

Accident vasculaire cérébral ischémique

Nicolas Bruder, Salah Boussen

Anesthésie-réanimation, Aix-Marseille Université, CHU Timone, Marseille

Chaque année aux États-Unis, environ 800 000 personnes souffrent d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Environ 80 % sont des premières attaques et 20 % des récurrences. Parmi ces AVC, 87 % sont ischémiques (AVCi), 10 % sont des hémorragies intracérébrales et 3 % des hémorragies méningées. Le risque d'AVC augmente avec l'âge, surtout après 60 ans, mais 10 % de l'ensemble des AVC surviennent chez des adultes de 18 à 50 ans. A l'inverse, 17 % des AVC surviennent au-delà de 85 ans et ces chiffres vont augmenter de manière proportionnelle au vieillissement de la population. Cependant, les données récentes montrent que l'incidence de l'AVCi pour chaque classe d'âge diminue régulièrement. Ceci est probablement lié aux traitements préventifs actuellement très largement utilisés (meilleur suivi des traitements antihypertenseurs, statines). Le risque de récurrence la première année est environ de 8 % et diminue ensuite entre 1 et 2 % par an. L'AVC est la 5^{ème} cause de mortalité derrière les maladies cardiaques, les cancers, les maladies respiratoires chroniques et les accidents. Depuis 2003, la mortalité liée à l'AVC a diminué pour chaque classe d'âge. Le bénéfice de la prise en charge dans les unités neurovasculaires sur la mortalité et la morbidité a été démontrée. Parallèlement, le pourcentage de patients bénéficiant d'une thrombolyse a doublé entre 2003 et 2009 atteignant environ 5 % des patients ¹. Dans les meilleures conditions d'organisation, le pourcentage de patients éligibles à la thrombolyse peut atteindre 22 %². Ces dernières années ont vu une augmentation rapide des techniques et des indications de revascularisation qui ont montré un bénéfice clair sur la récupération neurologique des patients. Ces traitements agressifs nécessitent l'implication de plus en plus fréquente des anesthésistes-réanimateurs soit pour assurer la prise en charge en salle de radiologie interventionnelle soit pour gérer les complications des patients après un AVC grave. Nous verrons ici les situations dans lesquelles les anesthésistes-

réanimateurs peuvent être impliqués en ayant à l'esprit que l'aide du neurologue est indispensable à la phase aiguë pour décider l'indication des traitements.

1. Indications de l'admission en réanimation et pronostic à long terme

1.1. Évaluation de la gravité et échelles neurologiques

Le plus souvent la gravité des patients neurologiques en réanimation est évaluée par la gravité des troubles de la conscience grâce au score de Glasgow. D'autres éléments sont aussi importants à prendre en compte : l'existence de troubles de la déglutition et d'une hypoesthésie pharyngée, un déficit moteur hémicorporel complet témoignant d'un AVC étendu, des convulsions, une fièvre élevée, une hyperglycémie au-delà de 10 mmol/L, une instabilité hémodynamique majeure.

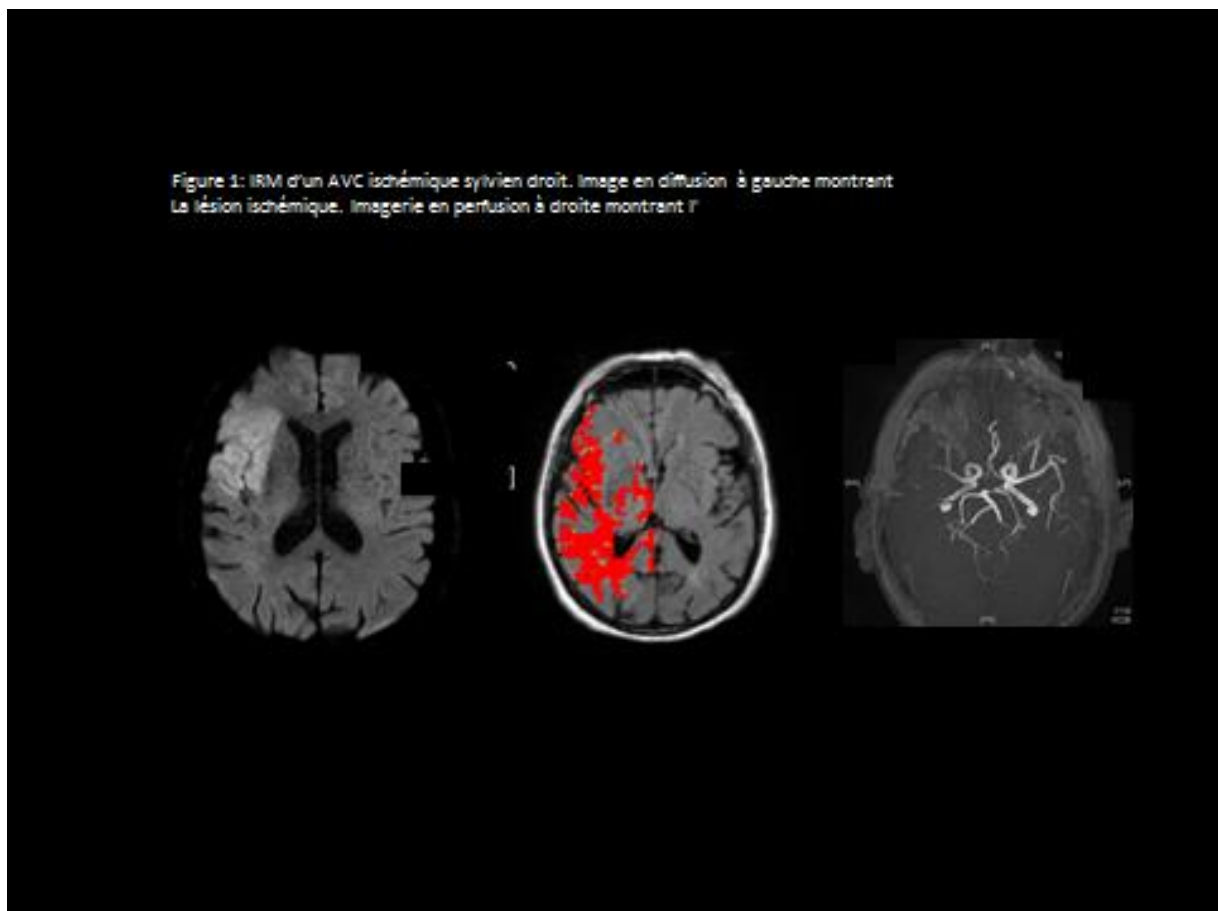
Les neurologues utilisent le « National Institutes of Health Stroke scale » ou score NIHSS qui est le score de référence d'évaluation neurologiques des patients ayant un AVCi et le meilleur indicateur du pronostic (**tableau 1**). Un score inférieur à 7 témoigne d'un AVC mineur. Au-dessus de 15 il s'agit d'un AVC grave. Au-dessus de 22, l'aggravation est très probable, le risque de transformation hémorragique est élevé et la thrombolyse est le plus souvent contre-indiquée.

1.2. Imagerie neurologique

L'imagerie peut être soit le scanner cérébral à rayons X soit l'IRM. Le scanner est réalisé quand il y a un doute entre plusieurs diagnostics ou lorsque l'IRM n'est pas disponible. Les signes d'AVC sur un scanner précoce sont la différenciation cortico-sous-corticale soit sur le cortex soit sur les noyaux gris centraux, un œdème des gyri produisant un effacement des sillons corticaux, une artère sylvienne trop dense du fait d'un thrombus étendu proximal. La performance du scanner peut être améliorée par l'utilisation d'un score radiologique que le score ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*)³.

Le plus souvent lorsque la suspicion clinique d'AVC est élevée, l'IRM est réalisée d'emblée, en urgence immédiate lorsqu'il existe une indication potentielle de revascularisation. Les séquences de diffusion sont rapides à obtenir et très sensibles et spécifiques pour faire le diagnostic d'AVC, dès les premières minutes. Une séquence

FLAIR permet le diagnostic des lésions anciennes (plusieurs heures). L'IRM permet également de voir les vaisseaux, avec ou sans injection de produit de contraste. La réalisation de séquences de perfusion permet d'évaluer le mismatch entre la perfusion et la diffusion (**Figure 1**). Ceci apporte une information importante sur l'étendue de la zone de pénombre et le bénéfice potentiel des techniques de recanalisation. Lorsque l'infarctus cérébral atteint les deux tiers du territoire sylvien ou un volume en diffusion supérieur à 145 mL, l'évolution vers un infarctus malin avec engagement est très probable⁴.



1.3. Indications de la réanimation

La grande majorité des patients souffrant d'un AVCi sont pris en charge dans les services de neurologie et notamment dans les unités neurovasculaires (UNV) qui permettent un niveau de monitoring et une prise en charge thérapeutique du niveau de la réanimation. L'indication du transfert en réanimation est le plus souvent liée à la nécessité ou à la probabilité du recours à la ventilation artificielle, que ce soit pour une atteinte respiratoire ou du fait de l'aggravation des troubles de la conscience. La mortalité des

patients admis en réanimation avec un AVC est élevée mais très variable, comprise entre 15 % et 59 %. La ventilation mécanique est un facteur de gravité qui augmente la mortalité entre 46 % et 92 % selon les études⁵. L'âge est clairement un facteur de risque de mortalité dans cette population. Cependant, chez les survivants à 30 jours, il n'y a pas de surmortalité à 1 an par rapport à une population similaire ne souffrant pas d'AVC.

En pratique, le pronostic dépend si la raison de l'admission en réanimation est d'ordre neurologique sur un AVC massif, en général de mauvais pronostic en dehors de cas particuliers, ou d'une complication intercurrente avec une possibilité de bonne récupération neurologique après le traitement de la complication. L'état de santé antérieur et l'autonomie sont des facteurs importants à prendre en considération chez ces patients le plus souvent âgés. Il est donc difficile et très artificiel de donner une liste d'indications de la réanimation, l'admission étant toujours l'objet d'une discussion entre le neurologue et le réanimateur cas par cas. Ceci nécessite donc pour le réanimateur d'avoir une bonne connaissance à la fois des traitements possibles, mais aussi de l'évolution de ces patients à la sortie de la réanimation. L'idée ancienne que les patients âgés souffrant d'un AVC ont un pronostic si mauvais qu'il n'y a pas d'indication de la réanimation est certainement fautive. À l'inverse, l'admission de patients ayant un pronostic fonctionnel extrêmement sévère à long terme n'a pas beaucoup de sens. Les AVC très graves peuvent bénéficier d'une réanimation dite « d'attente » dans l'optique d'un prélèvement d'organes après information et accord préalable des proches.

2. Complications cérébrales justifiant la réanimation

2.1. AVC de la circulation antérieure

La principale complication des AVCi sévères de la circulation antérieure du cerveau est l'apparition d'un œdème cérébral ou d'un ramollissement hémorragique aboutissant à une hypertension intracrânienne (HIC) pouvant engager le pronostic vital. L'urgence est d'éviter l'engagement cérébral qui va créer des lésions qui vont s'ajouter aux lésions ischémiques initiales. La précocité du traitement visant à contrôler l'HIC est un élément majeur du pronostic à long terme

2.1.1. Craniectomie décompressive

En 2007, une méta-analyse de 3 essais prospectifs randomisés sur la craniectomie décompressive réalisée dans les 48 heures qui suivent un AVCi malin chez des patients de moins de 60 ans (DECIMAL, DESTINY, HAMLET) montrait une diminution de la mortalité de 71 % à 22 % (**Figure 2**). Parallèlement, le pourcentage de bons résultats (score de Rankin modifié (mRS) ≤ 3) augmentait de 21 % à 43 %⁶. Le nombre de patients à traiter (NNT) pour obtenir la survie avec un mRS ≤ 3 était donc de 4. Une mise à jour de cette méta-analyse a été réalisée après la fin du recrutement de l'étude HAMLET avec une évolution neurologique à 1 an. Cette méta-analyse retrouvait un gain important sur la mortalité (NNT = 2) mais ne retrouvait pas de bénéfice fonctionnel à 1 an jugé sur un mRS ≤ 3 .



Figure 2.- AVC ischémique sylvien gauche malin avant et après craniectomie.

Ces études ayant été réalisées chez des patients de moins de 60 ans, un nouvel essai randomisé a été conduit chez des patients de plus de 60 ans (médiane 70 ans) pour juger de l'effet de la craniectomie décompressive sur la survie et le pronostic fonctionnel⁸. Cette étude confirmait une diminution importante de la mortalité avec la chirurgie de 70 % à 33 %. Un effet favorable sur le pronostic fonctionnel était noté lorsque le critère de jugement était un mRS ≤ 4 (18 % *versus* 38 % avec la chirurgie). Néanmoins, il n'y avait pas de patient avec une bonne récupération (mRS 0 à 2) et le nombre de patients avec un mRS = 3 était comparable dans les 2 stratégies (3 % *versus* 7 %). Le bénéfice était donc obtenu pour un mRS à 6 mois égal à 4. Un score de 4 signifie

un handicap important avec marche et gestes de la vie quotidienne impossibles sans aide. Il s'agit donc de patients de 70 ans totalement dépendants pour lesquels le bénéfice de la chirurgie est à relativiser. Finalement, cette étude permet d'expliquer aux familles les résultats à long terme d'une chirurgie qui permet le plus souvent la survie. La décision de la pratiquer est le fruit d'une discussion entre anesthésistes-réanimateurs, neurologues et neurochirurgiens. Dans notre centre, cette option thérapeutique est exceptionnelle après 70 ans.

2.1.2. Autres moyens de contrôle de la pression intracrânienne

Il n'y a aucune donnée prospective sur l'efficacité des moyens médicaux tels que les solutés osmotiques (mannitol ou sérum salé hypertonique), la sédation et les barbituriques, l'hyperventilation, la posture sur le devenir neurologique. En pratique, ces traitements sont très peu efficaces dans l'AVC malin, ce qui explique la mortalité très élevée dans les essais prospectifs sur la craniectomie dans le bras médical des études. L'efficacité de l'hypothermie est plus débattue. De petites séries de patients suggèrent une tendance à un effet bénéfique de l'hypothermie en termes de survie ou de résultats fonctionnels. Néanmoins, les effets adverses (infectieux surtout) sont plus fréquents chez les patients hypothermes⁹⁻¹². Ces résultats peu convaincants et la littérature récente sur les effets de l'hypothermie chez les patients traumatisés crâniens doivent inciter à la plus grande prudence sur l'intérêt potentiel de cette thérapeutique qui reste à évaluer. Des essais multicentriques sont en cours^{13, 14}.

Lorsqu'il existe une hydrocéphalie, le plus souvent dans les AVC de la fosse postérieure, le drainage ventriculaire externe est un moyen efficace de contrôler la pression intracrânienne. En revanche, le drainage ventriculaire n'est pas indiqué sur l'œdème ischémique malin des AVCi hémisphériques.

2.1.3. Transformation hémorragique

La transformation hémorragique des AVCi est fréquente (30 - 40 % des cas) mais rarement symptomatique. Le risque de ramollissement hémorragique symptomatique est 10 fois plus élevé en cas de thrombolyse (6 %) qu'en son absence (0,6 %). Bien que cette complication hémorragique soit la plus redoutée après thrombolyse, il faut traiter 100 patients pour observer un effet adverse significatif¹⁵. L'aspirine à la phase aiguë n'a pas d'effet significatif sur le risque de transformation hémorragique. Les facteurs de

risque d'hémorragie sont l'âge au-delà de 65 ans, la gravité de l'AVC, une hyperglycémie, et la présence d'un effet de masse sur l'imagerie initiale. Le traitement médical est symptomatique. Le traitement chirurgical peut être indiqué lorsque le volume de l'hématome est de plus de 30 mL avec des signes de compression sur l'imagerie et accessible à la chirurgie, c'est à dire proche de la surface corticale. Une indication consensuelle de la chirurgie est l'hémorragie cérébelleuse avec des signes de compression du tronc cérébral car d'excellents résultats sont observés après une craniectomie de la fosse postérieure¹⁶.

2.1.4. Faut-il admettre les patients âgés ?

Chez les patients de plus de 70 ans, l'aggravation neurologique liée au développement de l'œdème ischémique après un AVC massif n'est pas une indication de réanimation. Le pronostic est toujours sombre. Si la survie peut parfois être obtenue, c'est au prix de séquelles neurologiques lourdes. Il existe cependant des indications d'admission en réanimation chez les patients âgés après un AVC lorsqu'une récupération neurologique avec un handicap mineur est possible. Cela est possible dans plusieurs circonstances :

- Lorsque l'œdème ischémique entraîne une aggravation neurologique transitoire chez un patient qui avait un score NIHSS initial modéré (inférieur à 20), sans signe d'engagement, mais avec un état de vigilance précaire et un risque d'aggravation respiratoire. La discussion avec le neurologue référent est essentielle dans ce cas pour ne pas admettre les patients par excès ou par défaut.
- Si l'aggravation neurologique est liée à l'apparition d'une hydrocéphalie, le drainage ventriculaire externe peut permettre de passer le cap des 10 premiers jours avec parfois une évolution neurologique excellent si l'AVC est peu étendu.
- Si l'aggravation neurologique est liée à des crises d'épilepsie chez un patient ayant un déficit modéré ou mineur, le traitement des crises, voire la ventilation artificielle pendant les premiers jours, peut permettre le retour à l'état antérieur et une évolution favorable

2.2. AVC de la circulation postérieure

Les AVC vertébro-basilaires représentent environ 20 % des AVCi. Ils sont d'expression clinique très variable depuis des symptômes mineurs à type de vertige jusqu'à un coma profond par ischémie du tronc cérébral. L'occlusion de l'artère basilaire est rare, représentant environ 1 % de l'ensemble des AVC et 8 % des patients ayant des signes d'ischémie dans le territoire vertébro-basilaire¹⁷. La majorité des patients ont des prodromes précédant l'occlusion basilaire, le plus fréquemment des vertiges et des céphalées, mais aussi une somnolence ou des bâillements, une diplopie ou une altération du champ visuel, une hémiparésie, des troubles de la sensibilité, des troubles de l'équilibre, une dysarthrie, une dysphagie, une parésie faciale, des « drop attacks ». Ces derniers signes sont très évocateurs et doivent conduire à une imagerie en urgence. La survenue des signes d'AVC peut être brutale ou plus fréquemment progressive avec une aggravation sur plusieurs heures.

Les signes cliniques liés à l'occlusion de l'artère basilaire dépendent du niveau de l'occlusion. Une occlusion proximale provoque une ischémie pontique responsable d'une quadriplégie, d'une dysarthrie et d'une dysphagie, d'une paralysie de la latéralité du regard ainsi que l'atteinte variable des nerfs crâniens, de troubles de la conscience. Une ischémie pontique liée à l'occlusion de l'artère basilaire est la cause la plus fréquente de locked-in syndrome. Dans ce cas, il est difficile d'évaluer l'état de conscience et il faut être prudent dans la communication avec le patient et l'information délivrée à la famille. Une occlusion distale provoque des troubles de la conscience souvent moins sévères, des anomalies pupillaires et parfois une altération du champ visuel, une quadriparésie. Un syndrome appelé « top of the basilar syndrome » est lié à une occlusion distale le plus souvent d'origine embolique et associe des troubles visuels et oculomoteurs avec des troubles du comportement, souvent sans atteinte motrice. Une somnolence, des hallucinations avec des sensations de rêve éveillé peuvent faire croire à une urgence psychiatrique.

La recanalisation artérielle est extrêmement importante à considérer même avec des délais parfois longs entre le début des signes clinique et le traitement. Des délais jusqu'à 12 heures voire plus en cas d'aggravation progressive ont été associés à un bon pronostic après revascularisation en l'absence d'un coma prolongé ou d'images d'infarctus extensif du tronc cérébral. La persistance de l'occlusion basilaire est toujours

associée à un très mauvais pronostic, ce qui n'est pas forcément le cas pour la thrombose des autres vaisseaux.

Avec ou sans recanalisation, l'ischémie et l'œdème cérébelleux sont une complication fréquente des AVC vertébro-basilaire. Ceci peut provoquer une compression du tronc cérébral, une hydrocéphalie obstructive par compression du 4^{ème} ventricule puis un engagement des amygdales cérébelleuses vers le haut. Le PIC d'œdème survient autour du 3^e jour, mais la dégradation neurologique peut être plus précoce ou plus tardive. Les résultats à long terme peuvent être excellents si le traitement de l'hydrocéphalie et la décompression de la fosse postérieure sont réalisés à temps¹⁸⁻²⁰. La décision de placer une dérivation ventriculaire externe ou d'aller directement au bloc opératoire pour réaliser une craniectomie occipitale est difficile et il n'y a pas de donnée dans la littérature pour aider à la prise de décision. Lorsque l'aggravation est lente et la compression du tronc cérébral modérée, nous réalisons d'abord un drainage ventriculaire externe avec une surveillance clinique en réanimation. Lorsque l'aggravation est très rapide (en 24-48 h), en particulier chez des patients jeunes, la craniectomie est réalisée d'emblée (**Figure 3**). Dans tous les cas, les patients ayant une ischémie cérébelleuse étendue doivent être adressés dans un centre neurochirurgical.

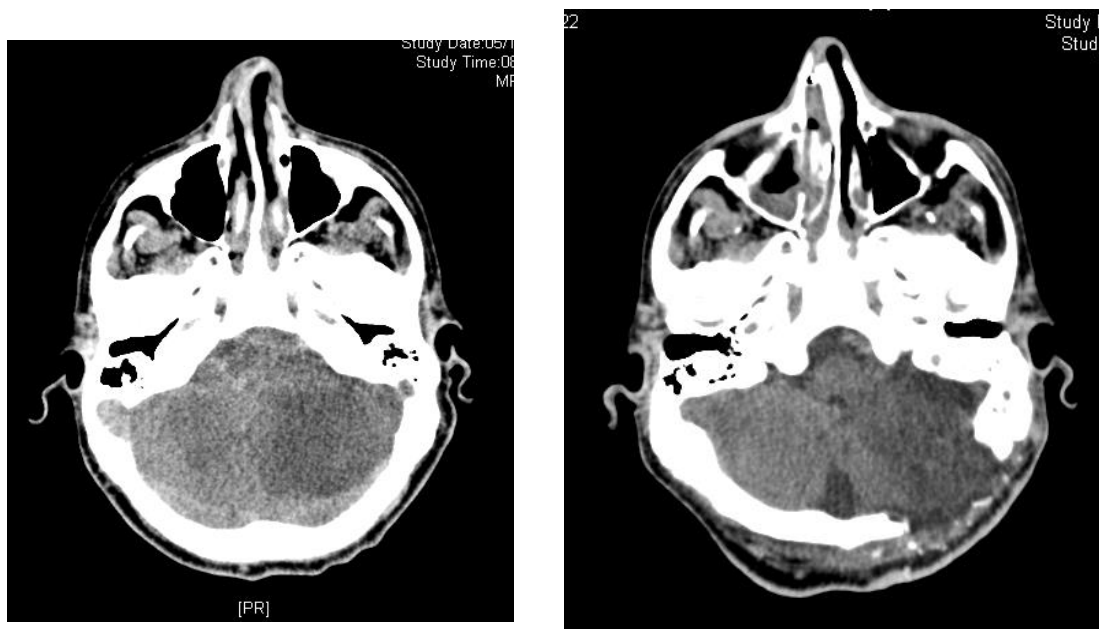


Figure 3.- AVC ischémique cérébelleux avant et après craniectomie de la fosse postérieure.

3. Complications médicales des AVC

3.1. Complications respiratoires

Une hypoxémie est fréquente après un AVC. Plus de la moitié des patients ont une SpO₂ < 96 % dans les 48 h qui suivent l'AVC²¹. Les causes de l'hypoxie sont l'obstruction des voies aériennes, l'hypoventilation, l'inhalation bronchique, les atelectasies et les pneumonies. Parmi ces causes, la pneumonie est la complication la plus fréquente, souvent liée à un syndrome d'inhalation²². L'existence de troubles de la conscience ou l'atteinte des paires crâniennes dans les AVC de la fosse postérieure augmentent le risque d'hypoxie. Une trachéotomie est souvent nécessaire chez les patients ventilés. D'une part, le sevrage ventilatoire est plus difficile lorsqu'il existe des troubles de la conscience ou des comorbidités sévères, d'autre part la dysphagie est fréquente à la fois dans les AVC hémisphériques et les AVC de la fosse postérieure avec un risque de fausses routes et d'inhalation²³. Compte tenu de ce risque, l'intérêt d'une antibiothérapie prophylactique a été testé de manière prospective et randomisée chez 1088 patients à risque. L'incidence des pneumonies était comparable avec ou sans antibiothérapie, en moyenne de 11%²⁴. Un syndrome d'apnée du sommeil et une hypoventilation nocturne sont fréquents. Outre l'hypoxie, ceci peut provoquer une instabilité hémodynamique qui peut aggraver les lésions ischémiques. Bien que l'introduction d'une pression positive des voies aériennes la nuit semble logique, les études prospectives n'ont pas montré de bénéfice évident à la phase aiguë de l'AVC^{25, 26}.

3.2. Complications infectieuses

La fièvre est très fréquente après un AVC, atteignant plus de 90 % des patients après une hémorragie cérébrale et plus de 50 % après un AVCi. Le diagnostic d'infection ou de fièvre neurologique est donc souvent difficile. La fièvre est un facteur associé à l'aggravation neurologique dans toutes les études et le traitement de l'hyperthermie fait partie des recommandations. Cependant, il n'y avait pas de bénéfice à l'administration systématique de paracétamol dans une étude prospective randomisée chez 1400 patients²⁷. Cette étude (PAIS-1) avait inclus à la fois des patients fébriles et apyrétiques. D'autres études sont en cours sur l'intérêt du paracétamol chez les patients neurologiques fébriles. Outre les infections pulmonaires fréquentes, les infections urinaires sont courantes et rarement responsables d'une aggravation des patients. Le

sondage urinaire est presque toujours nécessaire lorsque ces patients sont en réanimation et le traitement de l'infection doit être précoce. Les escarres de décubitus peuvent toujours survenir et l'infection, surtout au niveau du sacrum est presque constante. Le traitement préventif est la meilleure solution. Les phlébites septiques, soit sur voie veineuse périphérique soit sur voie centrale, peuvent être une cause d'admission en réanimation lors de séjours prolongés en service.

3.3. Complications thromboemboliques

Le risque thromboembolique est majeur chez ces patients qui ont un déficit moteur. Une étude par IRM avait montré une incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) de 40 % et une incidence d'embolie pulmonaire de 12 % 3 semaines après un AVC²⁸. La plupart des thromboses apparaissent tôt, la première semaine qui suit l'AVC. La prévention de la thrombose doit donc faire partie des mesures systématiques en réanimation en combinant les méthodes mécanique et pharmacologique.

3.4. Épilepsie

L'incidence des convulsions après AVCi est inférieure à 10 %. Une transformation hémorragique est un facteur de risque d'épilepsie. Il n'y a aucune étude montrant une indication d'un traitement prophylactique. Le traitement des crises doit être rapide mais la poursuite à long terme d'un traitement antiépileptique n'est en général pas nécessaire.

4. Prise en charge médicale en réanimation

4.1. Oxygénation et ventilation

Compte tenu de la fréquence de l'hypoxémie, l'administration d'oxygène semble logique. Mais il n'a pas été montré d'amélioration du devenir par l'administration systématique d'oxygène après un AVC^{29,30}. A l'inverse, l'hyperoxie diminuait la survie à 6 mois chez les patients les plus graves dans une étude randomisée²⁹. L'oxygénothérapie ne devrait donc être débutée qu'en cas d'hypoxémie pour maintenir une $SpO_2 > 94\%$. La ventilation non invasive est rarement indiquée du fait des troubles de la conscience. Elle est utile lorsque les patients sont adressés secondairement avec des troubles respiratoires mais un état neurologique stabilisé.

4.2. Pression artérielle et AVC

Une hypertension artérielle est fréquente après un AVCi, d'autant plus que les patients ont des antécédents d'hypertension artérielle. Celle-ci semble plutôt bénéfique à la phase aiguë car elle permet d'améliorer la perfusion cérébrale. À l'inverse, une hypertension sévère peut être délétère en favorisant le risque d'hémorragie cérébrale et l'œdème vasogénique. Ceci explique que les courbes de mortalité ou de morbidité neurologique en fonction de la pression artérielle soient en U avec une aggravation du pronostic à la fois pour une pression artérielle basse et élevée. Malheureusement, le niveau idéal de pression artérielle n'est pas connu et varie très probablement d'un patient à l'autre et dans le temps.

Dans la majorité des études, la diminution de la pression artérielle à la phase aiguë des AVCi était associée à un moins bon pronostic neurologique. C'est la raison pour laquelle il n'est pas recommandé de traiter l'hypertension artérielle sauf lorsque la pression artérielle dépasse 220/120 mm Hg³¹. Parfois, l'AVC survient dans un contexte d'infarctus du myocarde, de choc cardiogénique ou de dissection aortique. Il peut alors être nécessaire de diminuer la pression artérielle. Une cible de 15 % de baisse de la pression artérielle est raisonnable dans ce cas.

Lorsqu'il existe une indication de thrombolyse, la pression artérielle doit être inférieure à 180/105 mmHg pour pouvoir injecter le thrombolytique. Par la suite, il a été montré que le meilleur pronostic était associé à une pression artérielle systolique entre 141 et 150 mmHg. Il semble donc licite de traiter les poussées hypertensives au-delà de 150 mmHg chez ces patients.

L'hypotension artérielle est rare après un AVC. Il est clair que l'hypotension diminue la perfusion cérébrale et est dangereuse dans toutes les situations d'ischémie du cerveau. Le seuil de déclenchement d'un traitement vasopresseur n'est pas connu, mais l'objectif d'une pression artérielle supérieure à 110 mm Hg semble raisonnable. En réanimation, ceci doit s'accompagner d'un monitoring par échographie cardiaque au minimum. Un traitement vasopresseur dans un contexte de défaillance cardiaque serait plus délétère que bénéfique en augmentant les résistances vasculaires aux dépens du débit cardiaque.

4.3. Contrôle glycémique

Une hyperglycémie est présente chez plus de 40 % des patients après un AVCi. C'est un facteur indépendant de mauvais pronostic³². Après thrombolyse, l'hyperglycémie a été

associée à un risque accru d'hémorragie cérébrale et à un moins bon pronostic neurologique. Une première étude randomisée a comparé le devenir neurologique entre un groupe traité dès l'entrée par de l'insuline pour obtenir une glycémie entre 4 et 7 mmol/L par rapport à un groupe contrôle chez 933 patients. Malgré un meilleur contrôle glycémique dans le groupe traité, il n'y avait aucune différence neurologique à 3 mois entre les groupes³³. Plus récemment, une étude a randomisé 176 patients avec un objectif de contrôle strict de la glycémie dans le groupe traité par insuline intraveineuse (< 7 mmol/L)³⁴. Il n'y avait pas de différence neurologique à 3 mois entre les 2 groupes mais le volume final de l'ischémie était plus important dans le groupe ayant un objectif de contrôle glycémique strict. Ces données ne sont donc pas en faveur d'un contrôle strict de la glycémie.

4.4. Prévention de la thrombose et anticoagulation

L'héparine à dose anticoagulante n'est pas recommandée pour prévenir les récurrences d'AVC. Les données ne sont pas concluantes chez les patients en fibrillation auriculaire chez lesquels il existe un thrombus intracardiaque mais l'anticoagulation à la phase aiguë (48 premières heures) n'est pas recommandée³¹. L'héparine n'est pas non plus indiquée lorsqu'il existe un AVC associé à une sténose carotidienne serrée mais reste indiquée en l'absence d'ischémie cérébrale après un AIT. La dissection carotidienne est une indication soit d'anticoagulation soit de traitement antiagrégant mais le choix entre ces deux traitements n'est pas tranché et dépend de la balance bénéfique/risque liée à l'anticoagulation.

La prévention de la thrombose est indiquée chez ces patients à haut risque. Les méthodes mécaniques seules sont utiles mais insuffisantes pour prévenir les thromboses veineuses profondes³⁵. Les héparines utilisées dans les 48 premières heures après l'AVC diminuent le risque de thrombose sans aggraver le pronostic neurologique. Les héparines de bas poids moléculaire sont supérieures à l'héparine non fractionnée pour prévenir la thrombose dans ce contexte^{36, 37}.

5. Les AVC périopératoires

5.1. Risque d'AVC périopératoire

La chirurgie et l'anesthésie sont un facteur de risque indépendant d'AVC³⁸. Les études épidémiologiques sur l'AVC ont comptabilisé les accidents cliniquement évidents. Ceci

conduit nécessairement à une sous-estimation importante du risque réel. Des signes neurologiques mineurs, comme une hémianopsie, des troubles mineurs du langage, un syndrome frontal modéré, des troubles de l'équilibre ... sont facilement négligés particulièrement chez les patients âgés. L'incidence des AVC périopératoires est comprise dans les études entre 0,05 et 7,4 %³⁹. Dans ce contexte, la mortalité liée à l'AVC est très élevée, comprise entre 26 % et 87 %. En excluant la chirurgie cardiaque et la neurochirurgie, l'AVC périopératoire augmente la mortalité d'un facteur 8⁴⁰. Deux spécialités chirurgicales sont à risque particulièrement élevé et ont été les plus étudiées, la chirurgie cardiaque et la chirurgie carotidienne. En chirurgie coronaire, le risque d'AVC est compris entre 2% et 3%. Il est beaucoup plus élevé dans la chirurgie de l'aorte proximale et dans les procédures d'implantation de valve par voie percutanée. Les autres spécialités chirurgicales les plus à risque sont la chirurgie digestive lourde, la chirurgie thoracique et la chirurgie orthopédique prothétique. Comparés à des sujets contrôles, le risque d'AVC ischémique est augmenté d'un facteur 4,7 et le risque d'AVC hémorragique d'un facteur 4,4 dans les 2 semaines suivant une chirurgie pour prothèse totale de hanche⁴¹. Ce risque reste élevé jusqu'à 6 semaines après l'intervention.

5.2. Mécanisme des AVC périopératoires

Les deux mécanismes de l'AVC ischémique périopératoire sont l'hypoperfusion focale ou globale et l'embolie cérébrale. La physiopathologie du risque d'AVC périopératoire est reliée à la réponse inflammatoire systémique provoquée par la chirurgie. De nombreuses cytokines ont été impliquées dans la réponse inflammatoire chirurgicale (IL-1 ; IL-6 ; TNF α ; protéine C réactive). Après un AVC, la concentration plasmatique d'IL-6 est reliée à la mortalité, le score neurologique 3 mois après l'événement et la taille de l'infarctus cérébral⁴². La majorité des AVC surviennent après le deuxième jour postopératoire. Le rôle de l'hypercoagulabilité et de l'inflammation postopératoire sont donc prépondérants dans la genèse des accidents neurologiques. Néanmoins, les risques liés à la diminution de la perfusion cérébrale ne doivent pas être sous-estimés. L'hypotension potentialise les effets des autres causes d'ischémie. Une diminution de plus de 30 % de la pression artérielle moyenne était associée à un risque accru d'AVC postopératoire⁴³

5.3. Diagnostic de l'AVC

Un diagnostic très précoce au bloc opératoire est difficile car les effets résiduels des agents anesthésiques perturbent l'examen neurologique. Chez 12 à 58% des patients on observe au moment du réveil des frissons, une spasticité musculaire, une hyperéflexivité ostéo-tendineuse, un clonus de la rotule, un réflexe cutané plantaire en extension. Leur durée n'excède pas 40 minutes après la fin de l'anesthésie. De faibles doses de midazolam ($2,8 \pm 1,3$ mg) ou de fentanyl (170 ± 60 µg) peuvent aggraver ou démasquer un déficit moteur focalisé compensé avant l'intervention. La durée de ces effets de la sédation est d'environ 20 minutes⁴⁴. Ces études expliquent les cas cliniques rapportés d'amélioration neurologique spectaculaire après injection de naloxone. L'atteinte neurologique postopératoire peut donc être définie comme l'apparition d'une anomalie de l'examen neurologique qui persiste au-delà de 30 à 60 minutes après la fin de l'anesthésie. Cependant, la constatation d'un déficit neurologique au réveil, en dehors du contexte de la neurochirurgie, doit conduire à une démarche diagnostique rapide. La thrombolyse est en général contre-indiquée du fait de la chirurgie mais la revascularisation par thrombectomie reste possible. La rapidité du diagnostic et le transfert vers un centre de radiologie interventionnelle sont les meilleurs gages d'une récupération neurologique.

6. Traitements de revascularisation et anesthésie pour thrombectomie

6.1. Reperfusion *versus* recanalisation

L'objectif est de reperfusionner le cerveau le plus rapidement possible. Les termes recanalisation et reperfusion ont souvent été utilisés de manière interchangeable mais il peut y avoir l'un sans l'autre. Seule la reperfusion diminue l'étendue de l'ischémie en sauvant la zone de pénombre ischémique. La recanalisation isolée n'a pas d'impact sur le pronostic^{45, 46}. La reperfusion induit des lésions bien démontrées sur les modèles expérimentaux, liées notamment au stress oxydatif et à l'inflammation⁴⁷. Le respect des recommandations est donc très important car il ne suffit pas de « rouvrir » le vaisseau pour améliorer le pronostic.

Le délai de revascularisation est l'élément le plus important du pronostic. Plus la reperfusion est précoce, meilleur est le volume de tissus cérébral préservé, plus favorable est le pronostic. Les délais admis pour pratiquer la thrombolyse et la thrombectomie sont des limites mais le diagnostic et le traitement doivent être le plus rapide possible dans tous les cas.

6.2. Thrombolyse

La thrombolyse intraveineuse est le traitement de référence de l'AVC ischémique et celui pour lequel on a le plus de recul. Le rtPA est recommandé dans les 3 heures qui suivent la survenue de l'AVC à la dose de 0,9 mg/kg avec une dose maximale de 90 mg. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont notés dans le tableau 2. Lorsque la pression artérielle est $> 185/110$ mm Hg, la thrombolyse peut être pratiquée après contrôle de l'hypertension artérielle.

La période de traitement peut être étendue de 3 à 4h30 sous réserve de critères d'exclusion supplémentaires : âge > 80 ans, prise d'anticoagulants même avec un $INR < 1,7$, un score NIHSS > 25 , des antécédents d'AVC ou de diabète.

La thrombolyse intra-artérielle peut être indiquée dans certains cas où la thrombolyse intraveineuse est contre-indiquée. Elle est de plus en plus souvent remplacée actuellement par la thrombectomie mécanique. Quelques petites séries de cas semblent montrer une supériorité de la thrombolyse intra-artérielle, seule ou associée à la thrombolyse intraveineuse, par rapport à la thrombolyse intraveineuse seule.

6.3. Thrombectomie

Ces 2 dernières années, 6 essais prospectifs sur la thrombectomie artérielle dans l'AVC ont démontré l'efficacité de cette technique⁴⁸. L'efficacité de la technique a été montrée pour tous les âges, y compris au-delà de 80 ans. La thrombectomie est efficace pour les thromboses de l'artère sylvienne (M1 et M2) et également pour les thromboses carotidiennes étendues à l'artère sylvienne (thromboses en T). La fenêtre de traitement est jusqu'à 6 heures après le début des signes cliniques. Une fenêtre plus étendue, jusqu'à 12 heures est probablement possible en fonction de l'imagerie IRM. Le bénéfice a été montré avec les matériels récents, notamment les stents rétractables pouvant emprisonner le caillot.

6.3.1. Anesthésie générale ou sédation

Toutes les études rétrospectives montrent que l'anesthésie générale est associée à un moins bon pronostic neurologique que la sédation⁴⁹. Néanmoins, dans les essais sur la thrombectomie, entre 7% et 38 % des patients bénéficiaient d'une anesthésie générale malgré sa mauvaise réputation dans ce contexte. Les raisons expliquant cet effet

défavorable de l'anesthésie ne sont pas claires. L'anesthésie générale est administrée chez les patients les plus graves et il est possible que les analyses multivariées ne prennent pas en compte l'intégralité des facteurs de gravité. Le délai lié à l'induction de l'anesthésie est parfois évoqué, mais ce temps perdu est regagné par la suite du fait d'un traitement plus simple. Le temps jusqu'à la thrombectomie n'est donc pas plus long sous anesthésie générale. Le facteur le plus probablement responsable d'un effet défavorable sous anesthésie est l'hypotension qui a été retrouvée comme facteur indépendant de mauvais pronostic⁵⁰. Sous anesthésie, le maintien de la pression artérielle est donc certainement un objectif majeur de la prise en charge, nécessitant la perfusion sur une voie veineuse spécifique d'un vasopresseur dès l'induction de l'anesthésie.

Conclusion

La prise en charge de l'AVCi connaît une évolution sans précédent ces dernières années. La prise en charge s'est structurée avec la création des unités neurovasculaires et la création de réseaux de soins pour l'AVC. Les traitements interventionnels deviennent de la routine clinique dans les centres de référence et leurs indications augmentent. Ceci oblige les anesthésistes réanimateurs à être sollicités de plus en plus fréquemment et à actualiser leurs connaissances sur le sujet. L'amélioration de la mortalité et de la morbidité neurologique reste l'enjeu majeur de cette prise en charge.

Tableau 1.- Score NIHSS

Item	Intitulé	cotation	score	
1a	Vigilance	0 vigilance normale 1 obnubilation, éveil aux stimulations environnantes 2 coma, réactions adaptées aux stimuli nociceptifs 3 coma profond, réponse stéréotypée ou absente		
1b	Orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule réponse exacte 2 pas de réponse exacte		
1c	Commandes	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué		
2	Oculomotricité	0 oculomotricité normale 1 ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard 2 ophtalmoplégie complète ou déviation forcée du regard		
3	Champ visuel	0 champ visuel normal 1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 hémianopsie latérale homonyme 3 cécité bilatérale ou coma		
4	Paralysie faciale	0 motricité faciale normale 1 asymétrie faciale unilatérale incomplète 2 paralysie faciale unilatérale franche 3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	Motricité membre sup	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement du membre < 10 s sans atteindre le plan du lit 2 Effort contre pesanteur mais chute sur le lit < 10 s 3 Pas d'effort contre pesanteur mais contraction musculaire 4 absence de mouvement X cotation impossible (amputation ...)	D	G
6	Motricité membre inf	0 pas de déficit moteur proximal 1 affaissement du membre < 5 s sans atteindre le plan du lit 2 Effort contre pesanteur mais chute sur le lit < 5 s 3 Pas d'effort contre pesanteur mais contraction musculaire 4 absence de mouvement X cotation impossible (amputation ...)	D	G
7	Ataxie	0 Pas d'ataxie 1 Ataxie pour 1 membre 2 Ataxie pour 2 membres ou plus		
8	Sensibilité	0 sensibilité normale 1 Hypoesthésie minime à modérée 2 Hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	Langage	0 Pas d'aphasie 1 Aphasie discrète à modérée : communication possible 2 Aphasie sévère 3 Mutisme ou aphasie totale		
10	Dysarthrie	0 Pas de dysarthrie 1 dysarthrie discrète à modérée 2 dysarthrie sévère X cotation impossible		
11	Extinction, Négligence	0 Pas d'extinction ni de négligence 1 Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive ou négligence partielle 2 Négligence sévère ou anosognosie ou extinction sur plus d'une modalité sensorielle		

Tableau 2 : Indications et contre-indications de la thrombolyse intraveineuse après AVC ischémique

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères d'exclusion relatifs
<ul style="list-style-type: none"> -AVC ischémique confirmé avec un déficit neurologique confirmé -Début des symptômes < 3 heures -Age > 18 ans 	<ul style="list-style-type: none"> -Trauma crânien ou AVC<3mois -Hémorragie méningée -Ponction artérielle à un site non compressible<7jours -Antécédent d'hémorragie cérébrale -Néoplasie cérébrale, MAV ou anévrisme intracrânien -Chirurgie crânienne ou spinale récente -Pression artérielle>185/110 -Saignement actif -Troubles de la coagulation -Héparine avec TCA anormal -Traitement antivitamineK (INR>1,7) -Prise d'anticoagulant oral direct (anti-IIa ou anti-Xa) avec anormalité d'un test spécifique -Glycémie<2,7 mmol/L -Hypodensité>1/3 d'un hémisphère sur le scanner 	<ul style="list-style-type: none"> -AVC mineur ou d'amélioration rapide -Grossesse -Convulsion avec confusion post-critique -Chirurgie majeure ou trauma sévère < 14 jours -Hémorragie digestive ou urinaire < 21 jours -Infarctus du myocarde < 3 mois

Références

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2016;133:e38-60
2. Lahr MM, Luijckx GJ, Vroomen PC, van der Zee DJ, Buskens E. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke*. 2012;43:1336-1340
3. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Aspects study group. Alberta stroke programme early ct score. *Lancet (London, England)*. 2000;355:1670-1674
4. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34:1892-1899
5. Golestanian E, Liou JI, Smith MA. Long-term survival in older critically ill patients with acute ischemic stroke. *Crit Care Med*. 2009;37:3107-3113
6. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: A pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215-222
7. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial [hamlet]): A multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:326-333
8. Juettler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:1091-1100
9. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:1584-1588
10. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ictus-l): Final results. *Stroke*. 2010;41:2265-2270
11. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, Kaukonen KM, Meretoja A, Tatlisumak T, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: A randomized controlled trial. *Stroke*. 2014;45:486-491
12. Su Y, Fan L, Zhang Y, Zhang Y, Ye H, Gao D, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction. *Stroke*. 2016;47:457-463
13. Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: Ictus 2/3 protocol. *Int J Stroke*. 2014;9:117-125
14. van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, et al. Eurohyp-1: European multicenter, randomized, phase iii clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. Best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke y*. 2014;9:642-645

15. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2011;10:357-371
16. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2015;46:2032-2060
17. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol.* 2011;10:1002-1014
18. Chen HJ, Lee TC, Wei CP. Treatment of cerebellar infarction by decompressive suboccipital craniectomy. *Stroke.* 1992;23:957-961
19. Hornig CR, Rust DS, Busse O, Jauss M, Laun A. Space-occupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke.* 1994;25:372-374
20. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2014;45:1222-1238
21. Sulter G, Elting JW, Stewart R, den Arend A, De Keyser J. Continuous pulse oximetry in acute hemiparetic stroke. *J Neurol Sci.* 2000;179:65-69
22. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9:105-118
23. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: An overview. *Intensive Care Med.* 2014;40:640-653
24. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, Simpson M, Gulliford M, Smithard D, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (stroke-inf): A prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet (London, England).* 2015;386:1835-1844
25. Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, et al. Continuous positive airway pressure: Evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep.* 2011;34:1271-1277
26. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: A randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1143-1149
27. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. The paracetamol (acetaminophen) in stroke (pais) trial: A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase iii trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:434-440
28. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: A prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004;35:2320-2325
29. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999;30:2033-2037
30. Ali K, Warusevitane A, Lally F, Sim J, Sills S, Pountain S, et al. The stroke oxygen pilot study: A randomized controlled trial of the effects of routine oxygen supplementation early after acute stroke--effect on key outcomes at six months. *PLoS One.* 2014;8:e59274
31. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2013;44:870-947

32. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59:67-71
33. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The uk glucose insulin in stroke trial (gist-uk). *Lancet Neurol*. 2007;6:397-406
34. Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: Results from the randomized insulinfarct trial. *Stroke*. 2012;43:2343-2349
35. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004:Cd001922
36. Kase CS, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, O'Riordan W, et al. Neurological outcomes in patients with ischemic stroke receiving enoxaparin or heparin for venous thromboembolism prophylaxis: Subanalysis of the prevention of vte after acute ischemic stroke with lmwh (prevail) study. *Stroke*. 2009;40:3532-3540
37. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet (London, England)*. 2007;369:1347-1355
38. Wong G, Warner D, Schroeder D, Offord K, Warner M, Maxson P, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. *Anesthesiology*. 2000;92:425-432
39. Ng JL, Chan MT, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology*. 2011;115:879-890
40. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*. 2011;114:1289-1296
41. Lalmohamed A, Vestergaard P, Cooper C, de Boer A, Leufkens HG, van Staa TP, et al. Timing of stroke in patients undergoing total hip replacement and matched controls: A nationwide cohort study. *Stroke*. 2012;43:3225-3229
42. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol*. 2004;4:2
43. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KG, Kalkman CJ, Kappelle LJ, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: A nested case-control study. *Anesthesiology*. 2012;116:658-664
44. Lazar RM, Fitzsimmons BF, Marshall RS, Berman MF, Bustillo MA, Young WL, et al. Reemergence of stroke deficits with midazolam challenge. *Stroke*. 2002;33:283-285
45. Cho TH, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Derex L, Hermier M, Pedraza S, et al. Reperfusion within 6 hours outperforms recanalization in predicting penumbra salvage, lesion growth, final infarct, and clinical outcome. *Stroke*. 2015;46:1582-1589
46. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, Jumaa MA, Jankowitz B, Hammer M, et al. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients

- with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke*. 2012;43:3238-3244
47. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: Demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:1048-1056
 48. Campbell BC, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular stent thrombectomy: The new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2015;14:846-854
 49. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: A systematic review and meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2015;36:525-529
 50. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Sundeman H, Reinsfelt B, et al. Hypotension during endovascular treatment of ischemic stroke is a risk factor for poor neurological outcome. *Stroke*. 2015;46:2678-2680