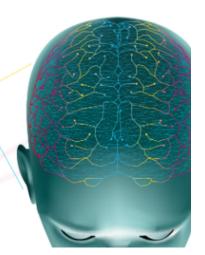


JOURNÉE NEUROLOGUES recherche clinique





Amphithéâtre Binet, Université Paris Descartes • 45 rue des Saints-Pères, Paris



Cas Clinique et Mise au Point Sébastien RICHARD











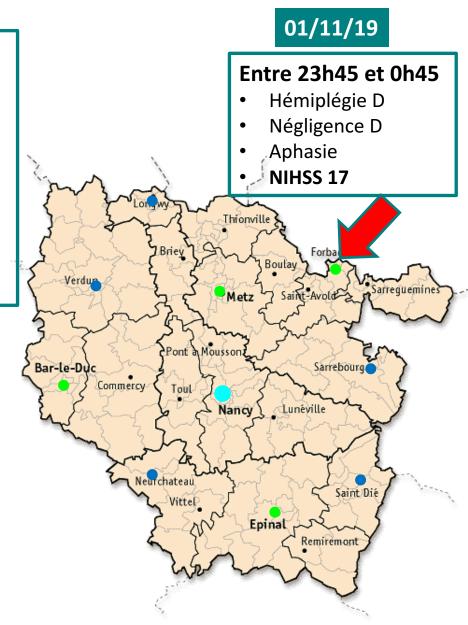
M W. Jean-Pierre 71 ans

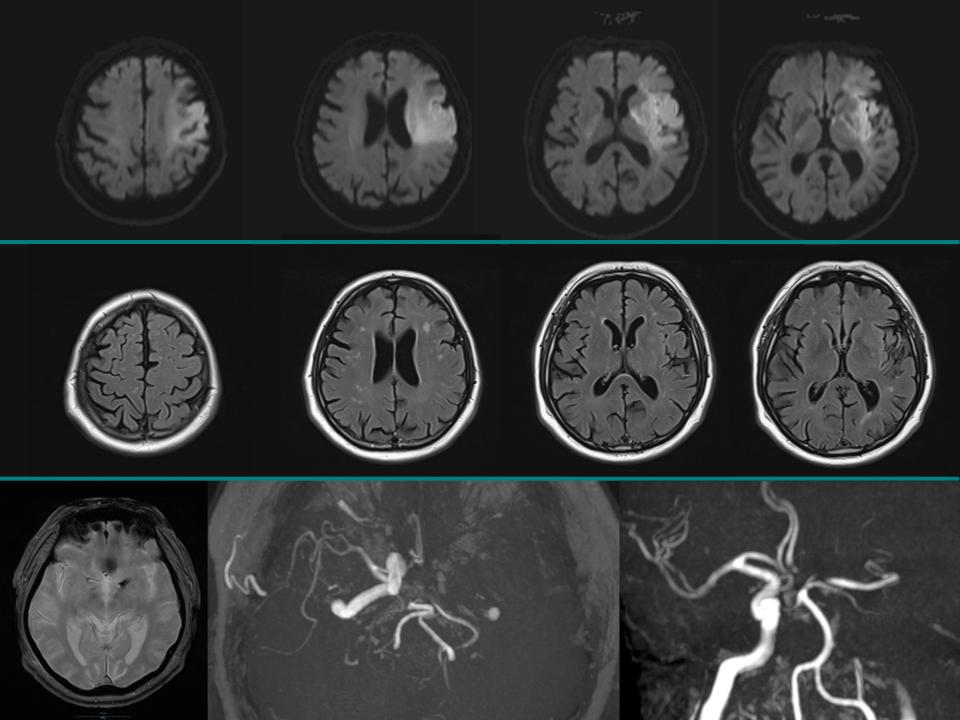
ATCD

- HTA
- Hyperlipidémie
- Coronaropathie avec double pontage
- Appendicectomie
- Hydrocèle
- Exérèse lésion cutanée de la joue droite il y'a 3 semaines

TT Habituel

•	Sotalol 160	1.0.0
•	Sotalol 80	0.0.1
•	Manidipine 20	0.0.1
•	Telmisartan 80	1.0.0
•	Clopidogrel 75	0.1.0
•	Pravastatine 20	0.0.1
•	Atarax 25	0.0.0.1





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 16, 2018

VOL. 379 NO. 7

MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.-H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Günther, J. Guibernau, K.G. Häusler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, and C. Gerloff, for the WAKE-UP Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Under current guidelines, intravenous thrombolysis is used to treat acute stroke only if it can be ascertained that the time since the onset of symptoms was less than 4.5 hours. We sought to determine whether patients with stroke with an unknown time of onset and features suggesting recent cerebral infarction on magnetic resonance imaging (MRI) would benefit from thrombolysis with the use of intravenous alteplase.

In a multicenter trial, we randomly assigned patients who had an unknown time of onset of stroke to receive either intravenous alteplase or placebo. All the patients had an ischemic lesion that was visible on MRI diffusion-weighted imaging but no parenchymal hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery (FIAIR), which indicated that the stroke had occurred approximately within the previous 4.5 hours. We excluded patients for whom thrombectomy was planned. The primary end point was favorable outcome, as defined by a score of 0 or 1 on the modified Rankin scale of neurologic disability (which ranges from 0 [no symptoms] to 6 [death]) at 90 days. A secondary outcome was the likelihood that alteplase would lead to lower ordinal scores on the modified Rankin scale than would placebo (shift analysis).

The trial was stopped early owing to cessation of funding after the enrollment of 503 of an anticipated 800 patients. Of these patients, 254 were randomly assigned to receive alteplase and 249 to receive placebo. A favorable outcome at 90 days was reported in 131 of 246 patients (53,3%) in the alterlase group and in 102 of 244 patients (41.8%) in the placebo group (adjusted odds ratio, 1.61; 95% confidence interval [CI] 1.09 to 2.36: P=0.02). The median score on the modified Rankin scale at 90 days was 1 in the alteplase group and 2 in the placebo group (adjusted common odds ratio, 1.62; 95% CI, 1.17 to 2.23; P=0.003). There were 10 deaths (4.1%) in the alteplase group and 3 (1.2%) in the placebo group (odds ratio, 3.38; 95% CI, 0.92 to 12.52; P=0.07). The rate of symptomatic intracranial hemorrhage was 2.0% in the alteplase group and 0.4% in the placebo group (odds ratio, 4.95; 95% CI, 0.57 to 42.87; P=0.15).

In patients with acute stroke with an unknown time of onset, intravenous alteplase guided by a mismatch between diffusion-weighted imaging and FLAIR in the region of ischemia resulted in a significantly better functional outcome and numerically more intracranial hemorrhages than placebo at 90 days. (Funded by the European Union Seventh Framework Program; WAKE-UP Clinical Trials, gov number, NCT01525290; and EudraCT number, 2011-005906-32.)

N ENGL J MED 379,7 NEJM.ORG AUGUST 16, 2018

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix Address reprint requests to Dr. Thomalla at Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Germany, or at thomalla@uke.de: or to Dr. Gerloff at gerloff@uke.de.

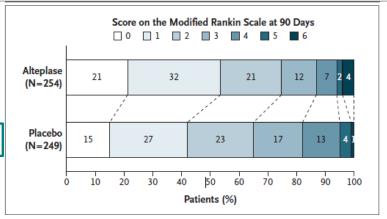
*A complete list of investigators in the WAKE-UP trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEIM.org.

This article was published on May 16, 2018,

N Engl | Med 2018:379:611-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355 Copyright @ 2018 Massachusetts Medical Society.

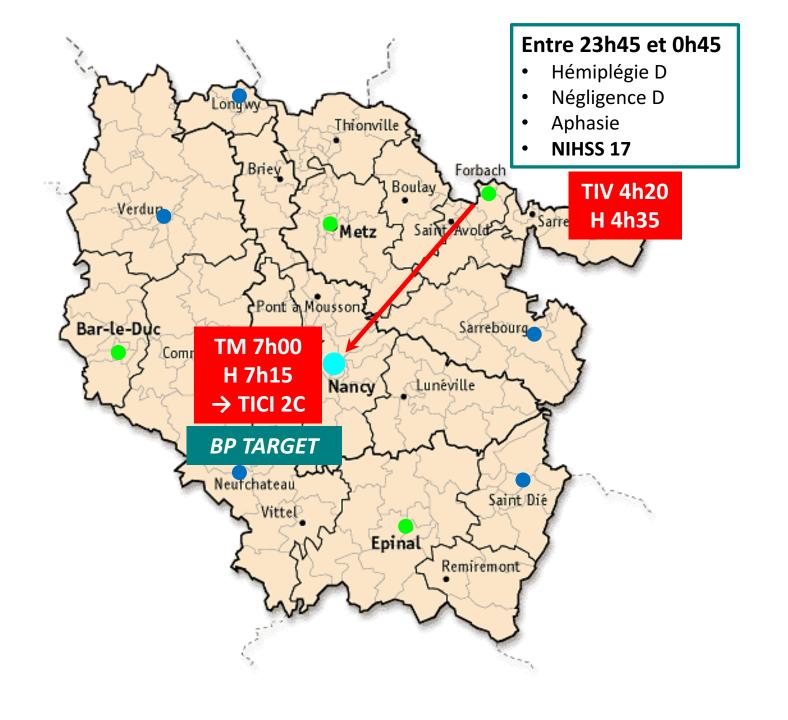
OR 1.61 [1.09-2.36]; P=0.02

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*					
Variable	Alteplase Group (N=254)	Placebo Group (N=249)			
Mean age ±SD — yr	65.3±11.2	65.2±11.9			
Male sex — no. (%)	165 (65.0)	160 (64.3)			
Reason for unknown time of symptom onset — no. (%)					
Nighttime sleep	227 (89.4)	222 (89.2)			
Daytime sleep	12 (4.7)	11 (4.4)			
Aphasia, confusion, or other	15 (5.9)	16 (6.4)			
Median interval between last time the patient was known to be well and symptom recognition (IQR) — hr	7.2 (4.7–8.7)	7.0 (5.0–9.0)			
Medical history — no. (%)					
Arterial hypertension	135 (53.1)	131 (52.6)			
Diabetes mellitus	43 (16.9)	39 (15.7)			
Hypercholesterolemia	93 (36.6)	85 (34.1)			
Atrial fibrillation	30 (11.8)	29 (11.6)			
History of ischemic stroke	37 (14.6)	31 (12.4)			
Median NIHSS score (IQR)†	6 (4–9)	6 (4–9)			
Vessel occlusion on time-of-flight MRA — no./total no. (%)					
Any	84/249 (33.7)	84/246 (34.1)			
Intracranial internal carotid artery	24/249 (9.6)	11/246 (4.5)			
Middle cerebral artery main stem	35/249 (14.1)	37/246 (15.0)			
Middle cerebral artery branch	32/249 (12.9)	36/246 (14.6)			
Other:	12/249 (4.8)	12/216 (1.9)			
Median lesion volume on diffusion-weighted imaging (IQR) — ml	2.0 (0.8–7.9)	2.5 (0.7–8.8)			
Median time from symptom recognition to MRI (IQR) — hr	2.6 (1.9–3.3)	2.6 (2.1-3.3)			
Median time between end of MRI and treatment initiation (IQR) — min	25 (16–35)	26 (18–37)			
Median time from symptom recognition to treatment initiation (IQR) — hr	3.1 (2.5–3.8)	3.2 (2.6–3.9)			
Interval between last time that the patient was last known to be well and treatment initiation (IQR) — hr	10.3 (8.1–12.0)	10.4 (8.1–12.1)			



The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org at INSERM DISC DOC on November 30, 2018. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

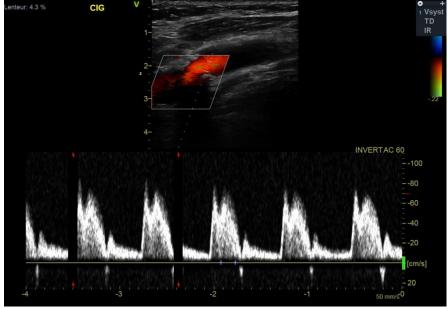


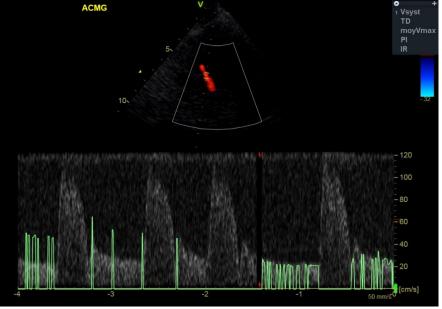
11h30 NIHSS 19

ECG: FA



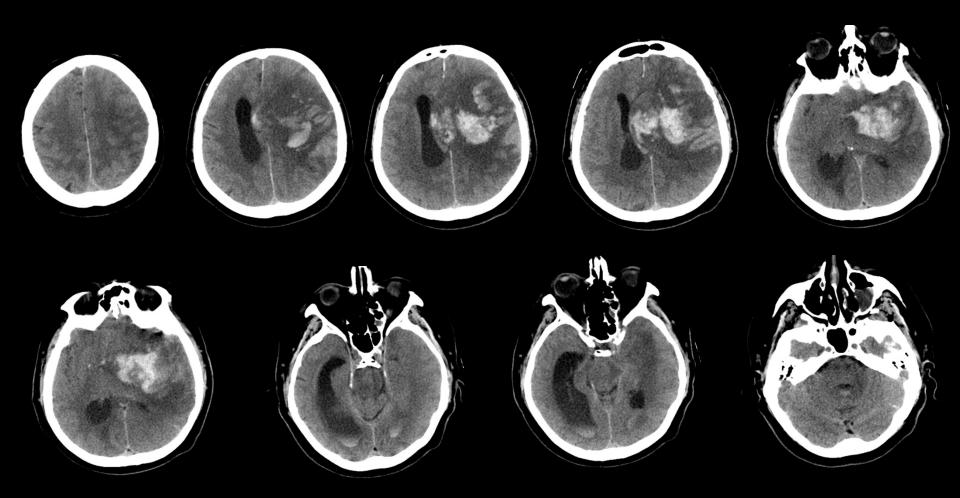
EDVC + TC : Reperméabilisation





15h00 Episodes de vomissements

19h30 Mydriase et GSW 4



Votre Conduite?

La Nôtre....



Observation médicale

01/11/2018 20:03 - Professeur RICHARD Sébastien, MEDECIN PERMANENT

Degradation brutale à 19h30 GSW 4 avec mydriase bilaterale

TDMc en urgenœ Hemorragie Massive avec engagement sous la faux

Avis neurochir Pr COLNAT

Decision collégiale Neuro-Neurochir de ne pas intervenir car pas de solution therapeutique et risque de séquelles irréversibles pour aboutir à un dépendance totale sans confort de vie

IDE en charge du patient consultée A. PETIT Est d'accord pour prononcer les LATA

Fille (personne de confiance contactée). Sont D'accord avec la conduite tenue. Viennent voir le patient ce soir.

Famille attendue pour proposer une réa d'organes en vue du don

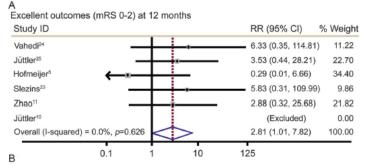


Early decompressive craniectomy for malignant cerebral infarction

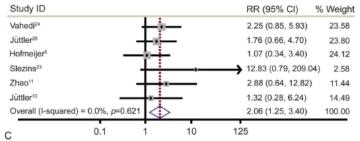
Meta-analysis and clinical decision algorithm

Christopher D. Streib, MD; Linda M. Hartman, MLS, AHIP; Bradley J. Molyneaux, MD, PhD

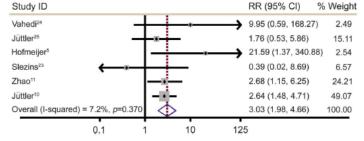
Figure 2 Functional outcomes for patients treated with early decompressive craniectomy (DC) vs best medical care



Favorable outcomes (mRS 0-3) at 12 months

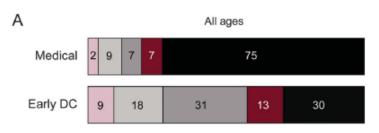


Unfavorable outcomes (mRS 4-5) at 12 months

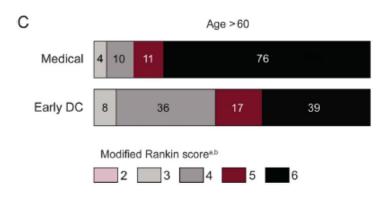


(A) Excellent outcomes. (B) Favorable outcomes. (C) Unfavorable outcomes. CI = confidence interval; mRS = modified Rankin Scale; RR = relative risk.

Figure 3 Modified Rankin Scale (mRS) score shift analysis at 12 months







LAT: La limitation et arrêt de(s) thérapeutique(s)





« La loi Léonetti, c'est pas toi tout seul la nuit... »

LIMITATION ET ARRÊT DES THÉRAPEUTIQUES

- ➤ Elle est définie par la loi Léonetti Claeys (2005, 2016)
- > ARRÊT DE TOUT SOIN CONSIDÉRÉ COMME UNE OBSTINATION DÉRAISONNABLE
- Décision <u>collégiale</u> de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale intégrant
 - L'équipe médicale en charge du patient
 - L'équipe paramédicale
 - Un médecin consultant extérieur compétent dans la spécialité concernée
 - L'avis du patient exprimé via les directives anticipées, la personne de confiance, à défaut des proches

Y'a-t-il d'autres actions à réaliser ?



01/11/2018 20:03 - Professeur RICHARD Sébastien, MEDECIN PERMANENT

Degradation brutale à 19h30 GSW 4 avec mydriase bilaterale

TDMc en urgenœ Hemorragie Massive avec engagement sous la faux

Avis neurochir Pr COLNAT

Decision collégiale Neuro-Neurochir de ne pas intervenir car pas de solution therapeutique et risque de séquelles irréversibles pour aboutir à un dépendance totale sans confort de vie

IDE en charge du patient consultée A. PETIT Est d'accord pour prononcer les LATA

Fille (personne de confiance contactée), Sont D'accord avec la conduite tenue, Viennent voir le patient ce soir,

Famille attendue pour proposer une réa d'organes en vue du don

01/11/2018 22:46 - Professeur RICHARD Sébastien, MEDECIN PERMANENT

Famille rencontrée

Adhèrent à la décision de LATA

Aprés discussion expliquant les modalités d'évolution sont d'accord pour la réa d'organes

Contact agence : Il faudra que nous ayons le résulat d'anapath de la lésion cutanée de joue dte décrite comme "mélanome bénin" par la famille aprés resulats anapath

MT: Forbach.

Dermato à l hôpital :

Réanimation d'organes en vue du DON

LA NÉCESSITÉ DU DON

Greffe de REIN

GAIN

➤ Survie: + 10 ans/greffon, > 66% de la mortalité (1)

≻Qualité de vie

Economique: 29 k€/an/ patient

80 % des greffons fonctionnels à 5 ans (2)

Greffe de FOIE

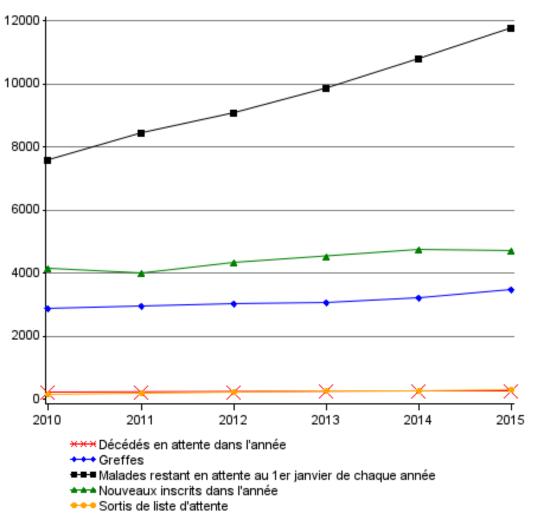
GAIN

- Survie : hépatiques aigues, néoplasies et des maladies métaboliques (maladie de Wilson)
- Qualité de vie (3,4)

14 DC par passage en EME → 19 patients patients greffés (5)

1. Wolfe RA *et al.* N Engl J Med. 1999 2. Thiruchelvam PT *et al.* BMJ. 2011 3. Lucidi V *et al.* Curr Opin Crit Care. 2015. 4. Jadlowiec CC *et al.* World J Gastroenterol. 2016. 5. Onghena L *et al.*. World J Hepatol. 2016. 6. Spatenkova V *et al.* Exp Clin Transplant. 2017.

LA PÉNURIE DE GREFFONS



De 2004 à 2014

- +8000 receveurs
- + 1100 dons

2016

22 617 receveurs 5891 greffes

3^{ème} plan greffe 2017 – 2021 DIVERSIFIER les sources de greffons

Figure 1. Evolution de la liste d'attente, des décès en attente, et de greffe des patients avec indication de transplantation rénale en France de 2010 à 2015.

Agence de la Biomédecine. Rapport du rein 2015

ETAT DE MORT ENCÉPHALIQUE (EME)

L'EME:

- ✓ Destruction irréversible des centres nerveux intracrâniens,
- ✓ Conséquence de l'arrêt définitif de la perfusion cérébrale,
- ✓ Activité cardiaque persistante,
- ✓ La ventilation est contrôlée.

Définition légale :

Le décès est constaté cliniquement par :

- ➤ L'abolition totale de conscience et d'activité motrice spontanée,
- ➤L'abolition de tous les réflexes du tronc cérébral,
- ▶L'absence totale de ventilation spontanée après épreuve d'hypercapnie.

Le décès est confirmé par :

- ➤ Soit 2 EEG nuls et aréactifs effectués avec un minimum de 4 heures avec amplification maximale sur durée de 30 minutes,
- ➤ Soit une angiographie montrant l'arrêt circulatoire après un délai minimum d'observation de 6 heures.

LA PLACE DE L'AVC: 1èRE CAUSE D'EME

- □ \(\) des accidents de la voie publique (pour l'ensemble de l'Europe à l'exception des pays de l'Est) \(\rightarrow \) le patient admis pour traumatisme crânien grave n'est plus le donneur possible par passage en EME le plus fréquent.
- □ En Espagne, ces patients ne représentent plus que 10% des possibles donneurs par passage en EME, alors que **l'AVC** devient la 1ère cause (60% des donneurs avec ¾ d'hématomes intra-parenchymateux et ¼ d'infarctus cérébral) (1).
- ☐ En Lorraine, 22% des comas graves admis en service de réanimation sont dus à des AVC avec 40% de passage en EME (2).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Stroke	33	44	46	56	58	74	119
Cranial trauma	33	30	29	16	18	42	42
Gunshot injury	27	15	14	15	12	18	20
Encephalopathy following cardiac arrest	4	4	3	4	5	14	21

Tableau 2. Répartition des causes de décès par mort encéphalique en Uruguay. Issu de Mizraji R. et al. Transplant Proc. 2009. (14)

1. Escudero D et al. Anaesthesia. 2015 2. Martin-Lefevre L et al. Rev Neurol (Paris). 2011

LES DIFFÉRENTS TYPES DE DONNEURS EN SITUATION DE LATA

- > Par passage en EME ou à « cœur battant »
 - Patient avec des lésions cérébrales irréversibles
 - Avec une réanimation d'organes indispensable
 - Attente de passage en EME (<5j) confirmés par des critères cliniques et para cliniques



Incertitude sur le passage en EME

- Donneurs à « cœur non battant » catégorie Maastricht III (2006)
 - Patients dont on prévoit l'arrêt circulatoire
 - Après l'arrêt des thérapeutiques (mesures de réanimation)
 - Prélèvement après la survenue de la mort confirmée par des critères cliniques
 - Réservé aux patients de moins de 65 ans
 - Phase agonique : entre l'arrêt des thérapeutiques et l'arrêt circulatoire (< 3h)
 - Phase d'ischémie chaude : entre l'arrêt circulatoire et la reperfusion des organes

LA PLACE DU DONNEUR PAR EME

les protocoles de l'Agence de la Biomédecine autorisent le prélèvement après arrêt circulatoire de donneurs décédés relativement jeunes (≤65 ans)

En rapport avec la phase d'ischémie chaude fonctionnelle: entre l'hypoperfusion des organes et la reperfusion des greffons



La moitié des donneurs CHRU Nancy 2016 avaient plus de 65 ans

Viabilité montrée du greffon du sujet âgé dans la littérature

« Il est important pour le prélèvement et les résultats de la greffe de ne pas transformer en possibles donneurs décédés après arrêt circulatoire, des malades dont l'évolution vers l'état de mort encéphalique est prévisible » Agence de Biomédecine (5)

LE PATIENT EST-IL CANDIDAT AU DON?

Contre-indications absolues

- VIH +
- Rage
- BK évolutive
- Encéphalopathie spongiforme
- TT hormone de croissance extractive
- Néoplasie active

L'âge avancé permet prélèvement foie et reins

Passage en EME

Mort cérébrale imminente

- GSW = 3
- En réanimation intubé/ventilé
- Lésions graves
- 3 réflexes TC aboli
- Ou $E_0M_0B_0R_0$

de Groot YJ et al. Intensive care Med. 2010

G Glasgow ≤6

R Herniation

A Arterial Pressure >150 mmHg

H Hydrocephalus

AL Alcohol

65 Volume >65 mL

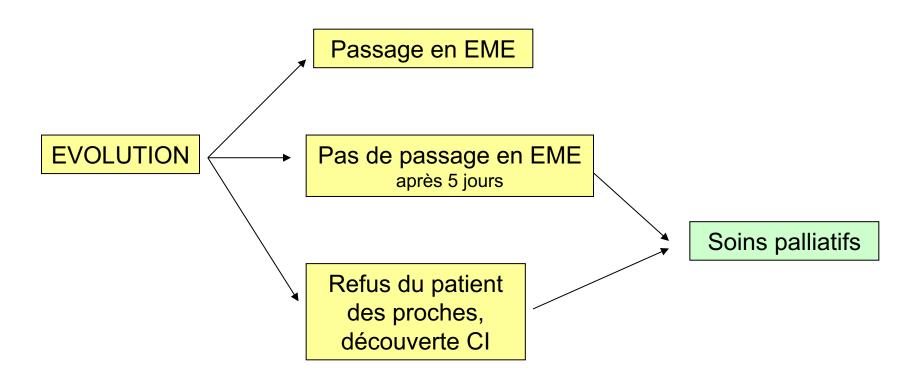
Humbertjean L et al. Transplant int. 2016

Rencontre personne de confiance / proche

- Non opposition du patient
- Adhésion des proches
- Conditions de réanimation d'organes
- les modalités évolutives du patient

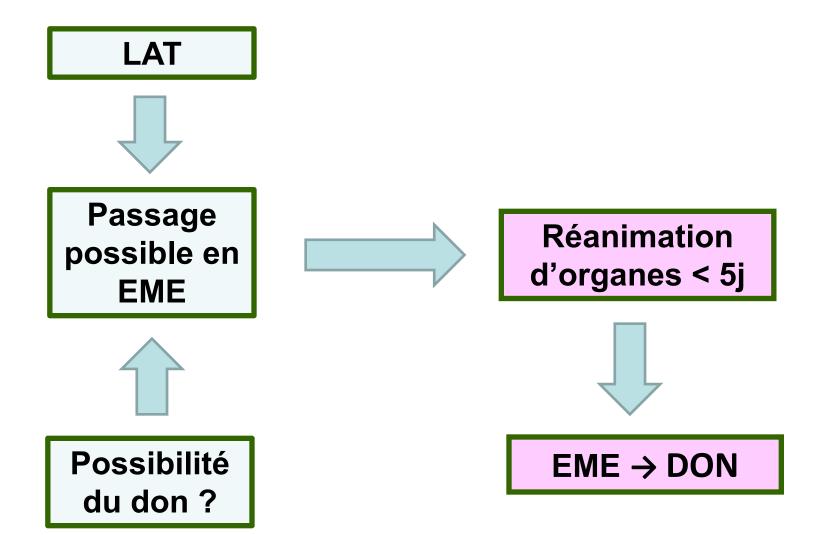
Coordination de Prélèvement d'Organes et des Tissus

RÉANIMATION D'ORGANE ET MODALITÉS ÉVOLUTIVES



Prise en charge des désordres végétatifs

SÉQUENCE DE PRISE EN CHARGE



Passage en Mort Cérébrale



A H17 de la transformation hémorragique

Note suivi hospitalisation réa

02/11/2018 15:09 - Docteur CHARPENTIER Claire, ANESTHESISTE REANIMATEUR

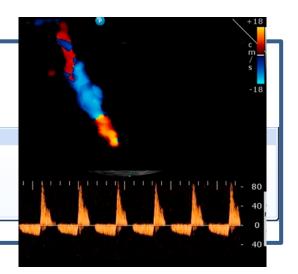
Mort cérébrale clinique vers 12h: ROC -, BIS = 0

Observation médicale suivi hospitalisation

DTC: pics protosystoliques à 14h Test d'apnée: absence de VS en présence d'une hypercapnie à 63 mmHg

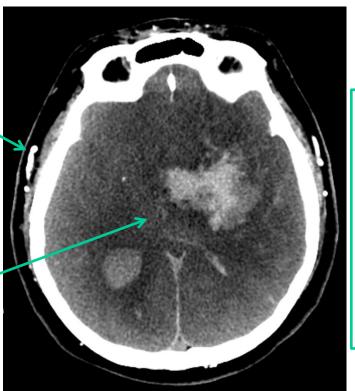
dic de mort encéphalique confirmé par angioscanner cérébral

Transfert Réa Chir Brabois pour PMO



Opacification des branches de la carotide externe

Non opacification des veines cérébrales internes



+

Don des 2 Reins et Foie

Non opacification

Accès de la famille

REFLEXES DU TRONC CÉRÉBRAL

Abolition rostro-caudale des réflexes du tronc cérébral :

- Photomoteurs
- Cornéens
- Oculo-céphalogyres
- Toux
- Oculo-cardiaque

Réflexes recherchés et réponses normalement	Nerfs explorés	
observées		
Grimace ou ouverture des yeux à la pression de	V, VII	
l'articulation temporo-mandibulaire	v, v11	
Réflexe cornéen : fermeture de la paupière lorsque	V, VII	
l'on touche l'œil avec un coin de compresse stérile	v, v11	
Réflexe photomoteur: Taille des pupilles ?	TT TTT	
Réactivité à la lumière ?	II, III	
Réflexe oculo-vestibulaire : l'irrigation de chaque		
conduit auditif externe avec du sérum salé froid	VIII, III, VI	
entraîne une déviation du regard du côté irrigué.		
Réflexe oculocéphalogyre : la rotation brusque de		
la tête vers la droite et la gauche s'accompagne de	37111 111 371	
mouvements oculaires. Contre-indiqué en cas de	VIII, III, VI	
lésions du rachis cervical.		
Réflexe de toux : toux à l'aspiration trachéo-	IV V	
bronchique	IX, X	
Réflexe oculocardiaque: la compression des		
globes entraîne une bradycardie.		
Test à l'atropine : en cas de bradycardie	X	
préexistante on administre de l'atropine : chez un	Λ	
sujet en ME aucune accélération du pouls ne sera		
observée!		

- Les premiers réflexes à disparaître et donc à rechercher préférentiellement sont les réflexes cornéens, photomoteurs et le réflexe de toux.
- Le réflexe occulocardiaque est le dernier à disparaitre

Document AP-HM 2012

CONSTAT DE L'EME ET MODALITÉS ADMINISTRATIVES

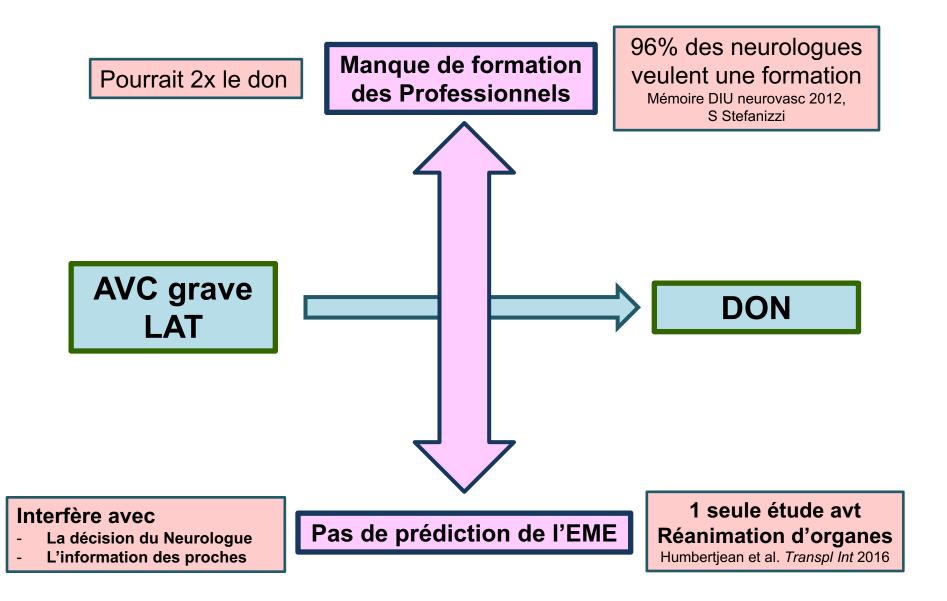
Absence de facteurs confondants : pas de sédation et T°>35°C

- Glasgow 3. Des réflexes spinaux peuvent persister
- > Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral
- > Abolition de la respiration spontanée vérifiée par épreuve d'hypercapnie



- Certificat de décès
- ➤ Procès verbal du constat de la mort rempli par 2 médecins n'appartenant ni à l'équipe de prélèvement ou de transplantation
- Consultation du Registre National des Refus (RNR)

LES OBSTACLES MAJEURS



LA PRÉDICTION

TRANSPLANT INTERNATIONAL

Transplant International ISSN 0934-0874

ORIGINAL ARTICLE

Predictive factors of brain death in severe stroke patients identified by organ procurement and transplant coordination in Lorrain, France

Lisa Humbertjean, ¹ Gioia Mione, ¹ Renaud Fay, ¹ Laurent Durin, ² Sophie Planel, ³ Jean-Christophe Lacour, ¹ Ana-Maria Enea ¹ and Sebastien Richard ¹

- 1 Department of Neurology, Stroke Unit, CHU Nancy, Nancy Cedex, France
- 2 Agence de la biomédecine, Direction Prélèvement Greffe organes tissus, SRA Nord-Est, Nancy Cedex, France
- 3 Department of Neuroradiology, CHU Nancy, Nancy Cedex, France

n=400 EME=91

G R A H AL 65

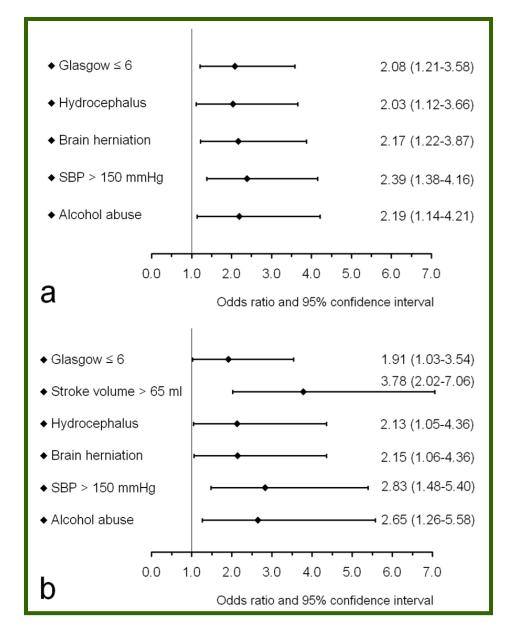


Figure 1 Factors significantly associated in multivariate analysis with progression to brain death for model 1(a) and 2(b), odds ratio and 95% confidence interval. Model 1: stroke-type independent, model 2: stroke-type dependent, SBP: systolic blood pressure.

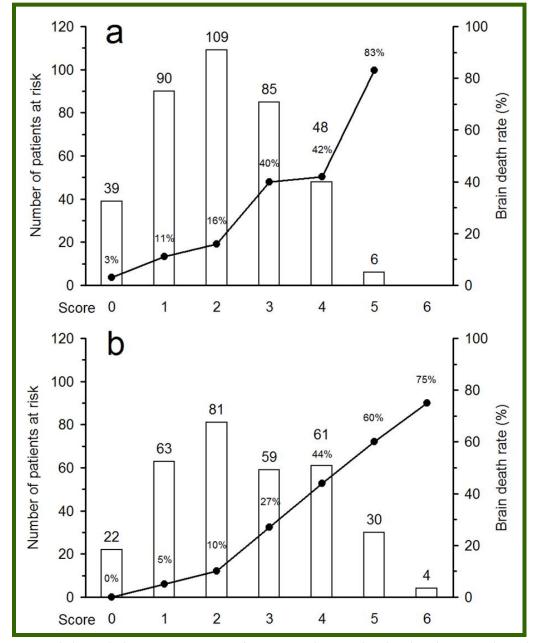
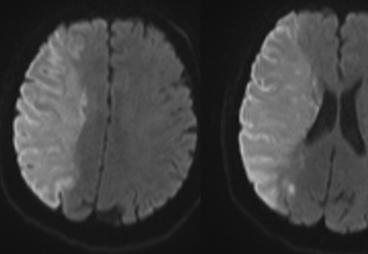
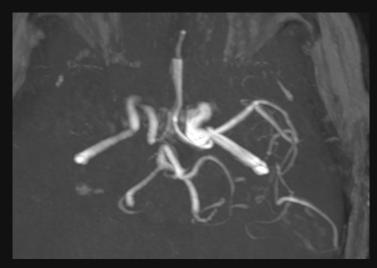


Figure 2 Number of patients at risk and the percentage of progression to brain death at each point of scores for model 1(a) and 2(b). Model 1: stroke-type independent (without stroke volume), model 2: stroke-type dependent (with stroke volume).

Egalement dans le cadre de l'infarctus cérébral - ♀ 68

ans





DON de 2 Reins et Foie





GRANT PHRC 2017 250 000 €

Inclusion de 650 patients

- Dans les 48h suivant la survenue d'un AVC grave
- LAT prononcées avec craniectomie réfutée
- Réanimation d'Organes < 5 J



Objectifs

- Validation externe du GRAHAL 65
- Etudier d'autres critères (Réflexes du Tronc)
- ETHIQUE: AMELIORER le don en Quantité et Qualité

LA FORMATION : ATELIER DE SIMULATION

- ❖ Patient 85 ans avec AVC ischémique, Thrombolyse
- Amélioration, Rencontre proches
- Transformation hémorragique, Annonce LAT
- Dégradation, Rencontre proches pour PMO
- Situation de crise dans l'équipe
- Orage végétatif
- Mort cérébrale et proposition à EFG





TAKE-HOME MESSAGES

- > L'AVC est la 1ère cause de passage en mort encéphalique
- > La question doit se poser pour tout patient AVC après la décision de LAT
- > La question du don doit rester indépendante de la décision de LAT
- Questions éthiques en suspend quant à l'incertitude du passage en EME



« Les soins de fin de vie incluent l'opportunité de donner ses organes et ses tissus après sa mort si telle est la volonté du patient »

UK donation ethics committee 2011