - Incontinence sphinctérienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Vertige - Diplopie - Dysphagie - Perte d'équilibre - Acouphènes - Scotome scintillant - Amnésie - Drop-attacks - Dysarthrie

chent pas immédiatement une prise en charge médicale (8, 9).

LA THROMBOLYSE

La lyse d'un thrombus obstruant un axe artériel doit permettre de le répermeabiliser et de restaurer ainsi la perfusion cérébrale. Cette lyse doit être aussi précoce que possible pour limiter l'étendue de l'infarctus.

Depuis les années 50, différentes substances thrombolytiques ont été utilisées (urokinase, streptokinase, ...) pour le traitement de l'ischémie cérébrale aiguë, avec des succès très variables. Tout a changé avec «The NINDS rt-PA Stroke Study» publiée en 1995, la première étude randomisée à démontrer sans équivoque les effets bénéfiques de la thrombolyse par voie intraveineuse (5).

Le t-PA ou activateur tissulaire du plasminogène est synthétisé par les cellules endothéliales et est présent à l'état de trace dans le plasma. Le t-PA recombinant ou Alteplase® (rt-PA) est produit par génie génétique.

En présence de fibrine, le rt-PA devient un activateur très puissant et très rapide du plasminogène, qui se transforme en plasmine, l'enzyme fibrinolytique. Il demeure à ce jour le seul thrombolytique approuvé tant par la FDA (dès 1996) que par les autorités européennes pour le traitement de l'accident ischémique cérébral à la phase aiguë.

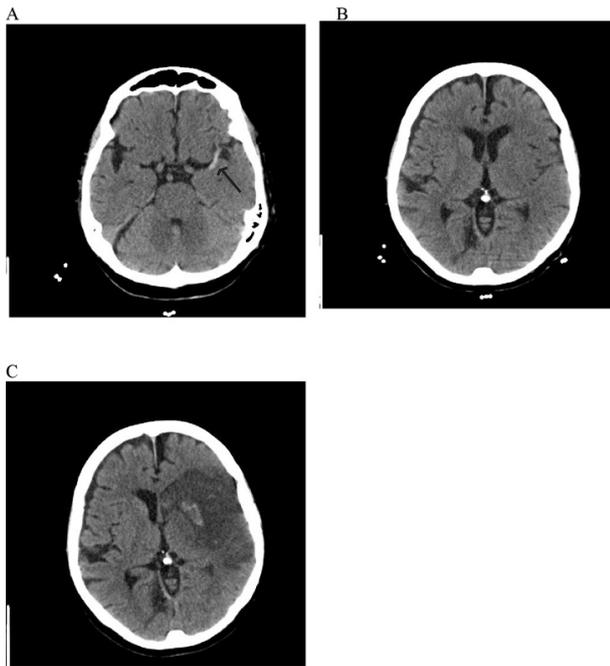


Figure 1. Exemple de situation neuro-vasculaire urgente. Images dues à la courtoisie du Dr Ph. Augarde. Cette patiente présente vers midi une hémiparésie D avec aphasie d'installation brutale. Le mari de la patiente appelle le médecin de garde, qui constatant le déficit, appelle une ambulance. La patiente est admise au service d'urgence à 14H48. Un CT scanner cérébral est réalisé à 15H51 (A et B). Il montre une thrombose de l'artère sylvienne gauche (A). Il n'y a aucun signe d'infarctus cérébral (B). Compte tenu du temps écoulé depuis le début des symptômes, il est décidé de ne pas réaliser de fibrinolyse. Le CT scanner de contrôle réalisé 3 jours plus tard (C) montre un volumineux infarctus sylvien G avec transformation hémorragique. La patiente n'a pas récupéré de son déficit neurologique. Un ECG a montré une fibrillation auriculaire méconnue.

En respectant les conditions d'éligibilité, les contre-indications et un protocole strict d'administration du rt-PA (voir Tableaux II et III), 50% des patients de l'étude NINDS ont présenté une récupération complète ou quasi complète, contre 38% des patients sous placebo.

Le grand mérite de l'étude NINDS est d'avoir limité le délai d'administration du rt-PA à 3h après le début de l'accident ischémique cérébral. Ce délai de sécurité de 3h a ultérieurement été confirmé par l'analyse de différentes études. Au-delà de 3h, les risques, notamment d'hémorragie, augmentent sensiblement. Toutefois, un effet bénéfique de la thrombolyse est encore maintenu, quoique moindre, entre 180 et 270 minutes (10).

Le principal risque du traitement thrombolytique est l'hémorragie cérébrale symptomatique qui survient chez 6,4% des patients traités par rt-PA, comparé à 0,6% des patients sous placebo. La mortalité est cependant similaire dans les 2 groupes à 3 mois (rt-PA 17%; placebo 20%), un point confirmé par une méta-analyse regroupant 11 études ultérieures, contrôlées contre placebo (11). Ce risque hémorragique augmente sensi-

TABEAU II. ALTEPLASE® OU RT-PA : PROCÉDURE D'ADMINISTRATION

- Indication de l'Alteplase® :

Patient de plus de 18 ans
 Diagnostic clinique d'AVC ischémique provoquant un déficit neurologique mesurable (NIHSS).
 Le moment de début des symptômes peut être déterminé et le délai avant le début du traitement est de moins de 3h.
 Pas d'hémorragie, de lésion infectieuse ou proliférative au CT scanner
 Bilan biologique / coagulation.
 Information / Accord écrit du patient ou de la famille.

- Administration de l'Alteplase®

Dose : 0,9 mg/kg (ou maximum 90 mg).
 Soit 10% de la dose en bolus IV,
 Suivi par 90% de la dose en infusion de 1h.

- Suivi immédiat

Admission en soins intensifs pendant min 24h pour monitoring avec surveillance horaire de la PA et de l'examen neurologique.
 Pas d'administration d'acide acétylsalicylique ou d'anticoagulant pendant 24h.
 Pas de sonde vésicale, de sonde gastrique ou de cathétérisme artériel pendant 24h.

blement quand le traitement est administré plus de 3h après le début du déficit neurologique.

Le traitement diminue donc la morbidité des patients qui survivent puisque le rt-PA augmente de 12% en valeur absolue (32% en valeur relative) la probabilité d'un excellent pronostic neurologique à 3 mois (peu ou pas de handicap), mais fait courir un risque de 3% de décès par hémorragie intracrânienne. La thrombolyse IV endéans les 3 heures permet d'éviter un décès ou handicap pour 7 malades traités.

Les patients doivent être soigneusement sélectionnés et informés. Différentes contre-indications, absolues et relatives, ont été identifiées et doivent être respectées (Tableau III).

Le scanner cérébral doit impérativement être réalisé avant le début de la thrombolyse pour exclure toute lésion hémorragique, infectieuse ou proliférative. Les signes ischémiques précoces (altération de la distinction substance blanche – substance grise, hypodensité, disparition des sillons corticaux) impliquant plus d'1/3 du territoire de l'artère cérébrale moyenne ont longtemps été considérés comme une contre-indication, mais ceci est maintenant controversé (12).

Il faut noter que les occlusions des troncs artériels principaux, comme la carotide interne, ne répondent pas à ce traitement administré par voie IV (sans doute parce que la concentration locale de rt-PA n'est pas suffisante). Une recanalisation n'est observée que dans 10% des cas d'occlusion de la carotide interne et dans 25% des cas d'occlusions d'artères cérébrales moyennes (13, 14); de plus, une réocclusion précoce

TABLEAU III. CONTRE-INDICATIONS DE LA THROMBOLYSE (NINDS; ADAMS HP 96; DE KEYSER 2007)

Alteplase® ou rt-PA : contre-indications absolues
<ul style="list-style-type: none"> - AVC avec symptômes minimes, ou résolutif - Autre AVC ou trauma crânien important dans les 3 mois précédents - Chirurgie importante dans les 14 jours précédents PA systolique >185 mm Hg ou PA diastolique > 110 mm Hg - Symptômes suggestifs d'une hémorragie sous-arachnoïdienne - Signes de saignement intracrânien au CT scanner cérébral - Antécédent récent (<21 jours) d'hémorragie urinaire ou gastro-intestinale; fracture récente - Ponction artérielle dans un site non compressible dans les 7 jours précédents - Traitement par héparine dans les 48h et aPTT augmenté - Traitement anticoagulant et INR > 1,7 - Taux de plaquettes inférieur à 100.000 mm³
Alteplase® ou rt-PA : contre-indications relatives
<ul style="list-style-type: none"> - Crise d'épilepsie au début de l'AVC - Glucose plasmatique <0,5 g/l ou >4 gr/l - Hémorragie oculaire - Infarctus du myocarde dans les 6 semaines précédentes - Suspicion d'embolies septiques ou d'endocardite infectieuse - Hypodensité de plus de 1/3 du territoire de l'a. cérébrale moyenne
Alteplase® ou rt-PA : ne sont pas des contre-indications
<ul style="list-style-type: none"> - La grossesse - Les menstruations - Une dissection carotidienne - Le grand âge - L'usage actuel d'aspirine, de clopidogrel ou d'AINS

est observée chez environ 1/3 des patients traités (15).

Les résultats favorables de l'étude NINDS, conduite dans des centres spécialisés, ont été confirmés par différentes études de phase IV conduites dans des hôpitaux «ordinaires», dont l'étude STARS (conduite dans 57 centres, académiques et non académiques; (16)), et par méta-analyse (17).

La thrombolyse IV n'est administrée qu'à 1 à 2% des patients admis pour AVC aux Etats-Unis (18), principalement parce que la plupart des patients avec AVC arrivent trop tardivement aux urgences.

La thrombolyse intra-artérielle (IA) locale avec cathéter en place est, en principe, plus intéressante, puisqu'elle permet l'évaluation directe de l'occlusion et de sa recanalisation, ainsi que l'administration de thrombolytique en concentration locale plus élevée. La disponibilité du plateau technique est cependant limitée (et le sera sans doute encore davantage à l'avenir), le temps nécessaire pour mobiliser le team expérimenté qui réalisera l'angiographie étant souvent incompatible avec le délai requis pour débiter le traitement thrombolytique.

L'étude PROACT II est la première à avoir démontré l'efficacité de la thrombolyse intra-

artérielle (prourokinase associée à l'héparine administrée dans les 6h après le début du déficit neurologique) chez des patients avec occlusion de l'artère cérébrale moyenne (19). Une recanalisation a été observée chez 66% des patients qui ont reçu la prourokinase, et chez 18% des patients contrôles. A 3 mois, 40% des patients qui avaient reçu de la prourokinase ne présentaient plus de handicap ou un handicap léger pour 25% des patients du groupe contrôle.

Dès lors, la thrombolyse intra-artérielle est une option à considérer pour les patients avec signes d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez qui la thrombolyse IV n'a pu être proposée dans les 3h après le début du déficit, pour autant qu'elle puisse être réalisée avant la fin des 6h qui suivent l'installation de celui-ci.

L'histoire naturelle de l'occlusion du tronc vertébro-basilaire est particulièrement sombre en l'absence d'intervention, avec une mortalité oscillant entre 40 et 86% (20). La thrombolyse IA permet une reperméabilisation dans 67% des cas. Elle est associée à une diminution absolue de mortalité de près de 50%, et l'évolution clinique des survivants est favorable dans 57 à 71% des cas (21). Le délai de traitement semble pouvoir être étendu à 24-72h (20). Des études ouvertes suggèrent une efficacité équivalente de la thrombolyse IV et de la thrombolyse IA lors de l'occlusion du tronc basilaire (22, 23).

D'autres thrombolytiques (desmoteplase, tenecteplase, reteplase, anistreplase, ...) sont en cours d'évaluation.

LES UNITÉS NEUROVASCULAIRES OU «STROKE UNIT»

L'amélioration de la qualité des soins à la phase aiguë de l'infarctus cérébral passe sans aucun doute par l'organisation et la structuration d'une filière de soins spécialisée et multidisciplinaire appelée unité neurovasculaire ou stroke unit.

L'efficacité et l'intérêt de ces unités ont été mesurés et ont fait l'objet d'études scientifiques, ainsi que de méta-analyses (24-26). Par rapport à une hospitalisation dans un service de médecine interne non spécialisé, la prise en charge dans une unité neurovasculaire permet une réduction de la mortalité d'environ 20%, essentiellement en raison d'une meilleure prévention des complications intercurrentes (problèmes cardiovasculaires, infections pulmonaires, thromboses veineuses, ...). La majorité des décès évités sont ceux survenant entre 1 et 4 semaines après l'AVC (24, 25, 27).

On a aussi observé une réduction d'environ 25% du nombre de patients qui demeurent dépendants et qui doivent être orientés vers une maison de repos après l'hospitalisation aiguë. Il y a donc davantage de patients qui deviennent indépendants et qui peuvent rentrer à leur domicile. La durée des séjours hospitaliers est réduite de 20%.

Pour 100 patients traités dans une unité neurovasculaire, 5 de plus retournent à domicile et sont indépendants, 4 de moins décèdent et 1 de moins nécessite une prise en charge en long séjour (28). Environ 25 patients doivent être traités dans l'unité vasculaire pour prévenir un décès et environ 20 patients pour permettre un retour à domicile de façon indépendante.

Le bénéfice est observé indépendamment de l'âge, du sexe, de la gravité de l'AVC, et/ou du type d'organisation dans la stroke unit (26).

Il est donc bien établi que les unités neurovasculaires permettent d'améliorer le pronostic non seulement vital mais aussi fonctionnel de patients victimes d'un AVC.

Les diagnostics sont plus précoces, les investigations sont plus appropriées, la prévention des complications meilleure, et les soins mieux individualisés.

Il est évident que les unités neurovasculaires sont aussi des structures privilégiées pour mieux sélectionner en urgence les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement fibrinolytique.

L'organisation idéale d'une unité neurovasculaire n'a pas encore fait l'objet d'un *consensus* définitif. Des recommandations ont été formulées par diverses organisations (28-30). Encore actuellement, l'organisation varie d'une structure hospitalière à l'autre (31). Certaines missions sont cependant bien acquises :

- Aptitude à prendre en charge les AIT et AVC très récents, 24h sur 24, avec avis d'un neurologue spécialisé, particulièrement pour les AVC de moins de 3h, les AIT à répétition, les AVC en évolution, l'identification des patients à risque d'aggravation : (infarctus cérébelleux, AVC sylvien étendu précoce, sténose artérielle hémodynamique, ...).
- Accès rapide, prioritaire, aux examens techniques via un service d'urgence pour un (premier) bilan étiologique rapide (en particulier CT scanner, éventuellement RMN cérébrale) : identification des causes et des mécanismes.
- Possibilité d'assurer un monitoring continu et une surveillance adaptée de l'état neurologique, des paramètres vitaux et hémodynamiques (soins intensifs, middle care, ...).

- Accès permanent à une équipe de cardiologues, de réanimateurs, de neuroradiologues (interventionnels), de neurochirurgiens et de chirurgiens vasculaires formés aux pathologies vasculaires cérébrales.

- Mise en route, sans délai, d'une revalidation intensive.

- Education, formation et motivation d'une équipe paramédicale multidisciplinaire associant infirmiers et garde-malades, kinésithérapeutes, logopèdes, assistants sociaux, psychologues; réunions multidisciplinaires.

- Rédaction de protocoles et de procédures écrites de surveillance et de prise en charge acceptés par les partenaires.

- Sensibilisation de la population et des pouvoirs publics à la pathologie vasculaire cérébrale.

- Participation à des programmes de recherche clinique.

Une unité neurovasculaire peut être une unité dédiée avec une localisation géographique déterminée, ou fonctionner comme une équipe mobile sans unité de lieu.

Si le plateau technique est souvent disponible dans les grands hôpitaux, il est par contre très difficile de mettre en place l'organisation et les moyens humains, essentiellement médicaux (limitation de «l'offre médicale»), nécessaires au fonctionnement optimal de telles unités, en raison plus particulièrement de la nécessité d'assurer une permanence 24h/24, et 7j/7.

Il faut bien reconnaître que dans notre pays, le financement et le recrutement des services de garde ne permet généralement pas la mise en œuvre de ces moyens humains. Il appartient donc non seulement aux hôpitaux, mais aussi et surtout aux pouvoirs publics, de financer correctement ces unités neurovasculaires, qui, il faut encore le souligner, permettent une augmentation de 40% du pourcentage de patients capables de retourner à leur domicile, ce qui est loin d'être négligeable.

CONCLUSION

L'accident vasculaire cérébral constitué et l'accident ischémique transitoire sont de grandes urgences médicales. Dans certaines situations, lorsqu'un patient avec AVC est admis endéans les 3h qui suivent l'installation du déficit neurologique, une fibrinolyse peut être tentée. Ce délai temporel serré doit inciter à informer la population et le corps médical de première ligne concernant les symptômes de l'AIT ou de l'AVC et à améliorer la circulation des patients vers et

dans les services d'urgence. Le passage dans une unité neurovasculaire permet de réduire la mortalité et le handicap après AVC, par rapport à des soins traditionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S.— Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*, 2000, **284**, 2901-2906.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al, TIA Working Group.— Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1713-1716.
3. Moonen G, Delcourt C, Lievens I, Hans G.— Transient ischemic attacks : a new definition. *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 281-285.
4. Levy DE.— How transient are transient ischemic attacks? *Neurology*, 1988, **38**, 674-677.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.— Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1581-1587.
6. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al.— Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 1999, **30**, 1174-1180.
7. Rothwell PM, Warlow CP.— Timing of TIAs preceding stroke : time window for prevention is very short. *Neurology*, 2005, **64**, 817-820.
8. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, et al.— Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*, 2003, **60**, 1429-1434.
9. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al.— A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA) : feasibility and effects. *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 953-960.
10. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al, ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators.— Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004, **363**, 768-774.
11. Ergin A, Ergin N.— Is thrombolytic therapy associated with increased mortality? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 362-326.
12. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, et al.— Intravenous Alteplase® for stroke : beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*, 2007, **38**, 2612-2618.
13. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, et al.— Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*, 2002, **12**, 119-123.
14. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al.— Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*, 1992, **42**, 976-982.
15. Alexandrov AV, Grotta JC.— Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*, 2002, **59**, 862-867.
16. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al.— Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase® to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*, 2000, **283**, 1145-1150.
17. Seenan P, Long M, Langhorne P.— Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke*, 2007, **38**, 1886-1892.
18. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, et al.— Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*, 2004, **61**, 346-350.
19. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al.— Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*, 1999, **282**, 2003-2011.
20. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al.— Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*, 1988, **19**, 1216-1222.
21. Smith WS.— Intra-arterial thrombolytic therapy for acute basilar occlusion : pro. *Stroke*, 2007, **38**, 701-703.
22. Lindsberg PJ, Mattle HP.— Therapy of basilar artery occlusion : a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2006, **37**, 922-928.
23. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, et al.— Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA*, 2004, **292**, 1862-1866.
24. Hommel M, Jaillard A, Besson G.— Role of emergency cerebrovascular units in the network of care. *Rev Neurol*, 1999, **155**, 666-669.
25. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al.— The effect of a stroke unit : reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community-based study. *Stroke*, 1995, **26**, 1178-1182.
26. Stroke Unit Trialists' Collaboration.— Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*, 1997, **314**, 1151-1159.
27. Kalra L, Eade J.— Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke*, 1995, **26**, 2031-2034.
28. Adams R, Acker J, Alberts M, et al, Advisory Working Group on Stroke Center Identification Options of the American Stroke Association.— Recommendations for improving the quality of care through stroke centers and systems : an examination of stroke center identification options: multidisciplinary consensus recommendations from the Advisory Working Group on Stroke Center Identification Options of the American Stroke Association. *Stroke*, 2002, **33**, 1-7.
29. Woimant F, Hommel M, et al, with Société Française Neuro-Vasculaire.— Recommendations for the creation of neuro-vascular units. *Rev Neurol*, 2001, **157**, 1447-1456.
30. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, et al.— Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*, 2000, **283**, 3102-3109.
31. Hyenne A, Jeanblanc G, Osseby GV, et al.— Results of a survey of different types of stroke care in France: from stroke unit to conventional care. *Rev Neurol*, 2007, **163**, 1215-1226.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Sadzot, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.