

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1577

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Raphaël BUON

le 06 Octobre 2016

CARACTERISTIQUES DE L'ATHEROME CAROTIDIEN NON
OBSTRUCTIF DANS L'AVC CRYPTOGENIQUE DU JEUNE ADULTE

Directeur de thèse : Dr Brigitte GUIDOLIN

JURY

Monsieur le Professeur Vincent LARRUE	Président
Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Marc OLIVOT	Assesseur
Madame le Docteur Nathalie NASR	Assesseur
Madame le Docteur Brigitte GUIDOLIN	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U.

M. OUSTRIC Stéphane

Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHE Pierre

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépat-Gastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTROYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

Monsieur le Professeur Vincent Larrue

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, et je vous en remercie.

Vous m'avez permis d'approfondir et de redécouvrir la neurologie vasculaire dans votre service.
Apprendre à vos côtés et bénéficier de votre immense expertise est un réel privilège.

Veillez accepter l'expression de mon plus profond respect et de ma plus grande admiration.

Monsieur le Professeur Fabrice Bonneville

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Radiologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre implication dans la recherche est un modèle pour nous.

Soyez assuré de mon respect le plus profond.

Monsieur le Professeur Jean-Marc Olivot,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Neurologie

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de juger ma thèse.

J'ai particulièrement apprécié de travailler avec vous et de partager votre expertise en imagerie Neurovasculaire.

Veuillez accepter le témoignage de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Nathalie Nasr
Maître de Conférence Universitaire
Praticien Hospitalier
Neurologie

Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger mon travail

Je vous remercie tout particulièrement pour vos conseils et votre aide dans le domaine nouveau pour moi de la recherche.

Je vous adresse mon plus profond respect.

Madame le Docteur Brigitte Guidolin

Praticien Hospitalier

Neurologie Vasculaire

Tu me fais le plaisir et l'honneur de diriger cette thèse.

Un immense merci pour toute ton aide apportée au cours de ce travail, pour tes conseils avisés au long de cette année. Sans toi ce projet n'aurait pu aboutir. Je suis heureux de pouvoir continuer à travailler avec toi.

Je te prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon plus profond respect.

A Marion,

Malgré tes légendaires retards, tu es arrivée à l'heure dans ma vie.

Merci de m'avoir supporté et soutenu durant la rédaction de cette thèse, tout est plus facile avec toi.

A ma famille. A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible ... Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes projets.

A Denis, Laurence, Elisabeth et Sandrine.

A Alya la dernière arrivée.

A Josiane, Jackie et Daniel, Aude et Laurie pour m'avoir si bien accueilli.

A Boulette.

A mes co-internes durant ces 4 années,

A Julie, la future lyonnaise et ex-forçat de la B4

A Paul, et à son sens de l'humour parfois déplacé

A Cédric, pour la passion du vasculaire « made in B6 »

A Fleur pour avoir partagé le stress de ces dernières semaines

A Aude, pour tous tes conseils, ton aide et ta bonne humeur permanente...

A Emilie, Marie B., Julia, Marie L., Jonathan, Delphine, Line, Virginie

A Blandine, ma première chef de clinique et un souvenir impérissable de la Neuro C. C'est toi qui m'a fait découvrir et aimer le vasculaire. C'est un vrai plaisir de s'occuper maintenant des Steinert avec toi.

A ceux qui sont venus après, Vincent, Florence, Camille, Julie G., Zoé, Chloé et à tous les ptits nouveaux.

A Marie Farik, parce que sans toi la neurologie serait bien plus morose, pour notre stage en B4, et pour avoir pris soin de Boulette.

A Nicolas, merci de m'avoir permis de me consacrer à cette thèse pendant le stage, « Mr le Cardiologue ».

A tous mes chefs au fil des stages. Aux neurologues et aux infirmières de Montauban. A l'équipe du Park et à Chantal, on ne pourra rien faire sans toi. A l'ensemble de l'UF3 pour m'avoir fait découvrir la psychiatrie. A toute l'équipe de la Neuro C, de la B6 et bien sûr de la B4. A Célia, Anne-So et Manon. A Marie pour toutes ces madeleines. Aux infirmiers et infirmières des explos, à Tony pour nous supporter tant bien que mal. A l'équipe de cardiologie du CHIVA pour leur bonne humeur et nos échanges. A Maria pour tous ces allers-retours entre Toulouse et l'hôpital.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	1
II. LES AVC DU SUJET JEUNE	3
A. Généralités	3
1. Epidémiologie	3
2. Facteurs de risques des AVC du sujet jeune	4
a. Facteurs de risques « rares »	4
b. Facteurs de risques traditionnels.....	8
B. L'athérosclérose	10
1. Généralités.....	10
2. Initiation de l'athérome	12
a. Les facteurs hémodynamiques	12
b. La dysfonction endothéliale	15
c. L'action des lipides sur la fonction endothéliale.....	20
d. Recrutement des monocytes et début de la plaque	21
e. Les autres facteurs de l'immunité	22
3. Progression de l'athérosclérose.....	24
a. Les modifications du LDL.....	24
b. La capture du LDL	25
c. L'homéostasie intracellulaire du cholestérol dans les macrophages.	26
4. Croissance et instabilité des plaques complexes	27
a. L'afflux de macrophages	28
b. La prolifération des macrophages et des cellules musculaires lisses.	29
c. Le rôle des cellules musculaires lisses.	30
5. Les modifications de la paroi artérielle.	32
a. Apoptose et protéolyse	32
b. Adaptation du diamètre artériel.	33
c. La néo-angiogenèse.....	35
6. Apoptose, nécrose et efferocytose dans les lésions avancées.....	36
7. Déstabilisation de la plaque et thrombus.	37
a. L'hémostase.	38
b. Les relations entre hémostase, inflammation et athérosclérose.	40
c. L'érosion de la plaque.	42
d. Le rôle du HDL.....	42
C. Les facteurs de risques d'AVC et leur relation avec l'athérosclérose	45
1. L'hypertension artérielle.....	45
2. La dyslipidémie	45
3. Le diabète	51
4. L'obésité	53

5.	Le tabac.....	56
6.	Multiplicité des facteurs de risques traditionnels et scores de risque.....	58
D.	Définir le patient vulnérable : mesures in-vivo de l'athérosclérose.....	60
1.	L'évaluation de la (dys)fonction endothéliale	60
2.	L'épaisseur intima-media.....	63
3.	Les plaques carotidiennes.....	68
a.	L'échodoppler	69
b.	L'IRM de plaque	83
E.	Classifications étiologiques des AVC ischémique du sujet jeune	88
1.	TOAST.	88
2.	SSS-TOAST et CSS.....	90
3.	A-S-C-O puis ASCOD.....	90
4.	AVC cryptogénique et ESUS	92
III.	METHODES	95
A.	Population	95
B.	Données recueillies	95
C.	Bilan étiologique	96
D.	Classement étiologique	99
E.	Mesure de la charge athéromateuse.....	100
F.	Analyse statistique	103
IV.	RESULTATS.....	104
A.	Comparaisons des groupes	107
B.	Caractéristiques des plaques.....	111
1.	Etude des volumes :.....	114
2.	Mise en évidence d'une valeur extrême.....	115
3.	Caractéristiques des plaques après exclusion des données aberrantes	116
4.	Courbes ROC.....	119
V.	DISCUSSION	122
VI.	CONCLUSION	129
VII.	BIBLIOGRAPHIE	130

Liste des abréviations :

ASIA : anévrisme du septum inter-auriculaire

AVC : accident vasculaire cérébral

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Ischaemic strokes and Leucoencephalopathy

CRP : C-réactive protéine

ETO : échographie transoesophagienne

ETT : échographie transthoracique

FOP : foramen ovale perméable

HDL-cholestérol : high density lipoprotein cholesterol

IVP : Index de de volume de plaque

LDL-cholestérol : low density lipoprotein cholestérol

Lp(a) : lipoprotéine a

MELAS : Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

ROC : Receiver Operating Characteristics

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

I. INTRODUCTION

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), avec une incidence en France de 150 000 nouveaux cas par an, représentent la première cause de handicap acquis de l'adulte et la deuxième cause de mortalité et ce malgré les progrès réalisés dans la prévention et la prise en charge précoce de cette affection. Plus de 80% des AVC sont de nature ischémique.

Selon une étude de l'Institut de veille sanitaire publiée en 2012, ainsi que les registres épidémiologiques de Dijon (Béjot et al., 2014), le taux d'hospitalisations pour AVC chez les moins de 65 ans a augmenté de plus de 10 %, entre 2002 et 2008, soit un quart de toutes les hospitalisations. Durant la même période il a diminué chez les plus de 65 ans. Ces évolutions illustrent la difficulté d'une prévention primaire efficace chez le sujet jeune.

Les AVC ischémiques du sujet jeune (avant 55 ans) sont caractérisés par la diversité des causes potentielles et le grand nombre d'AVC de cause indéterminée ou incertaine malgré un bilan approfondi (AVC alors dit cryptogénique).

Selon la classification ASCOD (Amarenco et al., 2013), les AVC ischémiques sont classés en 4 phénotypes (A : athérosclérose, S : microangiopathie, C : cardio-embolique, O : autres causes et D : dissection) auxquels sont assignés des degrés de probabilité (1 : cause potentielle, 2 : cause incertaine, 3 : cause improbable, 0 : absent et 9 : bilan insuffisant).

Dans une étude précédemment réalisée au CHU de Toulouse sur un échantillon de 400 AVC ischémiques consécutifs chez des patients âgés de 16 à 54 ans, une cause potentielle selon les critères ASCOD n'a pu être identifiée que dans 50% des cas (Jaffre et al., 2014).

Les AVC sans cause potentielle peuvent être classés en deux groupes d'importance à peu près égale : les AVC pour lesquels une cause est retrouvée, mais il s'agit d'une cause incertaine, et les AVC sans aucune cause, y compris incertaine. Le groupe des AVC de cause incertaine peut à son tour être scindé en deux sous-groupes de taille comparable : les AVC associés à des lésions d'athérome considérées comme non significatives, c'est-à-dire entraînant une sténose <50%, et les AVC associés à une anomalie du septum inter-atrial combinant foramen ovale perméable et anévrisme (Jaffre et al., 2015; Larrue et al., 2011).

Près d'un quart des patients jeunes dont l'AVC n'a pas de cause potentielle présentent des lésions d'athérome non-obstructif (sténose <50%) de l'artère symptomatique (Jaffre et al., 2015). Des études sur des sujets âgés porteurs d'une sténose de la carotide ont montré que certaines caractéristiques de

la plaque étaient associées au risque d'AVC après ajustement pour le degré de sténose. Il s'agit notamment de la structure de la plaque à l'échographie et à l'IRM, et de la fixation de fluorodéoxyglucose en tomographie à émission de positons (TEP). Ces techniques d'imagerie permettent d'approcher la composition de la plaque d'athérome : teneur en lipides, hémorragie, inflammation, fibrose, calcification. Il est ainsi possible de distinguer des plaques instables (riches en lipides, siège d'une hémorragie ou d'une inflammation intense), associées à un risque d'AVC élevé, et des plaques stables (fibreuses, peu inflammatoires), associées à un faible risque d'AVC.

La présence d'une composante anéchogène à l'échodoppler ou d'une hémorragie intra-plaque à l'IRM permettent ainsi de prédire un risque élevé d'AVC indépendamment du degré de sténose (Gupta et al., 2015b, 2013).

L'objectif de ce travail est donc de rechercher des critères d'instabilité à l'échodoppler de la plaque d'athérome non significative (sténose<50%) chez des sujets jeunes qui ont présenté un AVC ischémique sans cause potentielle.

II. LES AVC DU SUJET JEUNE

A. Généralités

1. Epidémiologie

L'incidence globale des AVC est en constante diminution. Les données de la Framingham Heart Study ont montré, sur une période de 50 ans, une diminution de l'incidence annuelle des AVC ajusté pour l'âge, à la fois chez les hommes et chez les femmes (Carandang et al., 2006). Une méta-analyse de 2009 a rapporté une diminution globale d'incidence de 42% sur les 40 dernières années dans les pays industrialisés (Feigin et al., 2009). Ces améliorations sont souvent rapportées à un meilleur contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires.

L'incidence des infarctus cérébraux augmente exponentiellement avec l'âge. Elle est multipliée par 100 entre l'âge de 40 et de 80 ans (Rothwell et al., 2004). Dans les pays industrialisés, environ 5-10 % des AVC surviennent chez des patients de moins de 45 ans, et jusqu'à 30% dans les pays en voie de développement (Feigin et al., 2009; Nencini et al., 1988; Radhakrishnan et al., 1986).

Cette incidence varie beaucoup selon les études avec une incidence standardisée entre 6.14/100000 et 48.51/100000 (Marini et al., 2010). Ceci est expliqué par une grande hétérogénéité en terme de méthodologie et de populations étudiées, soulignées par plusieurs revues de la littérature (Marini et al., 2010; Smajlović, 2015).

Le premier point de désaccord est celui de l'âge définissant un sujet « jeune » dans un contexte d'AVC, qui peut généralement varier entre 45 et 55 ans. Plusieurs études démontrent également des différences entre groupes ethniques, avec un plus grand risque chez les populations Hispaniques et Noires (Jacobs et al., 2002).

En dépit de ces limitations, et de manière paradoxale, de larges cohortes telle que la Greater Cincinnati/Northern Kentucky (Kissela et al., 2012) rapportent une augmentation de l'incidence des AVC du sujet jeune, passant de 12,9% à 18,6% en l'espace de 20 ans, et ce indépendamment de l'ethnie.

Ces données sont confirmées par des études récentes. Ramirez et al. ont montré que bien que les hospitalisations pour infarctus cérébral aux USA ont diminuées de 18,4% entre 2000 et 2010, les tendances étaient divergentes selon les catégories d'âge : diminution de 28,5% pour les 65-84 ans, diminution de 22,1% pour les plus de 85 ans, mais augmentation de 4,7% pour les 45-64 ans et surtout augmentation de 43,8% pour les 25-44 ans (Ramirez et al., 2016).

Tibæk et al. ont analysé les cas d'hospitalisation pour premier AVC ou AIT chez des sujets de 15 à 30 ans au Danemark. Ils relèvent ainsi une augmentation de 40% des hospitalisations et de 300% des AIT entre 1994 et 2012. Ces changements étaient à mettre en rapport avec une augmentation des infarctus cérébraux, alors que les hémorragies intra-parenchymateuses et les hémorragies méningées étaient stables (Tibæk et al., 2016).

Les mêmes évolutions sont constatées en France, dans le Registre des AVC de Dijon (Béjot et al., 2014), qui met en évidence une augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux chez les sujets de moins de 55 ans (de 8,1/100 000/an en 1985-1993 à 18,1/100 000/an en 2003-2011).

Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer ce phénomène.

En premier, un diagnostic plus performant, qu'il soit lié aux progrès de l'imagerie et notamment l'IRM, qui offre une meilleure sensibilité que le scanner, notamment pour les AVC mineurs ou régressifs. Les campagnes d'information à destination du grand public encouragent à consulter en cas de symptômes évocateurs. La même chose peut être dite concernant les praticiens de santé qui adressent plus facilement leurs patients aux spécialistes.

Néanmoins ces facteurs à eux seuls ne sauraient rendre compte de telles disparités entre classe d'âge.

On observe ainsi en parallèle une augmentation des facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels dans les pays industrialisés chez les sujets jeunes : diabète de type 2, dyslipidémie et obésité (von Sarnowski et al., 2013a). La consommation d'alcool et le tabagisme sont aussi en augmentation ("Vital Signs," n.d.).

Il est également vraisemblable qu'un certain nombre d'autres facteurs dits « émergents » soient en cause : consommation de drogues illicites (de los Ríos et al., 2012), pollution de l'air, etc...

2. Facteurs de risques des AVC du sujet jeune

a. Facteurs de risques « rares »

Les AVC du sujet jeune ont traditionnellement été considérés comme liés à des étiologies spécifiques, rares, et différentes de celles observées chez les sujets âgés.

Les plus fréquemment évoquées sont la migraine, la consommation de drogues illicites, le foramen ovale perméable (FOP), la contraception orale, la grossesse et le post-partum (Ferro et al., 2010). Ils ne sont pas spécifiques aux sujets jeunes, notamment pour le FOP et la consommation de substances toxiques.

Les infarctus migraineux sont très rares, et doivent répondre à des critères bien précis (International Headache Society). En revanche l'association entre migraine et infarctus cérébral a été établie dans diverses études. On retrouve ainsi une association statistiquement significative après ajustement sur les facteurs de risques traditionnels pour la migraine avec aura chez la femme (Camerlingo et al., 2010).

Les données de méta-analyses (Schürks et al., 2009; Spector et al., 2010) rapportent un risque relatif d'AVC supérieur à 2 pour les patients migraineux avec aura, mais une absence de risque significatif pour les migraines sans aura. Une association avec un tabagisme actif et/ou une contraception orale progestative (COP) augmente encore ce risque (multiplié par 3 à 9 pour le tabac, par 4 à 8 pour la COP, par 10 pour la combinaison des deux) (Chang et al., 1999; Chen et al., 1987).

La consommation de cannabis (*Odds Ratio* : OR=2,3) et de cocaïne (OR=2,0) a été reliée de manière significative à une augmentation du risque d'AVC (Barber et al., 2013; Westover et al., 2007). Une large étude de cohorte aux USA retrouve, parmi près de 2,5 millions d'utilisateurs occasionnels de cannabis de moins de 55 ans, une augmentation de risque de 17% d'être hospitalisé pour infarctus cérébral, après ajustement pour tous les facteurs confondants potentiels. Ce risque augmente encore avec une consommation de tabac associée (+ 31%) et de cocaïne (+ 42%). Enfin la consommation d'amphétamines était elle aussi statistiquement associée à une augmentation d'AVC (OR=2,21) (Rumalla et al., 2016).

Selon la classification ASCOD, le foramen ovale perméable associé à un anévrysme du septum inter-auriculaire (FOP + ASIA) est considéré comme une cause incertaine de risque cardio-embolique (C2). Lorsqu'il est isolé, la cause devient improbable (C3) (Amarenco et al., 2013).

De premières études cas-témoins ont mis en évidence une association entre FOP et infarctus cryptogénique, particulièrement lorsqu'il est associé à un ASIA (Overell et al., 2000). Néanmoins d'un point de vue physiopathologique, la causalité d'un FOP isolé dans l'AVC cryptogénique est souvent discutable, en dehors de la présence concomitante d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. La présence d'un FOP étant fréquente dans les séries autopsiques, on peut estimer à 33% la probabilité que cette découverte soit fortuite lors du bilan d'un AVC cryptogénique (Alsheikh-Ali et al., 2009).

Trois études randomisées contrôlées ont comparé le traitement médical (anti-agrégation plaquettaire ou anticoagulation) vs le traitement interventionnel (fermeture par voie transcutanée) après un premier AVC cryptogénique. Aucune n'a démontré de clairs bénéfices du traitement interventionnel (Carroll et al., 2013; Furlan et al., 2012; Meier et al., 2013). Une des limitations de ces études est liée du fait que plusieurs dispositifs ont été utilisés, certains apportant de meilleurs résultats (Pickett et al., 2014). Un manque de puissance (faible nombre d'évènements) et une incertitude sur la causalité du FOP dans les AVC cryptogéniques étaient également des facteurs limitants (Furlan et al., 2012).

Les méta-analyses, dérivant principalement de ces 3 études, apportent des résultats contradictoires et controversés (De Vecchis and Baldi, 2016), mais actuellement aucun bénéfice ne peut être retenu avec un niveau de preuve suffisant. On peut également noter qu'il existe une augmentation significative de troubles du rythme dans le groupe interventionnel (fibrillation auriculaire ou flutter : 3,8% vs 1% au terme du suivi) (Udell et al., 2014).

Au vu de ces résultats on peut supposer que la pathogénèse du FOP dans l'AVC est complexe et multifactorielle (alitement, longs voyages, immobilisation, traumatismes, infections, états pro-thrombotiques) (Karttunen et al., 2003) et doit également intégrer les caractéristiques précises du FOP (taille et longueur, présence d'un ASIA, shunt droit-gauche au repos) (Goel et al., 2009).

Le score RoPE (Risk of Paradoxical Embolism), développé récemment, peut aider à identifier les FOP liés à la survenue de l'AVC. Allant de 0 à 10, il se décompose en 5 points pour l'âge (5 points si 18-29 ans, 0 points si ≥ 70 ans), la présence d'un infarctus cortical (1 point), et l'absence de facteurs de risques traditionnels (1 point pour chaque : pas d'hypertension, pas de diabète, pas de tabagisme). La prévalence du FOP était de 73% pour les patients avec un score de 9 ou 10 points, contre 23% pour 0-3 points. De plus, un score élevé était significativement associé à un faible risque de récurrence (Kent et al., 2013).

Les contraceptifs oestro-progestatifs combinés sont connus pour leurs risques vasculaire, mais principalement thromboemboliques veineux. Les événements artériels, bien que plus rares, sont également plus graves en termes de morbi-mortalité. Les méta-analyses portant sur les contraceptions jusqu'à la 3^{ème} génération montrent un risque d'AVC multiplié par plus de 2 (OR = 2,7) (Baillargeon et al., 2005; Chan et al., 2004; Gillum et al., 2000).

Les nouvelles générations délivrent une dose plus faible d'éthinyl-oestradiol. Une méta-analyse de Plu-Bureau et al. en 2013, a bien mis en évidence une réduction significative de risque entre première et deuxième génération ($p=0,04$). Cependant il n'y avait pas de différence significative entre deuxième et troisième générations ($p=0,99$), ou avec les contraceptifs non oraux (patch transcutané ou anneau vaginal) (Plu-Bureau et al., 2013).

L'excès de risque lié à la prise d'une contraception orale combinée est fortement influencé par la présence d'autres facteurs de risques. Comme nous l'avons vu, le risque d'AVC chez une femme fumeuse, migraineuse et prenant une contraception oestro-progestative est multiplié par 10 (Schürks et al., 2009).

La fraction de risque attribuable à la contraception orale reste malgré tout faible, 1-2/100000 femmes/an (Petitti, 2012).

Enfin les données disponibles ne rapportent pas d'association entre la prise d'une contraception progestative seule et la survenue d'évènements cardiovasculaires (Chakhtoura et al., 2009; Lidegaard et al., 2012). On ne relève pas non plus d'association avec un AVC hémorragique (Feigin et al., 2005).

La grossesse et plus particulièrement le post-partum sont des périodes associées à une augmentation du risque vasculaire, avec un risque d'infarctus cérébral compris entre 21,2 et 46,2/100000 (Jaigobin and Silver, 2000; Liang et al., 2006).

Le péri-partum est particulièrement sensible (incidence standardisée OR = 33,8), en lien avec un état d'hypercoagulabilité : augmentation de production de facteurs de la coagulation (Von Willebrand, VIII, fibrinogène), résistance à la protéine C, diminution de concentration de la protéine S, régulation vers le bas de la fibrinolyse (Salonen Ros et al., 2001). Certaines causes sont exclusives à la grossesse, mais rares voire excessivement rares : éclampsie, pré-éclampsie, angiopathie du post-partum, embolie de liquide amniotique (Jeng et al., 2004).

D'autres comorbidités plus fréquentes sont particulièrement associées aux infarctus pendant la grossesse : migraine (OR=16.9), thrombophilie (OR=16.0), lupus érythémateux systémique (OR=15.2), hypertension (OR=6.1) (James et al., 2005). En cas de cause cardio-embolique, la fermeture d'un éventuel FOP est une option thérapeutique envisageable, sans sur risque significatif pour le fœtus (Dark et al., 2011; Schrale et al., 2007).

Enfin, une étude française a adressé le risque spécifique de récurrence après un premier infarctus pendant la grossesse (Lamy et al., 2000), montrant un risque faible (1,8%), prédominant en post-partum (RR=9,7).

De manière générale, la force de l'association entre ces facteurs de risques et AVC est souvent faible, reposant sur des études cas-témoins ou des cas isolés, soumis à de nombreux biais. De grandes études randomisées en double-aveugle ou de larges études de cohorte seraient nécessaires pour pouvoir affirmer une éventuelle causalité (Hill, 1965).

Le rôle de ces facteurs « rares » pourrait donc être surestimé dans la survenue d'AVC chez les sujets jeunes, et ce d'autant plus que l'augmentation d'incidence des AVC du sujet jeune se fait en parallèle de l'augmentation des facteurs de risques traditionnels (Putala et al., 2012, 2009; von Sarnowski et al., 2013a).

b. Facteurs de risques traditionnels

Les facteurs de risques cardiovasculaires modifiables les plus communs sont le tabagisme actif, la dyslipidémie, le surpoids, le diabète et l'hypertension. Ils ne sont pas rares chez les sujets jeunes, et leur prévalence augmente avec l'âge : dans la *15 Cities Young Stroke Study*, Putala et al. retrouvent une corrélation significative de la prévalence de nombreux facteurs de risques traditionnels avec l'âge : tabagisme, hypertension, diabète, antécédents familiaux d'AVC, dyslipidémie, et fibrillation auriculaire. Chez l'homme on retrouvait plus souvent un tabagisme actif, une dyslipidémie ou une coronaropathie (Putala et al., 2012).

Une large cohorte européenne (SIFAP1) a suivi des patients âgés de 18 à 55 ans victimes d'un AVC, dans le but de déterminer la prévalence de la maladie de Fabry. Cette cohorte apporte également de nombreuses informations sur les AVC des sujets jeunes. Concernant les facteurs de risques traditionnels, on observe ainsi par ordre de fréquence : le tabagisme actif (55,5%), la sédentarité (48,2%), l'hypertension (46,6%), la dyslipidémie (34,9%) et l'obésité (22,3%). D'autres facteurs de risque moins documentés étaient plus présents chez les hommes (consommation d'alcool excessive [33%], courte durée de sommeil [20,6%]) tandis que la migraine (26,5%) et l'obésité abdominale (74%) était plus fréquentes chez les femmes.

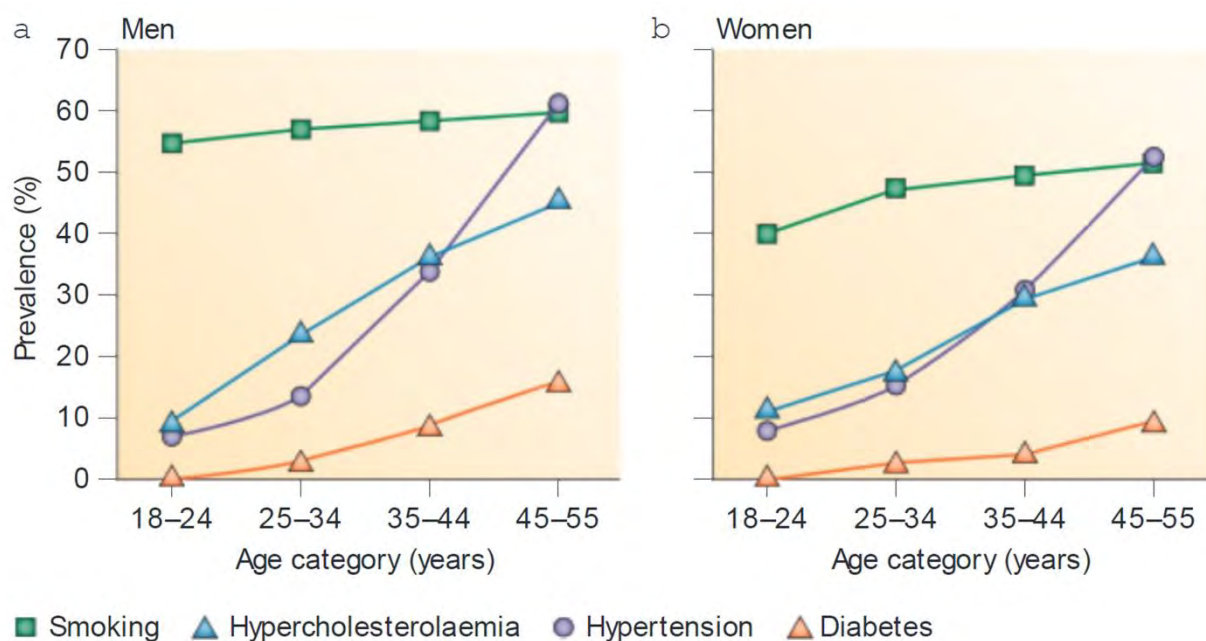


Figure 1 : Prévalence des facteurs de risques traditionnels chez les sujets jeunes victimes d'AVC, en fonction de l'âge et du sexe. Les informations proviennent de la 15 Cities study, Future study et SIFAP1 study. (Noortje A. M. M. Maaijwee et al. 2014)

Récemment, en utilisant le score ASCO pour déterminer l'étiologie de l'AVC parmi les patients de la cohorte SIFAP1, une étude a montré une forte prévalence de l'athérosclérose des grosses artères et/ou une microangiopathie, associé à la forte prévalence des facteurs de risques traditionnels (Wolf et al., 2015). Plus de 20% des patients présentaient ainsi un athérome intra ou extra-crânien décelable au doppler (von Sarnowski et al., 2013b).

Larrue et al. avaient également mis en évidence une forte prévalence d'athérosclérose dans l'investigation étiologique de sujets jeunes, notamment dans la tranche d'âge 45-54 ans (19,7%) où elle représente l'étiologie la plus fréquente des AVC (Larrue et al., 2011).

Il paraît donc essentiel de mieux appréhender le risque lié à l'athérome, y compris chez les patients jeunes, et d'imposer un meilleur contrôle des facteurs de risques dans ces populations.

Nous verrons dans un premier temps les mécanismes à l'origine de la formation et du développement de l'athérome, ainsi que le rôle des principaux facteurs de risques dans ces mécanismes. Ces connaissances permettront ensuite de définir des facteurs de vulnérabilité des patients athéromateux.

B. L'athérosclérose

1. Généralités

Le processus de formation de l'athérome est imparfaitement élucidé. Il implique une cascade d'évènements chimiques et physiques qui va au-delà de la simple accumulation de lipides. On peut le décomposer en 3 phases :

- Initiation de l'activation endothéliale et inflammation
- Dépôt intimal de lipoprotéines, rétention, inflammation, modification et formation de cellules spumeuses.
- Progression de plaques complexes, croissance, élargissement du cœur nécrotique, fibrose, thrombose et remodelage.

La 4^{ème} phase correspond à la rupture de la plaque et à la formation d'un thrombus symptomatique.

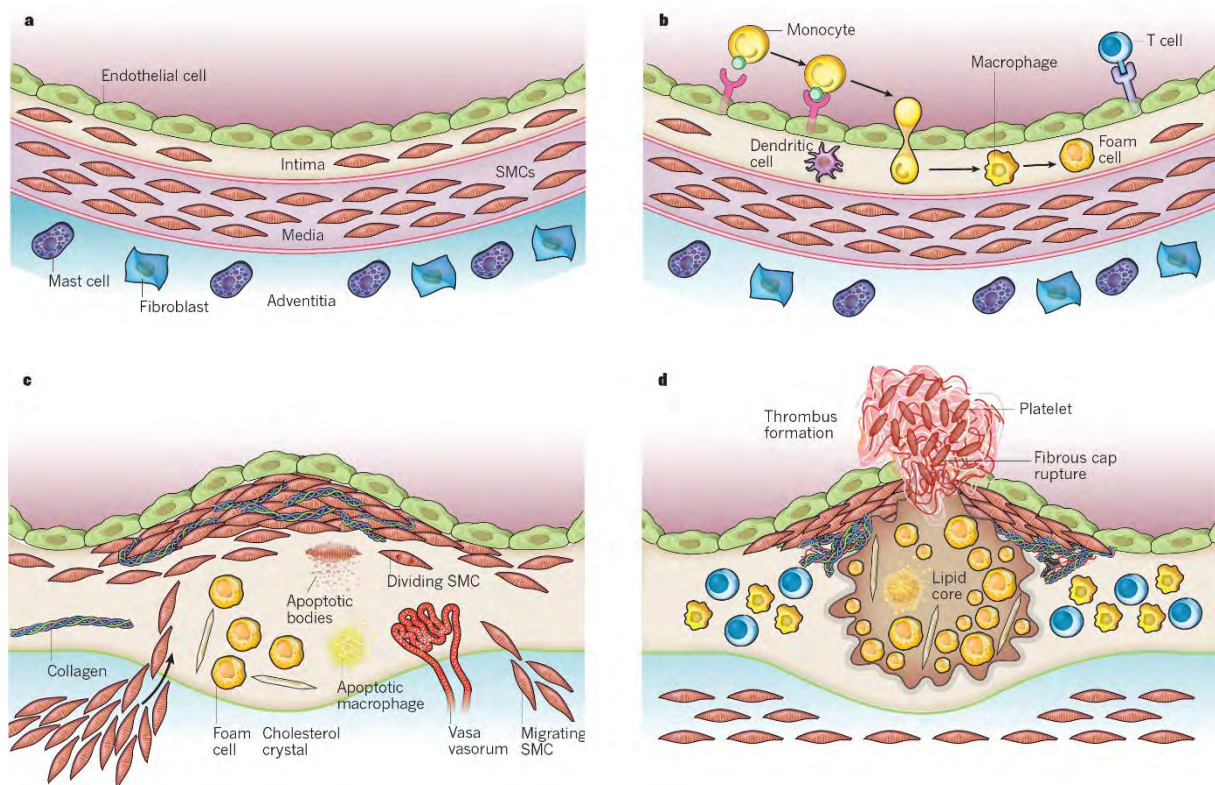


Figure 2 : Les étapes de l'athérosclérose : a) endothélium quiescent normal b) activation endothéliale et recrutement cellulaire c) dépôts intimal de lipoprotéines, formation des cellules spumeuses, prolifération des cellules musculaires lisses, néovascularisation et d) formation du cœur nécrotique riche en lipides, remodelage, affinement de la chape fibreuse et formation d'un thrombus. (Libby et al. 2011).

La paroi artérielle est composée de trois tuniques : l'intima, la media et l'adventice (de la plus interne vers la plus externe). L'intima est bordée par l'endothélium, une couche monocellulaire reposant sur une membrane basale et qui joue le rôle d'interface avec le flux sanguin. La media comporte des cellules musculaires lisses dans un réseau complexe de matrice extracellulaire. L'adventice contient des terminaisons nerveuses, des micro-vaisseaux, et des mastocytes.

2. Initiation de l'athérome

a. Les facteurs hémodynamiques

Bien que soumis à des agressions systémiques (hypertension, dyslipidémie, diabète ...) toutes les parois artérielles ne développent pas des lésions d'athérome. Des schémas particuliers de flux artériel prédisent précisément les localisations de l'arbre artériel les plus à risque.

Les zones concernées sont ainsi caractérisées par des contraintes de cisaillement faibles et un flux laminaire perturbé.

La contrainte de cisaillement endothéliale (*shear stress*) correspond au stress tangentiel exercé sur l'endothélium par le flux sanguin. Elle est dérivée de la friction du sang circulant sur la surface endothéliale de la paroi artérielle, et est exprimé en unité de force sur unité de surface (N/m^2 par ex). Elle est proportionnelle au produit de la viscosité sanguine et du gradient spatial de vitesse du sang au niveau de la paroi.

Le mode d'écoulement d'un fluide dans un vaisseau dépend de sa vitesse, de sa viscosité et des contraintes géométriques éventuelles (irrégularités, divisions). Il peut ainsi être laminaire ou turbulent.

Dans un flux laminaire les particules se déplacent en ligne droite dans la direction du vaisseau, en couches parallèles sans interruptions. On peut ensuite parler de flux laminaire perturbé ou non. Un flux laminaire perturbé apparaît en cas d'obstacle à l'écoulement du fluide, avec des zones d'inversion de flux ou de tourbillon circonferentiel.

Dans un flux turbulent la vitesse à un point donné varie constamment, bien que le flux dans sa globalité soit stable. Ce type de flux est exceptionnel chez le sujet sain.

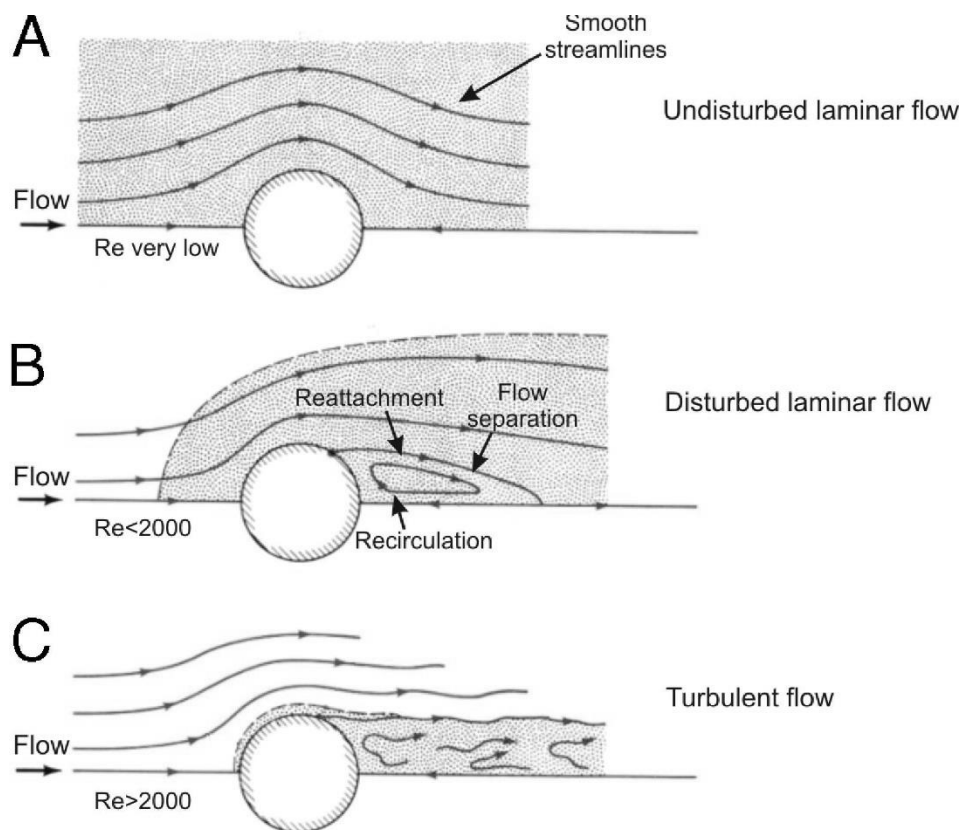


Figure 3 : Illustration des différents types de flux selon les obstacles rencontrés et la viscosité du fluide : laminaire, laminaire perturbé ou turbulent. (Chatzizisis et al. 2007)

La nature pulsatile du flux sanguin artériel, en combinaison avec les configurations géométriques de l'arbre artériel, détermine des schémas de contrainte de cisaillement (Papaioannou et al., 2006). Dans les segments artériels rectilignes (flux laminaire), les contraintes de cisaillement sont pulsatiles et unidirectionnelles, avec une moyenne temporelle positive et relativement élevée.

L'existence d'un obstacle à l'écoulement du flux sanguin, par exemple au niveau des bifurcations, entraîne donc un flux laminaire perturbé. Ceci résulte en une contrainte de cisaillement faible, c'est-à-dire que la contrainte est unidirectionnelle à un point donné, mais que la variabilité de direction et de magnitude entraîne une moyenne temporelle d'intensité faible. Ce phénomène se produit dans les zones internes des courbes ainsi qu'en aval des sténoses.

En particulier, la conformation physiologique élargie du bulbe carotidien entraîne un flux hélicoïdal et des zones de faible contrainte de cisaillement, oscillant (Harloff et al., 2009).

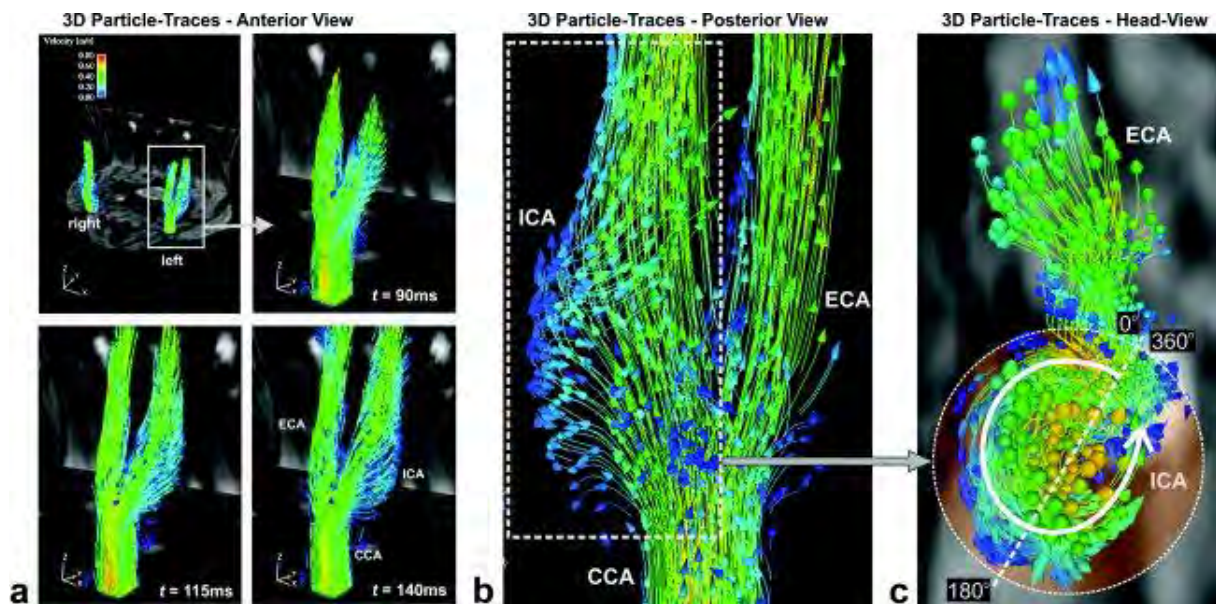


Figure 4 : Visualisation 3D du flux sanguin dans la carotide d'un sujet sain, au moyen de l'IRM 4D *flow-sensitive*. La couleur bleue correspond à une vitesse de flux moins élevée. La flèche blanche sur la figure c montre une révolution du flux de presque 360° dans le bulbe (vue de dessus).
(Harloff A. et al. 2009)

Des paramètres propres à l'individu tel que l'angle de la bifurcation et le ratio du diamètre carotide interne/carotide commune (dCI/dCC) influencent l'importance de la zone affectée par des contraintes faibles et oscillantes (Markl et al., 2010).

Ainsi, alors que le flux dans la carotide commune de sujets sains apparaît laminaire, le passage de la bifurcation entraîne l'apparition d'une asymétrie de vitesse du flux (flux laminaire perturbé), responsable d'une diminution des contraintes de cisaillement au contact d'une partie de la paroi.

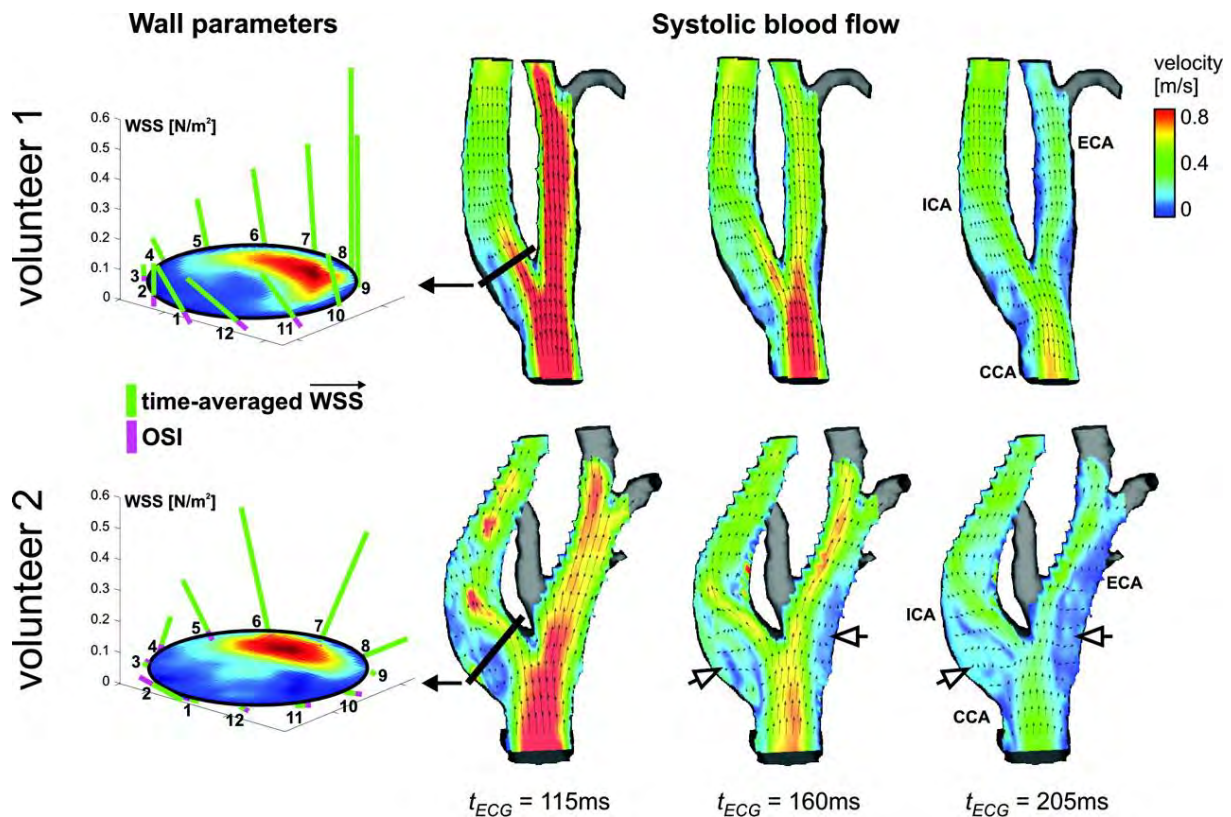


Figure 5 : Visualisation des vitesses de flux dans un plan longitudinal dans les carotides de 2 sujets sains. Les zones bleues présentent des flux plus faibles. Le sujet n°2 présente un ratio dCI/dCC plus élevé et les zones de faible contrainte de stress sont plus étendues. (Michael Markl et al. 2010)

La corrélation précise entre ces zones définies par des anomalies de flux et celles où se développent les lésions athéromateuses est soulignée depuis plusieurs dizaines d'années (Caro et al., 1971).

b. La dysfonction endothéliale

L'endothélium possède des fonctions de régulation du tonus vasomoteur, d'homéostasie vasculaire et de contrôle de la prolifération des cellules musculaires lisses. Il agit comme un intégrateur et un traducteur de stimulations hormonales et mécaniques, synthétisant des molécules aux fonctions autocrine et paracrine. Il produit notamment la prostacycline, le facteur endothélial hyperpolarisant, l'endothéline et le monoxyde d'azote (NO). Le NO a des propriétés anti-athéromateuses, agissant comme puissant vasodilatateur, inhibant l'oxydation du LDL et l'agrégation plaquettaire en association à la prostacycline.

Les cellules endothéliales réagissent au flux sanguin à leur contact via de multiples mécanorécepteurs situés dans la lumière artérielle ou par activation de la membrane basale via le cytosquelette, où certaines intégrines et complexes mécano-sensitifs sont présents (Lehoux et al., 2006). L'activation de ces récepteurs va entraîner une cascade complexe de réponses intracellulaires, qui interagissent entre elles dans un réseau et aboutissent à de profonds changements sur le plan moléculaire, nucléaire et cellulaire.

Au niveau cellulaire cela va se traduire par un équilibre entre deux phénotypes, athéro-résistant versus pro-athérome.

Les cellules endothéliales exposées à un flux laminaire avec de fortes contraintes de cisaillement montrent un phénotype « athéro-résistant », anti-inflammatoire, antioxydant et antiprolifératif. Elles sont insensibles aux signaux inflammatoires et présentent une perméabilité faible. Elles adoptent une forme ellipsoïdale, alignées dans la direction du flux sanguin et sont recouvertes de glycocalyx, une couche externe protectrice. Elles restent actives en produisant NO et prostacycline.

Au contraire si elles sont exposées à un flux sanguin perturbé, avec de faibles contraintes, elles établissent un phénotype « pro-athérome », pro-inflammatoire avec une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène, du turnover cellulaire, de la perméabilité intercellulaire et de l'apoptose.

Elles expriment des molécules d'adhésion (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) permettant le passage des monocytes circulant dans l'intima, des chimiokines, régulent à la hausse la production de la P-selectin et d'endothéline, augmentent l'activité des transglutaminases et conséquemment l'expression de protéines (MCP-1) facilitant le recrutement des monocytes.

Elles perdent leur organisation et leur glycocalyx. Elles sont également plus sujettes à la sénescence et expriment des marqueurs de stress du réticulum endoplasmique, pouvant entraîner l'apoptose endothéliale.

Au niveau moléculaire de nombreux mécanorécepteurs sont impliqués dans la réponse aux contraintes de cisaillement : connexines, récepteurs tyrosine-kinase (VEGFR, PECAM-1), canaux ioniques, intégrines, cils primaires, filaments d'actines, cavéoles et glycocalyx (Kwak et al., 2014).

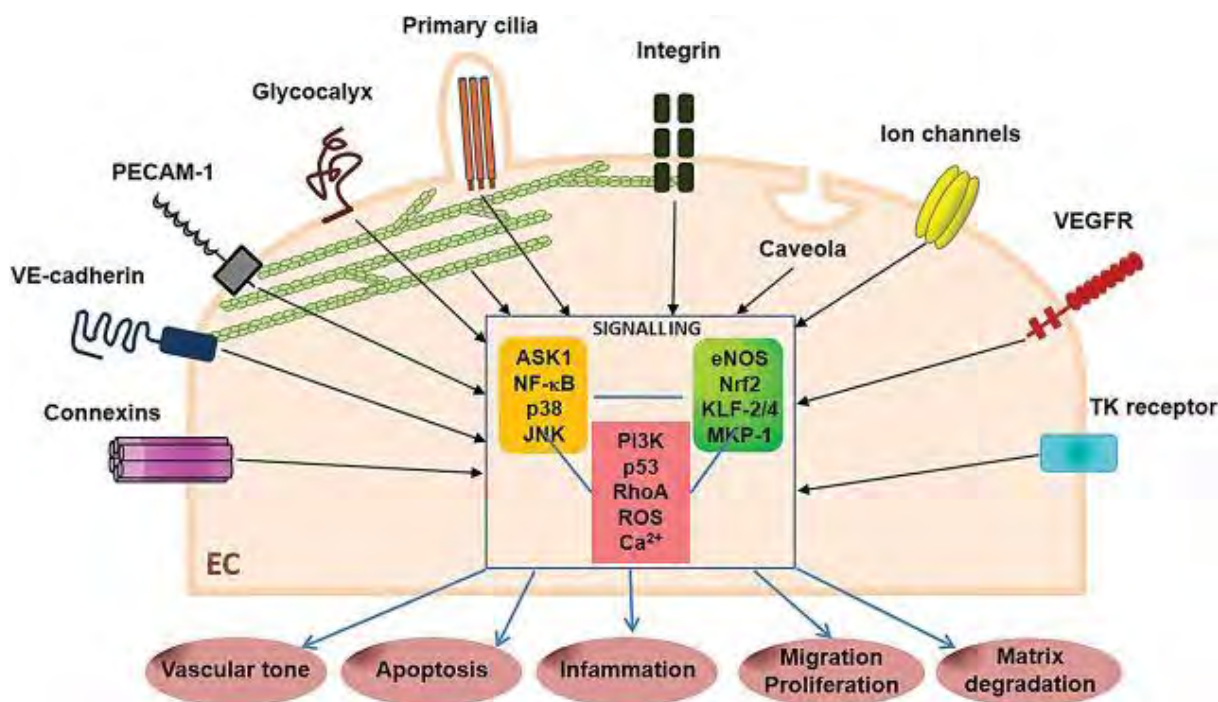


Figure 6 : Schématisation des différents mécanorécepteurs et de leur voie de signalisation intracellulaire. (Brenda R. Kwak et al. 2014)

La majorité des mécanorécepteurs activés convergent vers la cascade des mitogen-activated protein kinase (MAPK, groupe de sérine/thréonine kinases) qui jouent le rôle d'intégrateur du signal, avant d'activer une variété de facteurs de la transcription (c-myc, AP-1, TCF...), qui à leur tour modulent l'expression du génome endothélial. Les différentes MAPK chez l'homme (ERK1/2, JNK et p38) sont ainsi impliquées dans la survie cellulaire, la différenciation, l'apoptose et l'arrêt de la croissance, selon les stimulations et les voies activées.

L'existence d'un flux laminaire prolongé, et donc d'une forte contrainte de cisaillement sur la paroi de la cellule, entraîne une cellule quiescente, résistante à l'athérome. Dans la voie des MAPK, ERK1/2 est augmenté, avec un effet anti-apoptotique via bcl-2, et une augmentation de la NO synthase (eNOS). JNK1, qui est pro-inflammatoire et pro-apoptose, est inhibé via MEK5/ERK5. ERK5 va également activer KLF2/KLF4 (Ohnesorge et al., 2010), phosphoryler et activer eNOS.

KLF2 et KLF4 sont des facteurs de transcription qui jouent un rôle de switch cellulaire majeur, ils sont exprimés par les cellules exposées à un flux laminaire, mais quasiment absents lorsque le flux est perturbé. Ils sont anti-inflammatoires (ils s'opposent à IL-1 β , TNF- α , endothéline-1), vaso-dilatateurs (en augmentant la transcription de eNOS et facilitant son expression), anti-thrombotiques (en augmentant la thrombomoduline, qui réagit avec la thrombine, en inhibant le facteur tissulaire, le facteur de von Willebrand et le PAI-1), augmentent la production de nrf2, inhibent celle de NF- κ B. KLF4

inhibe la différenciation et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. Les statines sont de puissantes inductrices de la synthèse de KLF2/4 (Bu et al., 2010; Maejima et al., 2014).

Nrf2, également un facteur de transcription, contrôle la quasi-totalité des défenses cellulaires anti-oxydantes. En petites quantités, la présence de molécules oxydantes (dérivés réactifs de l'oxygène) dans la cellule est bénéfique, en stimulant nrf2 et en préparant la lutte contre le stress oxydatif. Le NO peut également activer l'expression de nrf2 et régule vers le bas l'activité de la NADPH oxydase, diminuant la production d'ions superoxydes. La diminution de NO et la production excessive de dérivés oxydatifs finit par dépasser les capacités anti-oxydantes de nrf2.

Ensembles nrf2 et KLF2/4 régulent près de 70% des gènes mis en action par la présence d'un flux laminaire (Nayak et al., 2011).

Il a été montré qu'un flux artériel perturbé modulait les schémas de méthylation de l'ADN via des altérations de l'activité d'une ADN méthyltransférase (DNMT1 en particulier). Plus spécifiquement ce type de flux artériel augmente la méthylation du promoteur proximal de KLF4, inhibant ainsi sa transcription (Jiang et al., 2014).

Le facteur de la transcription NF- κ B contrôle l'expression d'une large gamme de gènes et joue un rôle central dans la régulation de processus immuns et inflammatoires. A l'état basal il est lié à une protéine I κ B qui empêche sa translocation dans le noyau.

L'expression de NF- κ B est faible dans les cellules exposées à des flux lumineux. La nitrosylation (ajout d'un groupe NO) de NF- κ B par le NO stabilise I κ B, induit la synthèse de l'ARNm de I κ B, diminue le transport nucléaire de NF- κ B et inhibe sa fixation à l'ADN.

Sous l'influence de faibles contraintes de cisaillement, la diminution du NO et la phosphorylation d'I κ B permet à NF- κ B d'être actif (Wang et al., 2004). Il est également activé par différents régulateurs positifs (Toll-like receptors, bone morphogenic proteins, dérivés réactifs de l'oxygène) et par la voie JNK1.

NF- κ B favorise alors l'expression de VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), de E-selectin et P-selectin (adhésion des leucocytes), la production de plusieurs cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, de protéinases de la matrice extracellulaire, de facteurs de croissance et de micro-ARNs spécifiques. Il possède également, de manière plus surprenante, une action de régulation à la hausse de eNOS et un effet anti-apoptose.

KLF2 inhibe NF- κ B, mais ce dernier exerce également un rétrocontrôle sur la production de KLF2, suggérant l'existence d'une balance contrôlant le statut inflammatoire de la cellule. Le type de flux au

contact de l'endothélium, la production de NO, le niveau d'inflammation et d'oxydation sont autant de facteurs qui modifient cet équilibre.

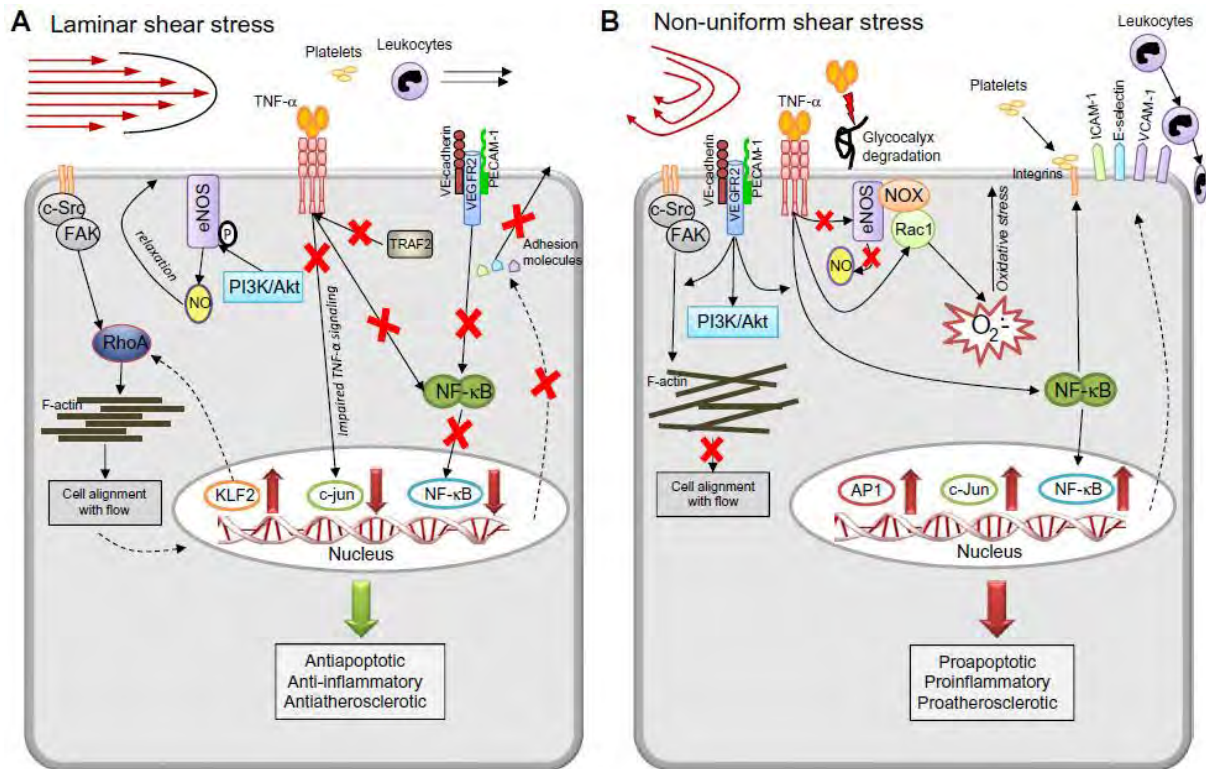


Figure 7 : En A, cellule endothéliale exposée à un flux laminaire et de fortes contraintes de stress. En B, cellule exposée à un flux perturbé et de faibles contraintes de stress. La cellule A exprime principalement KLF2 tandis que la cellule B exprime NF-κB. (Urschel and Cicha, 2015)

Le stress du réticulum endoplasmique apparaît dans les cellules produisant de nombreuses protéines et soumises à des dérivés oxydatifs. Par le biais de la MAPK p38, la production de certaines protéines aide la cellule à faire face à ce stress. Cependant leur expression prolongée induit l'apoptose de la cellule, par un phénomène « d'épuisement cellulaire ». Les protéines de choc thermique (ou HSP pour *Heat shock protein*) agissent généralement comme protéines chaperonnes, assurant la configuration correcte d'autres protéines. Lorsqu'elles sont soumises à un stress important (dérivés réactifs, cytokines, oxLDL) et à un flux perturbé, les cellules endothéliales sur-expriment les HSPs, qui ont un effet considéré comme protecteur. L'augmentation de HSP90, qui est d'ailleurs un des effets pléiotropiques des statines, augmente la production de NO via eNOS (Fu et al., 2008).

L'augmentation de la production de NO est un des marqueurs les plus significatifs d'une cellule quiescente, résistante à l'athérome. L'existence prolongée d'un flux laminaire augmente la production

de eNOS ainsi que de multiples modifications post-transcriptionnelles qui augmentent son activité. KLF2, ERK1-2, HSP90 mais également NF- κ B régulent eNOS à la hausse. Il apparaît qu'un flux laminaire annule les effets pro-inflammatoires de NF- κ B mais conserve son effet sur NO et son action anti-apoptose. Enfin le NO inhibe la NADPH oxydase, résultant en une diminution drastique de la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

c. L'action des lipides sur la fonction endothéliale.

L'existence d'un flux artériel perturbé sensibilise l'endothélium, via une activation NF- κ B et une inhibition de KLF2/4 en grande partie, mais ce facteur ne suffit pas à lui seul à déclencher la formation de l'athérome (Hajra et al., 2000). La présence de lipides au contact de la paroi est un cofacteur essentiel.

L'existence d'un flux laminaire perturbé et de faibles contraintes, via une cascade d'intégrines, active des SREPBs (*sterol regulatory elements binding proteins*), une famille de facteurs de la transcription liés au réticulum, qui régule l'expression du récepteur du LDL (LDLR), de la synthèse de cholestérol et d'acides gras (Liu et al., 2002).

Favorisées par un flux oscillant, les lipoprotéines peuvent s'accumuler dans la lumière artérielle et induisent par elles-mêmes une activation des cellules endothéliales, augmentant leur perméabilité via l'altération des jonctions adhérentes, elles augmentent également l'apoptose et le turnover cellulaire et diminuent le glycocalyx.

Ces modifications aboutissent à l'accumulation sous-endothéliale de LDL contenant l'apolipoprotéine B. Ils y subissent une oxydation (oxLDL), déclenchant une réponse inflammatoire. Ces oxLDL sont alors reconnus comme pathogènes et peuvent activer la cellule endothéliale via divers récepteurs ; LOX-1, RAGE et TLR2/4 (Miller et al., 2011).

Via une cascade de signalisation TLR2/4 (*toll-like receptor*) active les facteurs de transcription NF- κ B et IRF3/7 (*interferon regulatory factor*). IRF3/7 permet la production d'interféron α/β , impliqués dans la réponse immunitaire et le recrutement de macrophages.

LOX-1 (*lectin-like oxidised LDL receptor 1*) est un récepteur *scavenger* (éboueur) exprimé à la surface des cellules endothéliales, il reconnaît et lie oxLDL, résultant en un effet pro-inflammatoire et pro-apoptose, parallèlement il inhibe eNOS et active NF- κ B. LOX-1 peut également être activé par certaines

bactéries, des corps apoptotiques, des globules rouges sénescents, des produits terminaux de glycation et la protéine C-réactive (CRP).

RAGE (*receptor for advanced glycation end-products*, ou produits terminaux de la glycation) peut également activer NF- κ B et JNK (de la famille des MAPK) via un réseau différent, et est habituellement associé au diabète. Il participe à la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

Enfin la lysophosphatidylcholine (LPC), contenue dans le LDL, a également un rôle d'induction cellulaire. Elle est transformée en acide lysophosphatidique (LPA) par l'autotaxine, qui se lie ensuite aux récepteurs LPA-1/6, activant en fin de cascade NF- κ B. LPA exerce un effet pro-inflammatoire, active les plaquettes et favorise la formation d'agrégats monocytes-plaquettes (Siess et al., 1999).

La dyslipidémie participe donc à l'activation endothéliale, dans des cellules déjà « sensibilisées » par des signaux mécaniques (contraintes de cisaillement).

Un élément important qui ressort est la redondance des voies de signalisation, et notamment les multiples possibilités d'activation de la cellule endothéliale via NF- κ B. Les interventions thérapeutiques ne visant qu'une de ces voies (traitements oraux antioxydants (Greenberg, 2005) par exemple), ont ainsi peu de chances d'avoir une efficacité clinique significative.

d. Recrutement des monocytes et début de la plaque

La double activation endothéliale via les contraintes de flux et l'accumulation de lipoprotéines déclenche le phénomène d'adhésion et de diapédèse (migration à travers l'endothélium) leucocytaire.

Les monocytes expriment à leur surface diverses molécules dont PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand 1*) and ESL-1 (*E-selectin ligand 1*), lesquels reconnaissent E-selectin et P-selectin, dont la présence à la surface endothéliale est médiée par NF- κ B. Cette association est lâche et entraîne un phénomène de « roulement » (*rolling*) des monocytes sur la surface de l'endothélium. Ceci permet de déclencher une cascade de signalisation, à la fois dans la cellule endothéliale et dans le monocyte. Le *rolling* est également mécaniquement favorisé par un flux laminaire oscillant.

Dans la cellule endothéliale, E-selectin active FAK puis la voie des MAPK et enfin NF- κ B. Dans le monocyte PSGL-1 interagit avec les protéines ERM (ezrine, radixine, moesine) qui vont relier des

protéines transmembranaires à l'actine du cytosquelette, préparant la diapédèse (van Buul and Hordijk, 2009).

Le *rolling* au contact du glycocalyx a une autre conséquence, la libération de chimiokines qui y étaient séquestrées. Ces chimiokines (MCP-1 entre autres) activent des intégrines qui arriment le monocyte à la surface endothéliale via VCAM-1 et ICAM-1. Le monocyte ainsi activé change de conformation grâce à un remodelage de son cytosquelette, formant des pseudopodes et permettant la diapédèse. Après migration et transformation dans l'espace sous-endothélial, les monocytes sécrètent eux-mêmes MCP-1, résultant en un feed-back positif.

D'autres leucocytes empruntent le même chemin : les lymphocytes T (T helper : Th1, 2 et 17 qui sécrètent interleukines et interféron), les mastocytes et les neutrophiles, qui entretiennent la réponse inflammatoire, notamment en sécrétant TNF- α .

Les monocytes se transforment en macrophages activés, qui jouent de multiples rôles : cellule présentatrice d'antigène, production de facteurs pro-inflammatoires, phagocytage des lipides.

L'activation des macrophages se fait via une stimulation par l'interféron gamma (IFN- γ) sécrété par les Th1, conjointement avec l'activation de TLR4 par des lipopolysaccharides. Le macrophage produit alors IL-12 qui stimule les Th1 (feedback positif) ainsi que TNF- α et IFN- β , lesquels agissent de manière autocrine en stimulant le macrophage lui-même. Au niveau cellulaire, les voies des MAPK et de NF- κ B sont activées, entraînant au final un phénotype macrophage dit M1, pro-inflammatoire.

Par opposition, par l'intermédiaire de IL-4 et l'activation entre autres facteurs de KLF4, le macrophage développe un phénotype M2, dit aussi « *wound healing* » (de cicatrisation), qui sécrète IL-10 et TGF β , aux effets anti-inflammatoires (Mosser and Edwards, 2008). Le phénotype M2 favorise la résolution de l'inflammation et la fibrose cicatricielle de la plaque.

Chez l'homme les deux types coexistent, mais la majoration du processus inflammatoire et son entretien via les multiples mécanismes vus précédemment favorise la production du type M1 (Murray and Wynn, 2011), perdant l'équilibre entre action pro-inflammatoire et cicatrisation.

e. Les autres facteurs de l'immunité

Les leucotriènes sont des eicosanoïdes fortement pro-inflammatoires, principalement produits par le macrophage à partir de l'acide arachidonique. Via l'enzyme 5-lipoxygénase (5-LO) sont produits différentes molécules, LTB₄ (leucotriène B₄) étant la plus pro-inflammatoire. LTC₄, LTD₄ et LTE₄ sont

principalement impliqués dans le bronchospasme et constituent une cible thérapeutique spécifique (pour le montelukast par exemple).

LTB₄ se lie au récepteur BLT1, présent sur les cellules endothéliales activées, pour amplifier le signal inflammatoire. Ainsi il augmente la perméabilité, attire neutrophiles et macrophages, régule à la hausse l'activité des MAPK et de NF-κB, augmentant la transcription de 5-LO et de MCP-1, et résultant à nouveau en un feed-back positif. BLT1 est également présent à la surface des leucocytes, amplifiant le phénomène.

Dans une étude de cohorte suédoise (Ingelsson et al., 2012), la prise de montelukast était associée à une tendance vers la réduction du risque de récurrence d'AVC, après ajustement (HR=0.62 ; IC95=0.39-1.0), suggérant un possible effet protecteur. Néanmoins une étude de phase 2 explorant l'effet d'un inhibiteur spécifique de 5-LO (l'atreleuton), n'a pas permis de mettre en évidence une diminution significative de l'inflammation vasculaire au PET-FDG (Gaztanaga et al., 2015).

Les neutrophiles sont également sensibles aux cytokines produites par la réponse inflammatoire. La forte présence de neutrophiles dans des plaques carotidiennes chez l'homme a été associée à un risque de rupture. Ils sont recrutés précocement dans la formation de la plaque et participent à entretenir et amplifier la réponse inflammatoire, le recrutement de monocytes et leur transformation en macrophages M1, la production d'IFN-γ, de TNF-α. Ils subissent ensuite rapidement une apoptose.

Les lymphocytes T *Natural Killer* (NKT) sont activés par les cellules présentatrices d'antigène et produisent alors de grandes quantités de TNF-α, IFN-γ, MCP-1, IL-5 et IL-6 qui activent à leur tour des lymphocytes NK, Th1, Th2, les macrophages et les cellules endothéliales.

Les mastocytes sont activés par des IgE sécrétées par les Th2, ils produisent alors de nombreuses interleukines, TNF-α, IFN-γ, le PAF (*platelet activating factor*), LTC₄, LTD₄ et LTE₄, ainsi que l'histamine. L'histamine a un effet pro-athérome, via son récepteur H1 (HRH1) qui augmente la perméabilité endothéliale au LDL (Rozenberg et al., 2010).

Les lymphocytes T helper 1 (Th1) ont un effet pro athérogène via la production d'IFN-γ, TNF-α, IL-6, ainsi qu'en régulant l'activité de lymphocytes B.

Les lymphocytes Th2 ont un rôle plus débattu dans l'athérogénèse. Ils produisent IL-4, IL-5 et IL-13 qui ont tous un rôle dans la protection contre l'athérome. IL-5 stimule les lymphocyte B1 qui sécrètent des anticorps IgM dirigés contre le LDL oxydé (oxLDL), facilitant leur évacuation. IL-13 favorise un switch vers le phénotype M2 des macrophages. IL-4 a des effets plus contrastés. D'un côté elle inhibe la différenciation des Th1 et favorise le phénotype M2. De l'autre elle augmente l'oxydation des lipides et leur entrée dans l'endothélium, augmente l'adhésion et l'attraction des leucocytes, active les

mastocytes, déclenche l'apoptose des cellules musculaires lisses, augmente la production de protéases, potentiellement déstabilisant la plaque.

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) semblent avoir un effet athéroprotecteur par leur fonction immuno-modulatrice (Spitz et al., 2016). Ils inhibent la prolifération monoclonale des lymphocytes T et leur transformation en Th1 ou Th2, régulent les lymphocytes B et les macrophages. Ils produisent IL-10 qui antagonise les cytokines inflammatoires des Th1. Ils sécrètent également TGF- β qui joue un rôle immunosuppresseur et dans la différenciation des lymphocytes T.

L'HSP60 est exprimée à la surface endothéliale en réponse au stress du réticulum endoplasmique. Elle est associée à la forte présence d'anticorps plasmatique anti-HSP60, lesquels augmentent la perméabilité cellulaire et le recrutement de leucocytes (Foteinos et al., 2005). Chez l'animal, après désensibilisation par voie orale ou nasale à HSP60, on observe une augmentation des lymphocytes Treg anti-HSP60, qui font pencher la balance Th1/Th2 en faveur de Th2, via IL-10, réduisant ainsi la formation d'athérome (Puijvelde et al., 2007). Un potentiel bénéfice chez l'homme de cette stratégie est encore inconnu.

3. Progression de l'athérosclérose

a. Les modifications du LDL.

La progression de la plaque d'athérome naissante est centrée sur le développement et l'accumulation de cellules spumeuses, cellules gorgées de LDL leur donnant une apparence « mousseuse » (*foam cell* en anglais).

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes faisant partie du système réticulohistiocytaire. Elles sont parmi les premières à migrer dans l'espace sous-endothélial en réponse à un flux perturbé, et ce dès l'enfance et en l'absence de facteurs de risques cardiovasculaire (Millonig et al., 2001). Elles apparaissent dès l'activation de la cellule endothéliale et l'expression de VCAM-1 à la surface, et seraient à l'origine des premières cellules spumeuses.

Les cellules dendritiques exercent un contrôle complexe sur les populations lymphocytaires, Th1/2 et Treg, dépendant de l'expression des corécepteurs stimulateurs ou inhibiteurs et des cytokines en présence.

Pour jouer leur rôle dans la formation de l'athérome, le LDL et autres lipoprotéines doivent rester dans l'espace sous-endothélial pour y être modifiés et phagocytés par les macrophages. Les protéoglycanes

de la matrice extracellulaire intinale, produites en grande partie par les cellules musculaires lisses, captent et retiennent le LDL. Certaines phospholipases sécrétées (sPLA₂) modifient le LDL, augmentant son affinité pour les protéoglycanes et accélérant sa capture par les macrophages ou les cellules dendritiques.

Le oxLDL n'est pas la seule molécule à pouvoir induire la formation de cellules spumeuses. Le LDL acétylé, le β -VLDL, ainsi que diverses modifications du LDL (agrégation, glycation, formation de complexe immun, de complexe protéoglycane, et conversion en liposomes riches en cholestérol) participent également à leur formation (Tabas, 1999).

L'oxydation des LDL semble être principalement liée à une myéloperoxydase des macrophages activés, suggérant que le oxLDL n'est pas initiateur du phénomène inflammatoire, mais joue certainement un rôle d'entretien et dans la formation des cellules spumeuses. A noter que l'oxydation du HDL diminue ses propriétés anti-athéromateuses.

Les essais de traitement par antioxydant s'avèrent peu efficaces dans la prévention des événements cardiovasculaires. Les données d'une méta-analyse suggèrent que la supplémentation en vitamine E réduit le risque d'AVC ischémique de 10% mais augmente le risque d'AVC hémorragique de 22% (Schürks et al., 2010).

Enfin chez les fumeurs on retrouve une forte concentration plasmatique de thiocyanate, transformé en cyanate par une myéloperoxydase, lui-même modifiant le LDL en LDL-carbamyl. Le LDL-carbamyl active la cellule endothéliale par l'intermédiaire de LOX-1 et peut également activer le macrophage en cellule spumeuse (Wang et al., 2007).

b. La capture du LDL

La lipoprotéine lipase produite par le macrophage permet la formation de liaisons entre LDL modifié et les protéoglycanes, favorisant sa rétention et sa capture par le macrophage. Le macrophage possède de nombreux récepteurs *scavenger* (Greaves and Gordon, 2009) à sa surface (notamment SRAI/II, CD36 et LOX-1). Ces récepteurs ont pour fonction physiologique la reconnaissance de diverses bactéries, débris d'apoptose, protéine amyloïde et produits de la glycation (AGEs). La liaison à CD36 déclenche un message inflammatoire via NF- κ B et la voie des MAPK.

Le LDL modifié par sPLA₂ peut être absorbé par le macrophage via un mécanisme de macropinocytose (endocytose non spécifique du milieu extérieur, par formation de gouttelettes de 1 μ) et participer à la

formation des cellules spumeuses. Ce phénomène est favorisé par TLR4, qui fixe le oxLDL ainsi que plusieurs autres LDL modifiés.

Ces mécanismes représentent un nouvel exemple de redondance dans la genèse de l'athérome.

c. L'homéostasie intracellulaire du cholestérol dans les macrophages.

Différentes cytokines pro-inflammatoires, incluant TNF- α , IFN- γ et IL-1 β , activent le macrophage et entraînent sa transformation en cellule spumeuse. Elles augmentent l'expression des récepteurs *scavenger*, favorisent l'estérification du cholestérol libre intracellulaire par ACAT (acyl transférase) ce qui permet son accumulation en gouttelettes, mais également diminuent la sortie du cholestérol de la cellule (efflux). D'autres cytokines s'opposent à ces effets : TGF- β , IL-10, IL-33.

Le récepteur nucléaire LXR (liver X receptor) est un des contrôleurs principaux de l'homéostasie du cholestérol dans le macrophage. Il agit comme facteur de la transcription une fois activé et dimérisé avec RXR (retinoid X receptor). Le dimère LXR-RXR va activer la transcription de gènes impliqués dans la balance intracellulaire du cholestérol (dont NPC1/2 (Niemann Pick type C), ApoE, IRF8, LPL et SREBP-1c), facilitant l'efflux du cholestérol.

Le cholestérol intracellulaire oxydé en oxystérol par CYP27 se lie et active LXR. En parallèle des acides gras, oxydés ou non, des lipoprotéines ou des débris apoptotiques peuvent se lier à PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), qui va alors activer et amplifier LXR et CYP27.

PPAR- γ est un récepteur nucléaire qui régule le métabolisme glucidique et lipidique. Il inhibe également l'expression de NF- κ B, augmente CD36 mais aussi la sortie du cholestérol de la cellule pour former des particules d'HDL.

L'action globale de LXR, et donc de PPAR- γ qui participe à son activation, résulte en une diminution de l'athérome chez l'animal, en bloquant l'expression de gènes pro-inflammatoires et en régulant la capture, la transformation et l'exportation de oxLDL vers HDL (Chawla et al., 2001).

Des agonistes de PPAR- γ , la famille des thiazolidinediones (ou glitazones), sont utilisés comme traitement antidiabétique, en diminuant l'insulino-résistance. Les deux molécules disponibles (la pioglitazone et la rosiglitazone) sont à l'heure actuelle retirées du marché en France, suite à une alerte sur l'augmentation du risque cardiovasculaire (Nissen and Wolski, 2007) et de cancer de la vessie (Ferwana et al., 2013). Ces risques, notamment le risque vasculaire, restent largement débattus (Ryder, 2015).

La pioglitazone améliore la fonction endothéliale, diminue la pression artérielle via le système rénine-angiotensine-aldostérone, réduit les cytokines inflammatoires et certains facteurs pro thrombotiques (dont la thromboxane A2, un puissant vasoconstricteur, inducteur de l'agrégation plaquettaire et de la prolifération cellulaire). Elle inhibe également l'expression de LOX-1 et diminue donc la reconnaissance de oxLDL (Jiang et al., 2006).

Une méta-analyse suggère que l'utilisation de la rosiglitazone chez des patients diabétiques de type 2 entraînerait significativement plus d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et de décès que la pioglitazone (Loke et al., 2011), conduisant à de sévères restrictions de son utilisation aux USA. Le développement de nouvelles molécules modulant plus spécifiquement l'activité de PPAR- γ semble nécessaire pour limiter ces effets secondaires (DePaoli et al., 2014).

L'accumulation de cholestérol libre est toxique pour la cellule. ABCA1 et ABCG1 sont deux protéines transmembranaires facilitant son transport pour former des particules de HDL à l'extérieur du macrophage. Leur expression est induite par LXR et PPAR- γ , mais bloquée par IFN- γ conduisant à la formation de cellules spumeuses.

Nrf2, qui était hautement protecteur dans la cellule endothéliale, permet l'action de NLRP3 en réponse à la formation de cristaux de cholestérol pour former l'inflammasome et ainsi la production d'IL-1 β . Nrf2 active également CD36 et la production de thromboxane A2.

4. Croissance et instabilité des plaques complexes

Alors que la plaque naissante se développe, les macrophages et les cellules musculaires lisses continuent à y être attiré et à proliférer. Si les facteurs d'activation endothéliale et la dyslipidémie persistent, la poursuite et l'aggravation de l'activité inflammatoire permet la croissance de la plaque, qui peut alors devenir menaçante. Les plaques vulnérables ont un cœur riche en cholestérol, un grand nombre de macrophages activés et de cellules spumeuses, des marqueurs d'apoptose augmentés, une chape fibreuse fine, une diminution du collagène, et une grande activité inflammatoire avec l'expression de métalloprotéinases (Kolodgie et al., 2004).

a. L'afflux de macrophages

Le recrutement de nouveaux macrophages au sein de la lésion semble être un facteur minoritaire d'accroissement du contenu lipidique (Robbins et al., 2013). Chez l'animal, la diminution du cholestérol plasmatique change profondément la composition des plaques et permet de favoriser la sortie des macrophages de l'espace sous-endothélial, stoppant la croissance de la plaque (Kockx et al., 1998). Chez l'homme on constate une diminution du recrutement de macrophages et une augmentation de l'apoptose.

Lorsqu'elle intervient précocement dans l'histoire de la plaque, l'apoptose des macrophages semble minimiser sa croissance par la suite. Cependant au fur et à mesure que la plaque se développe, la poursuite de l'apoptose sature les mécanismes d'évacuation des débris apoptotiques, favorise l'augmentation de l'inflammation et accélère sa croissance (Vré et al., 2012). La libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires participe à l'afflux de nouveaux macrophages, qui subissent eux-mêmes une apoptose après saturation en cholestérol, amplifiant le phénomène.

Une des fonctions de l'apolipoprotéine E (ApoE) est la régulation de l'afflux ainsi que la prolifération des monocytes et des neutrophiles, fonctions reliées au contrôle du contenu en cholestérol de la membrane cellulaire. LXR régule la production d'ApoE, ABCA1 et ABCG1. ApoE s'attache à la surface cellulaire et lie des protéoglycanes, où il peut interagir avec ABCA1 et ABCG1 pour favoriser la sortie du cholestérol de la cellule. Un déficit en ApoE se traduit par une accumulation de cholestérol libre membranaire, l'augmentation des radeaux lipidiques et une hypersensibilité à un facteur de prolifération (IL-3). Les monocytes prolifèrent ainsi dans la moelle osseuse et vont rejoindre les lésions d'athérosclérose sous l'influence de cytokines inflammatoires (Murphy et al., 2011).

Chez l'homme ApoE a 3 allèles majeurs : ApoE2, ApoE3 et ApoE4. L'homozygotie E2/E2 est un génotype de susceptibilité pour l'hyperlipoprotéinémie de type 3, exposant à un risque précoce d'athérosclérose (Smelt and de Beer, 2004).

L'ApoE4 est reconnue comme un facteur de risque génétique pour une variété de pathologies, incluant la maladie d'Alzheimer, le diabète et l'athérosclérose. L'ApoE4 diminue les capacités d'efferocytose du macrophage (nettoyage des débris d'apoptose), augmente le stress du réticulum endoplasmique via JNK (une MAPK), augmentant ainsi l'apoptose (Cash et al., 2012). ApoE4 active NF- κ B dans le neurone, le rendant plus vulnérable à l'inflammation.

L'ApoE3 est l'allèle la plus fréquente (79% environ). Les deux autres protéines présentent des conformations différentes, vraisemblablement à l'origine de leur perte de fonction. Des molécules corrigeant ces différences sont à l'étude, en particulier dans la maladie d'Alzheimer (Mahley, 2016).

b. La prolifération des macrophages et des cellules musculaires lisses.

La prolifération cellulaire est initiée par des facteurs de croissance extracellulaire, dont le signal mène à la transcription de la cycline D, interagissant avec des protéines kinases cyclines dépendantes (CDK) tout au long du cycle. Ce système est sous contrôle du facteur de transcription p53, qui augmente la production d'inhibiteurs des CDK, d'enzyme réparant l'ADN, de protéines arrêtant le cycle et déclenchant l'apoptose. Approximativement 50% des cancers présentent des mutations de p53.

Le contrôle du cycle cellulaire passe par différents « checkpoint », vérifiant l'absence d'aberration ou d'erreur dans la réplication de l'ADN. La présence de dérivés réactifs de l'oxygène ou d'ADN abîmé active ATM (*Ataxia telangiectasia mutated*), un de ces checkpoint majeur. ATM active en retour ChK1/2 (*checkpoint kinases 1 et 2*), qui phosphoryle p53, initiant la mort cellulaire.

Une diminution d'ATM ou de p53 augmente l'athérosclérose, en lien avec une augmentation de la prolifération des macrophages. La chloroquine, utilisée habituellement comme antipaludéen, active ATM et p53, diminuant l'athérosclérose chez l'animal (Razani et al., 2010).

Le polymorphisme nucléotidique (SNP) du locus 9p21.3 est associé à une augmentation du risque de coronaropathie, d'infarctus du myocarde et d'AVC (Anderson et al., 2010), particulièrement lorsque l'étiologie retenue est liée à l'athérosclérose des grosses artères (*large artery atherosclerosis* selon TOAST). Révélé par des *genome-wide association study* (GWAS), le polymorphisme 9p21.3 est le deuxième locus le plus significativement associé aux pathologies cardiovasculaires, après le locus LPA qui code pour la lipoprotéine(a), et constitue un facteur de risque indépendant.

L'existence de SNPs au locus 9p21.3 altère la séquence d'ADN et crée ou supprime des régions de liaison pour des facteurs de transcription. La portion 3' de ANRIL (*antisense noncoding RNA in the INK4 locus*) est située au locus même 9p21.3. Dans les suites immédiates on trouve les gènes CDKN2A et CDKN2B, des gènes suppresseurs de tumeur avec des rôles dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et la senescence. Ils codent pour les protéines INK4a, ARF et INK4b, des kinases inhibitrices qui bloquent la liaison des CDK avec les cyclines, liaison nécessaire pour l'initiation et le bon déroulement du cycle cellulaire.

Chez l'animal la diminution de l'expression de CDKN2A est associée à une augmentation du nombre de monocytes pro-inflammatoires et de la prolifération de macrophages et de monocytes (Kuo et al., 2011). CDKN2B régulerait la clairance des débris apoptotique et l'efferocytose. Sa diminution entraîne une augmentation de la nécrose intra-plaque et du nombre de cellules spumeuses (Kojima et al., 2014). A noter que TGF- β , une cytokine inhibant la transformation des macrophages en cellules spumeuses, et globalement associée à une réduction de l'athérosclérose, active CDKN2A et B.

Il semble que le risque d'athérosclérose lié au polymorphisme 9p21.3 soit lié à l'activité épigénétique d'ANRIL (Congrains et al., 2012b). ANRIL est un long ARN non codant, exprimé dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les cellules immunitaires. Il est coupé en plusieurs isoformes tissus-spécifiques, dont les fonctions et les cibles sont multiples, mais contrôle principalement la prolifération cellulaire, possiblement par l'intermédiaire de gènes tels que CDKN2A et B.

Selon l'isoforme exprimé et la cellule concernée, il régule également une grande variété d'autres gènes, en particulier CDH5, HBEGF, BCL2A1, SERPINE1 dans la cellule musculaire lisse, gènes impliqués dans la coordination du remodelage tissulaire, l'apoptose, les modifications de la matrice extracellulaire et la réponse inflammatoire (Congrains et al., 2012a). Toutefois le mécanisme physiopathologique précis de la relation entre 9p21.3 et athérosclérose reste imparfaitement élucidé.

Le polymorphisme de 9p21.3 a également été associé au glaucome primitif à angle ouvert, au glaucome à pression normale, au gliome et au diabète de type 2, pathologies associées à la prolifération de macrophages tissus-spécifiques (Chen et al., 2014), et à un grand nombre de cancers.

c. Le rôle des cellules musculaires lisses.

Les cellules musculaires lisses vasculaire (CMLV) sont des cellules hautement spécialisées dans le contrôle du tonus et la réparation de la paroi artérielle, résidant habituellement dans la media. Néanmoins en réponse à de multiples facteurs, tels qu'une blessure vasculaire, un stress oxydatif, des facteurs mécaniques, elles peuvent passer d'un phénotype classique « contractile » en un phénotype « activé ». Elles peuvent alors se multiplier, synthétiser et sécréter de nouvelles protéines et migrer. Ces modifications ne sont pas irréversibles, et sous l'influence d'autres facteurs la cellule musculaire lisse peut reprendre son phénotype contractile.

Cette propriété est impliquée dans le remodelage vasculaire, la re-sténose après angioplastie et l'athérosclérose.

Dans les régions de flux perturbé, les cellules endothéliales produisent l'isoforme PDGF-BB (platelet-derived growth factor), qui recrute les premières CMLV dans l'intima. Par la suite les macrophages et les CMLV elles-mêmes produisent le PDGF. La CMLV activée est alors une source de collagène et de matrice extracellulaire, et produit également des cytokines (dont MCP-1) ainsi que des molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1) qui attirent et capturent les macrophages dans l'intima. Elle synthétise des cytokines inflammatoires, IFN- γ , IL-1, IL-6 et IL-18. Elle peut altérer la matrice extracellulaire pour amplifier l'inflammation en produisant la fibronectine. Elle exprime différents récepteurs *scavenger* et ingère des lipoprotéines modifiées pour devenir une cellule spumeuse.

Les CMLV activées ont ainsi, en partie, les fonctions de cellules endothéliales activées pour recruter des leucocytes, celles de lymphocytes T pour produire des cytokines amplifiant la réponse inflammatoire et celles de macrophages pour se transformer en cellules spumeuses, assurer la phagocytose et la production de cytokines anti-inflammatoires (dont TGF- β).

Les capacités de phagocytose et d'efferocytose des CMLV sont néanmoins altérées en présence d'une dyslipidémie. L'échec de la phagocytose des débris d'apoptose entraîne une nécrose secondaire des CMLV environnantes, produisant IL-1. Les cellules survivantes augmentent leur production de facteurs inflammatoires dont MCP-1 et IL-6 (Clarke et al., 2010).

Les facteurs amenant à l'expression du phénotype « activé » par les CMLV sont multiples et complexes, comprenant des facteurs de croissance, des cytokines inflammatoires, des microRNAs et une communication avec la matrice extracellulaire et le cytosquelette, des récepteurs membranaires et des canaux ioniques. Les voies de signalisation intracellulaire activées par ces multiples signaux sont imparfaitement connues (Zhang et al., 2016).

PDGF-BB est un des plus importants facteurs de croissance à l'origine du phénotype « activé ». Il se lie à son récepteur tyrosine kinase PDGFR et active la voie des MAPK (ERK2) qui joue un rôle dans la prolifération. Il active également KLF4 qui supprime l'expression de gènes nécessaires à l'établissement d'un phénotype classique (notamment la production d'actine α spécifique). Ses effets s'opposent à ceux de TGF- β et NO. PDGF agit également sur le cytosquelette en favorisant la formation de podosomes via la voie PI3K/Akt, qui guident le déplacement de la cellule. On observe en parallèle une augmentation de l'activité protéolytiques des métalloprotéinases matricielles via des cytokines (TNF- α , IL-1, IL-4) et des facteurs de croissance (PDGF, FGF), permettant de dégrader la matrice extracellulaire complexe entourant les cellules et favorisant leur migration.

Le stress oxydatif est également un mécanisme majeur de croissance et de prolifération. PDGF-BB participe à la production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène en favorisant l'activité de la NADPH oxydase (NOX), et ses effets sont inhibés par PPAR- γ dans les CMLV, par l'intermédiaire d'une protéine mitochondriale, UCP2, diminuant ainsi l'hyperplasie intinale dans un modèle animal (Zhou et al., 2016). Paradoxalement, PDGF-BB permet aussi la translocation dans le noyau de nrf2 et ainsi l'expression de gènes antioxydants. Dans des conditions physiologiques, nrf2 permet ainsi de limiter et de contrôler le stress oxydatif et la migration cellulaire en réponse à PDGF (Ashino et al., 2013). La saturation de ce mécanisme pourrait contribuer à la croissance des plaques.

La transition du phénotype « classique » contractile vers le phénotype « activé » pro-inflammatoire des CMLV est un mécanisme majeur de la formation de l'athérome. Diverses stratégies thérapeutiques sont à l'étude pour limiter ce phénomène. Le carvacrol, un phénol contenu dans le thym ou l'origan, inhibe l'expression et l'activité de NOX (Lee et al., 2015). L'apigénine, un flavonoïde, peut inhiber la réponse à PDGF-BB et limiter la prolifération intinale dans un modèle expérimental (Guan et al., 2012). Un grand nombre d'autres molécules avec un effet inhibiteur sur PDGF ou son récepteur ont été étudiées (Ricci and Ferri, 2015).

5. Les modifications de la paroi artérielle.

a. Apoptose et protéolyse.

Les cellules musculaires lisses activées se regroupent dans la plaque autour du cœur lipidique, formé par les cellules spumeuses et les lymphocytes T, où elles produisent une matrice riche en collagène. Sous l'influence de cytokines des cellules endothéliales, elles migrent également à leur niveau où elles continuent de proliférer et de s'accumuler, conduisant à l'épaississement intimal. La poursuite de l'accumulation de CMLV et de la production de collagène permet la formation de la chape fibreuse.

Néanmoins le processus inflammatoire se poursuit et les macrophages et autres cellules immunitaires continuent d'entrer dans la lésion d'athérome, principalement en périphérie. Ils produisent alors diverses enzymes protéolytiques (collagénases, métalloprotéinases, élastases), et induisent l'apoptose des CMLV et des cellules endothéliales par trois voies. La première, la voie extrinsèque requiert la liaison de cytokines (TNF- α , INF- γ , Fas ligand) avec des récepteurs membranaires spécifiques (*death*

receptors : Fas, TNF-R1 et DR3-6). La seconde fait intervenir des changements de perméabilité des membranes mitochondriales interne et externe. Cette perméabilisation est contrôlée par des protéines de la famille Bcl-2 qui peuvent être pro-apoptotiques (Bax ou Bak) ou anti-apoptotiques (Bcl-2 ou Bcl-xl).

Les métalloprotéinases sont exprimées par une très grande variété de cellules et, servant principalement à la mobilité cellulaire, elles ne sont pas toutes délétères. Des taux normaux de certains sous-type (MMP-2 ou 9) favorisent la stabilité de la plaque, en améliorant la migration des CMLV et la synthèse de collagène. En revanche MMP-12, ou un taux augmenté de MMP-9, favorisent l'inflammation et l'instabilité de la chape. L'expression de ces différentes protéinases est sous la dépendance du phénotype des macrophages (M1 ou M2), de leur activité et de la présence de cellules spumeuses (Newby et al., 2009).

Ces mécanismes fragilisent la chape fibreuse et peuvent conduire à sa rupture.

b. Adaptation du diamètre artériel.

Ce phénomène complexe de remodelage de la paroi artérielle, faisant intervenir l'activité des cellules musculaires lisses vasculaires et des métalloprotéinases matricielles, est également impliqué dans l'adaptation du diamètre résiduel en réponse à l'apparition d'une plaque athéromateuse. Deux hypothèses sont envisageables, non exclusives :

- En présence de faibles contraintes de cisaillement, la limitante élastique interne (séparant l'intima et la media) directement située sous la plaque subit une dégradation enzymatique et une fragmentation, permettant l'extension du processus inflammatoire dans la média, dégradant collagène et fibre élastique (Bentzon et al., 2003). Les CMLV semblent indispensables à ce processus, participant activement à la dégradation de la limitante élastique et aux modifications de l'intima.
- Une artère normale peut adapter son diamètre aux modifications de flux qu'elle subit, vraisemblablement grâce à l'activation de l'endothélium et la production de métalloprotéinases. Les plaques étant souvent excentrées et asymétriques, la portion « saine » de l'artère serait capable de répondre aux modifications de contraintes de cisaillement induites par le développement de la plaque, grâce à une réponse endothéliale

préservée et adaptée. La croissance de la plaque et la réduction conséquente de la paroi saine, limiterait ce phénomène (Wentzel et al., 2012).

La croissance de la plaque et la diminution de la paroi saine agissent probablement de manière conjointe dans l'arrêt de ce processus de remodelage artériel et de compensation, entraînant progressivement un retentissement sur la lumière artérielle. Notamment l'apoptose accrue des CMLV est associée à une diminution du remodelage, soulignant le fait qu'il s'agit d'un mécanisme actif (Clarke et al., 2008).

Glagov et al. ont été les premiers à mettre en évidence cette dilatation compensatrice, et ce jusqu'à un volume de plaque avancé, correspondant à un ratio plaque/artère >40% (Glagov et al., 1987). Des études plus récentes montrent que 60 % environ des artères coronaires soumises à ces conditions subissent une dilatation adaptée, permettant un retour à la normale des contraintes de cisaillement. Dans 20% des cas, ce remodelage est excessif avec une augmentation de la lumière artérielle et une diminution paradoxale des contraintes de cisaillement, aggravant le phénomène d'activation endothéliale et d'inflammation, accélérant la progression de la plaque (Sipahi et al., 2006). Enfin lorsque le processus fibro-prolifératif prédomine sur l'inflammation et la dégradation matricielle, la paroi subit un remodelage constrictif, conduisant à une réduction de la lumière. Cette constriction peut se voir sur des plaques semblant peu étendues, peu inflammatoires et à faible risque de thrombose. Elle est également possible sur des plaques ayant épuisé les possibilités de remodelage vers l'extérieur et continuant à se développer. Il semblerait que les statines favorisent le processus fibro-prolifératif (Schoenhagen et al., 2006).

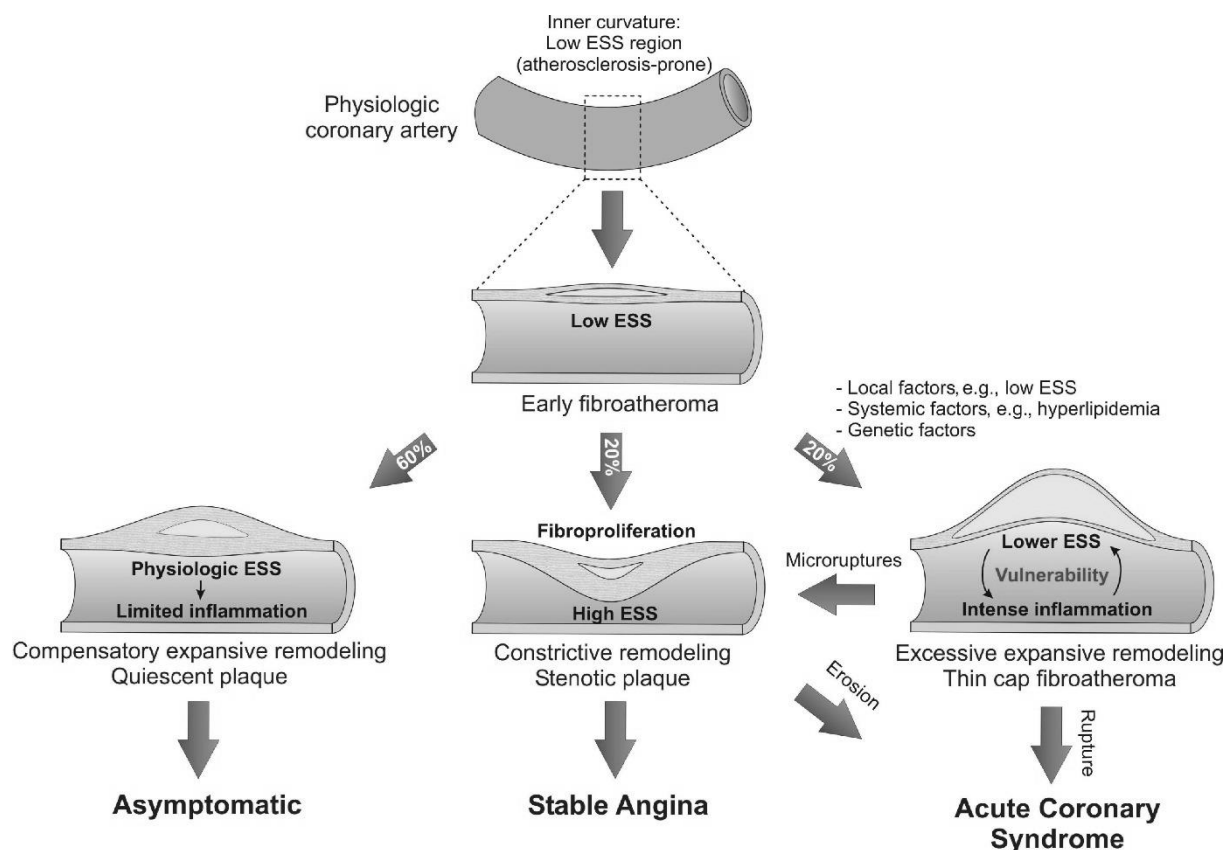


Figure 8 : Différents remodelages de la paroi artérielle : compensateur, constrictif ou excessif, et leurs conséquences cliniques possibles. (Chatzizisis et al. 2007)

Ces différences d'adaptation peuvent expliquer pourquoi toutes les plaques athéromateuses ne sont pas égales vis-à-vis du risque de rupture et de formation de thrombus, amenant à l'importance de définir des « plaques vulnérables ». En tenant compte des facteurs environnementaux et génétiques, émerge le concept de « patient vulnérable » devant être la cible d'une surveillance et d'une prévention particulière (Naghavi et al., 2003).

c. La néo-angiogenèse.

Quand l'épaisseur de l'intima dépasse 0,5 mm, l'hypoxie induit le développement du vasa-vasorum. Les veinules post-capillaires sont plus sensibles aux signaux inflammatoires que les cellules endothéliales artérielles, ce qui démultiplie le recrutement de leucocytes, via P-selectin principalement (Eriksson, 2011). Le tissu lymphoïde se développant dans l'adventice, sous l'influence des cellules

musculaires lisses activées, associé à la forte perméabilité vasculaire des néovaisseaux, contribue à l'accroissement du nombre de macrophages intra-plaque, à la formation de cellules spumeuses et à l'entretien du signal inflammatoire. Plutôt qu'une hémorragie brutale, il existe une infiltration constante de globules rouges, qui sont dégradés. Dans la lésion la membrane de ces globules rouges est un fournisseur majeur de cholestérol libre, aggravant la formation de cristaux de cholestérol toxiques dans les macrophages. De plus l'apport d'hème fer par l'hémoglobine agit comme facteur pro-oxydant au contact du macrophage M1.

Enfin la graisse péri-vasculaire pourrait jouer un rôle dans l'aggravation de l'inflammation de l'adventice (par $\text{TNF-}\alpha$, MCP-1), le développement du vasa-vasorum, la prolifération intimale. La graisse péri-coronaire est ainsi significativement corrélée à la charge athéromateuse (Mahabadi et al., 2010) et la graisse péri-cardiaque au risque d'infarctus du myocarde (Tamarappoo et al., 2010).

6. Apoptose, nécrose et efferocytose dans les lésions avancées.

L'accumulation excessive de cholestérol ou l'endocytose de lipoprotéines modifiées déclenchent des phénomènes inflammatoires dans le macrophage et peuvent conduire à l'apoptose. Si elle est limitée, l'apoptose des macrophages et des neutrophiles se produit sans nécrose. La nécrose correspond à la perte précoce de l'intégrité membranaire qui entraîne un influx ionique et de liquide extracellulaire. La rupture des membranes cellulaires aboutit à un relargage d'enzymes protéolytiques lysosomales permettant la destruction cellulaire mais également à l'origine d'une réaction inflammatoire.

L'élimination rapide des cellules apoptotiques peut être accomplie par les macrophages et les CMLV par le processus d'efferocytose (du latin, « amener à la tombe »), permettant dans les plaques jeunes une diminution du nombre de cellules spumeuses. Avec la poursuite du recrutement cellulaire dans la plaque associée à leur prolifération locale et l'accumulation lipidique, l'efferocytose semble ralentir et devenir insuffisante (Vré et al., 2012).

L'efferocytose est largement contrôlée par des signaux servant à attirer les macrophages à proximité (fractalkine, lysophosphatidylcholine, S1P) puis à déclencher la phagocytose en se liant à des récepteurs spécifiques (phosphatidylsérine principalement). La reconnaissance de la phosphatidylsérine par le macrophage déclenche une cascade intracellulaire qui mène à l'activation de la petite GTPase Rac et à la modification du cytosquelette membranaire en conséquence. Une fois

internalisé, le corps apoptotique est modifié et dégradé dans le système phagolysosomal (Elliott and Ravichandran, 2010).

Les macrophages chargés en cholestérol sont particulièrement sensibles à l'apoptose par le stress du réticulum endoplasmique et, par la suite, plus difficiles à éliminer. Les corps apoptotiques qui ne sont pas phagocytés subissent une nécrose secondaire, et en s'accumulant ils amplifient encore la réponse inflammatoire : les cellules spumeuses nécrotiques relâchent des cytokines inflammatoires et des protéinases de la matrice extracellulaire, fragilisant la chape fibreuse. Il en résulte la constitution d'un cœur nécrotique, riche en lipides et pauvre en cellule et en matrice extracellulaire. En association à une chape fibreuse fine, la plaque devient plus vulnérable à la rupture.

La toxicité de l'excès de cholestérol libre ou non estérifié est particulièrement importante. Les cellules spumeuses peuvent contenir de grandes quantités d'ester de cholestérol et de triglycérides. Cependant si la production de cholestérol libre par hydrolyse dépasse la capacité de formation des esters, celui-ci s'accumule et peut induire l'apoptose ou la nécrose. L'acyl-CoA cholestérol acyltransférase 1 est une enzyme située dans le réticulum endoplasmique qui régule l'estérification du cholestérol libre. L'inhibition de cette enzyme diminue le cholestérol total des macrophages mais augmente fortement le contenu en cholestérol libre, aggravant l'athérosclérose (Fazio et al., 2001). L'hydrolyse contrôlée des esters de cholestérol reste toutefois bénéfique, en permettant l'efflux du cholestérol et la formation d'HDL.

La formation de cristaux de cholestérol, rapidement phagocytés, est également toxique pour le macrophage. Ils activent la protéine de reconnaissance de motifs moléculaires NLRP3, qui permet la formation de l'inflammasome, une protéine oligomérique impliquée dans l'immunité innée. L'inflammasome déclenche alors une cascade de l'inflammation : la pro-caspase 1 est activée en caspase 1, qui clive et active IL-1 β , IL-18 (qui elle-même induit la sécrétion d'IFN- γ et l'activation des lymphocytes NK), entraîne la fragmentation de l'ADN, la formation de pores cellulaires et la pyroptose, une forme hautement inflammatoire de mort cellulaire programmée.

7. Déstabilisation de la plaque et thrombus

La rupture de la plaque entraîne un phénomène de thrombose au contact de la plaque puis de fibrose cicatricielle, par production de collagène. La répétition de ces événements entraîne l'accroissement rapide du volume de la plaque, qui devient progressivement concentrique et retentit sur la lumière

artérielle. L'hémostase est ainsi intimement impliquée dans la progression de l'athérosclérose par un processus athérothrombotique.

De manière intéressante la rupture de la plaque intervient préférentiellement en amont de la plaque, c'est-à-dire dans la zone de flux le plus rapide, et ce même lorsque la sténose est peu serrée (Slager et al., 2005). C'est pourtant la zone directement en aval qui est soumise à un flux laminaire perturbé et oscillant, source d'activation des cellules endothéliales, et donc de poursuite du recrutement de cellules inflammatoires. Il apparaît qu'alors que ces fortes contraintes de cisaillement assurent l'intégrité endothéliale et augmentent la production de NO, la production de plasmine (qui active des collagénases) est également augmentée. De plus le NO inhibe la prolifération des CMLV sous-jacentes, la synthèse de collagène et induit leur apoptose, ce qui fragilise la chape fibreuse.

a. L'hémostase.

L'hémostase est assurée par un réseau complexe comprenant le système plaquettaire, les voies de la coagulation, de l'anticoagulation et de la fibrinolyse, qui agissent dans un équilibre dynamique pour maintenir un flux sanguin dans les situations physiologiques et répondre de manière adaptée aux agressions.

Les plaquettes exercent une grande variété de fonctions dans l'athérosclérose, et sont à l'interface entre homéostasie, immunité innée et inflammation. L'endothélium produit habituellement endothéline et NO qui inhibent l'agrégation plaquettaire. En présence d'un endothélium activé, elles peuvent s'amarrer par liaison entre le complexe plaquettaire glycoprotéine Ib/IX/V et le facteur de von Willebrand (figure 9A). Elles sécrètent alors des cytokines, des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion, et des facteurs de la coagulation. La hausse de l'expression de P-selectin à la surface endothéliale et plaquettaire, permet également de favoriser le recrutement de monocytes. La liaison des plaquettes avec les monocytes, les cellules dendritiques et les neutrophiles produit des agrégats qui amplifient l'activation, l'adhésion et la migration leucocytaire vers l'espace sous-endothélial.

Le facteur tissulaire (FT) est un récepteur cytokine transmembranaire, considéré comme le premier élément physiologique de la cascade de la coagulation. A l'état normal il n'est pas exprimé par l'endothélium, mais est fortement présent à la surface des CMLV et des fibroblastes de l'adventice, permettant le déclenchement d'une réponse suite à une blessure endothéliale (« enveloppe hémostatique »). Dans les lésions d'athérome il est exprimé par les macrophages, les CMLV activées et les débris d'apoptose des cellules spumeuses dans le cœur nécrotique. Le facteur VII de la

coagulation est coexprimé à la surface des macrophages et CMLV. Le complexe FT/FVIIa peut stimuler une voie intracellulaire conduisant à l'attraction de nouveaux monocytes et fibroblastes, à l'augmentation de l'inflammation, de la migration et prolifération des CMLV, de l'angiogenèse et du stress oxydatif dans les macrophages, entraînant leur apoptose (Monroe and Key, 2007).

Ce complexe FT/FVIIa est également essentiel au déclenchement de la cascade de la coagulation par la voie extrinsèque (figure 9B). Il permet l'activation des facteurs IX et X, puis le facteur Xa et son cofacteur Va, formant le complexe prothrombinase, déclenchent le clivage enzymatique de la prothrombine, produisant de petites quantités de thrombine. La thrombine est une enzyme centrale de la coagulation, aux effets pléiotropiques, qui convertit le fibrinogène en fibrine et a également un rôle dans l'activation plaquettaire et du facteur XIII pour induire la polymérisation de la fibrine, un processus fondamental pour la formation d'un caillot stable ou thrombus. De plus elle réalise un feedback positif sur l'activation des récepteurs V, VIII et XI, amplifiant la coagulation. La surface plaquettaire activée est un catalyseur important de cette cascade, et les plaquettes produisent des quantités supplémentaires de facteur tissulaire, facteur V, fibrinogène et facteur XIII, facilitant l'activation directe du facteur XI par la thrombine et l'activation du facteur IX à la surface plaquettaire. Le facteur IXa forme le complexe tenase avec le facteur VIIIa, conduisant à la production supplémentaire de fibrine par l'intermédiaire de l'activation du facteur X.

La voie intrinsèque (de contact) remplit un rôle mineur dans la coagulation physiologique mais pourrait être plus déterminante dans la thrombose artérielle (Figure 9C). L'exposition de la pré-kallicréine plasmatique, du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et des facteurs XI et XII à des surfaces anioniques résulte en la production de kallicréine, qui active le facteur XII, et clive le kininogène, amenant la libération de médiateurs de l'inflammation et de la bradykinine aux effets vasodilatateurs. Le facteur XIIa active le facteur XI et favorise la production supplémentaire de kallikréine, amplifiant la cascade. Cette séquence amène à l'activation du facteur IX, qui active le facteur X, permettant la convergence des deux voies, extrinsèque et intrinsèque.

thromboxane A2 et de prostaglandine aux effets vasoconstricteurs. Elle supervise la prolifération cellulaire via des facteurs de croissance tels que PDGF-AB ou TGF- β et la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Enfin elle permet la synthèse de diverses cytokines et molécules d'adhésion (Borissoff et al., 2009). Les voies de signalisation déclenchées par les PARs font intervenir selon les cas la cascade des MAPK (JNK, ERK1/2, p38), PI3K/Akt ou PLC β .

De manière générale, la progression des lésions d'athérome et de la dysfonction endothéliale s'accompagnent d'une augmentation locale de la thrombine et d'une diminution de la thrombomoduline. La thrombine exerce alors pleinement ses effets pro-athéromateux qui se traduisent par une augmentation de la perméabilité cellulaire, une vasoconstriction, un état pro-thrombotique, une augmentation du stress oxydatif, de l'afflux de monocytes, de la production d'oxLDL, de l'apoptose, de la prolifération et migration des CMLV, de l'angiogenèse et de la production de métalloprotéinases.

Le dabigatran etexilate, après activation par une estérase dans le plasma et le foie, est un inhibiteur direct de la thrombine et fait partie des « nouveaux » anticoagulants oraux directs. Son administration chez la souris améliore la fonction endothéliale, réduit le stress oxydatif et l'inflammation et atténue l'athérosclérose (Lee et al., 2012).

Le rivaroxaban, qui est un inhibiteur hautement sélectif du facteur Xa, a également montré une diminution de l'athérome dans un modèle animal, principalement par inhibition de l'activité pro-inflammatoire des macrophages (Hara et al., 2015).

Le fibrinogène favorise la perméabilité endothéliale, l'accumulation sous-endothéliale de LDL et la formation de cellules spumeuses, induit la migration de monocytes et de CMLV, augmente la réactivité et l'agrégation plaquettaire, aggrave l'inflammation (de Moerloose et al., 2010). Les plaques instables possèdent des taux de fibrinogène plus élevés que les plaques stables et le taux de fibrinogène sanguin est corrélé significativement au risque d'évènement cardiovasculaire (Fibrinogen Studies Collaboration et al., 2005).

Le facteur XIIa est central dans la voie intrinsèque, et remplit un certain nombre de fonctions, notamment dans le contrôle du tonus vasculaire, la fibrinolyse et l'activation du complément (C3, C5), l'angiogenèse, via la production de la bradykinine. Les compléments C3 et C5 facilitent la synthèse d'activateur du plasminogène tissu-spécifique par les cellules endothéliales, alors que la kallicréine active le plasminogène et l'urokinase.

Les plaques complexes, dites « à risque », sont caractérisées par un cœur lipidique volumineux, une chape fibreuse fine et de nombreuses cellules inflammatoires, mais également par des micro-ruptures

répétées de la chape et par les thrombus infra-cliniques qui en résultent. Par un processus de cicatrisation, ces micro-thrombus participent à une croissance incrémentielle des plaques avancées, par opposition à la croissance progressive des plaques plus jeunes (Burke et al., 2001).

c. L'érosion de la plaque.

Dans un certain nombre de cas, ce n'est pas la rupture d'une chape fibreuse exposant un contenu pro thrombotique qui est à l'origine de l'évènement aigu. Dans les études anatomopathologiques, environ 20 à 40% des évènements coronaires aigus sont dus à un phénomène d'érosion (Falk et al., 2013). Sous le thrombus l'endothélium est alors absent, exposant l'intima, composée principalement de CMLV et de protéoglycanes. On note un épaissement de l'intima ou un fibroathérome sans rupture de chape, et la media est toujours intacte. En général elles montrent peu d'inflammation ou de remodelage artériel, présentent un degré de sténose faible et sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes de moins de 50 ans (Uemura et al., 2014). Il reste toutefois difficile d'authentifier une érosion de plaque en pratique courante, et la physiopathologie précise de ce mécanisme reste encore largement inconnue.

d. Le rôle du HDL

De manière indiscutable, il existe une forte relation inverse entre taux de HDL (et de son composant principal l'APOA1) et risque vasculaire (The Emerging Risk Factors Collaboration*, 2009). Néanmoins le rôle du HDL est complexe et ne se limite pas à l'athérosclérose, mais est impliqué dans l'immunité innée, le transport de protéines de l'hémostase, de la thrombose, des facteurs de croissance, du complément (Rezaee et al., 2006).

Environ 80% du HDL plasmatique est produit par le foie, le reste provenant de l'intestin. Il est initialement relâché sous la forme d'un précurseur ApoA1 pauvre en lipide, qui se fixe au récepteur membranaire ABCA1, lui permettant d'être chargé en cholestérol et sphingolipides. Sans cette étape ApoA1 est rapidement éliminé par les reins. De manière incidente, ABCA1 est lui aussi stabilisé à la

surface membranaire par cette interaction (Martinez et al., 2003). Le transporteur ABCG1 interagit avec des particules HDL plus développées et y transfère activement des sphingomyélines. L'accumulation de sphingomyélines, et de manière plus générale de sphingolipides, joue un rôle dans l'inflammation et l'apoptose (Edsfeldt et al., 2016).

ABCA1 et ABCG1 favorisent donc l'efflux de cholestérol de la paroi artérielle. La transcription d'ABCA1 et ABCG1 est médiée par LXR, PPAR- γ et ApoE comme vu précédemment. L'activation de NF- κ B par des stimuli inflammatoires (TNF- α par exemple) déclenche la dégradation de ABCA1. La maladie de Tangier est caractérisée par un déficit en ABCA1, une accumulation de cholestérol et de phospholipides membranaires et un HDL circulant quasiment inexistant. Ces patients sont particulièrement à risque d'athérosclérose (Lawn et al., 1999).

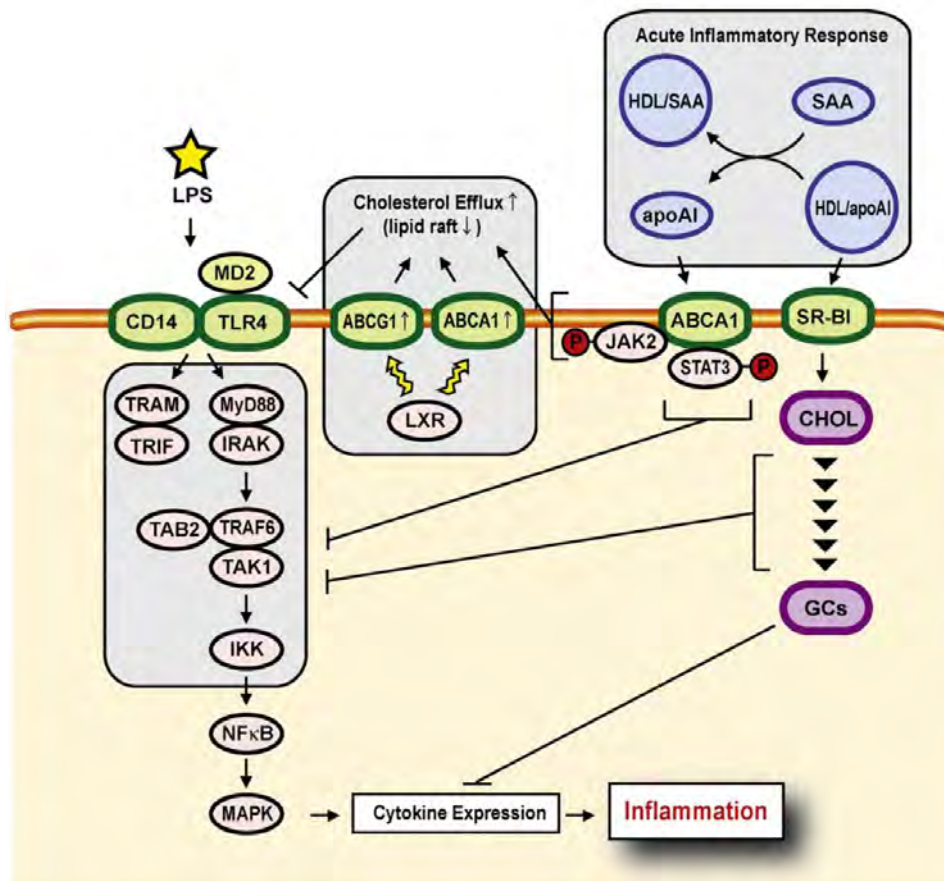


Figure 10 : Le rôle des récepteurs transmembranaires ABCA1 et ABCG1 dans la signalisation intracellulaire. LPS : lipopolysaccharide, exerce un effet pro-inflammatoire via le complexes de récepteurs MD2/CD14/TLR4. GCs : glucocorticoïdes, produits dans la cellule cortico-surrénale via SR-B1, inhibant la signalisation de TLR4 et l'expression de cytokines. (Fitzgerald et al. 2010)

ABCA1 module la réponse cellulaire à des signaux inflammatoires. En effet en diminuant le cholestérol membranaire et donc le nombre de radeaux lipidiques, l'activité d'ABCA1 diminue la signalisation

intracellulaire résultant de nombreux complexes récepteurs-radeaux lipidiques. Par exemple ce procédé peut supprimer la prolifération des cellules souches hématopoïétiques stimulés par des facteurs de croissance. Il peut également normaliser l'activation des neutrophiles causée par un déficit en ApoE (Norata et al., 2012). Sa capacité à évacuer certains phospholipides oxydés favorise la réponse immunitaire innée dans le macrophage.

ABCA1 interagit également directement avec JAK2, qui devient phosphorylé en présence d'ApoA1. En parallèle STAT3, un facteur de croissance est également activé par l'interaction ApoA1/ABCA1. La voie de signalisation JAK2/STAT3 est fortement anti-inflammatoire dans les cellules endothéliales et les macrophages. STAT3 induit la production de tristetraproline (TTP), un inhibiteur spécifique de plusieurs cytokines inflammatoires, incluant TNF- α et IL-1 β (Yin et al., 2011).

La liaison du HDL au récepteur SRB1 (*scavenger receptor class B member 1*) permet le transfert de cholestérol estérifié du HDL vers l'hépatocyte ou la cellule cortico-surrénalienne, favorisant l'efflux de cholestérol au niveau des macrophages et complétant le processus de « transport inverse du cholestérol ». SRB1 joue également un rôle dans la suppression de la production de cytokines inflammatoires, en inhibant NF- κ B.

Le HDL est impliqué dans la lutte contre les infections, le taux de HDL étant inversement proportionnel à la gravité d'une septicémie ou d'un choc septique. Ces effets protecteurs et anti-inflammatoires sont médiés par la neutralisation des LPS bactériennes, la diminution de l'oxydation des LDL grâce à des enzymes (PON1, PAF-AH) transportées par le HDL, l'inhibition de l'expression par l'endothélium de molécules d'adhésion et de cytokines pro-inflammatoires, réduisant la diapédèse et enfin la stimulation de la production de NO via eNOS (Wu et al., 2004). Autant de propriétés utiles dans la lutte contre l'athérosclérose.

La CETP (*Cholesterylester transfer protein*) est une protéine plasmatique facilitant l'échange d'esters de cholestérol et de triglycérides entre HDL et VLDL (*very low density lipoprotein*) ou LDL. L'inhibition de CETP augmente le taux de HDL et diminue celui du LDL chez la souris, suggérant un effet protecteur dans l'athérome. Des inhibiteurs spécifiques de CETP ont donc été étudiés chez l'homme, mais actuellement sans succès.

Ces échecs sont peut-être dus au fait qu'augmenter le taux d'HDL n'équivaut pas forcément à en augmenter les effets biologiques, et notamment l'inhibition de CETP pourrait au final diminuer l'efflux du cholestérol, en plus d'autres effets secondaires délétères potentiels. Une méta-analyse de 2014

regroupant les différentes thérapeutiques augmentant le HDL n'a pas mis en évidence un éventuel bénéfice de cette approche (Kaur et al., 2014).

C. Les facteurs de risques d'AVC et leur relation avec l'athérosclérose

a. Le LDL-cholestérol

Le LDL est un facteur de risque important d'infarctus du myocarde et les traitements par HMG-CoA réductase (statines) réduisent les événements coronaires chez les patients avec et sans antécédents de pathologie coronaire ("Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment," 2005). Dans de grandes études de cohorte (comme l'*Atherosclerosis Risk in Communities*) cette relation avec l'AVC, après ajustement multivarié, paraissait plus faible et inconsistante (Shahar et al., 2003).

Pourtant, en 2004, une méta-analyse par Amarenco et al. a montré une réduction de risque d'AVC de 21% chez les patients traités par statine, positivement corrélée à la baisse du LDL. Ceci ne s'accompagnait pas d'une augmentation des AVC hémorragiques (RR=0,9 IC95 : 0,65-1,22). Enfin chaque réduction de 10% du taux de LDL était estimée réduire le risque d'AVC de 15,6% (Amarenco et al., 2004).

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) en 2006, l'atorvastatine à forte dose (80 mg) a montré un bénéfice en prévention secondaire chez des patients ayant présenté récemment un AVC ou un AIT (mais sans antécédents coronaires), avec une réduction de 16% du risque de récurrence (Investigators, 2006).

Dans IMPROVE IT, l'intérêt était porté sur un objectif de LDL plus strict chez des patients venant de présenter un syndrome coronarien aiguë, et présentant un LDL déjà < 1 g/l. L'association ezetimibe/simvastatine a permis une réduction significative de la survenue d'un critère principal composite (décès d'une cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC : HR=0.936, IC95% 0.89-0.99) et dans la survenue d'AVC ischémique (HR=0.79, IC95% 0.67-0.94).

Une méta-analyse confirme une supériorité de l'association simvastatine/ezetimibe vs statine seule dans la prévention d'AVC, avec un risque relatif de -13%. La réduction absolue de risque était toutefois faible, avec 5 AVC évités pour 1000 patients traités pendant 5 ans (Thomopoulos et al., 2015).

L'efficacité des statines dans la prévention des infarctus semble bien corrélée à la réduction du LDL mais aussi probablement à ses nombreux effets pléiotropiques, tel que la réduction de l'expression de la selectin P, amélioration de la réactivité vasculaire cérébrale via une *upregulation* de eNOS, effets anti-inflammatoires avec réduction de la CRP, augmentation de la fibrinolyse et diminution de l'expression de molécules d'adhésion (Navi and Segal, 2009).

L'utilisation des statines est également positivement corrélée à la diminution de l'épaisseur intima-média. Dans une méta-analyse par Labreuche et al. (Labreuche et al., 2010), la réduction du LDL par l'utilisation d'une statine était significativement associée à celle de l'IMT ($-3.0 \mu\text{m/an}$ pour une réduction de 10mg/dL).

Dans une étude portant sur des sujets de moins de 55 ans, un taux de cholestérol élevé était associé significativement à une progression de l'IMT, comparativement à des sujets contrôles et à ceux présentant une élévation isolée des triglycérides (Magyar et al., 2004).

Enfin le dosage du oxLDL est probablement un marqueur plus pertinent du risque de formation précoce d'athérome (Steinberg, 2009). Parmi les patients à haut risque cardiovasculaire de l'étude IMPROVE, une corrélation forte entre l'IMT et le oxLDL a été mise en évidence (Nyyssönen et al., 2012).

b. Le HDL-cholestérol

Le HDL est fortement associé au risque cardio-vasculaire, selon une relation inversement proportionnelle.

D'après les données de la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), les patients avec un taux de HDL bas et isolé (c'est-à-dire avec un LDL et des triglycérides bas ou normaux) ont significativement plus de risque de développer des pathologies coronaires ou cardio-vasculaires ($\text{HR}=2,25$ et $1,93$ respectivement) par rapport à ceux présentant un profil optimal (HDL normal, LDL et triglycérides bas) (Ahmed et al., 2016).

Un taux de HDL bas a été significativement associé à un risque plus élevé d'AVC chez des sujets de moins de 45 ans, dans une étude cas-témoins (Albucher et al., 2000). Similairement, un taux de HDL élevé était significativement associé à un risque plus faible d'AVC dans une autre étude (Rigal et al., 2007) regroupant des patients jusqu'à 55 ans.

Cette relation inverse entre taux de HDL et risque cardio-vasculaire persiste malgré un traitement optimal par statine (Jafri et al., 2010), et ce même avec un objectif optimal de LDL < 0,7 g/L (P. Barter et al., 2007).

Plusieurs fonctions de l'HDL dans la réduction de l'inflammation et de l'athérosclérose ont été détaillées plus haut. Un intérêt particulier a donc été porté depuis plusieurs années aux stratégies thérapeutiques visant à augmenter le taux de HDL, mais les résultats apparaissent mitigés et ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander cette stratégie (Toth et al., 2014).

Le gemfibrozil amenait des premiers résultats encourageants (Tenkanen et al., 2006), mais l'évaluation du bezafibrate et du fenofibrate vs placebo ne montrait pas de différence significative sur un critère primaire d'évènements cardiovasculaires (Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study, 2000; Keech et al., 2005). Ces résultats étaient confirmés dans une étude plus récente comparant, chez des patients diabétiques, fenofibrate associé à simvastatine vs simvastatine seule pour un critère composite (infarctus du myocarde et AVC, décès de cause cardiovasculaire : HR= 0,92 IC95 : 0,79-1,08) (ACCORD Study Group et al., 2010).

Des analyses post hoc tirées des études sur les fibrates semblent mettre en avant une efficacité dans un sous-groupe particulier : patients obèses avec un HDL bas et des triglycérides élevés (Barter and Rye, 2008), pour les évènements coronaires mais pas pour la survenue d'AVC (Jun et al., 2010).

La niacine est l'agent pharmacologique permettant d'obtenir une des plus grandes augmentations du taux de HDL (+ 25-30%). Deux essais randomisés (AIM-HIGH et HPS2-THRIVE) chez des patients déjà traités par statine ± ezetimibe n'ont pas pu montrer sa supériorité en *add-on* vs placebo (AIM-HIGH Investigators et al., 2011; HPS2-THRIVE Collaborative Group et al., 2014). Par ailleurs dans HPS2-THRIVE la niacine entraînait un nombre significativement plus élevé d'effets secondaires graves.

Des inhibiteurs de CETP existent. Le premier essai utilisant torcetrapib a montré une augmentation de 72% du HDL et une diminution de 25% du LDL, mais paradoxalement une augmentation significative des évènements cardiovasculaires, rapportée à une augmentation de l'aldostéronémie et de la tension artérielle (P. J. Barter et al., 2007). L'essai de phase 3 utilisant le dalcetrapib n'a pas montré d'effets secondaires graves, mais n'a pas non plus apporté la preuve de son efficacité versus placebo (Schwartz et al., 2012).

Concernant la relation du HDL et l'épaisseur intima-média, une méta-analyse regroupant 21 587 patients (Touboul et al., 2014) a permis de confirmer une corrélation négative : après ajustement pour l'âge et le sexe, on observait une régression de 7.8 μ (95% CI -9.1 à -6.5 μ) pour une augmentation du

HDL de 1 déviation standard. Après ajustement sur les autres facteurs de risque d'athérosclérose cette relation était atténuée mais toujours significative (-3.7μ).

L'effet de la niacine et de l'ezetimibe sur la progression de l'IMT a également été étudié dans un essai randomisé. Les patients, qui étaient traités auparavant par une statine, présentant un LDL et un HDL bas, recevaient en supplément la niacine ou l'ezetimibe. Après 14 mois de traitement, le groupe ezetimibe montrait une diminution de l'IMT de 0.0007 ± 0.0035 mm, contre une diminution de 0.0142 ± 0.0041 mm pour le groupe niacine, différence significative (Taylor et al., 2009).

c. Les triglycérides

Le rôle de l'hypertriglycéridémie dans l'AVC reste controversé, en dehors de certains profils à risque (association à un HDL bas et LDL élevé).

Néanmoins une association existe entre le taux de triglycérides, mesuré en dehors du jeûne, et l'incidence d'événements cardiovasculaires, indépendamment des autres facteurs de risques cardiovasculaires (Bansal et al., 2007). On peut noter que cette association était beaucoup plus faible lorsque le taux de triglycérides était mesuré à jeun.

La même relation existe pour l'AVC, d'après les données d'une large cohorte (Copenhagen City Heart Study) qui retrouve un risque d'AVC 3 à 4 fois plus élevé chez les patients avec un taux de triglycérides très élevé, supérieur à 443 mg/dl (toujours mesuré en dehors du jeûne). Ce risque décroît mais persiste pour des taux moins élevés (Freiberg JJ et al., 2008). Cette association n'avait pas été retrouvée dans des précédentes études de moindre envergure (Bowman et al., 2003). Enfin chez des femmes de moins de 55 ans, l'hypertriglycéridémie augmente le risque d'AVC par un facteur 4 (Rigal et al., 2007).

Les métabolismes des triglycérides et du HDL sont liés et une augmentation de l'un sera habituellement accompagné d'une diminution de l'autre. L'hypertriglycéridémie est associée à des mécanismes de dysfonction endothéliale et d'état pro-thrombotique (Antonios et al., 2008).

Le rôle des triglycérides dans l'athérogénèse est sans doute moins évident que pour le cholestérol. Dans la même méta-analyse de Touboul et al. citée précédemment (Touboul et al., 2014), le taux de triglycérides était corrélé à l'épaisseur intima-media après ajustement pour l'âge et le sexe, mais plus après ajustement pour le reste des facteurs de risques cardiovasculaires.

Dans une population de sujets jeunes (< 55 ans), la mesure de l'IMT dans le groupe de patients avec une hypertriglycéridémie isolée ne différait pas significativement du groupe contrôle (Magyar et al.,

2004), et dans le modèle de régression multivarié le taux de triglycérides n'était pas un facteur indépendant de progression de l'IMT.

d. La lipoprotéine a.

La lipoprotéine a ou Lp(a), comporte deux parties (apolipoprotein(a) et apolipoprotein B100), et exerce des effets dans l'athérogénèse, la thrombogénèse et l'inflammation vasculaire. Un potentiel anti-fibrinolytique lui a été attribué (Dubé et al., 2012). Elle possède des similitudes structurelles avec le plasminogène.

Les taux sériques de Lp(a) sont fortement déterminés par un polymorphisme génétique (*Single Nucleotide Polymorphism* ou SNP) du gène LPA (Clarke et al., 2009), et sont fortement et indépendamment corrélés au risque d'infarctus du myocarde chez l'adulte (Kamstrup PR et al., 2009), et au risque d'AVC ischémique chez l'enfant (Sultan et al., 2014).

Chez l'adulte ce risque a été longtemps plus controversé, mais une méta-analyse récente confirme une association significative mais modeste (OR=1,41 pour les études cas-témoins, RR=1,29 pour les études de cohorte). En stratifiant pour l'âge on observe un risque majoré pour les patients ≤ 55 ans. Cet élément pourrait être lié à l'accumulation de facteurs de risques avec l'âge, masquant un facteur génétique de plus faible importance (Nave et al., 2015).

Rigal et al. rapportent ainsi, chez des sujets de moins de 55 ans, une corrélation forte et indépendante entre une élévation modérée de la Lp(a) et risque d'AVC ischémique chez l'homme (OR=3.55, IC95 1.33-9.48) mais pas chez la femme (OR=0.42, IC95 0.14-1.26). Cette différence pourrait s'expliquer par un plus grand nombre d'AVC lié à l'athérosclérose des gros vaisseaux chez l'homme.

Nasr et al. ont retrouvé une association significative (et indépendante du taux de cholestérol) entre le taux de Lp(a) et l'athérosclérose carotidienne, chez des patients jeunes hospitalisés pour un AVC ischémique (Nasr et al., 2011).

En étudiant l'épaisseur intima-média de la carotide commune (CCA-IMT) chez 151 sujets jeunes, asymptomatiques et indemnes d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, une étude n'a pas retrouvé de corrélation significative avec une augmentation isolée du taux de Lp(a) (Grebe et al., 2007).

De la même façon les données d'une cohorte de 2080 sujets jeunes (Young Finns Cohort Study) n'ont pas permis de corréler IMT et taux de Lp(a), à la fois avec une analyse traditionnelle et une

randomisation Mendélienne, c'est-à-dire utilisant les données du polymorphisme du locus *LPA* (Kivimäki et al., 2011).

Néanmoins dans une petite population de patients avec une coronaropathie avérée, l'aphérèse (technique d'élimination extracorporelle) de la Lp(a) a permis une régression de l'épaisseur intima-média, avec un bénéfice persistant 2 ans après la fin de l'étude (Ezhov et al., 2015). De même dans une étude prospective observationnelle, l'aphérèse était associée à une réduction d'évènements cardiovasculaires. A noter toutefois que la Lp(a) et le LDL étaient tous les deux diminués par le traitement d'environ 70% (Leebmann et al., 2013).

Plus que le taux de Lp(a), le dosage de sa forme oxydée, nommée oxLp(a), pourrait être plus fortement corrélé à la progression de l'athérosclérose, selon des études préliminaires (Kotani et al., 2011; Morishita et al., 2009).

Les mécanismes pathophysiologiques médiant le rôle de la Lp(a) dans la formation de l'athérome sont encore imparfaitement connus. Un rôle clef pourrait être joué par certains de ses composants, les phospholipides oxydés (oxPL).

Les oxPL sont formées par le stress oxydatif ou durant l'apoptose, et sont préférentiellement associées à ApoB-100 dans la Lp(a). Des études in vitro ont montré que oxPL interagit avec divers récepteurs, dont CD36 (un récepteur de oxLDL), SR-B1, VEGFR2, et le récepteur du PAF (*platelet activating factor*). Il module alors des voies de signalisation intracellulaire et agit sur l'adhésion des leucocytes sur la cellule endothéliale, la régulation de l'expression et de la production de cytokines et chimiokines, de l'expression de gènes impliqués dans l'angiogenèse, l'inflammation, et la cicatrisation. OxPL joue aussi un rôle important dans la reconnaissance et la capture du oxLDL par les macrophages. Des taux élevés de oxPL associé à ApoB-100 prédisent le risque cardiovasculaire et l'athérome carotidien (Tsimikas et al., 2006), et que ce risque augmente avec l'activité de la phospholipase A₂ associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2) (Kiechl et al., 2007).

La Lp-PLA2 est un autre composant majeur de la Lp(a). Elle hydrolyse oxPL en acide gras libre oxydé et en lysophosphatidylcholine (LPC), qui possèdent tous les deux des activités pro-inflammatoire, pro-apoptotique et pro-athérogène (Tselepis and John Chapman, 2002). LPC est notamment le composé actif majeur de oxLDL. En se liant à des récepteurs spécifiques couplés à des protéines G, elle augmente l'expression de VCAM-1, ICAM-1 et MCP-1, augmente la perméabilité cellulaire et l'apoptose, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, l'activation des macrophages avec production d'IL-1, l'expression des récepteurs *scavenger* et de l'activateur du plasminogène. A l'opposé, elle stimule l'efflux de cholestérol du macrophage et atténue la capture cellulaire de oxLDL (Schmitz and Ruebsaamen, 2010).

Des inhibiteurs de Lp-PLA2 représentent donc une classe thérapeutique potentielle. Néanmoins deux essais de phase III utilisant le darapladib publiés en 2014 (STABILITY et SOLID-TIMI 52) n'ont pas apporté la preuve de son efficacité versus placebo (Investigators, 2014; O'Donoghue ML et al., 2014).

La tibolone, un stéroïde synthétique, diminue le taux de Lp(a) chez des femmes ménopausées, par un mécanisme encore non élucidé (Kotani et al., 2015). L'évolocumab, un anticorps monoclonal de PCSK9, diminue le LDL et la Lp(a), possiblement grâce à l'augmentation de l'expression du récepteur du LDL (LDLR) assurant sa clairance (Raal et al., 2016).

3. Le diabète

Le diabète constitue un facteur de risque indépendant d'AVC, multipliant par 2 environ le risque d'AVC (Barrett-Connor and Khaw, 1988). Les patients diabétiques victimes d'un AVC sont plus jeunes, décèdent plus souvent et récupèrent moins vite. La glycémie à l'admission est également un facteur indépendant de mortalité chez les sujets non diabétiques (Jørgensen et al., 1994).

L'incidence du diabète est en augmentation constante dans les pays industrialisés et sa prévalence augmente avec l'âge. Néanmoins il semble que les jeunes patients diabétiques soient plus à risque d'AVC. Dans la Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study, le risque relatif d'AVC ischémique était le plus élevé dans la tranche d'âge 45-54 pour les sujets Blancs (RR=5.3), et dans les 35-44 pour les sujets Africains-Américains (RR=9.9) (Kissela et al., 2005).

Dans un groupe de patients français ayant présenté un premier événement cardio-vasculaire, l'existence d'un diabète était un facteur de risque significatif et indépendant de récurrence (Bouhanick et al., 2008).

Le diabète est souvent associé à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, hypertension, obésité, dyslipidémie, augmentant d'autant plus le risque d'AVC. Le contrôle optimal de la glycémie associé au traitement simultané de ces facteurs est indispensable pour réduire la mortalité et diminuer le risque de récurrence (Gaede et al., 2008). Cependant un traitement trop intensif (HbA1c cible < 6%) pourrait être associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, dans un sous-groupe de l'étude ACCORD (Margolis et al., 2014).

Le diabète est habituellement associé aux infarctus lacunaires via une microangiopathie (Kirshner, 2009). Il a également été montré que ces patients diabétiques avec un infarctus lacunaire présentaient

un profil particulier : forte prévalence de l'athérome extra et intracrânien, atteinte préférentielle de la circulation postérieure et mauvais pronostic concernant récurrence et mortalité (Palacio et al., 2014).

L'épaisseur intima-média est un marqueur de progression de l'athérosclérose chez les sujets diabétiques de type 1 et 2, y compris chez les sujets jeunes (Sibal et al., 2011), et constitue un marqueur indépendant de risque d'AVC ischémique (Nomura et al., 2010).

Un traitement précoce et intensif chez de jeunes diabétiques de type 1 permet de diminuer la progression de l'athérosclérose (mesure de l'IMT carotidienne), avec un bénéfice qui se maintient à long terme (Polak et al., 2011).

Enfin la metformine chez les diabétiques de type 2 diminue la progression de l'IMT, indépendamment de son action sur le contrôle glycémique (Matsumoto et al., 2004). Elle exerce une action anti-thrombotique, une modulation de la production endothéliale des dérivés réactifs de l'oxygène (Mahrouf et al., 2006), une réduction de la concentration systémique en methylglyoxal (molécule cytotoxique, produit de la glycolyse) ainsi qu'une diminution de la résistance à l'insuline et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1, inhibiteur de la fibrinolyse) (Nagi and Yudkin, 1993).

Le diabète induit une dysfonction endothéliale systémique, qui se traduit par de l'athérome aux sites de vulnérabilité et par une microangiopathie diabétique spécifique. Cette dysfonction est en grande partie médiée par la production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène.

La cellule endothéliale est incapable de réguler l'entrée de glucose, des glycémies élevées se traduisant par un glucose intracellulaire élevé via le transporteur GLUT1, une activation de la glycolyse et une abondance de pyruvate dirigé vers la mitochondrie (Yu et al., 2006). Ce processus entraîne un stress oxydatif mitochondrial, sa destruction puis l'activation de ERK1/2, JNK1 et NF- κ B, pouvant aboutir à l'apoptose. On observe également une diminution de NO et de la prostacycline, une augmentation des molécules d'adhésion et de BMP-2, une induction de la cytokine inflammatoire OPN, et une oxydation du vWF, empêchant sa dégradation et prédisposant à la thrombose (Oggianu et al., 2013).

En parallèle l'hyperglycémie active la voie de biosynthèse de l'hexosamine, ce qui augmente la production de produits de glycation avancés (AGEs) et permet la modification post-traductionnelle de molécules de signalisation par O-GlcNAc glycosylation. Ce phénomène inhibe entre autres la voie PI3-K/Akt, impliquée dans la survie cellulaire, et induit PAI-1 (Gabriely et al., 2002). C'est également un des facteurs de la résistance à l'insuline (Del Prato, 2009). L'accumulation d'AGEs favorise le stress oxydatif, modifie la matrice de collagène et de laminine des cellules endothéliales, diminue la production de NO. Ils peuvent également se lier au récepteur RAGE pour activer NF- κ B (Vasdev et al., 2007).

Le stress oxydatif endommage l'ADN mitochondrial et cellulaire, activant l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase 1 (PARP-1). PARP-1 joue un rôle de maintenance du génome, participant au remodelage de la chromatine, à la réparation de l'ADN double brin, la maintenance des télomères, le contrôle du cycle cellulaire. Il intervient également comme médiateur de l'inflammation, en régulant l'activité de NF- κ B, celles de facteurs de croissance et les voies de l'apoptose (Mangerich and Bürkle, 2012).

Une activation modérée de PARP-1 peut être protectrice et favoriser la survie cellulaire, toutefois un stress oxydatif important et prolongé peut causer une hyperactivité de PPAR-1, favorisant un état pro-inflammatoire et pro-nécrotique. La metformine et le telmisartan (ARA II) diminuent l'activité de PPAR-1, augmentent celle de KLF4 et la production de NO, avec une amélioration de la fonction endothéliale (Shang et al., 2016).

Des inhibiteurs spécifiques des PARPs (olaparib par exemple) existent et sont utilisés dans le traitement de certains cancers. Des données pré-cliniques supportent l'utilisation de telles molécules dans des situations de stress tissulaire extrême : AVC, traumatisme crânien, choc hémodynamique, infarctus du myocarde sont autant de situations où l'activité des PARPs entraînent une réponse inflammatoire et une nécrose secondaire (Curtin and Szabo, 2013).

4. L'obésité

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme "une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé". Il est généralement admis qu'un Indice de Masse Corporelle (IMC, poids divisé par la taille au carré) supérieur à 30 est un critère d'obésité.

A l'échelle mondiale, l'obésité constitue un problème majeur de santé publique. Dans les pays industrialisés les groupes socio-économiques les plus défavorisés sont les plus touchés. Dans les pays plus pauvres, cette relation est largement inversée (Dinsa et al., 2012). En 2009 il y avait plus de 1,9 milliards d'adultes en surpoids.

En France, en 2012, l'étude Obépi-Roche, a estimé la prévalence de l'obésité chez l'adulte à 15 %. La prévalence de l'obésité était plus élevée chez les femmes (15,7 %) que chez les hommes (14,3 %). La progression de cette prévalence, initialement forte, s'est ralentie ces dernières années ("ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France," n.d.).

L'obésité est un facteur de risque de nombreuses autres pathologies, notamment hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil, augmentant d'autant plus

le risque cardiovasculaire (Lavie et al., 2009). Outre ces facteurs, le surpoids est associé à l'action de cytokines impactant l'activité du système nerveux sympathique, de l'axe rénine-angiotensine, de la fonction endothéliale et de la microcirculation (Poirier et al., 2006).

L'obésité abdominale, mesurée par le ratio taille-hanche, est fortement associée à la survenue d'infarctus du myocarde, et représente un meilleur marqueur que l'IMC (Yusuf et al., 2005).

Une méta-analyse regroupant près de 2 millions de participants a estimé le risque relatif d'AVC ischémique à 1,64 pour les sujets obèses et à 1,22 pour les sujets en surpoids, résultats restant significatifs après ajustement pour les facteurs de risque traditionnels. En revanche il n'y avait pas d'association significative avec les AVC hémorragiques (Strazzullo et al., 2010).

Dans la cohorte SIFAP1, regroupant des AVC du sujet jeune, l'obésité abdominale était le facteur de risque le plus représenté (74%) chez les femmes de plus de 25 ans (von Sarnowski et al., 2013a).

Chez des sujets de moins de 50 ans, l'obésité a été montrée comme facteur de risque d'AVC après ajustement pour l'âge, le sexe et l'ethnie. Cependant cette relation semble médiée au moins partiellement par le statut tabagique, l'hypertension et le diabète (Mitchell et al., 2015).

Dans un groupe de sujets par ailleurs sains, les participants atteints d'obésité avaient des marqueurs d'athérosclérose précoces (diamètre et pression artérielle carotidienne, rigidité paroi carotidienne et IMT) significativement plus importants que les autres (Kappus et al., 2014).

De la même façon, l'adiposité abdominale (ou viscérale) a été reliée significativement et indépendamment à la progression de l'IMT chez des sujets avec une obésité sévère.

Dans une étude parue cette année et utilisant les données de la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), le ratio taille/hanche a été retenu comme la mesure anthropomorphique la plus corrélée à la progression de l'IMT (Kommuri et al., 2016).

Enfin une perte de poids chez des sujets obèses permet de diminuer la rigidité artérielle, corrélée à l'importance de la diminution du poids total et de l'adiposité abdominale (Dengo et al., 2010).

L'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade systémique. Cette inflammation contribue au développement d'autres complications, telle que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et l'athérosclérose, mais également certains cancers.

Une suralimentation entraîne un excès de métabolisme cellulaire et de production d'acides gras libres. Il en résulte un stress du réticulum endoplasmique et l'activation des récepteurs TLR2/4 qui reconnaissent ces acides gras. Ces voies convergent vers l'activation de JNK1 et de IKK β , qui à son tour active NF- κ B, lequel régule la réponse inflammatoire. La production de cytokines inflammatoires par

l'adipocyte recrute des macrophages et active leur phénotype M1, ainsi que des lymphocytes Treg, amplifiant la réponse inflammatoire locale. TRL4 induit également la synthèse de céramides, lesquels bloquent la réponse cellulaire à l'insuline via Akt (Holland et al., 2011).

Dans l'hypothalamus médio-basal, l'expression d'IKK β et de NF- κ B altère la sensibilité aux signaux de l'insuline et de la leptine (hormone de la satiété) (Zhang et al., 2008), résultant en une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans, de l'action périphérique de l'insuline et potentialisant l'HTA (Purkayastha et al., 2011).

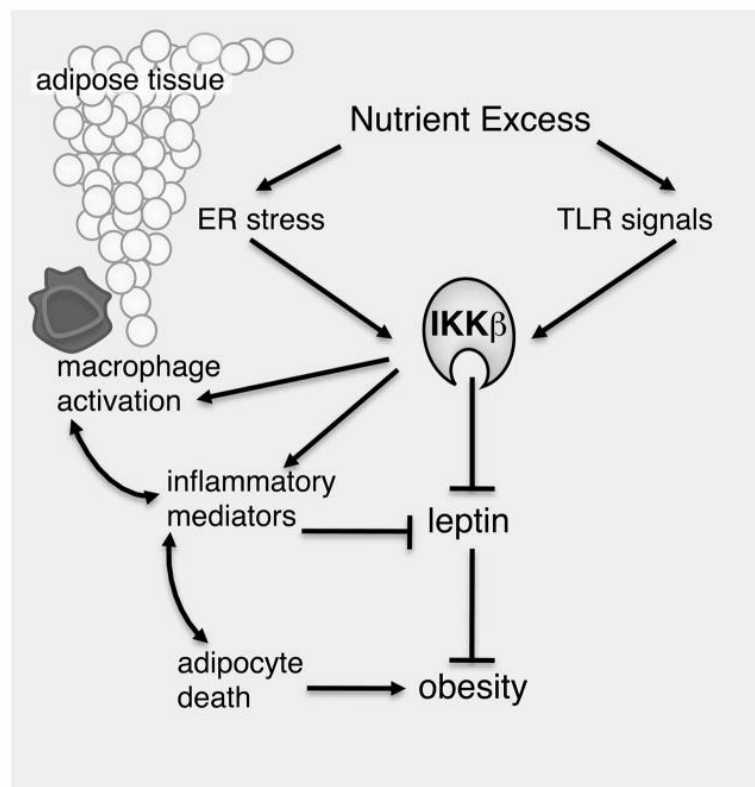


Figure 11 : Rôle central d'IKK β dans l'inflammation liée à l'obésité. (Baker et al. 2011)

L'insuline joue un rôle important dans la maintenance de l'homéostasie vasculaire : elle a une action vasodilatatrice par l'intermédiaire de la synthèse de NO et vasoconstrictrice par celle de l'endothéline. Sur un endothélium quiescent, l'insuline active préférentiellement la voie PI3-K/Akt, aboutissant à la synthèse et l'expression de eNOS. Toutefois quand la résistance à l'insuline s'installe un shift en faveur de la voie des MAPK/ERK se produit, médiant inflammation, vasoconstriction, dysfonction endothéliale et prolifération des CMLV (Hsueh and Law, 1999).

Le salsalate, un précurseur de l'acide salicylique, exerce un effet anti-inflammatoire via l'inhibition de NF- κ B. Administré chez des sujets obèses il améliore la sensibilité à l'insuline et diminue l'inflammation (Fleischman et al., 2008). Chez des patients diabétiques de type 2 il améliore le contrôle glycémique, mais entraîne une prise de poids et une augmentation du LDL (Goldfine et al., 2013b). Il ne semble pas non plus améliorer la fonction endothéliale (Goldfine et al., 2013a).

5. Le tabac

Le tabagisme actif est une des premières causes de mortalité et de handicap dans le monde, responsable de près de 6 millions de décès par an d'après l'Organisation Mondiale de la Santé. Actuellement l'impact du tabac est le plus important dans les pays occidentaux, mais la prévalence du tabagisme commence à décroître. En revanche on note dans les pays à moyen et faible revenu une augmentation de la prévalence de l'usage du tabac, avec des nouveaux utilisateurs plus jeunes (Giovino et al., 2012).

On observe en particulier une augmentation de la prévalence du tabagisme chez les femmes, celles-ci présentant en retour un risque coronaire plus élevé (Prescott et al., 1998) et un risque d'AVC au moins comparable à celui des hommes (Peters et al., 2013).

De manière comparable la mortalité liée au tabagisme chez les femmes, initialement plus faible, a rattrapé celle des hommes sur les 50 dernières années (Thun et al., 2013).

D'après les données de l'étude INTERSTROKE, le tabagisme actif est un facteur de risque indépendant d'AVC, doublant approximativement le risque par rapport aux non-fumeurs, et près de 19 % des AVC sont attribuables au tabac (O'Donnell et al., 10). Il existe une relation dose-dépendante entre tabagisme et AVC, mais probablement non linéaire, et l'arrêt du tabagisme diminue ce risque à terme (Shah and Cole, 2010).

Après ajustement pour l'âge, les fumeurs ont un plus grand risque de décès dans les suites d'un AVC (HR=1.22, IC95=1.00–1.49) et également un plus grand risque de récurrence à long terme (événement cardiovasculaire fatal ou non : HR=1.23, IC95=1.00–1.50) (Kim et al., 2012).

Le tabagisme passif constitue un facteur de risque d'AVC à part entière, chez les non-fumeurs comme chez les anciens fumeurs (Bonita et al., 1999).

Une relation paradoxale entre tabagisme actif et pronostic après thrombolyse pourrait exister, d'après les données de plusieurs études (Plas et al., 2013). Dans une série de 148 patients, le tabagisme actif était indépendamment associé à un meilleur taux de recanalisation et de reperfusion après thrombolyse par t-PA, même si les auteurs s'accordent à dire que « une absence d'AVC est toujours mieux qu'un AVC recanalisé » (Kufner et al., 2013). Dans une étude chinoise publiée cette année, le tabagisme était indépendamment associé à un meilleur pronostic après thrombolyse, si l'AVC était de cause non cardio-embolique (Tong et al., 2016).

Le tabagisme est relié aux infarctus lacunaires, à l'instar du diabète, avec une fraction de risque attribuable de 22% dans ce sous-type d'AVC, contre 11,4% pour les AVC non lacunaires (Ohira et al., 2006).

Parmi des adultes jeunes de moins de 45 ans de la Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study (Rohr et al., 1996), le tabagisme était fortement associé au risque d'infarctus cérébral, et particulièrement chez les jeunes hommes Africains-Américains (OR=3.3, pourcentage de risque attribuable : 40.5%).

Dans une étude cas-témoins menée au CHU de Toulouse (Jaffre et al., 2015), chez des sujets de moins de 55 ans, le tabagisme était fortement associé à la survenue d'un infarctus cryptogénique, après ajustement multivarié (OR=2.38, IC95=1.40-4.05). Une association du tabagisme avec la présence d'une plaque non-obstructive carotidienne et celle d'un thrombus carotidien était également notée.

Le tabagisme est un des facteurs de risque majeur de développement précoce de l'athérosclérose, des jeunes hommes fumeurs de 17-18 ans ayant un risque 3,5 fois plus élevé d'avoir une augmentation de l'IMT que des non-fumeurs (Knoflach et al., 2003).

Le tabagisme actif est associé à une progression de l'épaisseur intima-média 50% supérieure par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé, et le tabagisme passif entraîne une augmentation 20% supérieure. Les sujets hypertendus et diabétiques présentaient la progression la plus importante. Enfin on notait l'importance du nombre de paquet-année (nombre de paquet par jour multiplié par le nombre d'année de tabagisme) comme marqueur prédictif de la formation d'athérome (Howard et al., 1998).

La fumée de cigarette contribue fortement au développement de l'athérosclérose, entraînant une dysfonction endothéliale, une augmentation du recrutement des monocytes, une augmentation de l'agrégation plaquettaire et du taux de fibrinogène, une diminution de l'efflux de cholestérol avec une réduction du HDL et une augmentation du LDL et du oxLDL (Ambrose and Barua, 2004), ainsi que divers effets toxiques directs comme avec le 1,3-butadiène qui accélère l'athérosclérose (Penn and Snyder,

1996). Une atteinte de la fibrinolyse endogène et une diminution du débit sanguin cérébral secondaire à une vasoconstriction pourrait également contribuer aux AVC lacunaires.

La fumée de cigarette contient plus de 4000 produits chimiques divers, conduisant à une réponse transcriptionnelle complexe dans la cellule endothéliale. L'augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène conduit à l'expression du gène HSF1 et la surexpression des protéines chaperonnes HSP, avec au final un stress du réticulum endoplasmique (Henderson et al., 2008). On observe également une dépolarisation mitochondriale, un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose.

La fumée augmente aussi la production d'histamine par les mastocytes qui se lie au récepteur H1 de la cellule endothéliale. Il en résulte une augmentation de la signalisation de TLR2/4, amplifiant la production de prostacycline et de thromboxane A₂. On observe également une augmentation du récepteur nicotinique NACHRα1 (Barua et al., 2015).

La nicotine, outre ses propriétés hautement addictives, favorise la prolifération endothéliale et la néovascularisation de la plaque d'athérome et affecte l'expression de métalloprotéinases de la matrice (Lee and Cooke, 2011).

6. Multiplicité des facteurs de risques traditionnels et scores de risque.

Il est important de noter la forte prévalence des facteurs de risques traditionnels chez les sujets jeunes mais aussi leur accumulation avec l'âge. Chez les patients âgés de 45 à 55 et présentant un premier AVC, seuls 7% des hommes et 9% des femmes ne présentait aucun facteur de risque (von Sarnowski et al., 2013a).

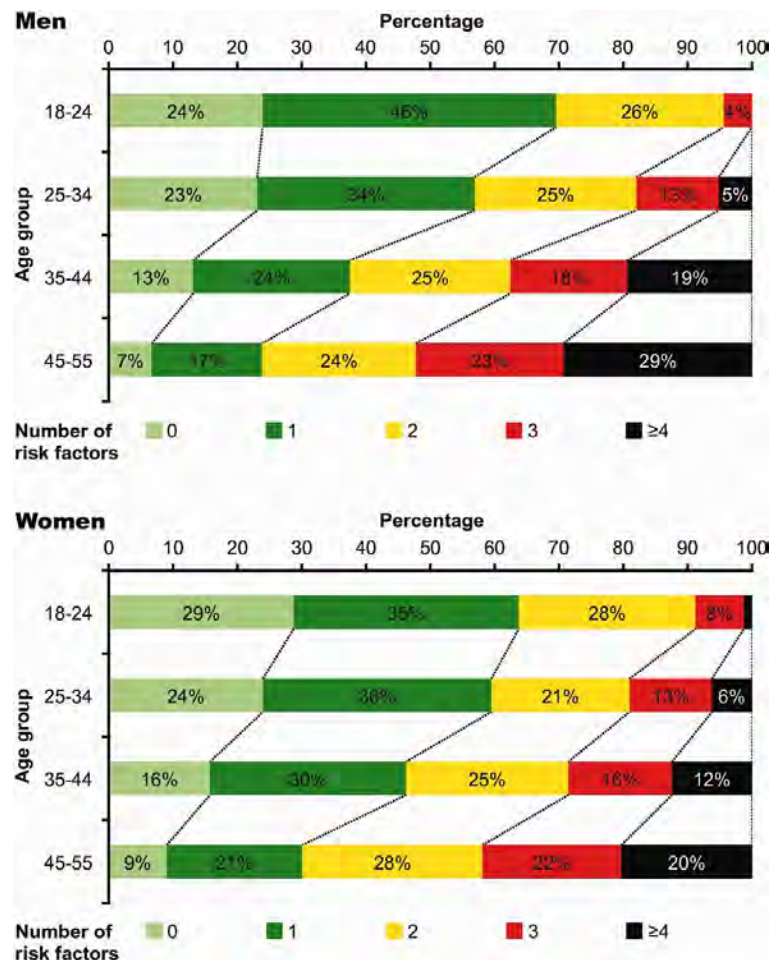


Figure 12 : Augmentation du nombre de facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels avec l'âge, chez l'homme et chez la femme de moins de 55 ans. (Putala et al. 2016, adapté de von Sarnowski et al.)

Toutefois la simple énumération des facteurs de risque traditionnels d'un patient ne suffit pas à prédire de manière adaptée son risque d'évènement cardiovasculaire.

Un certain nombre d'échelles cherchent à prédire de façon plus précise le risque cardiovasculaire des patients, utilisables dans la pratique courante et orientant la stratégie de prévention.

Deux des scores les plus utilisés et recommandés par les instances de santé dans la prévention des maladies cardiovasculaire sont le score de Framingham et le SCORE.

Le score de Framingham estime le risque d'infarctus du myocarde a 10 ans, en se basant sur les données de la Framingham Heart Study. Il prend en compte le sexe, l'âge (de 20 à 79 ans), le taux de cholestérol total, le taux de HDL-C, le tabagisme, l'existence d'un diabète et la pression artérielle systolique (traitée ou non), un nombre de points étant attribué à chaque niveau de ces différents

facteurs. Les sujets dont le score est supérieur à 20 % sont considérés à haut risque cardiovasculaire(Wilson et al., 1998).

En Europe le SCORE (Systematic COronary Risk Estimation) a été créé en utilisant les données issues de 250 000 patients et définit 4 niveaux de risque de décès d'origine cardiovasculaire à 10 ans (Conroy et al., 2003).

Néanmoins, à l'échelle de l'individu, ces scores de risques, basés sur de larges cohortes, semblent imparfaits. En effet un nombre significatif de patients avec un risque considéré comme faible présentent des événements cardiovasculaires, soulignant une stratégie de prévention inadéquate (Johnson et al., 2009). Egalement d'autres facteurs de risques dits « émergents » ne sont pas pris en compte. Enfin au vu de la complexité du processus athéromateux, il est envisageable que les facteurs ayant entraîné la formation d'une plaque soit différents de ceux menant à sa rupture et à la survenue d'un événement thrombotique (Naghavi et al., 2003). Le simple recensement des facteurs de risques est alors pris en défaut.

Ces raisons conduisent au besoin d'évaluer de façon plus précise et plus personnelle le risque athéromateux de chaque patient, et à définir un patient « vulnérable » qui sera la cible d'une attention particulière.

D. Définir le patient vulnérable : mesures in-vivo de l'athérosclérose

1. L'évaluation de la dysfonction endothéliale

Nous avons vu que le dysfonctionnement endothélial précède la formation de l'athérome et joue un rôle central dans sa physiopathologie (Ross, 1999). Dans l'intérêt d'une détection précoce des sujets à risques, le fonctionnement de l'endothélium peut être testé en pratique clinique.

Dès 1986, Ludmer et al. ont montré que des lésions d'athérosclérose se traduisaient par une réponse vasomotrice anormale. Une stimulation normalement vasodilatatrice par son action sur les cellules endothéliales, l'acétylcholine, devenait vasoconstrictrice en présence d'athérome(Ludmer et al., 1986).

Le fonctionnement de l'endothélium coronaire peut être étudié par doppler intra-coronaire, échocardiographie doppler, tomographie par émission de positron et IRM en contraste de phase (Silber et al., 2001).

Une mesure non-invasive et simple de la dysfonction endothéliale est possible en utilisant l'échographie haute résolution pour mesurer le diamètre de l'artère brachiale en réponse à une hyperhémie réactive. Le test est réalisé en gonflant un brassard au-dessus de la tension systolique pendant 5 min, puis en le dégonflant brutalement. L'ischémie imposée par le brassard entraîne une vasodilatation des vaisseaux de résistance. La libération soudaine du brassard amène un flux sanguin rapide dans l'artère brachiale. L'augmentation de flux stimule une vasodilatation dépendante de l'endothélium, mesurée au doppler. La *Flow-mediated dilatation* ou FMD sert ainsi d'index de la fonction endothéliale (Raitakari and Celermajer, 2000).

Paradoxalement, la vasodilatation dans les tissus soumis à une ischémie est dépendante de la présence de globules rouges. L'hypoxie stimule la voie de signalisation Gα et conduit à une augmentation du AMPc (adénosine monophosphate cyclique) dans le globule rouge. Cette augmentation d'AMPc déclenche la libération d'ATP via le canal pannexin-1. L'ATP possède un effet vasodilatateur propre en se liant à l'endothélium (Ellsworth et al., 2009). En parallèle la désoxyhémoglobine agit comme catalyseur pour produire rapidement du NO en réponse à l'ischémie, comme dans le muscle à l'effort (Dufour et al., 2010).

La réalisation du test doit répondre à des règles strictes pour garantir sa reproductibilité intra et inter-patient (Corretti et al., 2002).

L'index FMD est bien corrélé aux mesures invasives du fonctionnement de l'endothélium des artères coronaires (Takase et al., 1998) et également à l'étendue et la sévérité de l'athérome coronaire (Neunteufl et al., 1997), montrant bien que l'athérosclérose est une pathologie systémique. Il représente également un marqueur du risque cardiovasculaire. Une méta-analyse par Ras et al. a montré qu'une augmentation de 1% du FMD était corrélée à un risque relatif d'évènements cardiovasculaires (décès d'origine cardiaque ou AVC) de 0,92 (IC95=0.88-0.95), ce risque étant plus marqué dans des populations symptomatiques. Une bonne fonction endothéliale, marquée par un FMD plus élevé, est donc inversement corrélée au risque cardiovasculaire (Ras et al., 2013).

Le FMD est également un facteur prédictif de risque d'AVC. Il a également été montré qu'une altération de la fonction endothéliale était un facteur de récurrence cardiovasculaire dans les suites d'un AVC (Santos-García et al., 2011).

Des données suggèrent des relations étroites entre migraine avec aura, dysfonction endothéliale, dépression corticale envahissante et état pro-thrombotique, pouvant expliquer en partie l'excès de risque d'AVC dans cette population (Murinova et al., 2014).

L'altération de l'endothélium mesurée par le FMD est associée à l'existence de plaques carotidiennes d'après les données d'une cohorte multi-ethnique (Northern Manhattan Study). Après ajustement pour les variables démographiques et les facteurs de risques, chaque diminution de 1% du FMD était reliée à une augmentation de 0,02 mm de l'épaisseur maximale de la plaque (Rundek et al., 2006).

La dysfonction endothéliale peut être un processus réversible qui répond à des stratégies thérapeutiques variées : statines, bêtabloquants (nebivolol), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, traitements antidiabétiques (glitazones), antagoniste calcique ou vitamine E. Le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires s'accompagne d'une amélioration de la fonction endothéliale avec parfois un retour à la normale (Bonetti et al., 2003).

Une étude a évalué le pronostic de femmes ménopausées hypertendues et présentant une atteinte de la fonction endothéliale. Dans le groupe de femmes présentant une amélioration après 6 mois de traitement, il y avait significativement moins d'évènements cardiovasculaires que dans le groupe sans modifications du FMD, et ce malgré un contrôle tensionnel similaire (Modena et al., 2002).

La fonction de l'endothélium cérébral semble pouvoir être évaluée de manière spécifique et non invasive, grâce à la perfusion de L-Arginine qui entraîne une vasodilatation cérébrale (via la production de NO endothélial) mesurable grâce au doppler transcrânien (Pretnar-Oblak, 2014).

Les infarctus lacunaires et la microangiopathie cérébrale pourraient être liés à une dysfonction de l'endothélium cérébral, à l'origine d'une fuite de composants du plasma dans la paroi artérielle et le tissu cérébral environnant, et d'une toxicité neuronale (Hassan et al., 2003; Wardlaw et al., 2003). Cette hypothèse reste controversée (Wiseman et al., 2014).

Les statines semblent améliorer la fonction endothéliale cérébrale par l'intermédiaire de leur action sur la production de NO (via eNOS). Dans un petit groupe de sujets avec des infarctus lacunaires multiples et un groupe de sujets sans infarctus mais avec des facteurs de risques comparables, la réactivité cérébrale et le FMD étaient diminués par rapport aux contrôles. Après 3 mois de traitement par atorvastatine 40 mg/j, ces deux paramètres étaient significativement améliorés (Pretnar-Oblak et al., 2006).

Il est toutefois difficile d'affirmer un lien de causalité direct entre amélioration de la fonction endothéliale et diminution du risque d'évènements cardiovasculaires, étant donné qu'aucun

traitement ne cible spécifiquement l'endothélium (Versari et al., 2009). Ces résultats restent préliminaires.

2. L'épaisseur intima-media

Dès 1986 une étude in-vitro a comparé la mesure de l'épaisseur de la paroi artérielle par examen direct et par échodoppler. Ils ont ainsi décrit une image caractéristique en mode B : deux lignes parallèles échogènes séparant un espace hypo échogène. La distance entre ces deux lignes correspondait à la mesure directe de l'épaisseur intima-média (Pignoli et al., 1986), il est néanmoins impossible de distinguer l'intima et la média.

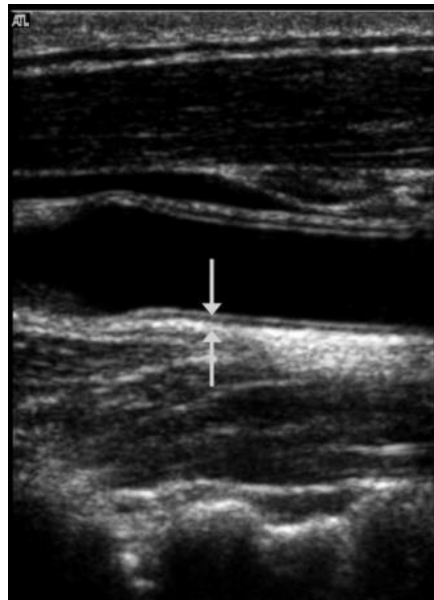


Figure 13 : Epaisseur intima-media visible et mesurable en échographie mode B. Les deux flèches limitent en haut l'interface lumière artérielle/intima et en bas l'interface media/adventice.

Actuellement l'épaisseur intima-média (IMT) est largement utilisée comme mesure d'athérosclérose pré-symptomatique dans les études observationnelles et comme marqueur d'efficacité dans les essais thérapeutiques.

La littérature est particulièrement riche et associe l'IMT aux facteurs de risques traditionnels comme l'âge, le sexe, l'ethnie, le tabagisme, la consommation d'alcool, la sédentarité, la tension artérielle, la dyslipidémie, les habitudes alimentaires, la glycémie, l'obésité et le syndrome métabolique. Elle est également associée à de nouveaux facteurs de risques, l'hérédité, le génotype, la polyarthrite rhumatoïde, certaines pathologies auto-immunes, les cytokines inflammatoires, l'oxydation lipidique, les maladies infectieuses, la vitamine D, les métalloprotéinases de la matrice (Qu and Qu, 2015).

D'après des données de la Northern Manhattan Study, il semblerait que les facteurs de risques traditionnels n'expliquent que 11% de la variance de l'IMT, le reste pouvant être attribué à des facteurs environnementaux et génétiques (Rundek et al., 2013).

Typiquement, l'IMT est mesurée sur 3 segments de la carotide :

- Le dernier centimètre rectiligne de la carotide commune, avant la bifurcation (CCA)
- Le bulbe carotidien
- Le premier centimètre de la carotide interne (ICA)

Selon le segment choisi pour la mesure, il existe des différences de corrélation avec les facteurs de risques traditionnels, soulignant la complexité de la formation de l'athérome sur l'artère carotide (Polak et al., 2010).

Chez des adultes d'âge moyen en bonne santé, l'IMT mesure environ 0,6-0,7 mm au niveau de la CCA, comparable à celle mesurée au niveau de l'ICA. Au niveau du bulbe elle est légèrement plus élevée. Elle augmente avec l'âge et est plus importante chez les hommes que chez les femmes. Des normes sont toutefois difficiles à définir, en raison de la variabilité induite par le site de mesure (segments, paroi profonde ou superficielle), de l'existence de facteurs de risques, du matériel utilisé et de la technique de mesure (manuelle, automatisée). La valeur de l'IMT dépend de la présence et du nombre de facteurs de risques cardiovasculaires.

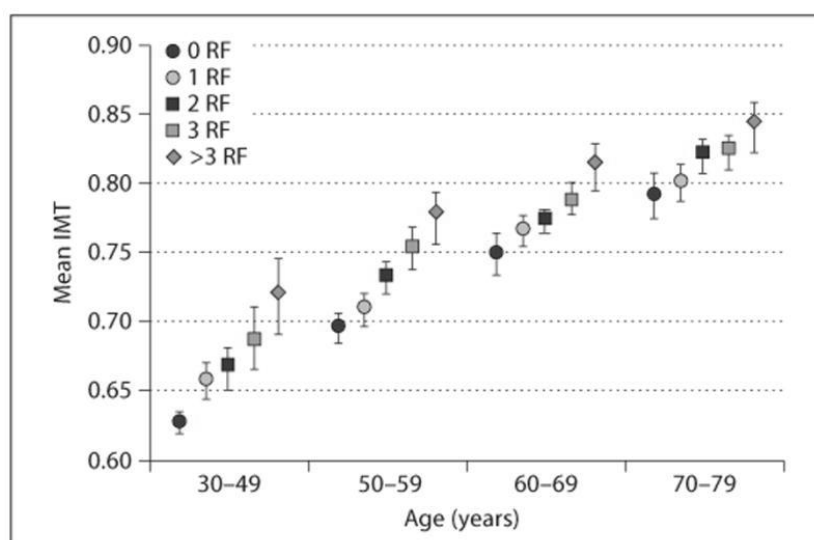


Figure 14 : Epaisseur moyenne de l'IMT selon l'âge et le nombre de facteurs de risque (RF). (Touboul et al. 2012)

La mesure automatisée de l'IMT de la paroi profonde de la CCA réduit cette variabilité (Tang et al., 2000), mais il persiste toujours la variabilité induite par l'opérateur réalisant l'examen. De même une mauvaise échogénicité réduit considérablement l'efficacité de la mesure automatisée.

A noter que l'IMT varie selon les différentes phases du cycle cardiaque (Polak et al., 2012), avec une valeur au pic systolique légèrement plus faible que celle en fin de diastole (en moyenne de 0,041mm).

Enfin selon le consensus Européen de Mannheim, une plaque est définie par un épaississement focal qui fait saillie dans la lumière de 0,5mm, ou de 50% de l'IMT environnante, ou tout endroit où l'IMT est supérieure à 1,5 mm (Touboul et al., 2012).

De nombreuses études épidémiologiques ont exploré la relation de l'IMT avec les facteurs de risques traditionnels, la prévalence de pathologies cardiovasculaires, la présence d'athérosclérose systémique et particulièrement l'incidence d'évènements cardiovasculaires, indépendamment des autres facteurs de risques.

Dans l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), parmi 12 841 patients âgés de 45 à 64 ans et suivis pendant 4 à 7 ans, une augmentation de l'IMT était associée à une augmentation du risque de coronaropathie (HR=1.13 par augmentation de 0.1 mm, pour l'infarctus du myocarde) (Chambless et al., 1997).

La Cardiovascular Health Study (CHS) a suivi 4476 sujets de 65 ans ou plus, indemnes de pathologies cardiovasculaires, pendant une médiane de 6,2 ans en mesurant l'IMT sur la CCA et l'ICA. L'IMT combinée des deux sites était significativement associée à la survenue d'un AVC ou d'un infarctus du

myocarde. Concernant l'AVC, la mesure réalisée sur la CCA était plus prédictive que celle de l'ICA, avec un risque relatif de 1,28 pour chaque augmentation de 0,2 mm (1 SD). En divisant la population en quintiles basés sur la valeur d'IMT combinée, le risque de faire un AVC ou un infarctus du myocarde à 7 ans était de 25% pour le 5^{ème} quintile, contre moins de 5% pour le premier (O'Leary et al., 1999). Après ajustement pour les facteurs de risques traditionnels, l'IMT restait un facteur prédictif indépendant d'évènements cardiovasculaires.

En 2007 la méta-analyse publiée par Lorenz et al. regroupait 37 197 sujets avec suivi moyen de 5,5 ans. Elle montre que pour une augmentation de 0,1 mm de l'IMT, le risque d'infarctus du myocarde est augmenté de 10 à 15% et celui d'AVC de 13 à 18% (Lorenz et al., 2007).

Néanmoins d'autres études ne sont pas parvenues aux mêmes conclusions. Dans la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), l'IMT n'était pas retenu comme marqueur prédictif indépendant d'évènements cardiovasculaires, chez 1330 patients à risque intermédiaire (Yeboah et al., 2012).

Ces inconsistances sont probablement dues à la grande hétérogénéité des études et à la variabilité de la méthodologie employée dans l'acquisition et le traitement de l'image, la mesure de l'IMT et le site choisi (Touboul et al., 2014). Certains auteurs proposent une mesure moyenne des parois profondes et superficielles, et en multipliant les angles de mesure de façon à prendre en compte la nature asymétrique de l'athérosclérose (Peters et al., 2012). Ces protocoles très longs ne sont pas forcément adaptés à la pratique clinique.

La considération portée à l'existence de plaques est également importante. Selon les études, la mesure de l'IMT peut intégrer la présence de plaque (IMT>1,5mm) ou alors le choix du site de mesure est défini par l'absence de plaques. La définition d'une plaque peut également varier fortement.

Il reste ainsi difficile de traduire les résultats de ces études de cohorte à l'échelle de l'individu. Dans une méta-analyse de 2012, regroupant 45 828 individus avec une durée moyenne de suivi de 11, l'ajout de la mesure de l'IMT sur la CCA au score de Framingham n'apportait qu'une faible amélioration dans la prédiction à 10 ans d'un premier AVC ou infarctus du myocarde (amélioration de reclassement net = 0.8%, IC95 : 0.1-1.6). Les auteurs considèrent que l'intérêt clinique est probablement très limité (Den Ruijter et al., 2012).

Etant donné que l'échodoppler reste un examen non-invasif, sans risque connu pour la santé et relativement peu coûteux, il constitue une méthode de choix pour la réalisation d'examens répétés. On observe normalement une progression de l'IMT de 0,01 à 0,04 mm/an chez des sujets sains. En tenant compte du fait que la résolution axiale de l'examen est de 0,1 à 0,3 mm, on peut considérer qu'à l'échelle de l'individu toute évolution de l'IMT sera masquée par une erreur systématique avant

plusieurs années. Néanmoins en suivant de larges cohortes sur plusieurs années et en utilisant un protocole strict, de nombreuses études ont évalué l'impact d'intervention thérapeutique sur l'IMT. Des essais utilisant des traitements antihypertenseurs, antidiabétiques, hypolipémiants, antioxydants, ou hormonaux, généralement comparés au placebo, peuvent parfois montrer une efficacité sur la progression de l'IMT.

La présomption qu'une amélioration de l'IMT soit corrélée à une réduction du risque vasculaire reste controversée. Chez 3902 patients diabétiques, la valeur de l'IMT était bien reliée au risque cardiovasculaire, cependant aucune association significative n'était mise en évidence entre l'évolution de l'IMT et l'évolution du risque (Lorenz et al., 2015). Le rapport de l'European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), un essai randomisé sur 2334 patients hypertendus, conclut de manière similaire : l'IMT de départ est bien prédictive des événements cardiovasculaires futurs, mais la progression annuelle ne l'est pas (Zanchetti et al., 2009).

Dans une méta-analyse de 2005 étudiant l'effet des statines sur l'IMT et la survenue d'événements cardiovasculaires, Espeland et al. montrent que l'utilisation de statines était associée à une diminution de la progression de l'IMT de 0,012 mm/an, avec en parallèle une diminution du risque d'événements cardiovasculaire de 52%. Les auteurs soulignent toutefois que les changements de l'IMT ne rendent pas compte de l'ensemble de l'effet des statines, et que ces résultats ne sauraient être généralisés à d'autres traitements de facteurs de risque (Espeland et al., 2005).

Dans une revue de la littérature de 2010, Simon et al. soulignent d'une part la grande hétérogénéité des études sur l'IMT, et d'autre part concluent que, bien que l'IMT soit un facteur prédictif modeste pour l'AVC et l'IDM, elle apporte peu à la prédiction par les facteurs de risques. Ils rapportent également que la mesure des plaques est un marqueur plus pertinent (Simon et al., 2010).

Ces inconsistances se reflètent dans les recommandations officielles des différentes sociétés savantes. Les recommandations Européennes sur la prévention cardiovasculaire en pratique clinique de 2012 (Members et al., 2012) proposaient la mesure de l'IMT chez les patients asymptomatiques considérés à risque modéré (Classe IIa, Niveau de preuve B). En 2016 (Piepoli et al., 2016) cette mesure n'est plus recommandée (Classe III, Niveau A). De manière similaire, l'*American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on cardiovascular risk assessment and cholesterol treatment* de 2013 ne recommande pas cette pratique en routine, en raison des limites de standardisation et de qualité (Goff et al., 2014).

En résumé, bien que l'IMT prédise le risque cardiovasculaire dans plusieurs larges études, plusieurs questions restent en suspens et limitent son utilisation :

- Quel nombre de segments carotidiens faut-il évaluer ?
- Quel type de mesure effectuer (valeur moyenne ou maximum d'une seule mesure, de plusieurs mesures) ?
- Combien de variations de l'angle de mesure ?
- Inclusion des plaques dans la valeur de l'IMT ?
- Association de risque ou prédiction de risque ?
- A partir de quelle valeur l'IMT est-elle considérée anormale et prédit un risque augmenté ?

La mesure de la paroi profonde sur la carotide commune s'est avérée la plus reproductible, cependant cette valeur n'améliore que très partiellement les modèles traditionnels, au contraire des mesures prenant en compte le bulbe et la carotide interne. Les plaques d'athéromes sont plus souvent présentes au bulbe et sur l'ICA, et la mesure de l'IMT sur l'ICA n'est parfois pas réalisable.

A noter que les études excluant les plaques pour la mesure de l'IMT ne montrent généralement pas de caractère fortement prédictif, au contraire de celle incluant les plaques. De plus, il est parfois très difficile de séparer un IMT augmenté d'une plaque débutante, faisant intervenir la subjectivité de l'observateur.

En plus de l'épaississement de l'intima lié à l'athérosclérose, l'IMT prend en compte l'hyperplasie ou l'hypertrophie des cellules musculaires lisses de la média, qui peuvent être le signe d'un remodelage artériel en réponse à l'hypertension ou au vieillissement (Finn et al., 2010). Ainsi l'IMT et les plaques sont deux phénotypes bien distincts, qui ne représentent pas nécessairement la même physiopathologie et n'ont pas la même valeur prédictive.

En définitive une autre procédure pourrait s'avérer être plus adaptée dans l'évaluation du risque cardiovasculaire : la quantification de la charge athéromateuse (Inaba et al., 2012).

3. Les plaques carotidiennes

Plusieurs méthodes existent pour rechercher, quantifier et caractériser une plaque : échodoppler, angioscanner, IRM, PET-scan. Dans cette revue nous nous concentrerons sur l'échodoppler, méthode la plus accessible et au meilleur rapport coût/efficacité, et sur l'IRM qui offre les meilleures

perspectives en termes de qualité d'image et de capacité à discerner les différents constituants de la plaque. Le scanner souffre des artéfacts liés aux calcifications, du manque de discernement dans la composition de la plaque et de l'irradiation du patient nécessaire à l'examen. Le PET-scan est limité par sa résolution spatiale, bien qu'il soit performant pour caractériser l'inflammation de la plaque.

a. L'échodoppler

L'identification de plaques au échodoppler est probablement un meilleur reflet du processus d'athérosclérose que la mesure de l'IMT. La plaque représente principalement un épaissement de l'intima, avec la présence de cellules spumeuses, de cellules musculaires lisses, de macrophages et d'un cœur lipidique selon le stade de développement. La présence de plaques carotidiennes permet ainsi d'améliorer la prédiction des AVC et des AIT par rapport aux facteurs de risques (Gepner et al., 2015). Dans le consensus de l'American Society of Echocardiography (ASE), la mesure de l'IMT doit comporter la recherche de plaques au niveau des 2 ICA, CCA et bulbes carotidiens.

A l'heure actuelle, le risque représenté par une plaque est principalement évalué par le degré de sténose qu'elle entraîne. Selon les grandes études américaines (NASCET) et européennes (ECST), il existe un bénéfice avéré et important de l'endartériectomie chez des patients ayant présenté un AVC ou AIT carotidien récent, sans séquelles majeures, et avec une sténose ipsilatérale entre 70 et 99%. Il existe un bénéfice modéré entre 50 et 69% et L'ECST n'a pas démontré de bénéfice de l'endartériectomie chez des patients avec une sténose entre 0 et 29% (Rerkasem and Rothwell, 2011).

On peut néanmoins considérer qu'au-delà du retentissement hémodynamique d'une plaque, certaines caractéristiques sont essentielles pour prédire au mieux le risque qu'elles représentent.

Plus encore que le simple nombre de plaques (ou la dichotomie présence/absence de plaques), la mesure précise de la « charge athéromateuse » affine la prédiction du risque cardiovasculaire. Il est ainsi possible de mesurer l'épaisseur maximale des plaques, l'aire totale de plaque (TPA, *Total Plaque Area*) en échographie 2D, et le volume total de plaque (TPV) au moyen de l'échographie 3D.

Il est également possible de décrire la composition de la plaque, son échogénicité, la présence de calcifications superficielles ou non, l'irrégularité de sa surface.

1) Paramètres quantitatifs

Selon le consensus Européen de Mannheim, une plaque est donc définie par un épaissement focal qui fait saillie dans la lumière de 0,5mm, ou de 50% au moins de l'IMT environnante, ou tout endroit où l'IMT est supérieure à 1,5 mm (Touboul et al., 2012), mesurée de l'interface média-adventice à l'interface intima-lumière artérielle. Néanmoins, selon les études, d'autres définitions peuvent être utilisées (protrusion dans la lumière sans précisions, $IMT > 1,2mm$ ou $1mm$).

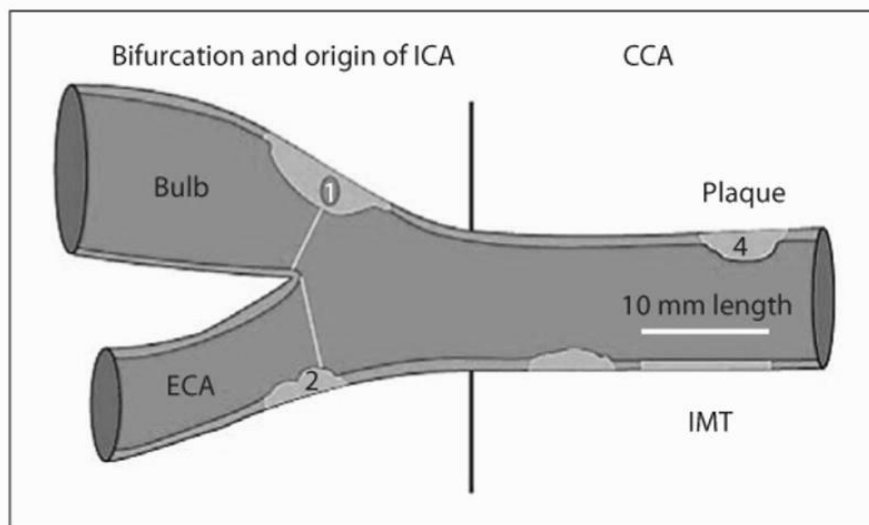


Figure 15 : Définitions d'une plaque selon le consensus de Mannheim : 1) épaisseur $> 1,5mm$, 2) saillie dans la lumière $> 0,5mm$, 4) supérieur à 50% de l'IMT environnante. (Touboul et al. 2012)

Le TPA correspond au total de l'aire de section transversale de toutes les plaques détectées, en vue longitudinale. La recherche de plaques doit donc s'effectuer de manière bilatérale, sur les CCA, bulbes, ICA et carotides externes et l'opérateur doit varier les incidences de façon à identifier l'étendue maximale de la plaque. La plaque est ensuite délimitée par un tracé au curseur et l'opération est répétée sur l'ensemble des plaques présentes.

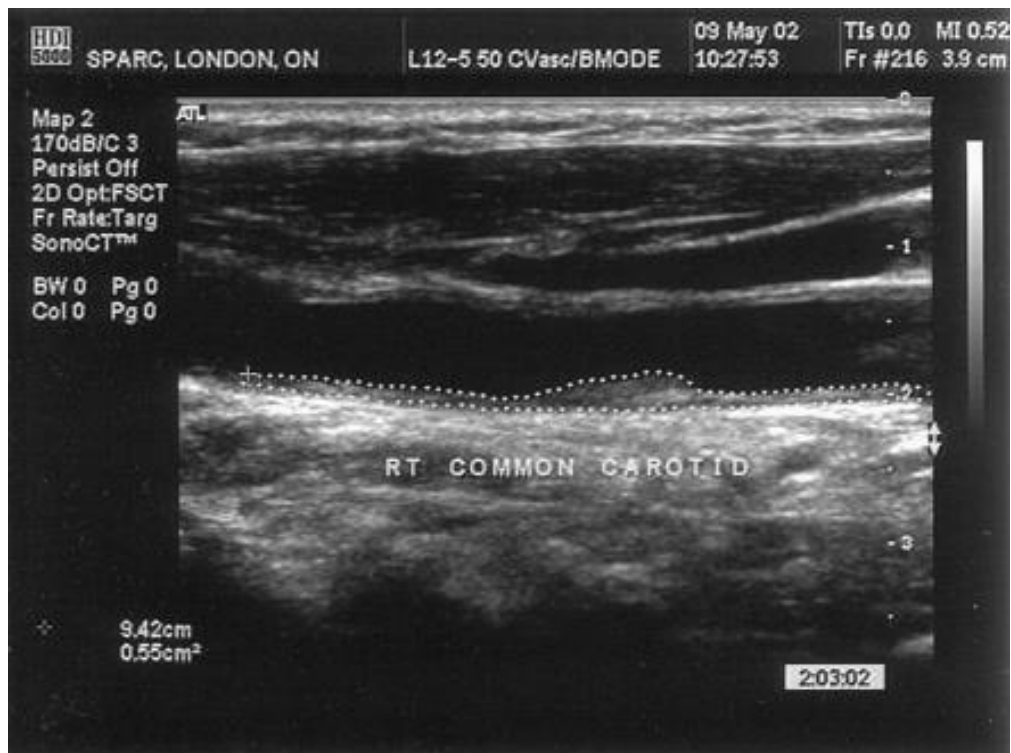


Figure 16 : TPA. L'aire délimitée en pointillée correspond à l'aire de section transverse maximale d'une plaque de la CCA, en vue longitudinale. (Spence et al. 2002)

Dès 2002, Spence et al. montrent que le TPA est fortement prédictif du risque cardiovasculaire : les patients avec une valeur de plaque dans le 4^{ème} quartile ont 19,5% de risque à 5 ans d'IDM, d'AVC ou de décès de cause vasculaire contre 5,6% pour ceux du premier quartile (Spence et al., 2002), après ajustement. De même la progression du TPA était associée à un risque à 5 ans de 15,7%, contre 7,6% en l'absence de progression.

Dans l'étude Tromsø (Mathiesen et al., 2011), basée sur 3240 hommes et 3444 femmes suivis pendant 10 ans, le TPA était un facteur prédictif fort de survenue d'un premier infarctus cérébral (HR=1.23 IC95 : 1.09–1.38 pour les hommes et HR=1.19 IC95 : 1.01–1.41 pour les femmes, pour chaque augmentation d'un SD de $v(\text{TPA})$, après ajustement multivarié). Ce risque était plus important pour les patients avec un TPA dans le dernier quartile. En comparaison l'augmentation d'un SD pour IMT n'était pas associée à un risque significatif d'AVC chez les hommes, après ajustement.

Le cholestérol total, le tabagisme, et la pression artérielle sont fortement prédictifs du TPA et de la progression du TPA, alors que l'âge et le sexe sont associés à l'IMT et que seul le cholestérol total est associé à la progression de l'IMT (Herder et al., 2012). Ces résultats soulignent les différences dans la physiopathologie à l'origine de l'IMT et des plaques.

Le TPV est obtenu après acquisition en échographie 3D. Les images sont acquises en passant la sonde d'ultrasons le long du cou du patient en orientation transverse (perpendiculaire à l'axe du flux sanguin). La vitesse et l'orientation de la sonde sont ajustées pour obtenir des coupes transverses 2D approximativement parallèles les unes aux autres et régulièrement espacées.

L'acquisition est également possible en maintenant une sonde spéciale en regard de la bifurcation carotidienne. Un transducteur mécanique situé dans la tête de la sonde effectue alors un balayage automatisé.

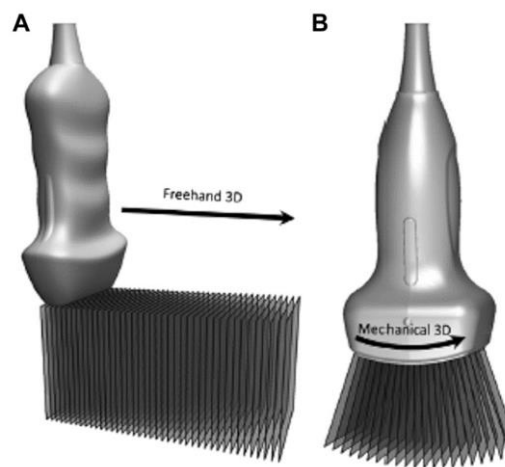


Figure 17a : Après acquisition, l'opérateur sélectionne les coupes montrant le début, la fin et le point de sténose maximale de la plaque. Le volume de la plaque est ainsi calculé après détection automatique des limites média-adventice et intima-lumière sur chaque coupe. L'opération est répétée pour toutes les plaques, définissant au final le TPV.

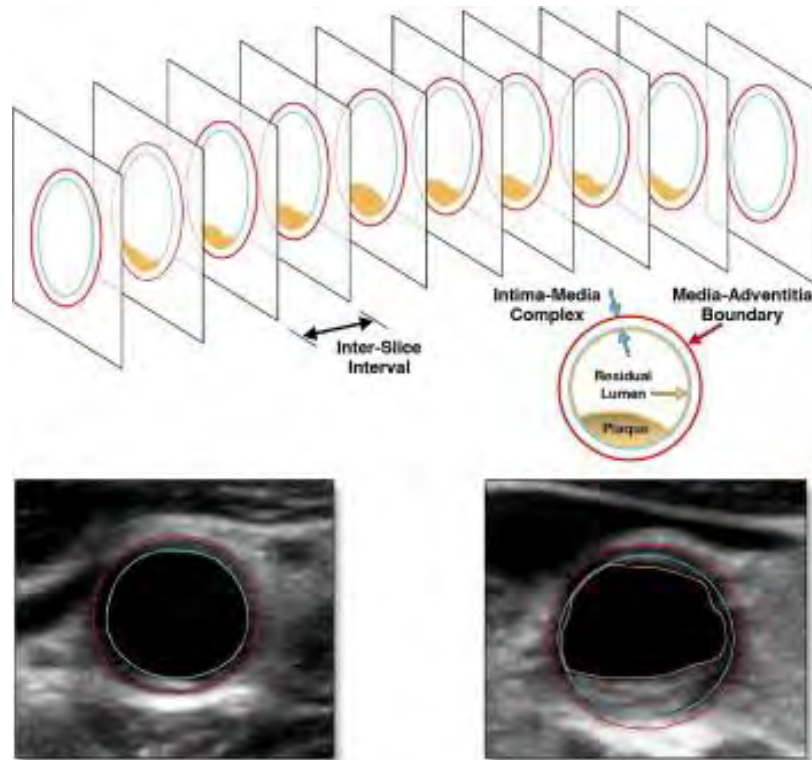


Figure 17b : Coupes obtenues par échographie 3D. Sur chaque coupe les limites de l'artère, de la lumière et de la plaque sont définies. Le volume total en est déduit. (Sillesen et al. 2012)

Le TPV peut être mesuré avec une bonne reproductibilité inter et intra-observateurs (Makris et al., 2011).

La progression du TPV est un facteur prédictif d'AVC, d'AIT, d'IDM et de tout événement cardiovasculaire, une association qui reste significative après ajustement pour les facteurs de risque (Wannarong et al., 2013). En comparant l'utilité du TPA et du TPV, la progression du TPV semble prédire fortement la survenue d'événements cardiovasculaires, la prédiction est plus faible avec le TPA et n'est plus significative après ajustement (Wannarong et al., 2013).

L'essai thérapeutique en double aveugle MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) a montré que l'olmesartan et l'atenolol réduisent tous les deux l'IMT et la tension artérielle. En revanche seul l'olmesartan entraînait une réduction significative du TPV, particulièrement sur les lésions volumineuses (Stumpe et al., 2007).

Dans un petit groupe de patients présentant une sténose carotidienne > 60%, la prise d'atorvastatine à 80mg permettait une réduction significative du volume de plaque vs placebo, après seulement 3 mois de traitement (Ainsworth et al., 2005).

L'évolution annuelle du TPA et du TPV est plus facile à mettre en évidence que celle de l'IMT, se situant autour de 10 mm²/an et 50 à 100 mm³/an, plus en lien avec la résolution spatiale de l'échographie. Il est ainsi possible de mettre en évidence un effet thérapeutique éventuel avec un nombre de sujets plus faible, et/ou une durée de traitement plus courte.

Etant donné que les plaques carotidiennes s'étendent le long de l'artère 2,4x plus vite qu'elles ne s'épaississent, la mesure du TPA est plus sensible que la mesure isolée de l'épaisseur (Barnett et al., 1997). Les plaques se développent également de façon circonférentielle, le TPV est donc encore plus sensible.

2) Paramètres qualitatifs.

Les caractéristiques des plaques sont prédictives de futurs évènements cérébro-vasculaires. Dans une revue systématique de la littérature de 2015, Brinjikji et al. établissent ainsi un profil de plaque vulnérable à l'échodoppler associant la survenue d'accidents ischémiques avec une faible échogénicité, une néo vascularisation, des ulcérations, et des mouvements intra-plaque (Brinjikji et al., 2015).

Les recommandations actuelles se concentrent sur le degré de sténose pour définir les plaques à risque et les indications interventionnelles, la sténose carotidienne étant responsable de 10 à 20% des AVC ou AIT. Néanmoins l'identification de plaques vulnérables permet de définir un risque d'évènements cérébro-emboliques augmenté, et ce indépendamment du degré de sténose (Brinjikji et al., 2016). Ces plaques vulnérables et instables pourraient permettre de redéfinir l'étiologie d'AVC auparavant présumés cryptogéniques (Freilinger et al., 2012).

a) Echogénicité

L'échogénicité peut être définie de plusieurs manières. Dans une approche qualitative et subjective, la méthode la plus employée s'appuie sur trois références anatomiques : sang circulant (anéchoïque), muscle sterno-cléido-mastoïdien (échogène), vertèbre cervicale (hyperéchogène). Elle repose sur la

classification de Gray-Weale (Gray-Weale et al., 1988), modifiée par Nicolaides (Geroulakos et al., 1993) à partir du degré d'échogénicité présenté en échographie mode B :

- Type 1 : plaques anéchogènes comme le sang circulant, mieux mises en évidence par codage couleur.
- Type 2 : lésions hypoéchogènes (> 50 %) avec de petites plages échogènes.
- Type 3 : lésions à prédominance échogène (> 50 %), avec de petites plages hypoéchogènes.
- Type 4 : lésions uniformément isoéchogènes ou hyperéchogènes.
- Type 5 : plaques qui ne peuvent être classées du fait d'un artefact d'ombre acoustique.

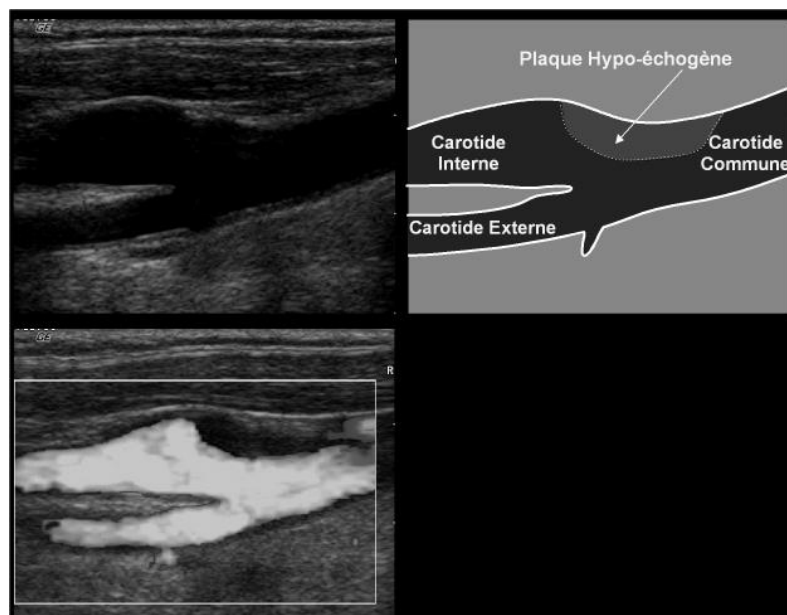


Figure 18a : Plaque hypoéchogène révélée en mode doppler énergie (type 1).

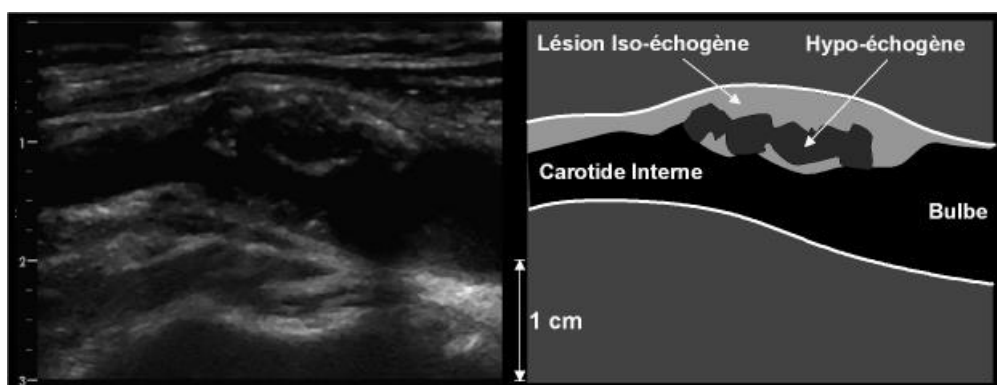


Figure 18b : Plaque hétérogène à prédominance iso-échogène (type 3).

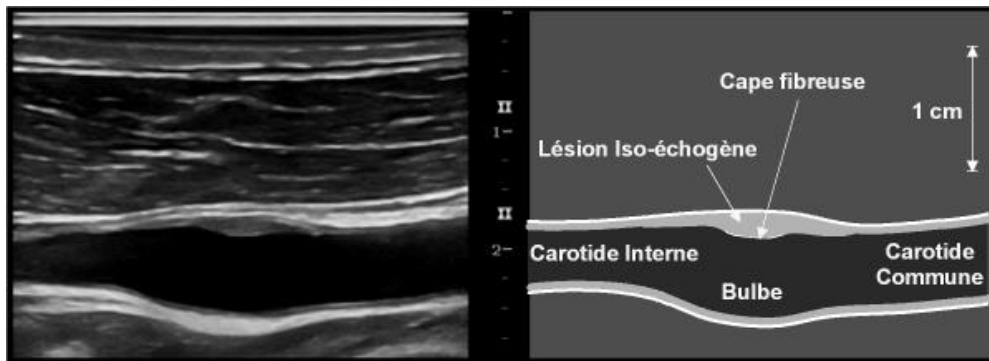


Figure 18c : Petite plaque isoéchogène (type 4).

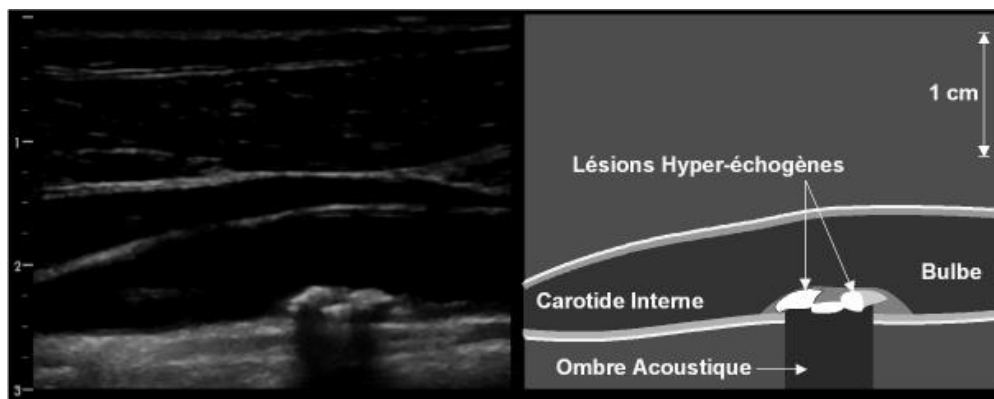


Figure 18d : Plaque calcifiée avec présence d'ombre acoustique (type 5).

D'après Antonia Pérez-Martin, Iris Schuster-Beck, Jean-Pierre Laroche, Gudrun Böge, Isabelle Quéré, Michel Dauzat, Université Montpellier 1, UFR de Médecine de Montpellier – Nîmes.

Histologiquement une plaque anéchogène peut traduire un cœur riche en lipide, une hémorragie intra plaque ou une nécrose, des marqueurs de vulnérabilité (Hatsukami et al., 1994). Il n'est cependant pas possible de différencier ces différents éléments en ultrasons, au contraire de l'IRM.

Une structure échogène reflète plus souvent un contenu riche en collagène, résultant d'un remaniement fibreux. L'ombre acoustique traduit la présence de calcifications, qui réfléchissent totalement l'onde sonore, rendant impossible la caractérisation du tissu sous-jacent.

Le caractère anéchogène de la plaque est un marqueur de risque d'évènement cérébrovasculaire, indépendamment du degré de sténose et des facteurs de risques (RR=4.6, IC95 : 1.1 to 18.9, après ajustement) (Mathiesen et al., 2001).

Pour améliorer la reproductibilité de la classification des plaques dans les études, il est utile d'utiliser une mesure quantitative de l'échogénicité. La Gray Scale Median (GSM) est une échelle numérique

allant de 0 (noir) à 255 (blanc), calculant la moyenne des pixels d'une zone d'intérêt. Selon Lal et al. on peut ainsi corrélérer la valeur du GSM à la structure des tissus (Lal et al., 2002):

- Entre 0 et 5 pour le sang,
- Entre 8 et 26 pour le tissu lipidique,
- Entre 41 et 76 pour le muscle,
- Entre 112 et 196 pour le tissu fibreux
- Entre 211 et 255 pour les lésions calciques

Dans une population de diabétiques (Ariyoshi et al., 2015), un GSM < 32 était significativement et indépendamment associé aux antécédents et à la survenue d'évènements cardiovasculaires (OR=7.730 ; p= 0.014).

Dans l'Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS), les plaques étaient classées subjectivement dans les 5 groupes décrits précédemment. L'utilisation du GSM a permis de reclassifier 60% des plaques et d'attribuer un risque cumulé d'AVC à 7 ans de 14% pour les plaques de type 1 à 3, contre 0,9% pour les plaques 4 et 5, chez des patients avec une plaque > 50% (Nicolaidis et al., 2005).

Cette technique est néanmoins limitée par la dépendance aux constantes d'acquisition : machine, sonde, réglages (gain...). Ceci explique la variabilité des cut-off séparant plaques symptomatiques et asymptomatiques, allant de 32 à 74 selon les études, une valeur inférieure au seuil étant associée à un risque augmenté d'AVC. De plus le GSM correspond à une valeur moyenne de l'ensemble de la plaque, pouvant conduire à une mauvaise classification d'une plaque hétérogène avec des critères de vulnérabilité. Enfin le GSM semble varier au cours d'un même examen échographique (Kanber et al., 2013).

La présence d'une plaque anéchogène représente un marqueur fort de risque d'AVC ischémique. Dans l'Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1), après ajustement pour les facteurs de risques, elle était associée à un risque 2,5 fois plus important d'AVC ipsilatéral (Huibers et al., 2016). De la même manière, une plaque anéchogène constitue un facteur de risque de récurrence d'AVC ipsilatéral (A. S. Singh et al., 2013).

Chez des patients coronariens, la taille maximale de l'IMT et l'échogénicité sont des facteurs prédictifs indépendants du risque d'évènements coronaires. En considérant taille et faible échogénicité combinées, la prédiction du risque était significativement améliorée par rapport aux facteurs de risques traditionnels (Hirano et al., 2010).

En utilisant un critère composite de « texture » de la plaque, tenant compte entre autres de l'échogénicité de la plaque, du contraste et du grain de l'image, van Engelen et al. ont montré qu'un

changement de texture était un facteur prédictif indépendant d'évènements cardiovasculaire (median hazard ratio, 1.4; $P < 0.001$). La combinaison du changement de texture et du TPV offrait la meilleure prédiction (Engelen et al., 2014).

Dans une plaque hétérogène, la présence et la taille d'une composante anéchogène au contact de la lumière (JBA pour *juxtaluminal black area*) est importante car probablement représentative d'un large cœur lipidique et d'une fine chape fibreuse. Elle est associée à une augmentation du futur risque d'AVC ipsilatéral chez des patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique, et ce risque augmente linéairement avec la taille de la composante anéchogène (Kakkos et al., 2013).

Dans une méta-analyse de 2015, la présence d'une plaque à prédominance anéchogène était significativement associée au risque d'AVC ipsilatéral, quel que soit le degré de sténose (risque relatif = 2.31, IC95 : 1.58-3.39) et pour des sténoses $\geq 50\%$ (RR=2.61; IC95=1.47-4.63). Néanmoins selon les auteurs l'importance de ce risque était insuffisante pour identifier un groupe de patients qui tirerait un bénéfice d'une endartériectomie (Gupta et al., 2015b).

b) Néovascularisation

La néovascularisation représente une source potentielle d'hémorragie intraplaque et est associée avec la progression de la plaque et sa vulnérabilité.

L'échographie de contraste tire parti des microbulles, qui se comportent comme agent de contraste purement vasculaire. Quand elles sont injectées par voie intraveineuse elles réfléchissent l'onde acoustique dans les capillaires sans perturber l'environnement local (Feinstein, 2004) et entraînant peu d'effets secondaires. Elles sont donc parfaitement adaptées à la visualisation du vasa-vasorum ou de la néovascularisation intra-plaque.

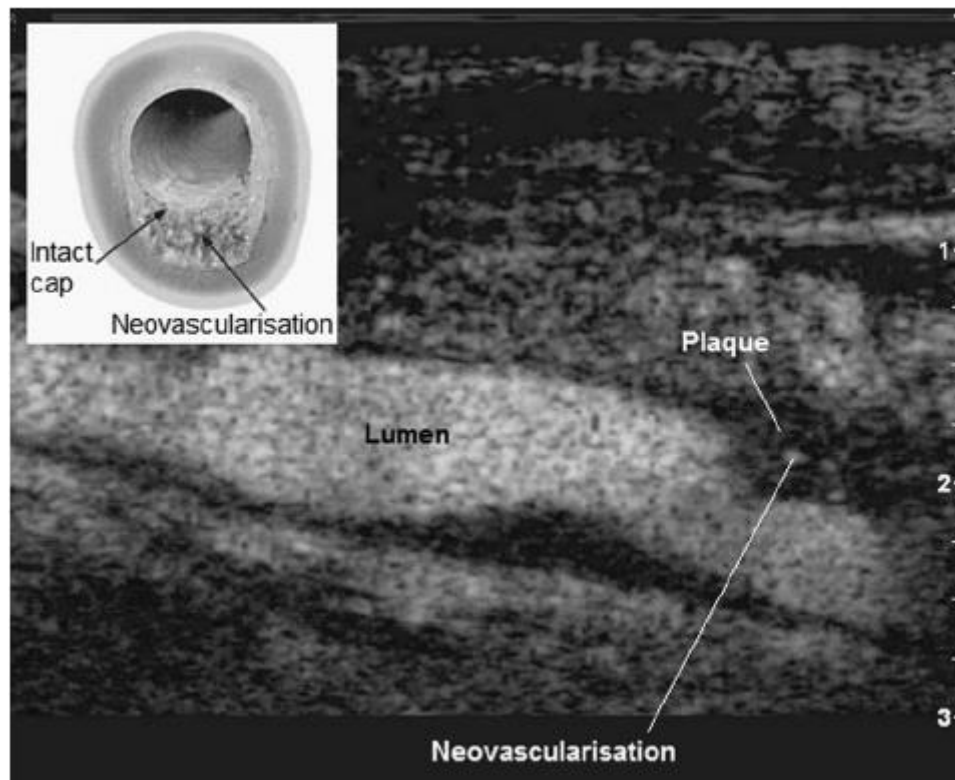


Figure 19 : Prise de contraste de la plaque de la paroi superficielle, visualisée comme une image hyperéchogène. (Naim et al. 2013)

La prise de contraste d'une plaque est corrélée avec la densité de néovaisseaux à l'examen histopathologique, et est associée au caractère anéchogène de la plaque (Coli et al., 2008). Une autre étude (Staub et al., 2011) confirmant cette association démontre en outre que le degré de sténose était significativement corrélé au degré de néovascularisation ($p = 0.157$, $P = .003$).

Le degré de rehaussement de la plaque peut être considéré comme un marqueur de vulnérabilité, les plaques symptomatiques montrant une prise de contraste plus intense que les plaques asymptomatiques (Xiong et al., 2009).

Une imagerie moléculaire peut être réalisée en fixant des anticorps monoclonaux spécifiques à l'enveloppe lipidique des microbulles. Les anticorps dirigés contre VCAM-1, ICAM-1, des intégrines ou CD38 sont des marqueurs de dysfonction endothéliale in-vivo (Kaufmann et al., 2010).

Le phénomène de prise de contraste retardée est basé sur la phagocytose des microbulles par des monocytes et l'adhésion de ces monocytes sur un endothélium activé (Lindner et al., 2000). Une étude sur un petit nombre de sujets a observé que ce phénomène était significativement plus important chez des patients avec une plaque carotidienne symptomatique (Owen et al., 2010).

Enfin la néovascularisation est probablement plus active aux extrémités de la plaque et reflète mieux le risque de rupture (Saito et al., 2014).

c) Ulcérations

L'échodoppler manque de sensibilité pour détecter les ulcérations de plaque, variant largement de 33 à 75% en sensibilité et de 33 à 92% en spécificité (Huibers et al., 2015).

La plaque ulcérée est définie par un renforcement à sa surface mesurant au moins 2 mm de profondeur et 2 mm de longueur, avec un mur bien défini à sa base ainsi qu'une zone d'inversion du flux doppler au sein du renforcement (de Bray et al., 1997).

Une définition simplifiée proposée par Muraki et al. considère une ulcération comme une cavité clairement délimitée avec une bordure moins échogène à sa base, permettant d'améliorer la précision diagnostique (Muraki et al., 2012).

Les ulcérations de plaques athéromateuses carotidiennes en angiographie conventionnelle ont été associées à la rupture de plaque, l'hémorragie intraplaque, un cœur lipidique plus large et une diminution de la stabilité (Lovett et al., 2004). Les ulcérations tendent à être associées avec une plus grande épaisseur et un plus grand volume de plaque.

Dans une population de patients avec une sténose carotidienne asymptomatique > 60%, la présence d'au moins 3 ulcères augmentait significativement le risque d'AVC ou de décès à 3 ans (18% vs 2%) (Madani et al., 2011).

L'échographie de contraste possède une sensibilité et une précision diagnostique supérieure à l'échographie conventionnelle pour la détection des ulcérations. Elle permet également d'améliorer la variabilité intra et inter-observateurs (ten Kate et al., 2013). Par ailleurs un néovaisseau est souvent associé aux ulcérations (Vicenzini et al., 2007).

L'échographie 3D peut être utilisée pour caractériser la morphologie de la surface des plaques d'athérome, avec une tendance à être supérieure à l'écho 2D (Heliopoulos et al., 2011). Le volume de l'ulcération en échographie 3D semble également prédictif du risque cardiovasculaire, avec un seuil de volume total de 5mm³ (Kuk et al., 2014).

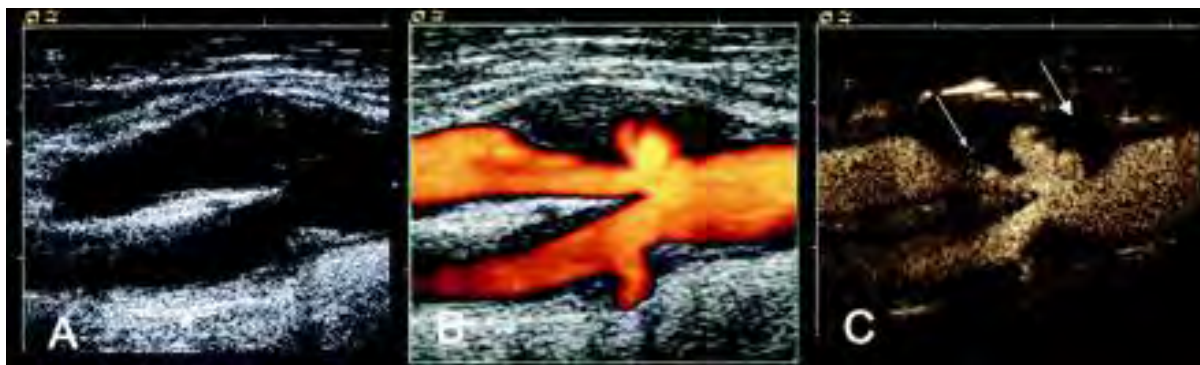


Figure 20 : La figure A montre une plaque à prédominance anéchogène développée au dépend du bulbe carotidien (mode B). En B on observe une ulcération supérieure à 2 mm au sein de la plaque (mode énergie). Enfin en C la morphologie de l'ulcération est mieux précisée et on observe une prise de contraste (flèches) de la plaque révélant la présence de néovaisseaux (écho de contraste). (E. Vincenzini et al. 2007).

d) Mouvements de plaque.

Des mouvements anormaux de plaques sont observables à l'échographie haute résolution dans les sténoses carotidiennes symptomatiques, et sont histologiquement reliés à des lésions à haut risque, allant de la rupture de plaque à l'ulcération.

Deux types de mouvements sont détectables : un tremblement fin de la texture de la plaque et un mouvement de rétraction systolique (haut-bas) de la surface de la plaque. Le tremblement de plaque possède une sensibilité élevée de 95% pour prédire une rupture de plaque ou la formation d'ulcération, tandis que le mouvement de rétraction est hautement associé avec un cœur nécrotique ou une hémorragie intra-plaque (Muraki et al., 2016).

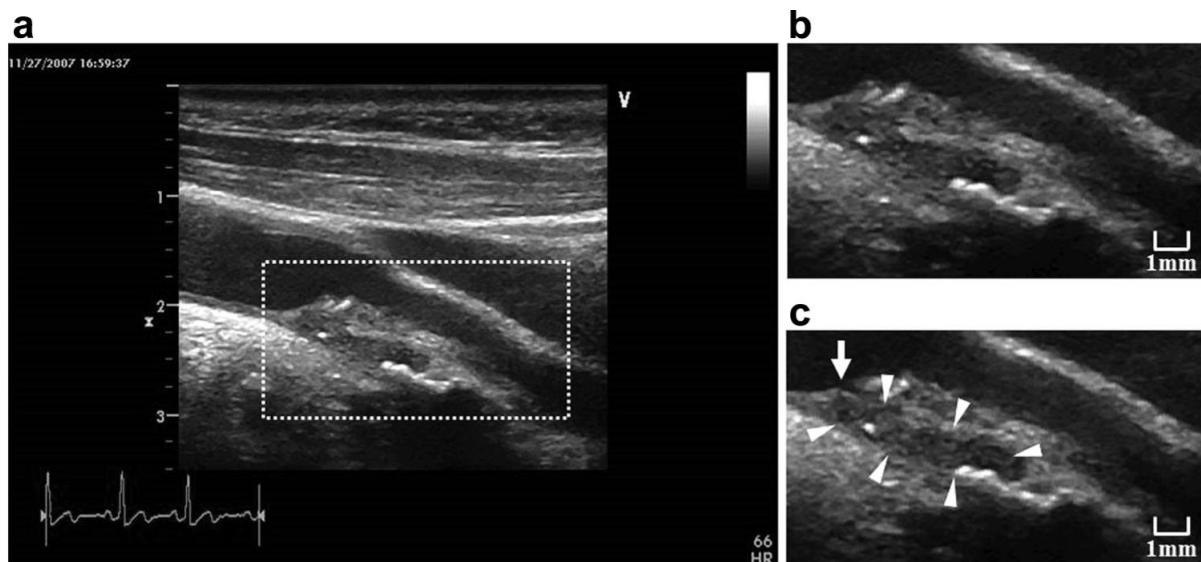


Figure 21 : Mouvements de plaque. En a) on note la présence d'une plaque hétérogène près de la bifurcation carotidienne (mode B). En b), agrandissement de la même plaque en fin de diastole et en c) en début de systole. Les têtes de flèches soulignent une discrète fluctuation du contenu de la plaque, asynchrone des mouvements de l'intima adjacente. La flèche montre un mouvement d'une partie de la surface de la plaque. (Muraki et al. 2016)

Le mouvement intra-plaque a également été montré comme facteur prédictif de récurrence d'AIT ou d'AVC (HR 5.12, 95% CI 2.08–12.58) lorsqu'il était présent dans des sténoses carotidiennes symptomatiques (Kashiwazaki et al., 2012).

e) Autres techniques échographiques et score composite.

Parmi les autres techniques visant à détecter les plaques vulnérables, on peut citer :

- Le *Thermal Strain Imaging* (TSI) a été utilisé in-vivo pour détecter les lipides dans les plaques d'athérome d'artères fémorales de lapins (Mahmoud et al., 2013).
- La mesure du strain (déformation) de la plaque au cours du cycle cardiaque par *block matching speckle tracking* (suivi du déplacement spatial de marqueurs acoustiques naturels de la paroi) en mode B (Erik Widman et al., 2015).
- L'élastographie par échographie intravasculaire permet de caractériser les plaques à un stade précoce, précisant le contenu lipidique et l'importance de l'infiltration de macrophages (Zhang

et al., 2010). L'élastographie est également possible par voie non invasive pour les plaques sténosantes (Naim et al., 2013).

- L'imagerie par *acoustic radiation force impulse* (ARFI) utilise les ultrasons pour exciter le tissu suivi de la mesure du déplacement axial du tissu ($<10\mu$), évaluant ainsi la rigidité de la plaque (Doherty et al., 2013).
- Enfin la *shear wave elastography* (SWE) est une modalité d'imagerie utilisant la modulation du cisaillement des tissus comme mécanisme de contraste pour obtenir des images (E. Widman et al., 2015).

Plati et al. ont défini le Total Plaque Risk Score (TPRS), regroupant le degré de sténose, les irrégularités de surface, l'échogénicité et la texture de la plaque. Dans la San Daniele Study, une étude de population de 1348 sujets suivis pendant 12 ans en moyenne, un TPRS élevé était le facteur prédictif le plus fort de survenue d'évènements cérébrovasculaires (Prati et al., 2011).

b. L'IRM de plaque

L'IRM reste la modalité d'imagerie la plus précise et la plus versatile dans la caractérisation de la plaque d'athérome. Les artères carotides représentent un site privilégié en raison de leur caractère moins mobile et plus superficiel que les artères coronaires.

Pour une qualité d'image optimale, un haut champ magnétique (3T) peut-être couplé à des antennes de surface, qui se positionnent de part et d'autre du cou du patient. On obtient ainsi une amélioration du rapport signal/bruit, contraste/bruit et de la qualité de l'image, tout en minimisant les artéfacts de propagation du flux (Hayes et al., 1996). Une attention particulière doit toutefois être apportée au positionnement des sondes et du patient : la flexion de la tête peut surimposer la mandibule sur la carotide, réduisant la qualité de l'image.

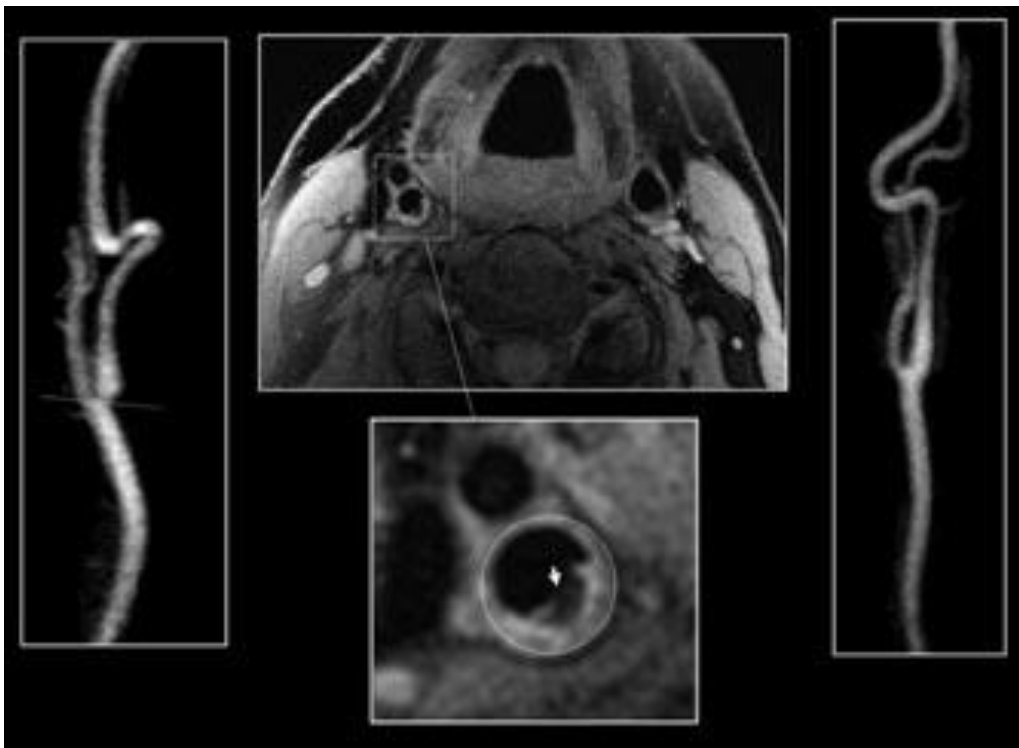
L'identification des divers composants de la plaque, incluant la présence ou l'absence d'un cœur lipidique, d'une chape fibreuse et de calcifications peut être obtenue par un protocole utilisé en routine. On réalise une séquence pondérée T1 *black-blood* (sang noir, annule le signal du sang) avant et après injection de produit de contraste, un T2, une séquence en densité de proton.

La suppression du signal du sang permet d'améliorer le contraste et la visualisation de la paroi. Pour l'obtenir l'acquisition peut être synchronisée au rythme cardiaque et est alors précédée d'une double

impulsion préparatoire (pulse d'inversion) dont le but est de supprimer le signal du sang circulant, avant l'acquisition en écho de spin rapide.

Le premier pulse est non sélectif et inverse l'aimantation du corps entier, y compris celui du sang. Le second pulse, sélectif de la coupe étudiée, réinverse l'aimantation dans le plan de coupe. Ainsi, l'aimantation hors de la coupe (en particulier celle du sang) est inversée alors que celle de la coupe est inchangée. Une séquence en écho de spin rapide (FSE) débute après un temps d'inversion (TI) au bout duquel le sang qui se trouvait dans le plan de coupe (dont les *spin* étaient réinversés) est sorti du plan de coupe et est remplacé par du sang dont l'aimantation a été inversée et devient nulle. La double inversion et la séquence en écho de spin rapide sont répétées à chaque RR de la synchronisation cardiaque jusqu'à ce que tous les échos de la séquence FSE soient acquis. On peut aussi rajouter un troisième pulse IR pour obtenir une saturation de graisse (Oppenheim et al., 2008).

Une acquisition non synchronisée avec le rythme cardiaque est aussi possible, diminuant le temps d'examen sans compromettre la qualité d'image (Mani et al., 2005).



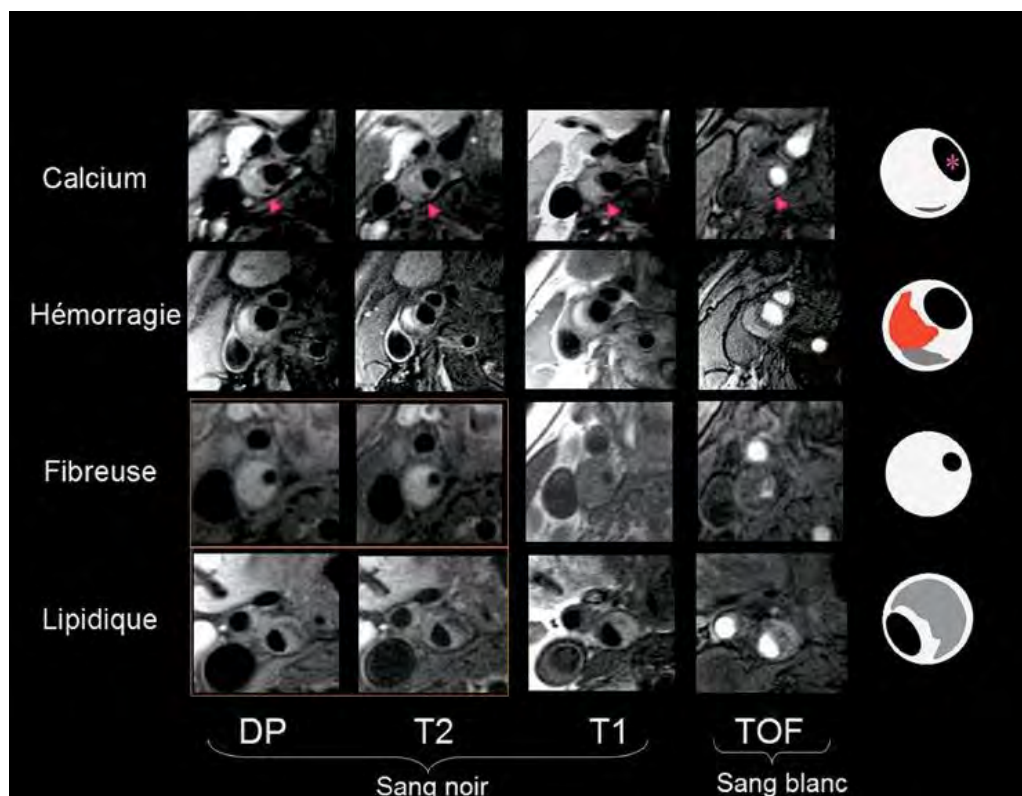
**Figure 22 : IRM de plaque. Le TOF montre une sténose non significative de l'origine de la carotide interne droite. En densité de proton (au centre) on observe une zone hypo-intense correspondant à un cœur lipidique et on visualise une rupture de la chape (flèche blanche).
(C. Oppenheim et al. 2008)**

Les séquences T1, avec suppression de la graisse et du sang, sont les plus adaptées pour évaluer l'hémorragie intra-plaque, exploitant le raccourcissement du temps de relaxation T1 induit par la méthémoglobine (Bitar et al., 2008).

Le protocole peut être raccourci à la réalisation des séquences T1 pré et post-gado, associé à un TOF (*Time Of Flight*) tout en conservant la capacité de discerner les caractéristiques d'une plaque vulnérable, la présence d'un cœur nécrotique riche en lipides et d'une chape fibreuse fine (Zhao et al., 2010).

L'utilisation de produit de contraste améliore la visibilité de l'axe artériel, et notamment la précision du degré de sténose par rapport au TOF 3D. Une prise de contraste retardée améliore également la visualisation de la plaque et de ses composants, et les régions prenant le contraste sont fortement corrélées à la néovascularisation et à l'inflammation sur les coupes histologiques. Des particules appelées *ultrasmall superparamagnetic iron oxide* (USPIO), sont phagocytées par les macrophages et s'accumulent dans les zones d'inflammation. Elles peuvent être détectées en séquences pondérées T2, et servir à différencier plaques symptomatiques et asymptomatiques (Howarth et al., 2009).

Les séquences en susceptibilité magnétique permettent la détection de thrombus intra-luminal lors d'un évènement aigu, grâce aux propriétés paramagnétique de la désoxyhémoglobine. Le *susceptibility vessel sign*, correspondant à une zone hypo-intense dans la lumière d'un vaisseau, possède une meilleure sensibilité que le TOF ou les séquences injectées (Radbruch et al., 2013).



Aspects IRM les plus fréquemment rencontrés permettant l'identification des composants de la plaque d'athérosclérose (par rapport au muscle sterno-cleïdo-mastoïdien).

Composants de la plaque	Séquences			
	3D Temps de vol	T1	Densité de proton	T2
Cœur lipidique	Isosignal	Hypersignal	Hypersignal	Iso ou hyposignal
Composante fibreuse	Iso- discret Hypersignal	Iso- discret Hypersignal	Iso- discret Hypersignal	Iso- discret Hypersignal
Hémorragie				
aiguë < 1 semaine	Hypersignal	Hypersignal	Iso- Hypo	Iso- Hypo
récente [1-6 semaines]	Hypersignal	Hypersignal	Hypersignal	Hypersignal
Calcification	Hyposignal	Hyposignal	Hyposignal	Hyposignal

Figure 23 : Illustration et résumé des différentes caractéristiques IRM permettant de distinguer cœur lipidique, composante fibreuse, hémorragie et calcifications. (C. Oppenheim et al. 2008).

L'IRM peut également permettre d'estimer les contraintes de cisaillement de la paroi, en combinant l'angiographie par contraste de phase (PCA) et des techniques de calcul de dynamiques des fluides, incorporant la configuration des vaisseaux et les mesures du flux sanguin (Cibis et al., 2014).

L'IRM permet de définir un phénotype de plaque instable. La présence d'une hémorragie intraplaque par exemple est associée significativement au risque d'événements cardiovasculaires (OR=3,25 IC95 : 1.14-9.37, $p = 0.028$ en régression multivariée) (N. Singh et al., 2013). La présence d'un large cœur nécrotique riche en lipides, d'une chape fibreuse fine ou rompue, ou d'une hémorragie est prédictive du risque de récurrence après un AVC ou AIT (Kwee et al., 2013).

Dans leur méta-analyse de 2013 (Gupta et al., 2013), Gupta et al. retiennent ces mêmes critères comme facteurs prédictifs d'un futur AVC ou AIT (HR de 3 à 5,93 selon les critères).

La présence de marqueurs d'instabilité de la plaque est corrélée aux facteurs de risques traditionnels et l'utilisation de statines est négativement corrélée à l'existence de ces marqueurs (Kwee et al., 2010b). L'IRM améliore la prédiction du risque basé sur les seuls facteurs de risques dans l'étude MESA (Zavodni et al., 2014).

Enfin une classification AHA des lésions d'athéromes carotidiennes modifiée pour l'IRM est disponible (Cai et al., 2002). La mise en évidence d'une lésion de classe VI correspond aux caractéristiques d'une plaque instable et est associée au risque d'AVC (Lindsay et al., 2012). De plus ces lésions sont fréquemment retrouvées dans les plaques non sténosantes (Saam et al., 2008).

En étudiant l'athérome carotidien de sujets âgés ayant présenté un AVC cryptogénique, Freilinger et al. ont trouvé une prévalence de plaque de type VI significativement plus importante du côté symptomatique, par rapport au côté asymptomatique. Les caractéristiques les plus fréquentes étaient l'hémorragie intra-plaque, la rupture de la chape fibreuse et le thrombus intra-luminal (Freilinger et al., 2012).

Conventional and Modified AHA Classification of Atherosclerotic Plaque	
Conventional AHA Classification	Modified AHA Classification for MRI
Type I: initial lesion with foam cells	Type I-II: near-normal wall thickness, no calcification
Type II: fatty streak with multiple foam cell layers	
Type III: preatheroma with extracellular lipid pools	Type III: diffuse intimal thickening or small eccentric plaque with no calcification
Type IV: atheroma with a confluent extracellular lipid core	Type IV-V: plaque with a lipid or necrotic core surrounded by fibrous tissue with possible calcification
Type V: fibroatheroma	
Type VI: complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus	Type VI: complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus
Type VII: calcified plaque	Type VII: calcified plaque
Type VIII: fibrotic plaque without lipid core	Type VIII: fibrotic plaque without lipid core and with possible small calcifications

Figure 24 : Classification AHA des plaques d'athérome, conventionnelle et en version modifiée pour l'IRM. Le type VI AHA est considéré comme un marqueur de vulnérabilité de la plaque. (Cai et al. 2002).

Parmi les perspectives d'imagerie de la plaque par IRM, on peut citer la séquence SNAP (*simultaneous noncontrast angiography and intraplaque hemorrhage*), une technique proposée pour détecter à la fois le diamètre résiduel de la lumière et l'hémorragie intraplaque en un seul passage (Wang et al., 2013), réduisant la durée de l'examen.

Chez des patients ayant présenté un AVC cryptogénique et chez qui une plaque non sténosante ipsilatérale est mise en évidence, une imagerie combinée PET-FDG-F(18) et IRM permet de détecter les caractéristiques morphologiques et biologiques d'une plaque instable (Hyafil et al., 2016).

E. Classifications étiologiques des AVC ischémique du sujet jeune

Devant la grande variabilité des étiologies possibles à l'origine d'un AVC, il est nécessaire d'utiliser une classification précise et standardisée. C'est notamment indispensable lorsqu'il s'agit d'établir des facteurs de risques, ou lors des essais thérapeutiques. Une meilleure connaissance de l'étiologie de l'AVC et de sa physiopathologie sous-jacente doit permettre de mieux cibler sa prévention primaire ou secondaire, et d'améliorer son traitement.

1. TOAST.

La classification TOAST, pour Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, a été établie en 1993 (Adams et al., 1993). Elle est la première classification basée sur les mécanismes de l'AVC et reste la plus largement utilisée à l'heure actuelle.

Elle propose 5 catégories pour les AVC ischémiques :

- 1) Athérosclérose des gros vaisseaux
- 2) Cardio-embolique
- 3) Occlusion des petites artères (lacune)
- 4) Autres causes déterminées
- 5) Cause indéterminée

Qui sont complétés par les critères :

- a) 2 causes ou plus identifiées
- b) Evaluation négative
- c) Evaluation incomplète

Les diagnostics sont posés à l'issue d'un bilan complet, comprenant une évaluation clinique, une imagerie cérébrale (scanner ou IRM), une imagerie cardiaque (ETT...), une imagerie des troncs supra aortiques et un bilan biologique à la recherche d'un état pro-thrombotique.

Chaque catégorie peut être considérée probable ou possible selon le degré de certitude. Un diagnostic probable est retenu lorsqu'à l'issue d'un bilan complet une seule étiologie est retenue et les autres exclues. Le diagnostic est possible lorsque tous les tests n'ont pas été effectués.

- Athérosclérose des gros vaisseaux.

L'imagerie cérébrale met en évidence une lésion significative (>50%) ou une occlusion d'une artère cérébrale majeure ou d'une de ses branches corticales, d'origine athéromateuse présumée. L'imagerie des troncs supra-aortiques doit impérativement retrouver une sténose supérieure à 50% d'une artère suppléant le territoire ischémié. Les symptômes cliniques sont compatibles avec une atteinte corticale, cérébelleuse ou du tronc cérébral.

- Cardio-embolique.

Les causes cardiaques sont divisées en groupes à haut risques ou à risques moyens. Un bilan retrouvant un risque moyen isolé est considéré comme une cause cardiaque possible. L'imagerie cérébrale retrouve des anomalies semblables à l'athérosclérose, mais l'examen des troncs supra-aortiques ne doit pas retrouver d'anomalies significatives.

- Occlusion des petites artères (lacune).

Cette catégorie correspond aux infarctus lacunaires, aux syndromes cliniques qui y sont associés et souvent en lien avec le diabète et l'hypertension. La lésion ischémique doit être sous-corticale et mesurer moins de 1,5cm. Les causes potentielles cardio-emboliques doivent être éliminées, et il ne doit pas exister de sténose > 50 % d'une artère ipsilatérale.

- Autres causes déterminées.

Considérées comme causes rares, cette catégorie regroupe les vasculopathies non athérosclérotiques, état d'hypercoagulabilité et pathologies hématologiques. Les autres causes doivent être éliminées par des examens adaptés.

- Cause indéterminée.

Cette catégorie regroupe les AVC dont la cause n'a pas pu être déterminée de façon certaine, parfois avec un bilan incomplet, ou lorsque deux causes potentielles ou plus existent (exemple d'un patient avec une fibrillation auriculaire et une sténose carotidienne ipsilatérale > 50%). Enfin certains patients n'ont aucune cause apparente.

L'utilisation de TOAST permet d'attribuer des différences en facteurs de risques, récurrence précoce, à long terme et survie selon chaque sous-type (Kolominsky-Rabas et al., 2001). Cette classification possède l'avantage de sa simplicité mais elle est limitée par certains aspects. La corrélation inter-observateur est relativement faible (Goldstein et al., 2001), en lien avec la trop grande subjectivité laissée au clinicien. La corrélation dans le diagnostic d'occlusion des petits vaisseaux est plus faible que pour les autres catégories. Seules les sténoses > 50% sont considérées dans les causes

athéromateuses. Il en résulte un nombre important d'AVC classifiés comme « indéterminés » (40% environ) alors que cette catégorie apparaît comme la plus hétérogène.

2. SSS-TOAST et CSS.

La Stop-Stroke Study TOAST (Ay et al., 2005) divise chaque catégorie définie dans TOAST selon le niveau de preuve (certain, probable, possible), et des algorithmes déterminent l'étiologie la plus probable. Le critère de taille pour les infarctus lacunaires est passé de 15 à 20 mm. Les infarctus emboliques associés à une sténose de moins de 50% et avec une plaque faisant protrusion dans la lumière peuvent être attribués à l'athérosclérose des gros vaisseaux, en l'absence d'autre étiologie. Ces algorithmes ont permis de diminuer le pourcentage d'AVC de cause indéterminée à 4%.

Ces algorithmes, complexes, ont été automatisés dans le Causative Classification Système (CSS). Si de multiples causes potentielles sont présentes, le patient est automatiquement attribué au mécanisme le plus probable. Les décisions sont basées sur l'évaluation clinique puis l'imagerie cérébrale, l'imagerie des vaisseaux, l'évaluation cardiaque et enfin la recherche de causes rares. Ce procédé a montré une forte corrélation inter-observateur, tout en maintenant un faible taux d'infarctus indéterminés (Ay et al., 2007). Un point débattu reste la classification de l'athérosclérose de la crosse de l'aorte comme cause cardio-embolique.

3. A-S-C-O puis ASCOD.

Le système A-S-C-O (Amarenco et al., 2009) représente le premier système de classification phénotypique. Il attribue un score de 0 à 3 dans chaque catégorie :

- A : Athérosclérose
- S : Maladie des petites artères (small vessel disease)
- C : Cardio-embolique
- O : Autres causes

Le score 1 représente une cause potentielle, le score 2 une cause incertaine, le score 3 une cause improbable mais la pathologie est présente. Un score de 0 est donné si la cause est absente après un bilan adapté et de 9 si le bilan est incomplet.

Ainsi, le système ASCO assigne un niveau de probabilité à chaque cause potentielle, permettant de choisir l'étiologie la plus probable sans ignorer les autres données vasculaires du patient. Par exemple, un patient avec une sténose carotidienne de 70% ipsilatérale à l'infarctus, une leucoaraïose, une fibrillation auriculaire et une thrombocytose à $700000/\text{mm}^3$ sera classé A1-S3-C1-O3. Le système peut être utilisé pour adapter le traitement aux phénotypes observés et à l'étiologie la plus probable (grade 1).

Par rapport à TOAST, ASCO attribue moins souvent l'étiologie « petites artères », le critère S1 étant défini comme un infarctus profond de petite taille associé à un autre infarctus silencieux ou plus ancien visible sur l'imagerie, ou une leucoaraïose sévère, ou des AIT récents répétés attribuables au même territoire.

En 2013, le système a été mis à jour, en incorporant une 5^{ème} catégorie, D pour Dissection, formant ainsi ASCOD (Amarenco et al., 2013). Le degré de sténose déterminant A1 a été revu à la baisse, passant de 70%-90% à 50-99%. A2 est désormais défini par une sténose de 30 à 50%.

ASCO et ASCOD ne définissent donc pas de catégorie "indéterminée" mais laissent la place à un chevauchement entre plusieurs étiologies et évaluent leur imputabilité. Selon les études, la définition d'un AVC de cause indéterminée peut ainsi varier. Néanmoins les patients avec plusieurs étiologies possibles et ceux dont le bilan est incomplet ne sont plus considérés comme indéterminés.

En classant des patients ayant présenté un premier AVC, Shang et al. n'ont pas trouvé de différence significative pour l'étiologie « indéterminée » entre TOAST et ASCO-1 (c'est-à-dire en ne considérant que le grade 1 comme étiologie certaine) (Shang and Liu, 2012).

En étudiant les AIT et AVC mineurs (Desai et al., 2014), et en considérant les grade 1 et 2 d'ASCO comme une cause déterminée, utiliser cette classification permet une réduction absolue de 20,5% du nombre de patients assignés dans la catégorie « indéterminée », comparativement à CSS ($p < 0.0001$). Par ailleurs, les patients qui présentent des étiologies multiples selon CSS ou ASCO, ainsi que les patients avec une classification ASCO indéterminée, ont un plus grand risque de récurrence.

Dans la population jeune (18-55 ans) de la SIFAP1 (Wolf et al., 2015), une étiologie potentiellement causale (grade 1) était détectée chez 29,3% des patients. En considérant les grades 1 et 2, une étiologie était suspectée dans 54,1% des cas. 50% des patients environ avaient plus d'une étiologie avec un grade 3. Les causes les plus fréquemment détectées étaient la dissection cervicale et le FOP, mais on notait une forte prévalence d'athérosclérose des gros vaisseaux (29,3% gradés A1 à A3), notamment dans les sous-groupes les plus âgés. Au final 14,5% étaient classifiés en AVC cryptogénique strict

(grades 0 ou 9 uniquement). Pour comparaison 70,7% des patients n'avaient aucune étiologie de grade 1.

4. AVC cryptogénique et ESUS

Les AVC cryptogéniques sont définis comme des infarctus cérébraux pour lesquels aucune cause probable n'a été identifiée après une évaluation diagnostique « appropriée ». Dans TOAST on peut ensuite séparer deux entités, celle où plus d'une cause probable est identifiée et celle où l'ensemble du bilan est négatif. Dans ASCOD, s'il existe deux causes probables ou plus, l'AVC n'est plus considéré cryptogénique.

Dans le cas où aucune cause probable n'est détectée, on peut encore affiner la définition en considérant les AVC avec une cause possible et ceux « hautement cryptogénique », sans aucune cause possible identifiée.

Selon la définition et la classification utilisée le pourcentage d'AVC cryptogénique varie ainsi considérablement, de 10 à 40%. Le fait qu'il existe plus de 200 causes potentielles connues d'AVC rend un bilan exhaustif particulièrement difficile.

Les causes les plus fréquemment découvertes après un premier bilan standard négatif sont :

- L'athérome occulte, incluant les plaques non sténosantes instables, intra ou extra crânienne, ainsi que des plaques sténosantes situées à l'origine thoracique de la carotide commune ou des vertébrales
- Artériopathies non athérosclérotique (dissection, vascularites)
- Etat d'hypercoagulabilité
- Source cardio-embolique de moyenne importance, telle que la fibrillation auriculaire paroxystique de bas grade, les cardiomyopathies dilatées de degré modéré, les embolies paradoxales.

Dans un article publié cette année, Saver JL propose un algorithme de prise en charge diagnostique des AVC et des explorations complémentaires en l'absence de cause évidente (Saver, 2016).

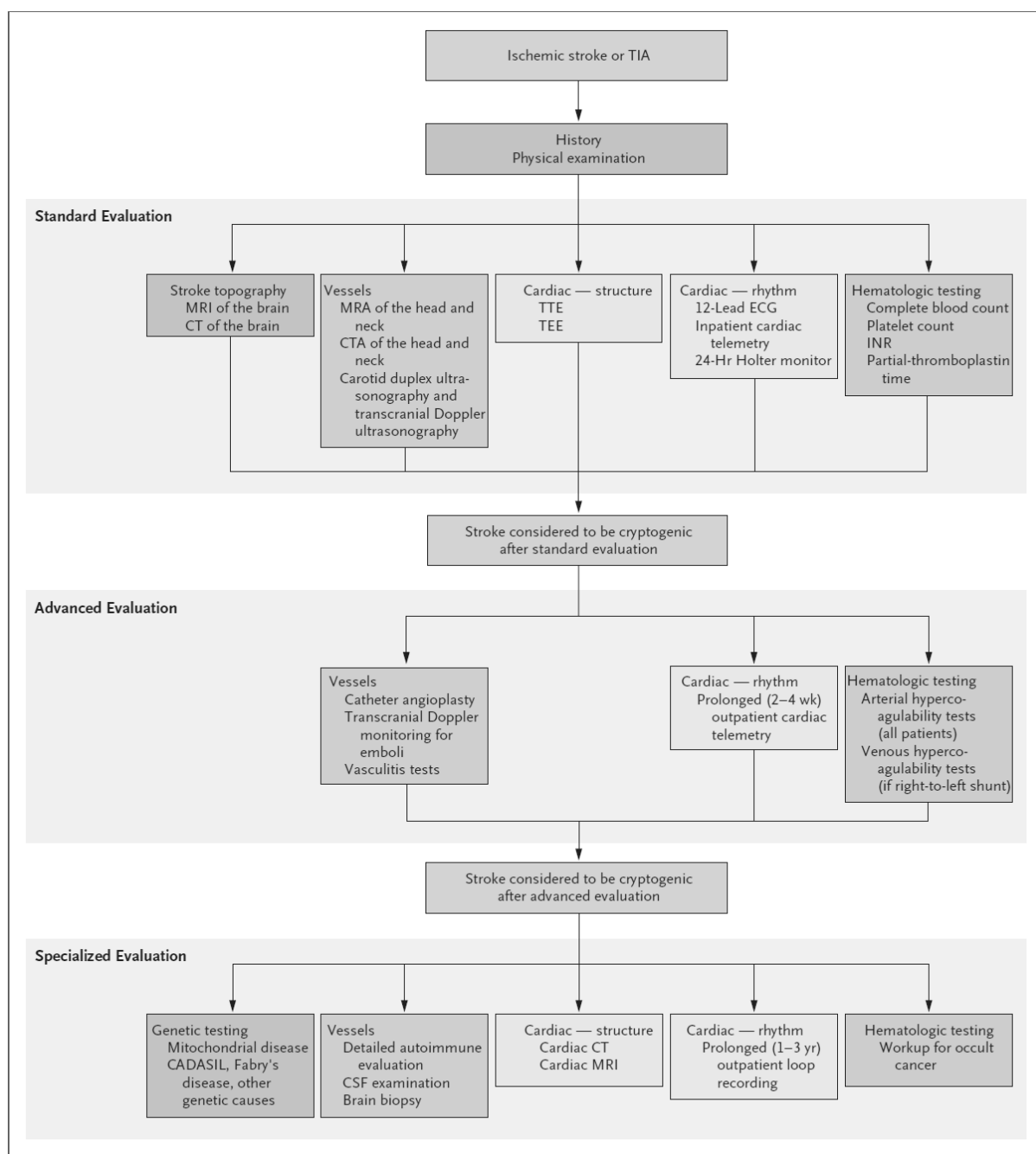


Figure 25 : Algorithme destiné à orienter la prise en charge des AVC cryptogénique après un premier bilan standard négatif. (Saver JL. 2016)

Dans 80 à 90 % des cas l'AVC cryptogénique est d'origine embolique (Saver, 2016), amenant à définir le concept d'*Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS) (Hart et al., 2014), qui se traduit généralement à l'imagerie cérébrale par un infarctus cortical ou un infarctus profond de taille importante (>15mm).

Diverses sources à faible risque sont présumées à l'origine des ESUS, incluant la dysfonction ventriculaire gauche modérée, les calcifications mitrales annulaires, la fibrillation auriculaire paroxystique de bas grade, le FOP, l'athérome de la crosse de l'aorte et les plaques d'athérome non sténosantes des artères cervicales ou intracrânienne.

Dans la plupart des cas après un AVC cryptogénique, les patients reçoivent un traitement par aspirine, associé à une statine et au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Dans l'hypothèse d'un ESUS, cette stratégie pourrait être insuffisante.

3 larges essais thérapeutiques différents sont en cours, comparant l'efficacité d'un anticoagulant direct vs aspirine dans les ESUS : NCT02239120, NCT02313909 et NCT02427126 utilisent respectivement le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

L'étude CAPIAS vise à évaluer l'implication de plaques non sténosantes dans l'AVC cryptogénique au moyen de l'IRM (Bayer-Karpinska et al., 2013). Elle cherche à inclure 300 patients âgés de 49 ans et plus, présentant des lésions en diffusion unilatérales et dans la circulation antérieure, une sténose carotidienne < 70%, et la présence d'une plaque carotidienne de plus de 2mm d'épaisseur.

D'après les données préliminaires sur 79 patients, chez les patients avec un AVC cryptogénique, la réalisation d'une IRM dans les 10 jours a mis en évidence une plaque instable type VI AHA dans 37% des carotides ipsilatérales, contre 3% du côté asymptomatique.

Comme nous l'avons vu, l'AVC des sujets jeunes n'est ni rare, ni anodin. Il expose à un réel risque de handicap, de décès et de récurrence. Les classifications actuelles ne rendent pas compte de la totalité des étiologies des AVC, notamment chez les sujets jeunes, laissant une large part d'AVC de cause « indéterminée ».

La conception que seule une plaque carotidienne entraînant une sténose > 50% est cliniquement significative semble dépassée et il est nécessaire de définir un phénotype de « plaque vulnérable » pour mieux rendre compte de la physiopathologie sous-jacente à la formation de l'athérome et aux événements précipitant la formation d'un thrombus symptomatique.

Dans ce travail, nous avons utilisé l'échodoppler, au vu de son accessibilité, de son absence d'effets secondaires notables et de son excellente résolution spatiale, pour rechercher et caractériser les lésions d'athérome présentes chez des patients jeunes ayant présenté un premier AVC cryptogénique.

III. METHODES

A. Population

Les patients âgés de 18 à 54 ans hospitalisés dans les unités de Neurovasculaire du CHU de Toulouse pour un premier AVC ischémique ont été inclus de façon prospective et consécutive, du mois de décembre 2015 au mois de juillet 2016 inclus.

Etaient exclus les patients présentant une contre-indication à l'IRM (nécessaire au diagnostic positif d'AVC), les patients dont le diagnostic final était un AIT (défini comme une absence d'ischémie constituée sur l'IRM associée à un déficit neurologique focal transitoire) ou ayant déjà présenté un AVC auparavant.

La valeur seuil de 55 ans a été retenue au vu des données de la plus large étude ayant étudié l'étiologie des AVC selon ASCO dans une population jeune (Wolf et al., 2015) et retrouvant une forte prévalence d'athérosclérose dans la tranche d'âge 45-54 ans.

Le protocole a été approuvé par le Comité d'Ethique de la Recherche (CER) des Hôpitaux de Toulouse. Une recherche de non-opposition a été effectuée en accord avec ses recommandations.

B. Données recueillies

Pour chaque patient des données démographiques complètes étaient réunies, incluant âge, sexe, et recueil des facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, tabagisme, dyslipidémie, traitement par statine, diabète, contraception oestro-progestative, migraine avec et sans aura, usage de drogues illicites).

L'HTA était définie comme une tension artérielle supérieure à 140 mm Hg de systolique ou 90 mm Hg de diastolique, ou par la prise de traitements antihypertenseurs. Pour la dyslipidémie était considérée l'utilisation actuelle de traitements hypolipémiants, et notamment de l'usage de statines, enregistré comme une donnée à part. Le diabète pouvait être de type 1 ou 2 et correspondait à une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou à l'usage de traitements antidiabétiques. Le dosage de l'HbA1c était un élément supplémentaire, non nécessaire au diagnostic. La contraception oestro-progestative pouvait être orale, implantée ou par stérilet hormonal. Les contraceptions uniquement progestatives n'étaient pas enregistrées. Le diagnostic de migraine avec ou sans aura était porté selon les critères ICHD 3-bêta décrit ailleurs (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

L'utilisation de drogues illicites était l'usage régulier d'une des substances suivantes lors des 3 derniers mois : cannabis, cocaïne, héroïne. La prise de produits de substitution (méthadone, buprénorphine) pouvait également être considérée. Le tabagisme était défini en trois catégories : tabagisme actif (au moins une cigarette par jour, et précision du nombre de cigarettes par jour), tabagisme sevré depuis plus de 3 mois, et non-fumeur.

C. Bilan étiologique

Le bilan étiologique était réalisé selon un algorithme défini précédemment (Jaffre et al., 2014; Larrue et al., 2011) et (Saver, 2016).

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan étiologique complet, comportant un examen clinique avec un interrogatoire orienté, une IRM cérébrale, un bilan biologique, un échodoppler carotidien, un bilan cardiaque avec un ECG (et si nécessaire une ETO/ETT et un enregistrement continu du rythme cardiaque pendant au moins 24h).

L'examen physique et l'interrogatoire étaient attentifs à la recherche de céphalée et cervicalgie en faveur d'une dissection, de prise de toxiques ou de substances vasoconstrictrices, d'arguments en faveur d'une maladie de système, d'antécédents familiaux de thromboses artérielles, de migraine, de démence. L'examen cutané à la recherche d'arguments en faveur d'affections prédisposant aux ischémies artérielles (maladie de Fabry, syndrome d'Ehler-Danlos, syndrome de Sneddon, neurofibromatose...) et certaines anomalies ophtalmologiques pouvaient orienter le diagnostic (ischémies rétiniennes dans le cas d'un syndrome de Susac, tortuosités des artères rétiniennes dans le cas d'une mutation COL4A1...)

Le diagnostic positif d'infarctus cérébral était porté sur l'association de symptômes compatibles avec une atteinte neurologique centrale et la positivité de l'IRM en diffusion. Les autres séquences réalisées comprenaient au minimum un FLAIR, un T2* et un TOF. L'évaluation des troncs supra-aortiques était réalisée initialement par une ARM dans le même temps ou par un complément par angioscanner. Lorsqu'il était contre-indiqué l'angioscanner était remplacé par un échodoppler des troncs supra-aortiques. Selon les cas une artériographie cérébrale pouvait être réalisée.

L'AVC était classé selon le territoire artériel concerné : circulation antérieure (artères cérébrales antérieures, artères cérébrales moyennes et artères choroïdiennes antérieures) ou circulation postérieure (artères cérébrales postérieures et réseau vertébro-basilaire).

Le bilan biologique, prélevé à jeun au cours des jours suivant l'AVC, comprenait au minimum :

- Un bilan standard (glycémie à jeun, CRP, créatinine)
- Un bilan d'hémostase (TP, TCA, D-Dimères, fibrinogène, plaquettes, NFS)
- Un profil lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL et Lp(a)),
- Un bilan thyroïdien (TSH, T3, T4)
- Une hémoglobine glyquée (HbA1c).

Pour le bilan lipidique, un échantillon de 20 ml de sang était prélevé dans un tube EDTA après dix heures de jeûne, et conservé à température ambiante puis centrifugé dans les quatre heures. Les concentrations de cholestérol total et de triglycérides étaient mesurées par dosage enzymatique. Le HDL-cholestérol était mesuré après précipitation au phosphotungstate de sodium et au chlorure de magnésium. Le LDL-cholestérol était calculé grâce à l'équation de Friedewald, si le taux de triglycérides était inférieur à 4.56 mmol/l (4 g/l).

En cas de bilan initial négatif, les explorations cardiaques consistaient en une échographie trans-oesophagienne (ETO) associé à une échographie trans-thoracique (ETT) en cas de suspicion de thrombus intracardiaque, ainsi qu'un monitoring du rythme cardiaque.

Lorsque l'ETO était impossible (compliance du patient à l'examen, particularités anatomiques, etc...) une ETT seule était réalisée. L'examen comportait une recherche de foramen ovale perméable au repos et aux manœuvres de provocation, à l'aide d'une injection intraveineuse de solution saline. Le diagnostic de FOP était posé lorsqu'au moins 4 microbulles passaient à travers le septum dans l'atrium gauche, spontanément ou durant les manœuvres de sensibilisation. L'anévrysme du septum inter-ventriculaire était défini comme une protrusion du septum (ou d'une partie) d'au moins 10 mm dans l'oreillette droite, gauche, ou les deux, avec un diamètre de base de la portion anévrysmale du septum d'au moins 15mm (Force et al., 2008).

Si l'ETO ne pouvait être réalisée, l'ETT pouvait être complétée d'une recherche de shunt droit-gauche au doppler transcrânien, également à l'aide d'une solution saline agitée.

Le monitoring cardiaque pouvait être fait de deux façons : un monitoring continu par télémétrie, pendant au moins 72h, pendant l'hospitalisation du patient, ou par un holter ECG de 24h.

Si nécessaire les explorations complémentaires pouvaient comprendre IRM cardiaque, scintigraphie myocardique, échodoppler veineux des membres inférieurs (en cas de suspicion d'embolie paradoxale).

Lorsque cela était justifié un bilan de thrombophilie plus approfondi était prélevé. Il comprenait alors une recherche du syndrome des antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine 1, anticorps anti-cardiolipides), anticorps anti-ADN, dosage de l'activité de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine III, dosage de l'homocystéine, du phosphatidyléthanolamine, sérologies VIH, VHB et VHC, électrophorèse des protéines sériques, recherche de la mutation du facteur V LEIDEN et de la prothrombine G20210/A.

En cas d'anomalies de la substance blanche sur l'IRM, des tests génétiques (CADASIL, Fabry) pouvaient être demandés.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste était effectué en cas de suspicion de syndrome paranéoplasique (élévation inexpiquée des D-Dimères).

Devant une suspicion de vascularite une ponction lombaire était réalisée, l'examen bactériologique étant complété par les sérologies syphilitique et de Lyme.

En cas de fièvre, et/ou de toxicomanie intraveineuse, des hémocultures étaient prélevées.

Les sténoses intracrâniennes étaient explorées et définies à l'IRM ou à l'angioscanner par un médecin radiologiste sénior.

Pour les lésions cervicales, le degré de sténose était précisé via le retentissement hémodynamique mesuré par échodoppler. La vitesse du pic systolique (PSV), la vitesse télé-diastolique (EDV) et le rapport du PSV de l'artère carotide interne sur celui de la carotide commune étaient enregistrés. Selon les critères de consensus de la Society of Radiologists in Ultrasound (Grant et al., 2003), un retentissement hémodynamique significatif (>50%) était défini par un PSV > 125 cm/s et une plaque visible. Un PSV $\geq$ 230 cm/s et des critères additionnels étaient requis pour définir un retentissement > 70% (EDV $\geq$ 100 cm/s, rapport PSV ICA/CCA $\geq$ 4, mise en jeu des collatérales et rétrécissement de la lumière artérielle $\geq$ 50%) (Reutern et al., 2012). Une occlusion est une absence totale de flux détectable en mode couleur, énergie et doppler.

Un thrombus intraluminal était suspecté en présence d'une structure intraluminale rattachée à la paroi artérielle, et mobile avec le rythme cardiaque. Le diagnostic de thrombus était confirmé par sa

complète disparition ou en cas de régression significative, lors du contrôle de l'échographie-doppler après traitement anticoagulant.

D. Classement étiologique

A l'issue du bilan complet, chaque patient était classé selon ASCOD pour définir l'étiologie la plus probable. Brièvement, A correspondait à une étiologie athéromateuse, S une pathologie des petites artères, C une cardiopathie emboligène, O les autres causes définies et D la dissection. Pour chaque catégorie un score 0,1, 2, 3 ou 9 pouvait être attribué (Amarenco et al., 2013).

Dans les cas les plus fréquemment rencontrés, un score A1 signifiait une occlusion athéromateuse d'une artère suppléant le territoire ischémié, le score S1 un infarctus lacunaire récent associé à des arguments pour des infarctus semblables plus ancien ou une leucoaraïose sévère, le score C1 un thrombus intracardiaque. Le score O1 était plus varié (syndrome des antiphospholipides, artériopathies inflammatoires, moyamoya...). Le score D1 (dissection avérée) était confirmé par la mise en évidence d'un hématome mural en ARM (sang noir), angioscanner ou échodoppler.

Un AVC était considéré comme cryptogénique lorsqu'il n'existait aucune cause définie à l'AVC (absence de grade 1 pour A, S, C, O et D).

En cas de thrombus obstruant partiellement la lumière artérielle carotidienne, des examens de contrôle étaient réalisés pour rechercher une fonte du thrombus sous traitement anticoagulant. Selon ASCOD ces AVC pourraient être classés en cause définie. Néanmoins nous avons fait le choix de classer l'AVC selon la cause sous-jacente du thrombus : plaque athéromateuse sous-jacente, origine embolique cardiaque ou aortique, dissection... En cas de plaque non significative, le score A2 était ainsi retenu. Si la lumière était totalement occluse, avec des arguments pour une plaque sous-jacente, l'AVC était classé A1.

E. Mesure de la charge athéromateuse

Lorsque l'AVC concernait la circulation antérieure, et pour tous les patients chez qui la présence d'un athérome carotidien non sténosant était mis en évidence, un échodoppler des troncs supra-aortique était demandé.

Les examens ont tous été réalisés par une des deux échographistes seniors de l'unité de Neurosonologie du CHU de Toulouse, sur une machine Philips IU22 avec une sonde linéaire 3-9 MHz, sans produit de contraste. Pour chaque patient, un examen complet et bilatéral des artères cervicales était effectué et les images sauvegardées.

Dans les cas appropriés une mesure précise de la charge athéromateuse de la bifurcation carotidienne était faite. Les plaques concernées pouvaient être situées sur la carotide commune, le bulbe ou la carotide interne proximale, les plaques de la carotide externe n'étant pas mesurées.

Pour cela l'examineur se positionnait en coupe longitudinale et cherchait l'incidence montrant l'épaisseur maximale de la lésion. La distance entre la limite externe de l'adventice et la limite intima-lumière artérielle était mesurée. Si au niveau de l'épaisseur maximale de la lésion, cette distance était supérieure ou égale à 2 mm, elle était classée comme plaque. Sinon elle était classée comme un simple épaissement intima-média.

Cette valeur de 2mm était choisie en accord avec les critères de Mannheim, qui considère une distance de 1,5mm entre la limite media-adventice et la limite intima-lumière. En prenant la limite extérieure de l'adventice dans notre mesure nous rajoutions 0,5mm à la mesure. Cela permettait de définir plus précisément la limite extérieure de la plaque.

Pour toutes les plaques, la longueur était mesurée en coupe longitudinale. La longueur maximale de plaque (notée L) correspondait à la longueur maximale où la plaque restait d'une épaisseur ≥ 2 mm.

La même lésion était alors évaluée en coupe transversale. Deux mesures supplémentaires étaient réalisées : celle du diamètre total de l'artère (D1) et celle du diamètre de la lumière résiduelle (D2).

3 valeurs numériques étaient donc recueillies pour chaque plaque : longueur totale, diamètre total et diamètre résiduel.

D'après les travaux de Arbeille al. ces trois valeurs permettaient alors de calculer l'index de volume de plaque (IVP) (de Labriolle et al., 2009).

L'IVP est défini par un simple modèle géométrique de plaque, et se calcule selon la formule :

$$IVP = (S_1 - S_2) \frac{L}{2}$$

Avec S_1 = surface totale $= \frac{\pi D_1^2}{4}$

S_2 = Surface résiduelle $= \frac{\pi D_2^2}{4}$

L = Longueur totale

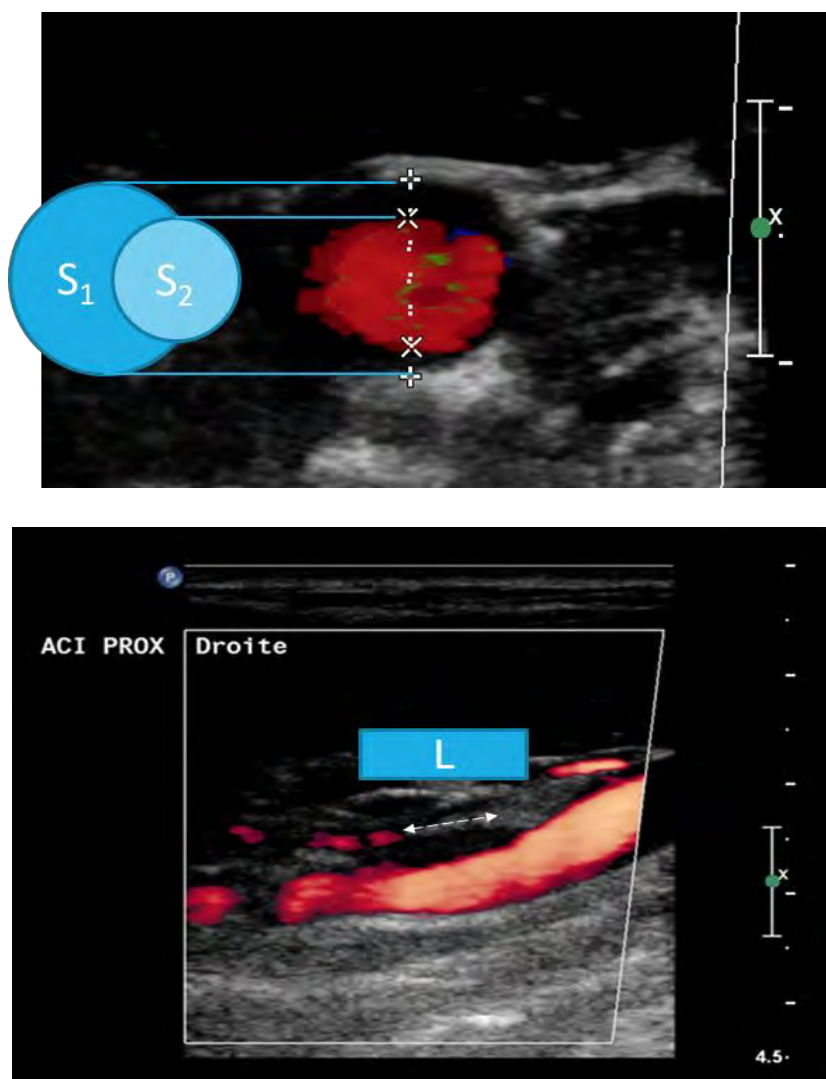


Figure 26a et b : Mesures de la longueur totale, du diamètre total et du diamètre résiduel d'une plaque d'athérome carotidienne en échodoppler.

L'IVP s'exprime en unité de volume cm^3 ou mm^3 mais n'est pas exactement égal au volume de la plaque puisque cet index est calculé à partir d'un modèle géométrique théorique de plaque. En considérant qu'une plaque décroît de manière symétrique de part et d'autre de sa zone de sténose maximale, alors on peut avoir une approximation de son volume en multipliant l'aire de section maximale (S_1 - S_2) par la longueur totale divisée par 2 (Arbeille et al., 1995).

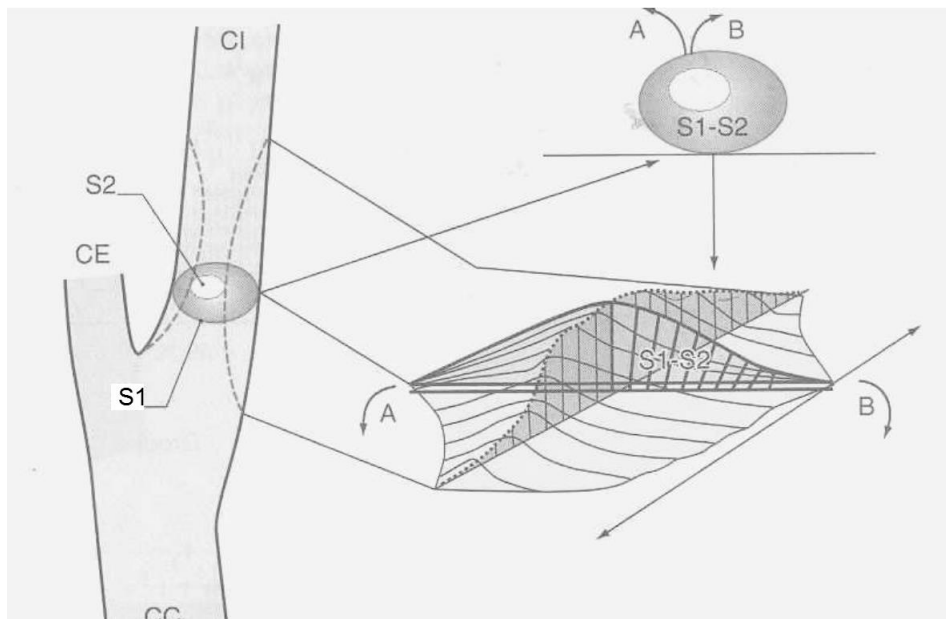


Figure 27 : Modèle géométrique de représentation de la plaque. (de Labriolle et al. 2009)

Cet index a été corrélé au poids et au volume de la plaque après endartériectomie (respectivement $r=0,62$ et $r=0,68$), les valeurs absolues de l'IVP étant proches de celles du volume réel. En se basant sur 18 spécimens le volume réel était égal à $1,25 \times \text{IVP}$.

Enfin la corrélation inter-observateur a été évaluée à partir des mesures de 10 patients (20 plaques d'athérome), mesurées par deux sonologistes en aveugle.

F. Analyse statistique

Concernant les comparaisons entre groupes de patients, pour les variables qualitatives, un test du chi-deux était utilisé ou un test exact de Fisher lorsque cela était approprié. Notre échantillon ne suivant pas une loi normale, les variables quantitatives étaient comparés à l'aide du test non paramétrique de Kruskal-Wallis lorsqu'il y avait 3 groupes, et par un test de Mann-Whitney pour 2 groupes.

Concernant les comparaisons des caractéristiques des plaques, les échantillons étant appariés, un test de McNemar était mis en œuvre pour les variables qualitatives. Un test de Wilcoxon avec calcul exact du p comparait les données quantitatives.

Le test de Grubbs pour les valeurs extrêmes recherchait d'éventuelles valeurs aberrantes.

Pour les plaques, des courbes ROC étaient établies pour chacune des variables quantitatives significativement différentes. L'AUC (aire sous la courbe) ainsi que la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, rapport de vraisemblance positif et négatif étaient établis. La valeur seuil optimale était sélectionnée pour chaque courbe ROC comme celle ayant l'index (sensibilité+spécificité) le plus élevé.

La corrélation inter-observateur était évaluée par une régression de Passing et Bablock et par une analyse de Bland et Altman.

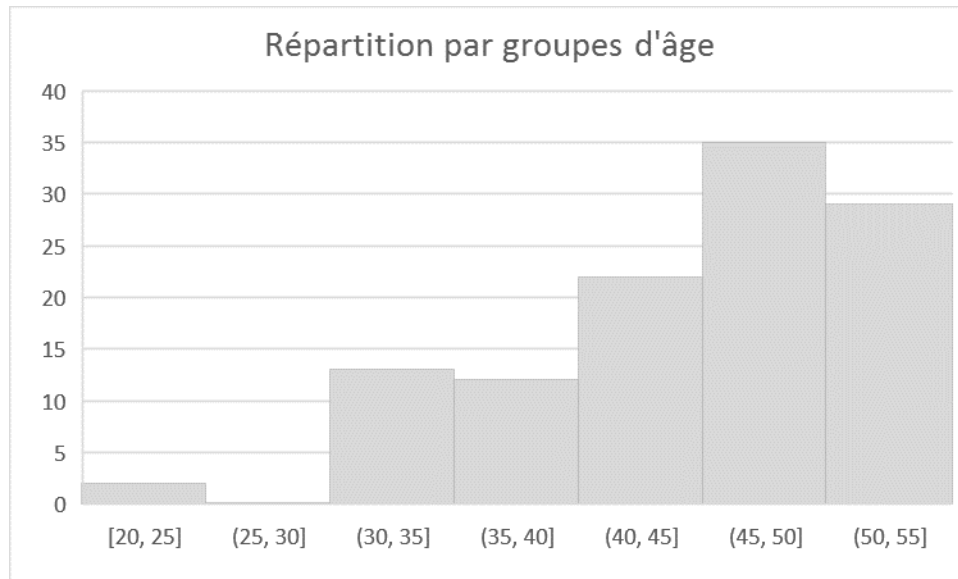
Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type) pour les variables quantitatives ou de pourcentage pour les valeurs qualitatives. Le seuil de significativité p est fixé à 0,05.

Toutes les statistiques ont été calculées à partir du logiciel XLSTAT 2016.5 (Addinsoft®, Paris, France).

IV. RESULTATS.

113 patients âgés de 18 à 54 ans ont été hospitalisés pour un premier AVC ischémique de fin décembre 2015 à fin juillet 2016 et inclus consécutivement.

L'âge moyen était de 44,9 ans $\pm$ 7,2 ans, avec une prédominance masculine (60,2%). 49 patients étaient âgés de 45 ans ou moins (43,4%).



Sur la population totale, 76 patients présentaient une atteinte exclusive de la circulation antérieure (67,2%), et 50 un AVC cryptogénique à l'issue de la classification ASCOD (44,25%).

Parmi les patients avec un AVC de la circulation antérieure, 31 étaient cryptogéniques (40,8%) et parmi ces patients 16 avaient au moins une plaque athéromateuse carotidienne mesurable en échodoppler (14,2%).

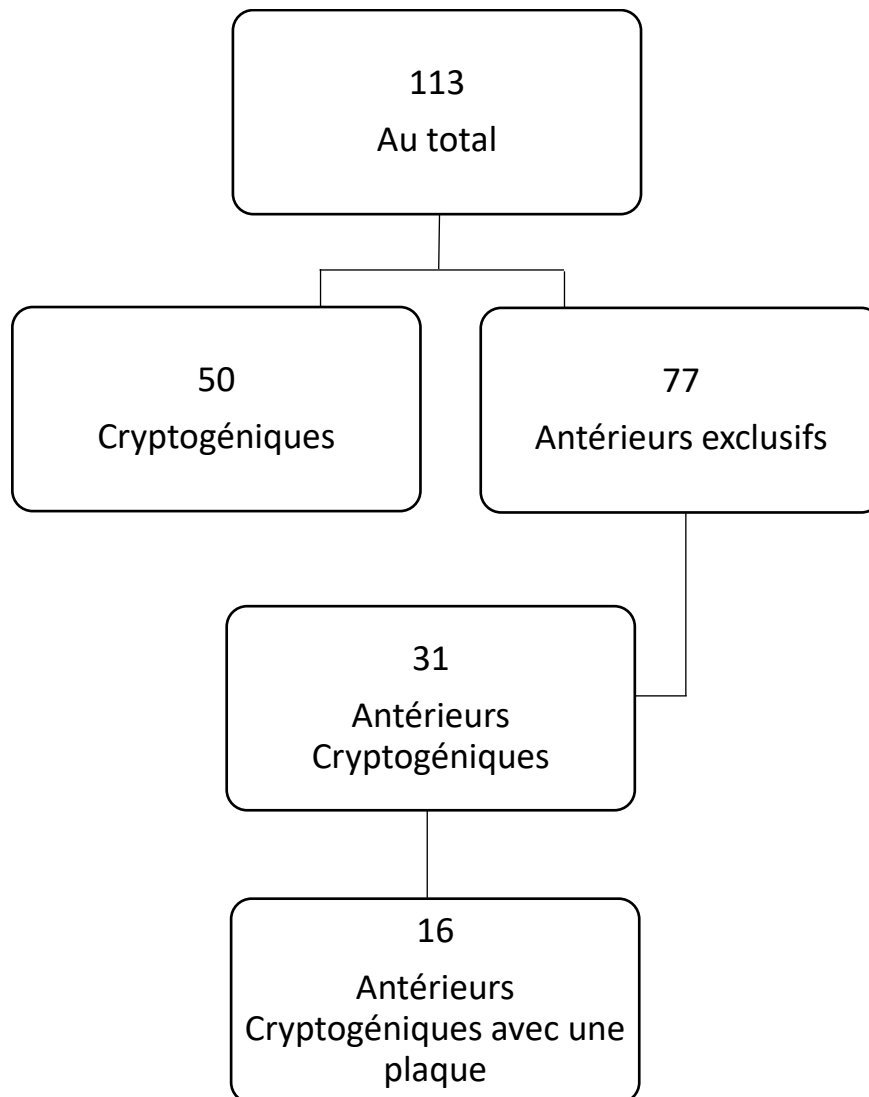


Figure 28 : Flow-chart des patients inclus dans l'étude.

Le Tableau 1 résume les caractéristiques ASCOD des 113 patients initiaux :

	A	S	C	O	D
0	54	82	44	51	86
1	14	11	11	9	21
2	9	8	12	0	1
3	36	12	12	4	0
9	0	0	34	49	5

Tableau 1 : Selon la classification ASCOD, chaque patient se voit attribuer une valeur 0,1,2,3 ou 9 pour chacune des catégories Athérosclérose (A), Microangiopathie (S), Cardio-embolique (C), Autres causes (O) et Dissection (D). Le nombre total de chaque combinaison (A0, S1 ...) est donné.

Une étiologie probable (grade 1) a pu être mise en évidence chez 63 patients (55,8%). On observe ainsi chez 14 patients (12,4%) une cause athéromateuse probable (score A1), chez 11 patients (9,7%) un infarctus lacunaire associé à une microangiopathie (S1), 11 patients (9,7%) une cause cardio-embolique probable (C1), 9 patients (8%) une autre cause déterminée (O1) et 21 patients (18,6%) une dissection prouvée à l'imagerie. Certains patients pouvaient avoir plusieurs causes déterminées.

Tous les patients ont bénéficié au minimum d'une imagerie cérébrale et d'une imagerie vasculaire, permettant d'attribuer un score A et S. En revanche 34 patients (30,1%) n'ont pas eu de bilan cardiaque complet (C9, au minimum tous les patients ont eu un ECG), et 49 patients (43,4%) n'avaient pas d'explorations suffisantes pour exclure une autre cause déterminée (O9).

Ceci était lié à l'algorithme utilisé pour déterminer l'étiologie des AVC : en cas de cause évidente A1, S1 ou D1, les explorations cardiaques et des autres causes n'étaient généralement pas réalisées.

La dissection était la cause la plus fréquente d'AVC dans notre population de sujets jeunes (18,6%). Elles étaient survenues spontanément ou dans les suites d'un traumatisme minime.

Les causes « rares », classées dans la catégorie O1 ne représentaient que 8% des cas. On notait ainsi un cas de thrombose d'une prothèse aortique, un syndrome de moyamoya, un syndrome des antiphospholipides, un lupus systémique, un AVC post-embolisation d'anévrysme, deux cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) révélant un cancer, une neuroborréliose de Lyme et une hyperhomocystéinémie ($> 40\mu\text{mol/l}$).

Une cause athéromateuse possible (A2+A3) était présente chez 45 patients (39,8%) et au total de l'athérome intra ou extra-crânien était détecté chez plus de la moitié des patients (59 A1+A2+A3 soit 52,2%).

12 patients (10,6%) avaient un ASIA ou un FOP isolé (score C3) et 10 patients (8,8%) présentaient une association des 2, sans arguments pour une embolie paradoxale (score C2).

Au total, 50 patients (44,2%) présentaient un infarctus cryptogénique, c'est-à-dire sans cause définie (grade 1). 29 patients (25,7%) n'avaient ni grade 1 ni grade 2. Seuls 7 patients (6,2%) pouvaient être considérés comme « hautement cryptogénique », c'est-à-dire qu'à l'issue d'un bilan exhaustif complet, on leur attribuait un score A0 S0 C0 O0 D0. Les explorations cardiaques devaient comprendre au moins un ECG, un holter ECG de 24h ou une télémétrie, et une ETO. Les tests pour les autres causes déterminées comportaient au minimum un bilan de thrombophilie complet. En l'absence de ces tests, nous attribuions un grade C9 ou O9.

Les sujets âgés de plus de 45 ans étaient significativement plus souvent hypertendus, et moins souvent usagers de drogues ou de contraception orale. Il n'y avait pas de différence significative pour le tabagisme actif ou sevré, la dyslipidémie, la migraine avec aura et l'ensemble des paramètres lipidiques.

Une étiologie définie était retrouvée chez 57,8% des patients de plus de 45 ans, contre 53,1% des 45 ans et moins. 90% des patients avec un AVC lié à une microangiopathie (S1) et 82% de ceux avec une cause cardiaque définie (C1) avaient plus de 45 ans. Concernant les causes athéromateuses définies (A1) et les dissection (D1), la répartition était équilibrée (50%).

A. Comparaisons des groupes

Nous avons constitué 3 groupes : l'effectif total (n=113), les patients avec un AVC cryptogénique touchant uniquement la circulation antérieure (n=31) et les patients avec un AVC cryptogénique antérieur présentant une plaque d'athérome mesurée à l'échodoppler (n=16).

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre ces groupes pour l'âge, le sexe, l'hypertension, le tabagisme actif ou sevré, la consommation de tabac, la dyslipidémie, le diabète, l'utilisation de contraceptifs oestro-progestatifs, de statines ou de drogues, la migraine avec ou sans aura, la survenue d'un AIT dans les 30 jours avant l'AVC (tableau 2a).

Il n'y avait pas non plus de différences significatives dans les résultats du bilan lipidique (tableau 2b). Les données lipidiques étaient manquantes pour 6 patients de l'effectif total (5,3%), deux patients du groupe cryptogéniques antérieurs (6,5%) et aucun dans le groupe avec plaque d'athérome. Il existait une différence significative dans le délai de réalisation du bilan lipidique après l'AVC. Ceci est lié à l'hospitalisation tardive de certains patients (délai maximum : 33 jours pour l'effectif total, 8 jours pour les AVC cryptogéniques antérieurs, 6 jours pour ceux avec une plaque).

	POPULATION TOTALE (N=113)	AVC CRYPTOGENIQUES ANTERIEURS (N=31)	AVC CRYPTOGENIQUES ANTERIEURS AVEC PLAQUE (N=16)	P
Âge (EC), Années	44,88 (7,16)	44,10 (9,00)	46,25 (6,94)	0,79*
Sexe masculin (%)	68 (60,18)	17 (54,84)	7 (43,75)	0,44
Hypertension (%)	23 (20,35)	4 (12,90)	2 (12,5)	0,6
Tabagisme actif (%)	61 (53,98)	20 (64,52)	10 (62,5)	0,51
Nombre cigarettes/jour (EC)	7,08 (8,48)	8,24 (11,45)	10,5 (11,95)	0,65*
Tabagisme sevré (%)	8 (7,08)	3 (9,68)	3 (18,75)	0,24
Diabète (%)	8 (7,08)	1 (3,23)	0 (0)	0,63
Dyslipidémie (%)	13 (11,50)	5 (16,13)	4 (25)	0,28
Statine (%)	7 (6,19)	3 (9,68)	3 (18,75)	0,17
Migraine sans aura (%)	13 (11,50)	2 (6,45)	2 (12,5)	0,7
Migraine avec aura (%)	11 (9,73)	5 (16,13)	2 (12,5)	0,52
Contraception oestro- progestative (%)	8 (7,08)	4 (12,90)	2 (12,5)	0,35
Usage de drogues (%)	13 (11,5)	4 (12,90)	1 (6,25)	0,85
AIT (%)	23 (20,35)	3 (9,68)	2 (12,5)	0,4

Tableau 2a : Caractéristiques initiales des différents groupes : population totale, patients ayant présenté un AVC cryptogénique intéressant uniquement la circulation antérieure, et parmi ces patients ceux avec athérome carotidien. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne (écart-type) ou de pourcentage (%). AIT : Accident Ischémique Transitoire. Test du chi-deux à deux degrés de liberté ou test exact de Fisher dans les cas indiqués. *Test de Kruskal-Wallis.

Le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent dans les trois groupes est de loin le tabagisme actif, avec une prévalence supérieure à 50%. Venait ensuite l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'usage de drogues. Le diabète était peu fréquent. La forte proportion d'AIT était principalement reliée aux dissections dans l'effectif total. La migraine avec aura était particulièrement prévalente parmi les AVC cryptogéniques antérieurs.

	POPULATION TOTALE (N=107)	AVC CRYPTOGENIQUES ANTERIEURS (N=29)	AVC CRYPTOGENIQUES ANTERIEURS AVEC PLAQUES (N=16)	P*
Délai AVC-bilan lipidique (EC), jours	3,82 (5,55)	1,90 (1,86)	1,81 (1,63)	0,02
Triglycérides (EC), g/l	1,27 (0,91)	1,31 (0,96)	1,07 (0,47)	0,63
Cholestérol total (EC), g/l	1,80 (0,41)	1,83 (0,38)	1,87 (0,35)	0,75
HDL (ec), g/l	0,46 (0,16)	0,49 (0,15)	0,53 (0,12)	0,14
LDL (ec), g/l	1,07 (0,38)	1,04 (0,39)	1,10 (0,37)	0,75
Lipoprotéine(a) (EC), g/l	0,25 (0,33)	0,23 (0,26)	0,24 (0,26)	0,99

Tableau 2b : Comparaison des bilans lipidiques obtenus dans les trois groupes. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne (Ecart-type). *Test de Kruskal-Wallis.

En moyenne les variables lipidiques étaient comprises dans la normale. On note toutefois la très grande variabilité (écart-type) des taux de Lipoprotéine (a), allant du taux indétectable (<0,03 g/L) jusqu'à un maximum de 1,44 g/L.

Nous avons ensuite considéré uniquement les AVC cryptogéniques de la circulation antérieure, et comparé les groupes avec et sans plaques mesurées à l'échodoppler. Il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des paramètres étudiés (tableaux 3a et 3b).

	SANS PLAQUE (N=15)	AVEC PLAQUE (N=16)	P
Âge (EC), Années	41,8 (10,28)	46,25 (6,94)	0,42*
Sexe masculin (%)	10 (66,67)	7 (43,75)	0,2
Hypertension (%)	2 (13,33)	2 (12,5)	1
Tabagisme actif (%)	10 (66,67)	10 (62,5)	0,8
Nombre cigarettes/jour (EC)	6,15 (11,1)	10,5 (11,95)	0,78*
Tabagisme sevré (%)	0 (0)	3 (18,75)	0,22
Diabète (%)	1 (6,67)	0 (0)	0,48
Dyslipidémie (%)	1 (6,67)	4 (25)	0,33
Statine (%)	0 (0)	3 (18,75)	0,23
Migraine sans aura (%)	0 (0)	2 (12,5)	0,48
Migraine avec aura (%)	3 (20)	2 (12,5)	0,65
Contraception oestro- progestative (%)	2 (13,33)	2 (12,5)	1
Usage de drogues (%)	3 (20)	1 (6,25)	0,33
AIT (%)	1 (6,67)	2 (12,5)	1

Tableau 3a : Comparaison des caractéristiques des patients avec un AVC cryptogénique de la circulation antérieure, classés en 2 groupes selon la présence ou l'absence d'au moins une plaque d'athérome. Résultats exprimés en moyenne (Ecart-type) ou pourcentage (%). Test du chi-deux ou test exact de Fisher dans les cas indiqués. *test de Mann-Whitney.

Bien que nous ne mettions pas en évidence de différence significative, l'échantillon reste relativement faible, et on observe ainsi que les patients avec une plaque d'athérome étaient plus âgés, et présentaient plus souvent une dyslipidémie. En revanche il n'y avait pas de différence observable concernant le tabagisme.

	SANS PLAQUE (N=13)	AVEC PLAQUE (N=16)	P*
Délai AVC-bilan lipidique (EC), jours	2 (2,18)	1,81 (1,63)	0,88
Triglycérides (EC), g/l	1,63 (1,30)	1,07 (0,47)	0,42
Cholestérol total (EC), g/l	1,77 (0,40)	1,87 (0,35)	0,44
HDL (EC), g/l	0,44 (0,17)	0,53 (0,12)	0,12
LDL (EC), g/l	0,97 (0,40)	1,10 (0,37)	0,21
Lipoprotéine(a) (EC), g/l	0,21 (0,26)	0,24 (0,26)	0,76

Tableau 3b : Comparaison des bilans lipidiques. *test de Mann-Whitney.

Les données du bilan lipidique étaient manquantes pour 3 patients du groupe sans plaque.

B. Caractéristiques des plaques

Au total 16 patients ayant présenté un AVC classé comme cryptogénique et touchant exclusivement la circulation antérieure avaient donc une plaque mesurable à l'échodoppler (14,2% de l'effectif total). Les caractéristiques de ces plaques sont résumées dans le tableau 4, selon leur rapport au côté symptomatique ou asymptomatique. Aucun AVC bilatéral ou touchant plusieurs territoires n'a été classé comme cryptogénique. L'ensemble des plaques étudiées étant finalement homogène, nous avons donc adopté une classification de Gray-Weale simplifiée : les plaques étaient classées en deux catégories : Anéchogène/Hypoéchogène ou Isoéchogène/Hyperéchogène.

	COTE SYMPTOMATIQUE (N=16)	COTE ASYMPTOMATIQUE (N=16)	P
Anéchogène/hypoéchogène (%)	16 (100)	11 (68,8)	0,06*
Isoéchogène/hyperéchogène (%)	0 (0)	1 (6,3)	1*
Ulcérations (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
Thrombus (%)	1 (6,25)	0 (0)	1*
Longueur totale (EC), cm	1,478 (0,309)	0,817 (0,596)	0,001
Diamètre résiduel (EC), cm	0,498 (0,107)	0,548 (0,111)	n/a
Diamètre total (EC), cm	0,877 (0,103)	0,866 (0,131)	n/a
DT – DR (EC), cm	0,379 (0,085)	0,239 (0,177)	0,008
Index de volume (EC), cm ³	0,3039 (0,1027)	0,1593 (0,1952)	0,008

Tableau 4 : Caractéristiques principales des plaques d'athérome mesurées chez 16 patients. 4 patients avaient une plaque d'athérome uniquement du côté symptomatique. En l'absence de plaque le volume, la longueur totale et DT-DR étaient considérés comme égal à 0.

Valeurs exprimées en pourcentage (%) ou en moyenne (écart-type). Test de Wilcoxon avec méthode exacte ou *test de McNemar. Différences significatives signalées en gras. DT-DR : Diamètre total – Diamètre résiduel.

On retrouve ainsi une différence significative entre le côté symptomatique et le côté asymptomatique pour les variables suivantes :

- Longueur totale de plaque
- Différence [Diamètre total – Diamètre résiduel], correspondant à l'épaisseur de la plaque
- Index de volume de plaque.

Un seul patient présentait un thrombus sur plaque à l'admission, du côté symptomatique (figure 27). Conformément au protocole, les mesures de la plaque ont été réalisées sur un examen de contrôle, après lyse du thrombus. Nous n'avons pas trouvé de plaques ulcérées dans notre population.



Figure 29 : Thrombus intraluminal dans l'artère carotide interne proximale (étoile). Les examens de suivi ont permis de confirmer la lyse du thrombus et l'existence d'une plaque anéchogène sous-jacente.

Etant donné que 4 patients n'avaient pas de plaque du côté asymptomatique, il était impossible de comparer les paramètres diamètre total et diamètre résiduel par un test de Wilcoxon. Nous avons donc utilisé le paramètre [Diamètre total – Diamètre Résiduel], l'absence de plaque correspondait alors à une valeur de 0.

On peut noter que la totalité des plaques du côté symptomatique étaient à dominance anéchogène/hypoéchogène et qu'une seule plaque du côté asymptomatique était iso/hyperéchogène. Les plaques d'athérome des sujets jeunes de notre échantillon sont donc presque exclusivement anéchogènes.

L'évolution des plaques se fait naturellement vers la calcification et la fibrose, et donc vers une augmentation de l'échogénicité. L'échodoppler ne permet pas de caractériser précisément leur contenu : riches en lipides, cœur nécrotique ou hémorragie intraplaque. Nos résultats illustrent le fait qu'en considérant uniquement l'échogénicité globale on ne peut faire la différence entre plaque vulnérable et plaque stable dans une population jeune.

Par rapport au côté asymptomatique, les plaques symptomatiques avaient une longueur totale de plaque 1,8 fois plus grande ($p=0,001$), une épaisseur (DT-DR) 1,6 fois supérieure ($p=0,008$), et un volume 1,9 fois plus important ($p=0,008$), tous les résultats étant fortement significatifs.

1. Etude des volumes

Le tableau 5 résume les statistiques descriptives des volumes de plaque des 16 patients, selon le rapport au côté symptomatique :

	COTE SYMPTOMATIQUE (N=16)	COTE ASYMPTOMATIQUE (N=16)
Minimum	0,164	0,000
Maximum	0,477	0,831
1er quartile	0,226	0,038
Médiane	0,308	0,135
3eme quartile	0,366	0,157
Moyenne	0,304	0,159
Ecart-type	0,106	0,202

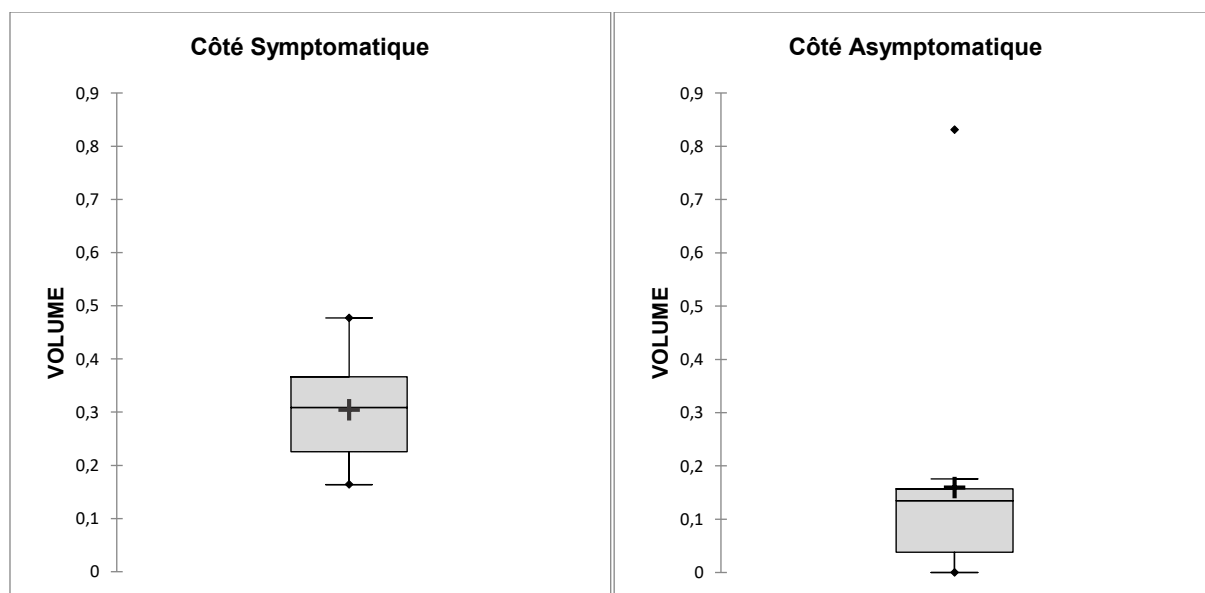


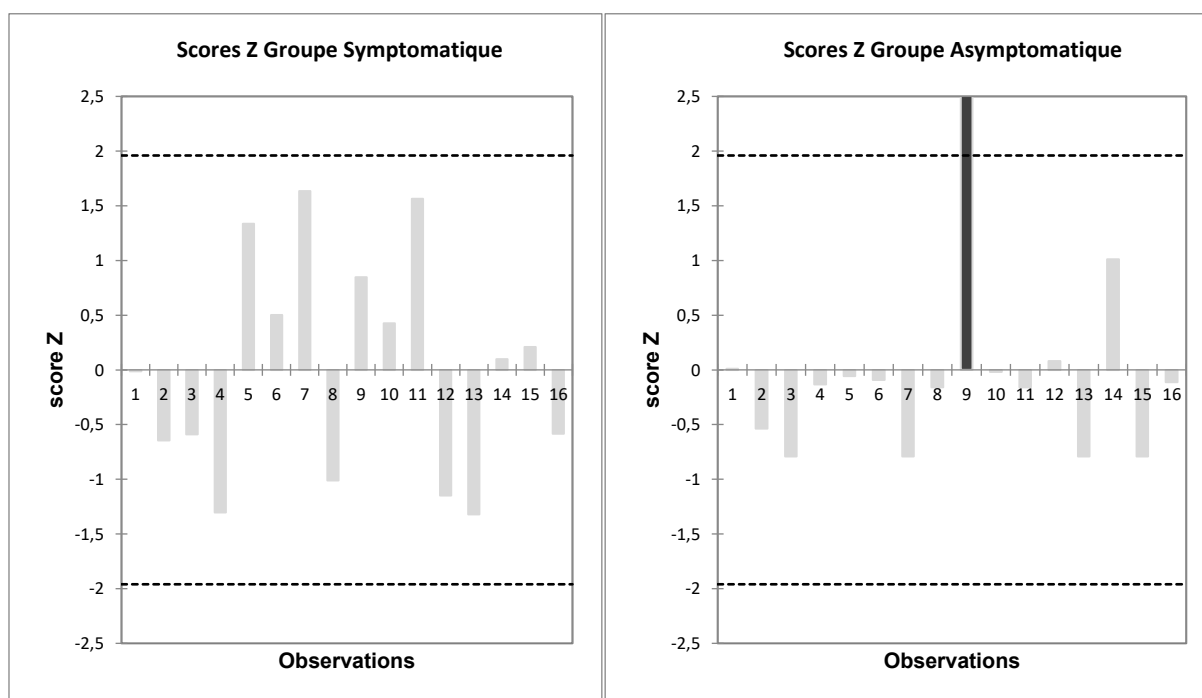
Tableau 5 : Statistiques descriptives des deux groupes pour le volume de plaque, valeurs médianes, quartiles et représentation en « box plot ».

Alors que les données de volume du côté symptomatique paraissent relativement homogènes, une valeur ressort nettement du côté asymptomatique : la valeur maximale de 0,831 cm³, plus de 6 fois

supérieure à la valeur médiane du côté asymptomatique. Il s'agit de la plaque la plus volumineuse de notre population, les deux côtés confondus. On note en parallèle un écart-type deux fois plus important du côté des plaques asymptomatiques. L'échantillon est petit (n=16) et ne suit pas une loi normale. Néanmoins il existe des arguments pour considérer cette valeur à part.

2. Mise en évidence d'une valeur extrême.

En appliquant le test de Grubbs pour les valeurs extrêmes, le volume des plaques du côté symptomatique apparaît statistiquement homogène, sans valeurs aberrantes (p=0,53). En revanche du côté asymptomatique ce test confirme qu'une valeur est statistiquement aberrante (p<0,0001).



Valeurs extrêmes pour le groupe asymptomatique :

VOLUME	G	G (Valeur critique)	p-value	Pas
0,831	3,330	2,586	< 0,0001	1

Cette valeur concerne un patient de 54 ans, fumeur, avec une plaque isoéchogène du côté asymptomatique de 0,831 cm³. Il s'agit du seul patient avec une plaque iso/hyperéchogène de notre population. C'est également un des deux seuls patients avec une plaque plus volumineuse du côté

asymptomatique. Par ailleurs il présente du côté symptomatique une plaque anéchogène, d'un volume de 0,3938 cm³ (donc supérieure à la valeur médiane).

Dans l'histoire naturelle de la plaque d'athérome, on peut considérer que le processus de fibrose cicatricielle entraîne une augmentation du volume de la plaque et un parallèle une augmentation de l'échogénicité. Cependant cette augmentation de volume, en l'absence de retentissement significatif sur la lumière (ce qui est le cas chez ce patient), ne représente pas un critère de vulnérabilité, la fibrose étant associée à une stabilité de la plaque.

Cette plaque ne présentait au final aucun critère de vulnérabilité (plaque échogène, absence de sténose significative, absence d'ulcération, absence de thrombus sur plaque).

On peut donc considérer que le patient et cette plaque diffèrent significativement de l'échantillon.

3. Caractéristiques des plaques après exclusion des données aberrantes

En excluant le patient défini précédemment avec une valeur extrême, on peut reconstruire un tableau en ne gardant que les plaques présentant, *a priori*, des critères de vulnérabilité : plaques anéchogènes avec ou sans présence de thrombus :

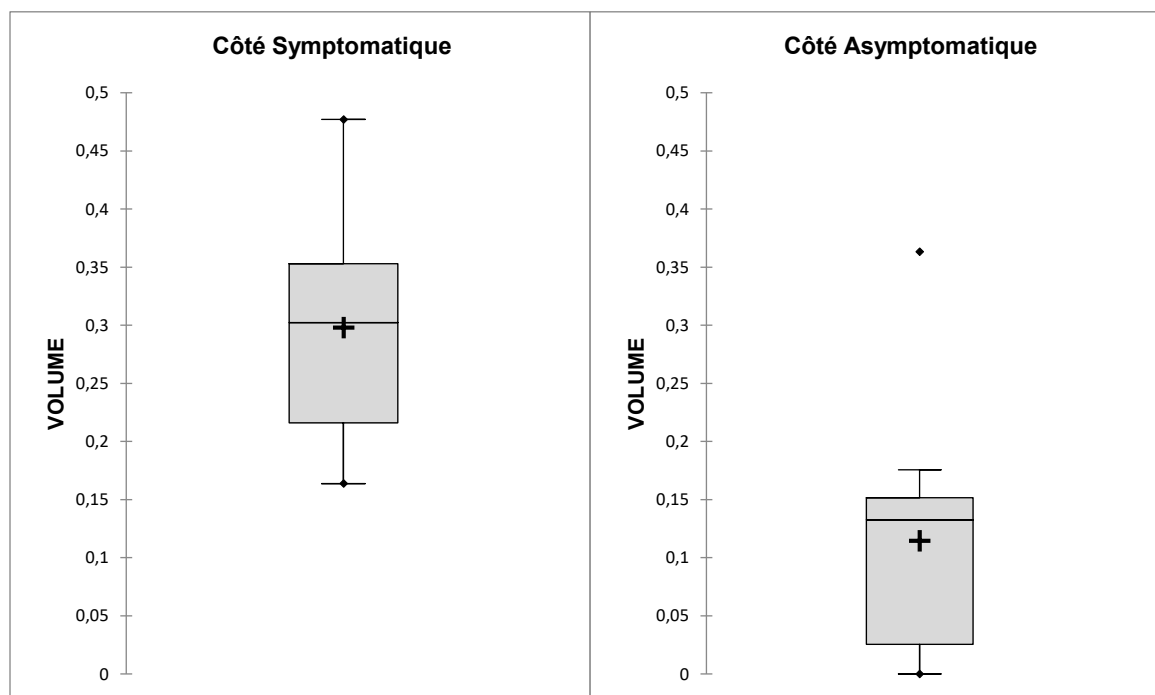
	COTE SYMPTOMATIQUE (N=15)	COTE ASYMPTOMATIQUE (N=15)	P
Anéchogène/hypoéchogène (%)	15 (100)	11 (73,3)	0,13*
Isoéchogène/hyperéchogène (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
Ulcérations (%)	0 (0)	0 (0)	n/a
Thrombus (%)	1 (0)	0 (0)	1*
Longueur totale (EC), cm	1,449 (0,298)	0,745 (0,541)	0,001
Diamètre résiduel (EC), cm	0,481 (0,088)	0,548 (0,116)	n/a
Diamètre total (EC), cm	0,866 (0,098)	0,836 (0,092)	n/a
DT – DR (EC), cm	0,385 (0,085)	0,211 (0,147)	< 0,001
Index de volume (EC), cm ³	0,2979 (0,1033)	0,1146 (0,0927)	< 0,001

Tableau 6 : Caractéristiques des plaques d'athérome après exclusion des données aberrantes. Test de Wilcoxon avec méthode exacte, *test de McNemar. Différences significatives signalées en gras.

L'exclusion de ce patient ne modifie pas les paramètres significativement différents, qui restent la longueur totale de la plaque, la différence [diamètre total – diamètre résiduel] et l'index de volume de plaque. Néanmoins le degré de significativité devient très important (p=0,001 ou moins).

Les plaques du côté symptomatique sont en moyenne 2,6 fois plus volumineuses que celles du côté asymptomatique, 1,9 fois plus longues et 1,8 fois plus épaisses.

	COTE SYMPTOMATIQUE	COTE ASYMPTOMATIQUE
Minimum	0,164	0,000
Maximum	0,477	0,363
1er quartile	0,216	0,026
Médiane	0,302	0,133
3eme quartile	0,353	0,152
Moyenne	0,298	0,115
Ecart-type	0,107	0,096



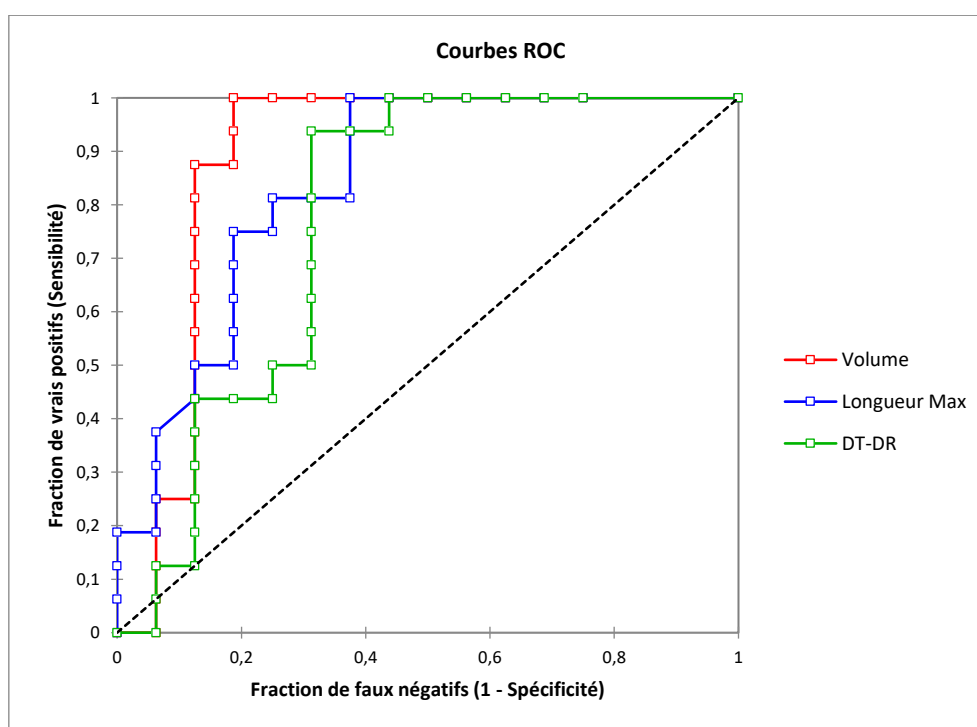
Une valeur semble à nouveau se détacher du côté asymptomatique, le volume maximal de 0,363 cm³. Elle concerne notre seul autre patient avec une plaque plus volumineuse du côté asymptomatique (0,314 contre 0,363). Néanmoins ses plaques sont toutes les deux anéchogènes, ce patient sera donc conservé dans l'analyse.

On peut également noter que l'écart-type du volume côté asymptomatique est maintenant beaucoup plus faible, comparable au côté symptomatique, suggérant un échantillon plus homogène.

4. Courbes ROC

Les courbes ROC ont été construites en considérant chacun des 3 paramètres significatifs : longueur totale, [diamètre total – diamètre résiduel] et volume. Pour chacun des paramètres le score seuil offrant la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité a été déterminé. Nous avons d’abord gardé la totalité de l’échantillon (n=16) puis après exclusion du patient aberrant.

a. Totalité de l’échantillon (n=16)



	Valeur seuil optimale	Se	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-	Se+Sp	AUC
Volume	0,161	1	0,813	0,842	1	5,333	0	1,813	0,883
Longueur	1,060	1	0,625	0,727	1	2,667	0	1,625	0,842
DT - DR	0,255	0,938	0,688	0,750	0,917	3,000	0,091	1,625	0,773

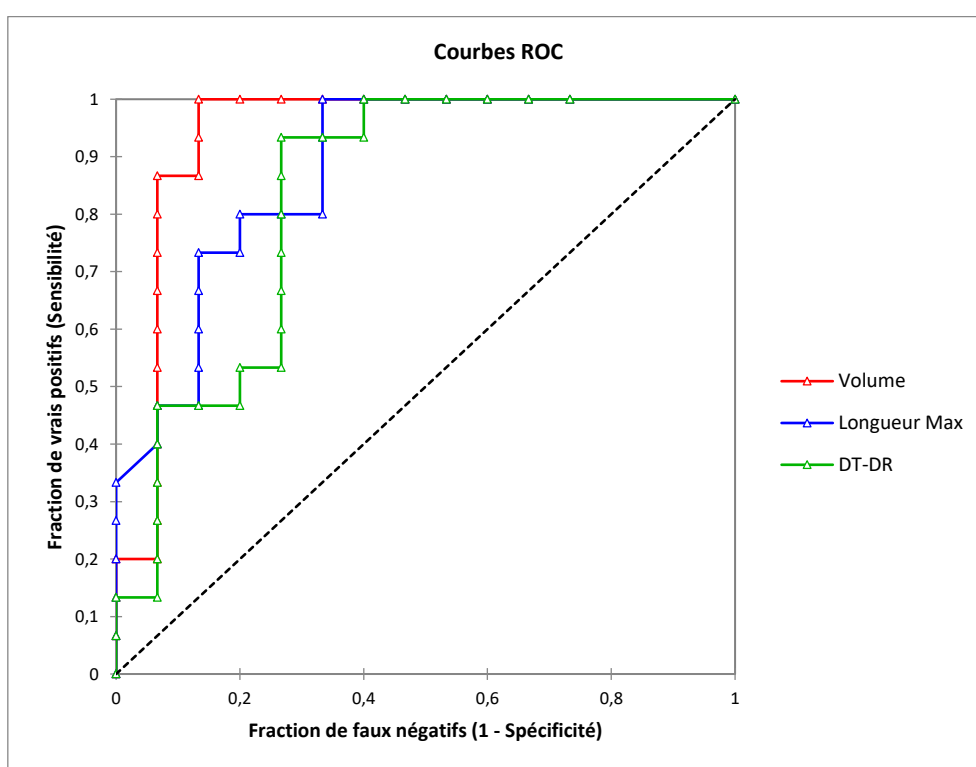
Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP : Valeur Prédictive Positive, VPN : Valeur Prédictive négative, LR+ : Rapport de vraisemblance positif, LR- : Rapport de vraisemblance négatif, AUC : Aire sous la courbe.

Valeurs seuils exprimées en cm³ pour le volume et cm pour longueur maximale et DT – DR.

Toutes les AUC sont significativement différentes de la valeur 0,5 ($p < 0,001$), c'est-à-dire d'un test aléatoire. Il existe une différence à la limite de la significativité entre l'AUC du volume et celle de [DT-DR] ($p = 0,053$).

On observe la meilleure sensibilité, spécificité, aire sous la courbe, VPP, VNN, LR+ et LR- pour le volume de plaque. Avec une AUC de 0,883 ce test peut être considéré comme discriminant.

b. Après exclusion de la variable aberrante (n=15).



	Valeur seuil optimale	Se	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-	Se+Sp	AUC
Volume	0,161	1	0,867	0,882	1	7,500	0	1,867	0,938
Longueur	1,060	1	0,667	0,750	1	3,000	0	1,667	0,878
DT - DR	0,255	0,933	0,733	0,778	0,917	3,500	0,091	1,667	0,831

Pour les 3 paramètres on observe une amélioration de l'AUC, de la spécificité et du rapport de vraisemblance positif. Les 3 valeurs seuils ne changent pas. Toutes les AUC restent significativement différentes de 0,5 ($p < 0,0001$). La différence entre l'AUC du volume et celle de [DT-DR] reste une tendance significative ($p = 0,06$).

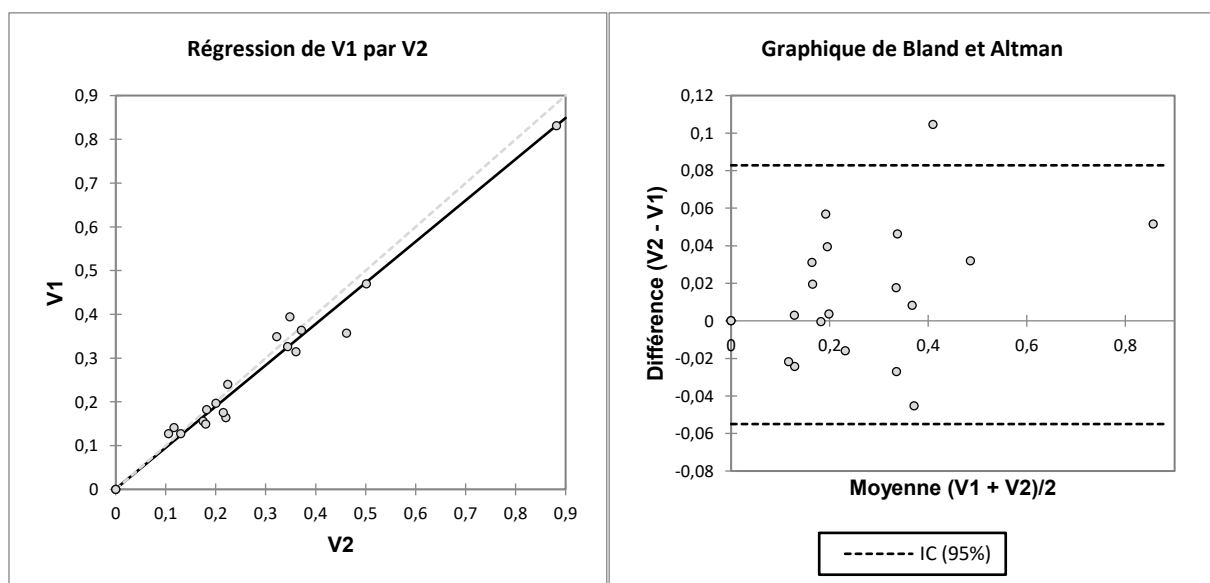
A nouveau le volume présente les meilleures valeurs de sensibilité, spécificité, AUC, VPP, VPN, LR+ et LR-. L'AUC du volume est $> 0,9$, le test peut être qualifié « d'excellent ». Pour un volume supérieur à $0,161 \text{ cm}^3$, le rapport de vraisemblance positif traduit qu'il y a 7,5 fois plus de chance que la plaque soit symptomatique. Pour un volume inférieur au seuil cette probabilité est de 0%.

Toutes les plaques du côté symptomatique (100%) sont supérieures à $0,161 \text{ cm}^3$, et seules deux plaques du côté asymptomatique sont supérieures au seuil (13,3%). A noter qu'une de ces deux plaques est juste au-dessus du seuil ($0,161264 \text{ cm}^3$).

5. Corrélations inter-observateurs pour le volume

La corrélation inter-observateur était excellente. Par la méthode de régression de Passing et Bablock on obtenait une constante de 0,001 (IC95% : -0,024-0,030), et un coefficient de pente de 0,942 (IC95% : 0,835-1,067). Il n'y avait donc ni différence systématique, ni différence proportionnelle entre les deux observateurs.

Selon la méthode de Bland et Altman, le biais était faible (0,014) avec un intervalle de confiance comprenant 0, suggérant également une bonne corrélation.



V. DISCUSSION

Ce travail avait pour but de caractériser les lésions athéromateuses présentes dans une population de sujets jeunes avec un AVC qualifié de cryptogénique à l'issue d'un bilan exhaustif.

Notre hypothèse était qu'un certain nombre d'AVC étaient classés à tort comme cryptogéniques, au détriment d'une étiologie athéromateuse sous-estimée. Les classifications actuelles se basent principalement sur le retentissement de la plaque sur la lumière artérielle afin d'affirmer l'origine athéromateuse. Il est possible que dans certains cas, l'athérome non obstructif (<50%) carotidien puisse être à l'origine de l'infarctus, du moins s'il présente certaines caractéristiques de « vulnérabilité ».

Le résultat principal de cette étude exploratoire est la mise en évidence d'une différence importante et significative du volume de la plaque entre le côté symptomatique et le côté asymptomatique, avec un rapport proche de 2.

Cette différence est fortement significative, avant et après exclusion d'un patient aux valeurs extrêmes. Les courbes ROC montrent que le volume de la plaque est le meilleur test pour différencier plaques symptomatiques et asymptomatiques. La valeur seuil de 0,161 cm³ possède une excellente sensibilité, spécificité, valeur prédictive et négative.

Nous avons utilisé une méthode simple et validée pour calculer l'index du volume de plaque, lui-même directement relié au volume de plaque réel. Cette méthode possède l'avantage de son faible coût, de l'absence de nécessité d'équipement spécifique (pas de sonde 3D ou de logiciel dédié), de sa rapidité et de sa reproductibilité. Elle est particulièrement adaptée à la mesure des faibles volumes, tirant partie de l'excellente résolution spatiale de l'échodoppler.

Dans le cadre de données exploratoires, nous avons soumis certains patients présentant un athérome carotidien visible au doppler à une IRM de plaque, en suivant un protocole simplifié (TOF cervical, absence d'antenne de surface, pas d'injection de gadolinium) validé ailleurs (Gupta et al., 2015a). En bref, cette technique permet de retrouver un hypersignal de la plaque comme marqueur d'hémorragie intraplaque. Néanmoins nous avons été confrontés à des limitations techniques, la faible taille des lésions d'athérome de nos patients ne permettant pas une analyse satisfaisante. Les patients de l'étude de Gupta et al. (Gupta et al., 2016) étaient plus âgés (69.5 ± 14.7 ans), et il est possible que les hémorragies intraplaque soient moins fréquentes dans notre population. Le développement du vasa-vasorum et de la néoangiogenèse intervient tardivement dans l'histoire de l'athérogenèse.

Nous avons retrouvé dans la quasi-totalité des cas des plaques anéchogènes et homogènes, et ce indifféremment du côté symptomatique ou non.

Dans notre échantillon de patient avec une plaque carotidienne et un AVC cryptogénique, l'âge moyen est de 46 ans environ. Dans la littérature c'est entre 45 et 55 que les lésions athéromateuses deviennent prédominantes (Larrue et al., 2011). L'âge moyen de nos patients cryptogéniques sans plaque d'athérome est d'ailleurs de 41 ans.

Des plaques assez développées pour être visible à l'échodoppler apparaissent relativement tard dans l'histoire de l'athérome. En réalisant de manière quasi-systématique des échodopplers chez les patients jeunes avec un AVC de cause indéterminée, nous avons identifié des lésions qualifiées de simple « épaissement athéromateux », c'est-à-dire ne remplissant pas encore les critères de plaque que nous avons fixés.

On peut ainsi penser que nos patients sont à un stade plus poussé de développement de l'athérome. Comme nous l'avons vu, l'accumulation naissante des premières cellules spumeuses dans l'espace intimal conduit à l'apparition de la strie lipidique. La poursuite de ce phénomène et le processus inflammatoire contribue à l'apparition d'un cœur lipidique.

Plus tard la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et la production de collagène permet la constitution d'une chape fibreuse, plus échogène.

Dans certaines plaques, la réponse inflammatoire de bas grade se poursuit, le cœur lipidique devient nécrotique, des hémorragies intraplaque peuvent se produire, le volume de la plaque augmente et la chape fibreuse s'affine, notamment via l'activité protéolytique des macrophages. Ce sont ces plaques qui sont considérées comme vulnérables et responsables d'évènements cliniques, et qui apparaissent anéchogènes ou hypoéchogènes.

Toutes les plaques ne suivent pas cette évolution. Lorsque le processus de fibrose cicatricielle prend le pas sur la réponse inflammatoire, la plaque augmente de volume mais on observe une chape fibreuse épaisse, une absence de nécrose ou d'hémorragie intraplaque. La plaque elle-même finit par se fibroser entièrement, des calcifications se développent. Elles sont globalement échogènes ou hyperéchogènes.

Les phénomènes qui sous-tendent cette évolution sont multiples et complexes, faisant probablement intervenir les contraintes locales (flux artériel, conformation locale), des facteurs environnementaux (facteurs de risques) et génétiques.

Bien que l'échodoppler standard ne permette pas de caractériser précisément le contenu d'une plaque anéchogène, il est admis qu'elles sont significativement associées au risque cardiovasculaire et de récurrence ischémique (Mathiesen et al., 2001; Reiter et al., 2008). Une faible échogénicité est également corrélée à la cellularité de la plaque (Gonçalves et al., 2003). Dans les plaques plus volumineuses, une composante anéchogène juxtaluminale est un marqueur de vulnérabilité, probablement lié à la présence de nécrose ou d'hémorragie au contact de la lumière artérielle.

Dans les méta-analyses, le caractère anéchogène permet d'identifier des sujets à risque, au même titre que le degré de sténose (Jashari et al., 2016).

Un seul patient avait une plaque échogène, et ce du côté asymptomatique. Cette plaque, la plus volumineuse de tout notre échantillon, était retrouvée chez un patient de 54 ans, à la limite supérieure des critères d'inclusion, et probablement le reflet d'un athérome avancé. Elle ne présentait pas de critères de vulnérabilité : absence de retentissement significatif, d'ulcérations ou de thrombus sur plaque. Néanmoins, même en gardant ce patient dans l'analyse, la différence de longueur, d'épaisseur et de volume entre côté symptomatique et asymptomatique restait fortement significative, et ce malgré un faible nombre de patients inclus (n=16).

Des études précédentes comparant plaques symptomatiques et asymptomatiques ont retenu le caractère anéchogène de la plaque comme marqueur de vulnérabilité, associé à une nécrose à l'examen histologique. Néanmoins ces études évaluaient exclusivement ou préférentiellement des plaques sténosantes, dans des populations souvent âgées (Grogan et al., 2005).

Le simple recueil de l'échogénicité de la plaque ne nous permet donc pas de différencier plaque symptomatique et asymptomatique. La prévalence du thrombus sur plaque et de l'ulcération de plaque est également trop faible. Nous avons considéré qu'il fallait réunir au moins deux critères pour définir une plaque vulnérable dans notre étude : un caractère anéchogène et un volume supérieur à 0,161 cm³.

Parmi les patients qui répondent au critère d'échogénicité (n=15), ce seuil permet de classer correctement 100% des plaques du côté symptomatique et 86,7% des plaques du côté asymptomatique. L'AUC > 0,9 de la courbe ROC pour le volume nous permet de qualifier ce test d'excellent.

Il ne nous est pas possible de déterminer davantage de critères de vulnérabilité pour ces plaques. Comme précisé plus haut, l'échodoppler ne permet pas de différencier cœur lipidique, nécrose ou hémorragie intraplaque et les IRM réalisées dans un cadre de pratique clinique courante non plus.

Ce volume plus important du côté symptomatique est peut-être le reflet de phénomènes soudains, précipitant la survenue d'un événement thrombotique. Une hémorragie intraplaque, responsable d'une augmentation de volume, d'une rupture d'une chape fibreuse déjà fine et de la formation d'un thrombus. Seule une patiente présentait à l'admission un volumineux thrombus, avec une plaque non significative sous-jacente révélée par les examens de contrôle. De manière similaire le cholestérol libre dans le cœur lipidique se cristallise à partir d'un certain seuil, de manière brutale. Ces cristaux de cholestérol occupent un volume plus important et induisent un stress mécanique sur la chape fibreuse amenant à sa rupture (Vedre et al., 2009).

Nous avons vu que les conformations particulières de l'arbre artériel, et notamment de la bifurcation carotidienne, étaient à l'origine d'un flux sanguin perturbé, de contraintes de cisaillement faibles et oscillantes, qui à leur tour activent l'endothélium et favorisent la formation de l'athérome. Il existe une variabilité inter-patients pour l'existence de ces flux particuliers, mais aussi intra-patient, les deux carotides n'étant pas parfaitement symétriques (Schulz and Rothwell, 2001).

Particulièrement au niveau du bulbe carotidien, l'asymétrie des courbures peut expliquer un développement asymétrique de l'athérome (Harloff et al., 2009; Markl et al., 2010), malgré des facteurs systémiques communs (environnementaux, génétiques, dyslipidémie, etc...). En plus du développement les facteurs qui amènent à la rupture de plaque et à un événement clinique sont au moins en partie sous la dépendance des contraintes de flux locales. Ces éléments pourraient expliquer pourquoi nos patients avec de l'athérome carotidien ont une plaque deux fois plus développée du côté symptomatique.

Dans le cadre de notre étude, nous ne disposons pas des moyens techniques pour caractériser les flux sanguins et les contraintes de cisaillement in vivo. Nous n'avons pas non plus la possibilité de corréler données échographiques et histologiques.

Plusieurs éléments nous manquent pour élucider ce phénomène. En premier lieu nous ne disposons pas d'un suivi longitudinal de nos patients. L'idéal serait de disposer d'une mesure de l'athérome avant l'évènement clinique.

Wannarong et al. ont suivi plus de 300 patients issus d'une clinique de prévention vasculaire. Ils mesuraient l'IMT, TPA et TPV lors de l'inclusion et après 1 an de suivi. Ils montrent que la progression du TPV est significativement prédictive de la survenue d'un AVC, AIT ou IDM (Wannarong et al., 2013). Néanmoins le TPV est un reflet de la charge athéromateuse totale. Il est mesuré à partir de la totalité des plaques retrouvées dans la carotide commune et la carotide interne, des deux côtés. Dans cette étude il n'est pas possible de préciser le mécanisme de l'AVC en l'absence de classification étiologique, ou même le territoire atteint. Le TPV n'est au final qu'un marqueur de substitution, intéressant dans

le cadre d'un dépistage de masse du risque cardiovasculaire, il n'apporte pas d'arguments physiopathologiques directs.

En mesurant de l'index de volume de plaque à la phase aiguë de l'AVC et en comparant côté symptomatique et asymptomatique, nous avançons une possible responsabilité directe de cet athérome dans la physiopathologie de l'infarctus.

Notre étude se rapproche de celle de Freilinger et al. qui ont comparé côté symptomatique et asymptomatique chez 32 sujets avec un âge moyen de $71,7 \pm 11,9$ ans, ayant présenté un AVC cryptogénique et avec un athérome non sténosant (Freilinger et al., 2012). En utilisant un protocole complet d'IRM 3T (T1 *black blood* pré et post injection de gadolinium, T2, DP) avec des antennes de surface, ils ont retrouvé une proportion significativement plus importante de plaques type VI AHA du côté symptomatique par rapport au côté asymptomatique (37,5% vs 0%, $p=0,001$). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Gupta et al. avec leur protocole d'IRM simplifié (Gupta et al., 2015a). Ils ont inclus 27 patients avec un AVC cryptogénique (âge moyen 71.0 ± 14.7) et trouvé 6 patients (22.2%) avec un hypersignal de plaque du côté symptomatique, contre 0 du côté asymptomatique ($p=0,001$). A nouveau on note que les plaques vulnérables sont situées uniquement du côté symptomatique, renforçant l'hypothèse que ces anomalies soient en lien direct avec le mécanisme de l'AVC.

A notre connaissance, notre étude est la première à étudier l'athérome en se limitant aux AVC cryptogéniques du sujet jeune. Bien que notre protocole et les moyens utilisés soient différents, nous parvenons également à la conclusion qu'un nombre important de lésions carotidiennes non sténosantes, considérées bénignes, contribuent aux AVC par un mécanisme probablement athérothrombotique.

Sur les 31 patients avec un AVC cryptogénique intéressant la circulation antérieure, plus de la moitié présentent une plaque athéromateuse anéchogène du côté symptomatique, et à l'exception de 2 patients, plus volumineuse que du côté asymptomatique. Le poids représenté par l'athérome du sujet jeune est donc loin d'être négligeable, et justifie une attention particulière.

Des données sur l'incidence des récurrences d'AVC manquent dans cette sous-population, et devront faire l'objet d'études particulières. Ces patients bénéficient actuellement d'une stratégie de prévention basée sur un antiagrégant plaquettaire, et le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires lorsqu'ils existent. Dans un travail précédent Jaffre et al. ont retrouvé une association forte entre tabagisme et infarctus cryptogénique d'une part (OR = 2.38, IC95 : 1.40-4.05, $p = 0.002$) et entre tabagisme et athérome non obstructif d'autre part (OR = 6.22, IC95 : 2.43-15.9, $p = 0.001$). Peut-être en raison d'un faible nombre de patients, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association

significative entre tabagisme et volume de plaque. Il est néanmoins probable que l'arrêt du tabac soit une des mesures préventives phares dans la prévention des récives ischémiques des jeunes patients athéromateux, en lien avec ses propriétés athérogènes et prothrombotiques.

L'usage systématique d'une statine doit être discuté. Le LDL moyen de nos patients avec plaque était de 1,10 g/l contre 0,97 g/l en l'absence de plaque (groupe des AVC cryptogéniques, différence non significative). Le LDL est un facteur central dans le développement de l'athérome, voire indispensable, mais la stratégie « *lower is better* » semble controversée à l'heure actuelle (Ascher SB et al., 2016). En effet dans une vaste étude de cohorte parue en Août 2016 portant sur plus de 31000 Israéliens avec une cardiopathie ischémique, Leibowitz et al. ont déterminé que les patients ayant atteint le seuil de 0,70 g/l n'avaient pas moins de risque d'accident cardiovasculaire que ceux entre 0,70 et 1 g/l, après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels (Leibowitz M et al., 2016). En utilisant un modèle non linéaire, les auteurs montrent un bénéfice de la diminution du LDL, mais uniquement jusqu'à un seuil d'environ 0,9 g/l.

Outre leur propriété de diminution du LDL, les statines possèdent de nombreux effets pléiotropiques, incomplètement élucidés, notamment dans la fonction endothéliale, la résolution de l'inflammation et la stabilisation de la plaque d'athérome. Elles altèrent ainsi la cristallisation du cholestérol et dissolvent les cristaux existants (Abela et al., 2011). Les statines à très fortes doses semblent favoriser une diminution du volume de la plaque mais de façon modeste (Nissen et al., 2006). Néanmoins les statines entraînent un processus de cicatrisation qui rend les plaques moins vulnérables, en agissant sur les composants de la plaque (Banach et al., 2015).

Enfin l'interrogation concernant le traitement anticoagulant au long cours sera peut-être levée par les résultats des 3 études comparant un anticoagulant direct avec l'aspirine dans les ESUS. Au minimum nous recommandons la poursuite d'un traitement antiagrégant pour une durée indéterminée. Le dabigatran possède également des propriétés anti-athéromateuses qui pourraient être profitables dans cette population, mais cela pourrait être au prix d'une augmentation des effets indésirables graves.

Notre étude possède plusieurs limites. En premier lieu, le faible nombre de patients inclus : seuls 16 patients répondants aux critères ont été inclus, en l'espace de 8 mois, et nous n'avions pas fait de calcul de puissance préalable. Néanmoins, notre résultat principal concernant le volume de plaque est fortement significatif, même en conservant un patient avec des valeurs extrêmes ($p=0,008$) et il apparaît improbable que cela soit lié au hasard.

Ensuite son caractère monocentrique. Les services de Neurologie Vasculaire du CHU de Toulouse accueillent des patients provenant de toute la région Midi-Pyrénées mais rien n'indique que nos

résultats puissent être généralisés ailleurs. Dans les populations Asiatiques ou Africains-Américains par exemple, la prévalence de l'athérome intracrânien sévère est bien plus importante que l'athérome extra-crânien (Li and Wong, 2003).

Enfin en utilisant l'échodoppler nous ne pouvons caractériser précisément le contenu de la plaque. Nous considérons *a priori* l'augmentation de volume du côté symptomatique comme un marqueur de vulnérabilité de la plaque, mais le lien de causalité avec l'AVC n'est pas établi formellement. Dans le cas des études en IRM, il est admis que l'hémorragie intraplaque est fortement associée à la survenue d'un accident cérébrovasculaire. Dans notre cas, le TPV est également fortement prédictif du risque cardiovasculaire, bien qu'il ne fasse pas la différence entre côté symptomatique et asymptomatique. Avec une telle différence de volume entre les deux côtés dans notre étude, nous pouvons penser qu'il s'agit possiblement du reflet d'un mécanisme intra-plaque sous-jacent, lui-même à l'origine de l'AVC, mais sans pouvoir l'affirmer.

Elle présente également plusieurs forces. Nous avons inclus tous les patients de moins de 55 ans présentant un premier AVC, de manière prospective et consécutive. Tous les patients ont été évalués selon le même algorithme et ont bénéficié au minimum d'une IRM cérébrale, d'un examen des artères et d'un ECG. Le recours aux examens cardiaques et au bilan de thrombophilie est très courant chez les sujets jeunes, notamment en l'absence de cause évidente (dissection, occlusion artérielle athéromateuse...). Nous disposions d'un accès facile à l'échographie doppler, permettant une latence minimale par rapport au début de l'AVC, généralement inférieure à une semaine. Les caractéristiques de l'athérome restant relativement stables au cours d'une longue période de temps, nos résultats reflètent probablement les caractéristiques initiales de l'AVC (Kwee et al., 2010a).

Les examens étaient réalisés par des opérateurs expérimentés dans la détection de l'athérome : l'exploration des axes carotidiens était complète, multipliant les incidences. Le calcul de l'index de volume reposait sur trois mesures simples et reproductibles, ne nécessitant pas de matériel spécialisé ou de traitement informatisé post-examen, favorisant son utilisation dans une pratique médicale courante. Enfin la corrélation inter-observateur était excellente, avec un faible biais.

VI. CONCLUSION

En conclusion, le calcul de l'index de volume de plaque permet, dans une population de patient jeunes hospitalisés pour un premier AVC cryptogénique, de différencier plaques symptomatiques et asymptomatiques. En considérant les plaques vulnérables selon deux critères, anéchogénicité et volume $> 0,161 \text{ cm}^3$, la sensibilité est de 100% et la spécificité de 86,7%. Cette technique est simple, accessible, peu coûteuse, performante et reproductible.

Ces résultats soulignent que l'athérome carotidien non obstructif joue un rôle important dans la physiopathologie des AVC, y compris chez les sujets jeunes, par un mécanisme athérothrombotique. Ces patients doivent faire l'objet d'une attention particulière et de futures études devront déterminer leur risque de récurrence et les meilleures stratégies thérapeutiques dont ils doivent bénéficier.

Pr Vincent LARRUE
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
N° RPPS : 10002864089
Neurologie CHU Toulouse - Hôpital Pierre-Paul Riquet
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9

Pr Vincent LARRUE
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
N° RPPS : 10002864089
Neurologie CHU Toulouse - Hôpital Pierre-Paul Riquet
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
15.09.2016
E. SERRANO

VII. BIBLIOGRAPHIE

- Abela, G.S., Vedre, A., Janoudi, A., Huang, R., Durga, S., Tamhane, U., 2011. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization. *Am. J. Cardiol.* 107, 1710–1717. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.336
- ACCORD Study Group, Ginsberg, H.N., Elam, M.B., Lovato, L.C., Crouse, J.R., Leiter, L.A., Linz, P., Friedewald, W.T., Buse, J.B., Gerstein, H.C., Probstfield, J., Grimm, R.H., Ismail-Beigi, F., Bigger, J.T., Goff, D.C., Cushman, W.C., Simons-Morton, D.G., Byington, R.P., 2010. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 362, 1563–1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282
- Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh, E.E., 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35
- Ahmed, H.M., Miller, M., Nasir, K., McEvoy, J.W., Herrington, D., Blumenthal, R.S., Blaha, M.J., 2016. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 183, 875–883. doi:10.1093/aje/kwv305
- AIM-HIGH Investigators, Boden, W.E., Probstfield, J.L., Anderson, T., Chaitman, B.R., Desvignes-Nickens, P., Koprowicz, K., McBride, R., Teo, K., Weintraub, W., 2011. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 365, 2255–2267. doi:10.1056/NEJMoa1107579
- Ainsworth, C.D., Blake, C.C., Tamayo, A., Beletsky, V., Fenster, A., Spence, J.D., 2005. 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke J. Cereb. Circ.* 36, 1904–1909. doi:10.1161/01.STR.0000178543.19433.20
- Albucher, J.F., Ferrieres, J., Ruidavets, J.B., Guiraud-Chaumeil, B., Perret, B.P., Chollet, F., 2000. Serum lipids in young patients with ischaemic stroke: a case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 29–33. doi:10.1136/jnnp.69.1.29
- Alsheikh-Ali, A.A., Thaler, D.E., Kent, D.M., 2009. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke J. Cereb. Circ.* 40, 2349–2355. doi:10.1161/STROKEAHA.109.547828
- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L.R., Donnan, G.A., Hennerici, M.G., 2009. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 27, 502–508. doi:10.1159/000210433
- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L.R., Donnan, G.A., Wolf, M.E., Hennerici, M.G., 2013. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc. Dis.* 36, 1–5. doi:10.1159/000352050
- Amarenco, P., Labreuche, J., Lavallée, P., Touboul, P.-J., 2004. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke* 35, 2902–2909. doi:10.1161/01.STR.0000147965.52712.fa
- Ambrose, J.A., Barua, R.S., 2004. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 1731–1737. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047
- Anderson, C., Biffi, A., Rost, N., Cortellini, L., Furie, K., Rosand, J., 2010. Chromosome 9p21 In Ischemic Stroke: Population Structure and Meta-Analysis. *Stroke J. Cereb. Circ.* 41, 1123–1131. doi:10.1161/STROKEAHA.110.580589
- Antonios, N., Angiolillo, D.J., Silliman, S., 2008. Hypertriglyceridemia and Ischemic Stroke. *Eur. Neurol.* 60, 269–278. doi:10.1159/000157880
- Arbeille, P., Desombre, C., Aesh, B., Philippot, M., Lapierre, F., 1995. Quantification and assessment of carotid artery lesions: Degree of stenosis and plaque volume. *J. Clin. Ultrasound* 23, 113–124. doi:10.1002/jcu.1870230206

- Ariyoshi, K., Okuya, S., Kunitsugu, I., Matsunaga, K., Nagao, Y., Nomiya, R., Takeda, K., Tanizawa, Y., 2015. Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebro-cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 6, 91–97. doi:10.1111/jdi.12242
- Ascher SB, Charlton BR, Redberg RF, 2016. LOw-density lipoprotein cholesterol levels and statin treatment—a moving target? *JAMA Intern. Med.* 176, 1113–1113. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2784
- Ashino, T., Yamamoto, M., Yoshida, T., Numazawa, S., 2013. Redox-Sensitive Transcription Factor Nrf2 Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Neointimal Hyperplasia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33, 760–768. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300614
- Ay, H., Benner, T., Arsava, E.M., Furie, K.L., Singhal, A.B., Jensen, M.B., Ayata, C., Towfighi, A., Smith, E.E., Chong, J.Y., Koroshetz, W.J., Sorensen, A.G., 2007. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke The Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 38, 2979–2984. doi:10.1161/STROKEAHA.107.490896
- Ay, H., Furie, K.L., Singhal, A., Smith, W.S., Sorensen, A.G., Koroshetz, W.J., 2005. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 58, 688–697. doi:10.1002/ana.20617
- Baillargeon, J.-P., McClish, D.K., Essah, P.A., Nestler, J.E., 2005. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 3863–3870. doi:10.1210/jc.2004-1958
- Banach, M., Serban, C., Sahebkar, A., Mikhailidis, D.P., Ursoniu, S., Ray, K.K., Rysz, J., Toth, P.P., Muntner, P., Mosteoru, S., García-García, H.M., Hovingh, G.K., Kastelein, J.J.P., Serruys, P.W., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group, 2015. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med.* 13, 229. doi:10.1186/s12916-015-0459-4
- Bansal, S., Buring, J.E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F.M., Ridker, P.M., 2007. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298, 309–316. doi:10.1001/jama.298.3.309
- Barber, P.A., Pridmore, H.M., Krishnamurthy, V., Roberts, S., Spriggs, D.A., Carter, K.N., Anderson, N.E., 2013. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 44, 2327–2329. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001562
- Barnett, P.A., Spence, J.D., Manuck, S.B., Jennings, J.R., 1997. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J. Hypertens.* 15, 49–55.
- Barrett-Connor, E., Khaw, K.T., 1988. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am. J. Epidemiol.* 128, 116–123.
- Barter, P., Gotto, A.M., LaRosa, J.C., Maroni, J., Szarek, M., Grundy, S.M., Kastelein, J.J.P., Bittner, V., Fruchart, J.-C., Treating to New Targets Investigators, 2007. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 357, 1301–1310. doi:10.1056/NEJMoa064278
- Barter, P.J., Caulfield, M., Eriksson, M., Grundy, S.M., Kastelein, J.J.P., Komajda, M., Lopez-Sendon, J., Mosca, L., Tardif, J.-C., Waters, D.D., Shear, C.L., Revkin, J.H., Buhr, K.A., Fisher, M.R., Tall, A.R., Brewer, B., ILLUMINATE Investigators, 2007. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N. Engl. J. Med.* 357, 2109–2122. doi:10.1056/NEJMoa0706628
- Barter, P.J., Rye, K.-A., 2008. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 39–46. doi:10.1161/ATVBAHA.107.148817
- Barua, R.S., Sharma, M., Dileepan, K.N., 2015. Cigarette Smoke Amplifies Inflammatory Response and Atherosclerosis Progression Through Activation of the H1R-TLR2/4-COX2 Axis. *Front. Immunol.* 6. doi:10.3389/fimmu.2015.00572
- Bayer-Karpinska, A., Schwarz, F., Wollenweber, F.A., Poppert, H., Boeckh-Behrens, T., Becker, A., Clevert, D.A., Nikolaou, K., Opherck, C., Dichgans, M., Saam, T., 2013. The carotid plaque

- imaging in acute stroke (CAPIAS) study: protocol and initial baseline data. *BMC Neurol.* 13, 201. doi:10.1186/1471-2377-13-201
- Béjot, Y., Daubail, B., Jacquin, A., Durier, J., Osseby, G.-V., Rouaud, O., Giroud, M., 2014. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 509–513. doi:10.1136/jnnp-2013-306203
- Bentzon, J.F., Pasterkamp, G., Falk, E., 2003. Expansive Remodeling Is a Response of the Plaque-Related Vessel Wall in Aortic Roots of ApoE-Deficient Mice An Experiment of Nature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 257–262. doi:10.1161/01.ATV.0000051387.70962.79
- Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study, 2000. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102, 21–27.
- Bitar, R., Moody, A.R., Leung, G., Symons, S., Crisp, S., Butany, J., Rowsell, C., Kiss, A., Nelson, A., Maggisano, R., 2008. In Vivo 3D High-Spatial-Resolution MR Imaging of Intraplaque Hemorrhage. *Radiology* 249, 259–267. doi:10.1148/radiol.2491071517
- Bonetti, P.O., Lerman, L.O., Lerman, A., 2003. Endothelial Dysfunction A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 168–175. doi:10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC
- Bonita, R., Duncan, J., Truelsen, T., Jackson, R.T., Beaglehole, R., 1999. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob. Control* 8, 156–160.
- Borisoff, J.I., Spronk, H.M.H., Heeneman, S., Cate, H. ten, 2009. Is thrombin a key player in the “coagulation-atherogenesis” maze? *Cardiovasc. Res.* 82, 392–403. doi:10.1093/cvr/cvp066
- Bouhanick, B., Cambou, J.P., Ferrières, J., Amelineau, E., Guize, L., 2008. Characteristics and six-month outcomes in a cohort of 8288 diabetic and non-diabetic patients with previous history of acute coronary syndrome or stroke: the French PREVENIR 3 survey. [/data/revues/12623636/00320005/460/](#).
- Bowman, T.S., Sesso, H.D., Ma, J., Kurth, T., Kase, C.S., Stampfer, M.J., Gaziano, J.M., 2003. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 34, 2930–2934. doi:10.1161/01.STR.0000102171.91292.DC
- Brinjikji, W., Huston, J., Rabinstein, A.A., Kim, G.-M., Lerman, A., Lanzino, G., 2016. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J. Neurosurg.* 124, 27–42. doi:10.3171/2015.1.JNS142452
- Brinjikji, W., Rabinstein, A.A., Lanzino, G., Murad, M.H., Williamson, E.E., DeMarco, J.K., Huston, J., 2015. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 40, 165–174. doi:10.1159/000437339
- Bu, D., Tarrio, M., Grabie, N., Zhang, Y., Yamazaki, H., Stavrakis, G., Maganto-Garcia, E., Pepper-Cunningham, Z., Jarolim, P., Aikawa, M., García-Cardena, G., Lichtman, A.H., 2010. Statin-induced Kruppel-like factor 2 expression in human and mouse T cells reduces inflammatory and pathogenic responses. *J. Clin. Invest.* 120, 1961–1970. doi:10.1172/JCI41384
- Burke, A.P., Kolodgie, F.D., Farb, A., Weber, D.K., Malcom, G.T., Smialek, J., Virmani, R., 2001. Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death. *Circulation* 103, 934–940. doi:10.1161/01.CIR.103.7.934
- Cai, J.-M., Hatsukami, T.S., Ferguson, M.S., Small, R., Polissar, N.L., Yuan, C., 2002. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 106, 1368–1373.
- Camerlingo, M., Romorini, A., Ferrante, C., Valente, L., Moschini, L., 2010. Migraine and cerebral infarction in young people. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 31, 293–297. doi:10.1007/s10072-009-0195-7
- Carandang, R., Seshadri, S., Beiser, A., Kelly-Hayes, M., Kase, C.S., Kannel, W.B., Wolf, P.A., 2006. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 296, 2939–2946. doi:10.1001/jama.296.24.2939
- Caro, C.G., Fitz-Gerald, J.M., Schroter, R.C., 1971. Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 177, 109–159.

- Carroll, J.D., Saver, J.L., Thaler, D.E., Smalling, R.W., Berry, S., MacDonald, L.A., Marks, D.S., Tirschwell, D.L., RESPECT Investigators, 2013. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 368, 1092–1100. doi:10.1056/NEJMoa1301440
- Cash, J.G., Kuhel, D.G., Basford, J.E., Jaeschke, A., Chatterjee, T.K., Weintraub, N.L., Hui, D.Y., 2012. Apolipoprotein E4 impairs macrophage efferocytosis and potentiates apoptosis by accelerating endoplasmic reticulum stress. *J. Biol. Chem.* 287, 27876–27884. doi:10.1074/jbc.M112.377549
- Chakhtoura, Z., Canonico, M., Gompel, A., Thalabard, J.-C., Scarabin, P.-Y., Plu-Bureau, G., 2009. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke J. Cereb. Circ.* 40, 1059–1062. doi:10.1161/STROKEAHA.108.538405
- Chambless, L.E., Heiss, G., Folsom, A.R., Rosamond, W., Szklo, M., Sharrett, A.R., Clegg, L.X., 1997. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am. J. Epidemiol.* 146, 483–494.
- Chang, C.L., Donaghy, M., Poulter, N., 1999. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 318, 13–18.
- Chan, W.-S., Ray, J., Wai, E.K., Ginsburg, S., Ginsburg, S., Hannah, M.E., Corey, P.N., Ginsberg, J.S., 2004. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch. Intern. Med.* 164, 741–747. doi:10.1001/archinte.164.7.741
- Chawla, A., Boisvert, W.A., Lee, C.-H., Laffitte, B.A., Barak, Y., Joseph, S.B., Liao, D., Nagy, L., Edwards, P.A., Curtiss, L.K., Evans, R.M., Tontonoz, P., 2001. A PPAR γ -LXR-ABCA1 Pathway in Macrophages Is Involved in Cholesterol Efflux and Atherogenesis. *Mol. Cell* 7, 161–171. doi:10.1016/S1097-2765(01)00164-2
- Chen, H.-H., Almontashiri, N.A.M., Antoine, D., Stewart, A.F.R., 2014. Functional genomics of the 9p21.3 locus for atherosclerosis: clarity or confusion? *Curr. Cardiol. Rep.* 16, 502. doi:10.1007/s11886-014-0502-7
- Chen, T.C., Leviton, A., Edelstein, S., Ellenberg, J.H., 1987. Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Arch. Neurol.* 44, 1024–1028.
- Cibis, M., Potters, W.V., Gijzen, F.J.H., Marquering, H., vanBavel, E., van der Steen, A.F.W., Nederveen, A.J., Wentzel, J.J., 2014. Wall shear stress calculations based on 3D cine phase contrast MRI and computational fluid dynamics: a comparison study in healthy carotid arteries. *NMR Biomed.* 27, 826–834. doi:10.1002/nbm.3126
- Clarke, M.C.H., Littlewood, T.D., Figg, N., Maguire, J.J., Davenport, A.P., Goddard, M., Bennett, M.R., 2008. Chronic Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells Accelerates Atherosclerosis and Promotes Calcification and Medial Degeneration. *Circ. Res.* 102, 1529–1538. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.175976
- Clarke, M.C.H., Talib, S., Figg, N.L., Bennett, M.R., 2010. Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis Induces Interleukin-1-Directed Inflammation Effects of Hyperlipidemia-Mediated Inhibition of Phagocytosis. *Circ. Res.* 106, 363–372. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.208389
- Clarke, R., Peden, J.F., Hopewell, J.C., Kyriakou, T., Goel, A., Heath, S.C., Parish, S., Barlera, S., Franzosi, M.G., Rust, S., Bennett, D., Silveira, A., Malarstig, A., Green, F.R., Lathrop, M., Gigante, B., Leander, K., de Faire, U., Sedorf, U., Hamsten, A., Collins, R., Watkins, H., Farrall, M., 2009. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 361, 2518–2528. doi:10.1056/NEJMoa0902604
- Coli, S., Magnoni, M., Sangiorgi, G., Marrocco-Trischitta, M.M., Melisurgo, G., Mauriello, A., Spagnoli, L., Chiesa, R., Cianflone, D., Maseri, A., 2008. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 223–230. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.082
- Congrains, A., Kamide, K., Katsuya, T., Yasuda, O., Oguro, R., Yamamoto, K., Ohishi, M., Rakugi, H., 2012a. CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic

- pathways in VSMC. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 419, 612–616. doi:10.1016/j.bbrc.2012.02.050
- Congrains, A., Kamide, K., Oguro, R., Yasuda, O., Miyata, K., Yamamoto, E., Kawai, T., Kusunoki, H., Yamamoto, H., Takeya, Y., Yamamoto, K., Onishi, M., Sugimoto, K., Katsuya, T., Awata, N., Ikebe, K., Gondo, Y., Oike, Y., Ohishi, M., Rakugi, H., 2012b. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis* 220, 449–455. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.017
- Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., Backer, G.D., Bacquer, D.D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I.M., 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 24, 987–1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
- Corretti, M.C., Anderson, T.J., Benjamin, E.J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M.A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J., Vogel, R., 2002. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 257–265. doi:10.1016/S0735-1097(01)01746-6
- Csiszar, A., Smith, K.E., Koller, A., Kaley, G., Edwards, J.G., Ungvari, Z., 2005. Regulation of Bone Morphogenetic Protein-2 Expression in Endothelial Cells. *Circulation* 111, 2364–2372. doi:10.1161/01.CIR.0000164201.40634.1D
- Curtin, N., Szabo, C., 2013. Therapeutic Applications of PARP Inhibitors: Anticancer Therapy and Beyond. *Mol. Aspects Med.* 34. doi:10.1016/j.mam.2013.01.006
- Dark, L., Loiselle, A., Hatton, R., Bhagwande, R., Collins, N., 2011. Stroke during pregnancy: therapeutic options and role of percutaneous device closure. *Heart Lung Circ.* 20, 538–542. doi:10.1016/j.hlc.2011.03.004
- de Bray, J.M., Baud, J.M., Dauzat, M., 1997. Consensus Concerning the Morphology and the Risk of Carotid Plaques. *Cerebrovasc. Dis.* 7, 289–296. doi:10.1159/000108415
- de Labriolle, A., Mohty, D., Pacouret, G., Giraudeau, B., Fichet, J., Fremont, B., Fauchier, L., Charbonnier, B., Arbeille, P., 2009. Comparison of degree of stenosis and plaque volume for the assessment of carotid atherosclerosis using 2-D ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 35, 1436–1442. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.013
- de los Ríos, F., Kleindorfer, D.O., Khoury, J., Broderick, J.P., Moomaw, C.J., Adeoye, O., Flaherty, M.L., Khatri, P., Woo, D., Alwell, K., Eilerman, J., Ferioli, S., Kissela, B.M., 2012. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 3179–3183. doi:10.1161/STROKEAHA.112.667808
- Del Prato, S., 2009. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 26, 1185–1192. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x
- de Moerloose, P., Boehlen, F., Neerman-Arbez, M., 2010. Fibrinogen and the Risk of Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 36, 007–017. doi:10.1055/s-0030-1248720
- Dengo, A.L., Dennis, E.A., Orr, J.S., Marinik, E.L., Ehrlich, E., Davy, B.M., Davy, K.P., 2010. Arterial Destiffening With Weight Loss in Overweight and Obese Middle-Aged and Older Adults. *Hypertension* 55, 855–861. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147850
- Den Ruijter, H.M., Peters, S.A.E., Anderson, T.J., Britton, A.R., Dekker, J.M., Eijkemans, M.J., Engström, G., Evans, G.W., de Graaf, J., Grobbee, D.E., Hedblad, B., Hofman, A., Holewijn, S., Ikeda, A., Kavousi, M., Kitagawa, K., Kitamura, A., Koffijberg, H., Lonn, E.M., Lorenz, M.W., Mathiesen, E.B., Nijpels, G., Okazaki, S., O’Leary, D.H., Polak, J.F., Price, J.F., Robertson, C., Rembold, C.M., Rosvall, M., Rundek, T., Salonen, J.T., Sitzler, M., Stehouwer, C.D.A., Witteman, J.C., Moons, K.G., Bots, M.L., 2012. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 308, 796–803. doi:10.1001/jama.2012.9630

- DePaoli, A.M., Higgins, L.S., Henry, R.R., Mantzoros, C., Dunn, F.L., INT131-007 Study Group, 2014. Can a selective PPAR γ modulator improve glycemic control in patients with type 2 diabetes with fewer side effects compared with pioglitazone? *Diabetes Care* 37, 1918–1923. doi:10.2337/dc13-2480
- Desai, J.A., Abuzinadah, A.R., Imoukhuede, O., Bernbaum, M.L., Modi, J., Demchuk, A.M., Coutts, S.B., 2014. Etiologic classification of TIA and minor stroke by A-S-C-O and causative classification system as compared to TOAST reduces the proportion of patients categorized as cause undetermined. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 38, 121–126. doi:10.1159/000365500
- De Vecchis, R., Baldi, C., 2016. Unresolved or Contradictory Issues About Management of Patients With Patent Foramen Ovale and Previous Cryptogenic Stroke: Additional Randomized Controlled Trials Are Eagerly Awaited. *J. Clin. Med. Res.* 8, 361–366. doi:10.14740/jocmr2491w
- Dinsa, G.D., Goryakin, Y., Fumagalli, E., Suhrcke, M., 2012. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 13, 1067–1079. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01017.x
- Doherty, J.R., Dumont, D.M., Trahey, G.E., Palmeri, M.L., 2013. Acoustic radiation force impulse imaging of vulnerable plaques: a finite element method parametric analysis. *J. Biomech.* 46, 83–90. doi:10.1016/j.jbiomech.2012.10.006
- Dubé, J.B., Boffa, M.B., Hegele, R.A., Koschinsky, M.L., 2012. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years. *Curr. Opin. Lipidol.* 23, 133–140. doi:10.1097/MOL.0b013e32835111d8
- Dufour, S.P., Patel, R.P., Brandon, A., Teng, X., Pearson, J., Barker, H., Ali, L., Yuen, A.H.Y., Smolenski, R.T., González-Alonso, J., 2010. Erythrocyte-dependent regulation of human skeletal muscle blood flow: role of varied oxyhemoglobin and exercise on nitrite, S-nitrosohemoglobin, and ATP. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 299, H1936–H1946. doi:10.1152/ajpheart.00389.2010
- Edsfeldt, A., Dunér, P., Ståhlman, M., Mollet, I.G., Ascitto, G., Grufman, H., Nitulescu, M., Persson, A.F., Fisher, R.M., Melander, O., Orho-Melander, M., Borén, J., Nilsson, J., Gonçalves, I., 2016. Sphingolipids Contribute to Human Atherosclerotic Plaque Inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 36, 1132–1140. doi:10.1161/ATVBAHA.116.305675
- Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins, 2005. *The Lancet* 366, 1267–1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
- Elliott, M.R., Ravichandran, K.S., 2010. Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *J. Cell Biol.* 189, 1059–1070. doi:10.1083/jcb.201004096
- Ellsworth, M.L., Ellis, C.G., Goldman, D., Stephenson, A.H., Dietrich, H.H., Sprague, R.S., 2009. Erythrocytes: Oxygen Sensors and Modulators of Vascular Tone. *Physiology* 24, 107–116. doi:10.1152/physiol.00038.2008
- Engelen, A. van, Wannarong, T., Parraga, G., Niessen, W.J., Fenster, A., Spence, J.D., Bruijne, M. de, 2014. Three-Dimensional Carotid Ultrasound Plaque Texture Predicts Vascular Events. *Stroke* 45, 2695–2701. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005752
- Eriksson, E.E., 2011. Intravital Microscopy on Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice Establishes Microvessels as Major Entry Pathways for Leukocytes to Advanced Lesions Clinical Perspective. *Circulation* 124, 2129–2138. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030627
- Espeland, M.A., O'Leary, D.H., Terry, J.G., Morgan, T., Evans, G., Mudra, H., 2005. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med.* 6, 3. doi:10.1186/1468-6708-6-3
- Ezhov, M.V., Safarova, M.S., Afanasieva, O.I., Pogorelova, O.A., Tripoten, M.I., Adamova, I.Y., Kononov, G.A., Balakhonova, T.V., Pokrovsky, S.N., 2015. Specific Lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels. *Atheroscler. Suppl.* 18, 163–169. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.025
- Falk, E., Nakano, M., Bentzon, J.F., Finn, A.V., Virmani, R., 2013. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur. Heart J.* 34, 719–728. doi:10.1093/eurheartj/ehs411

- Fazio, S., Major, A.S., Swift, L.L., Gleaves, L.A., Accad, M., Linton, M.F., Farese, R.V., 2001. Increased atherosclerosis in LDL receptor–null mice lacking ACAT1 in macrophages. *J. Clin. Invest.* 107, 163–171. doi:10.1172/JCI10310
- Feigin, V.L., Lawes, C.M.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L., Parag, V., 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 8, 355–369. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0
- Feigin, V.L., Rinkel, G.J.E., Lawes, C.M.M., Algra, A., Bennett, D.A., van Gijn, J., Anderson, C.S., 2005. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke J. Cereb. Circ.* 36, 2773–2780. doi:10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
- Feinstein, S.B., 2004. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287, H450–457. doi:10.1152/ajpheart.00134.2004
- Ferro, J.M., Massaro, A.R., Mas, J.-L., 2010. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 9, 1085–1096. doi:10.1016/S1474-4422(10)70251-9
- Ferwana, M., Firwana, B., Hasan, R., Al-Mallah, M.H., Kim, S., Montori, V.M., Murad, M.H., 2013. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 30, 1026–1032. doi:10.1111/dme.12144
- Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh, J., Lewington, S., Thompson, S.G., Lowe, G.D.O., Collins, R., Kostis, J.B., Wilson, A.C., Folsom, A.R., Wu, K., Benderly, M., Goldbourt, U., Willeit, J., Kiechl, S., Yarnell, J.W.G., Sweetnam, P.M., Elwood, P.C., Cushman, M., Psaty, B.M., Tracy, R.P., Tybjaerg-Hansen, A., Haverkate, F., de Maat, M.P.M., Fowkes, F.G.R., Lee, A.J., Smith, F.B., Salomaa, V., Harald, K., Rasi, R., Vahtera, E., Jousilahti, P., Pekkanen, J., D’Agostino, R., Kannel, W.B., Wilson, P.W.F., Tofler, G., Arocha-Piñango, C.L., Rodriguez-Larralde, A., Nagy, E., Mijares, M., Espinosa, R., Rodriguez-Roa, E., Ryder, E., Diez-Ewald, M.P., Campos, G., Fernandez, V., Torres, E., Marchioli, R., Valagussa, F., Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Lappas, G., Eriksson, H., Cremer, P., Nagel, D., Curb, J.D., Rodriguez, B., Yano, K., Salonen, J.T., Nyssönen, K., Tuomainen, T.-P., Hedblad, B., Lind, P., Loewel, H., Koenig, W., Meade, T.W., Cooper, J.A., De Stavola, B., Knottenbelt, C., Miller, G.J., Cooper, J.A., Bauer, K.A., Rosenberg, R.D., Sato, S., Kitamura, A., Naito, Y., Palosuo, T., Ducimetiere, P., Amouyel, P., Arveiler, D., Evans, A.E., Ferrieres, J., Juhan-Vague, I., Bingham, A., Schulte, H., Assmann, G., Cantin, B., Lamarche, B., Després, J.-P., Dagenais, G.R., Tunstall-Pedoe, H., Woodward, M., Ben-Shlomo, Y., Davey Smith, G., Palmieri, V., Yeh, J.L., Rudnicka, A., Ridker, P., Rodeghiero, F., Tosetto, A., Shepherd, J., Ford, I., Robertson, M., Brunner, E., Shipley, M., Feskens, E.J.M., Kromhout, D., Dickinson, A., Ireland, B., Juzwishin, K., Kaptoge, S., Lewington, S., Memon, A., Sarwar, N., Walker, M., Wheeler, J., White, I., Wood, A., 2005. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 294, 1799–1809. doi:10.1001/jama.294.14.1799
- Finn, A.V., Kolodgie, F.D., Virmani, R., 2010. Correlation Between Carotid Intimal/Medial Thickness and Atherosclerosis A Point of View From Pathology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 177–181. doi:10.1161/ATVBAHA.108.173609
- Fleischman, A., Shoelson, S.E., Bernier, R., Goldfine, A.B., 2008. Salsalate Improves Glycemia and Inflammatory Parameters in Obese Young Adults. *Diabetes Care* 31, 289–294. doi:10.2337/dc07-1338
- Force, M., Massabau, P., Larrue, V., 2008. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 110, 779–783. doi:10.1016/j.clineuro.2008.04.012
- Foteinos, G., Afzal, A.R., Mandal, K., Jahangiri, M., Xu, Q., 2005. Anti–Heat Shock Protein 60 Autoantibodies Induce Atherosclerosis in Apolipoprotein E–Deficient Mice via Endothelial Damage. *Circulation* 112, 1206–1213. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547414
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen J, Nordestgaard BG, 2008. NOnfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 300, 2142–2152. doi:10.1001/jama.2008.621

- Freilinger, T.M., Schindler, A., Schmidt, C., Grimm, J., Cyran, C., Schwarz, F., Bamberg, F., Linn, J., Reiser, M., Yuan, C., Nikolaou, K., Dichgans, M., Saam, T., 2012. Prevalence of Nonstenosing, Complicated Atherosclerotic Plaques in Cryptogenic Stroke. *JACC Cardiovasc. Imaging* 5, 397–405. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.012
- Fu, Q., Wang, J., Boerma, M., Berbée, M., Qiu, X., Fink, L.M., Hauer-Jensen, M., 2008. Involvement of Heat Shock Factor 1 in Statin-Induced Transcriptional Upregulation of Endothelial Thrombomodulin. *Circ. Res.* 103, 369–377. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.174607
- Furlan, A.J., Reisman, M., Massaro, J., Mauri, L., Adams, H., Albers, G.W., Felberg, R., Herrmann, H., Kar, S., Landzberg, M., Raizner, A., Wechsler, L., CLOSURE I Investigators, 2012. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N. Engl. J. Med.* 366, 991–999. doi:10.1056/NEJMoa1009639
- Gabriely, I., Yang, X.M., Cases, J.A., Ma, X.H., Rossetti, L., Barzilai, N., 2002. Hyperglycemia induces PAI-1 gene expression in adipose tissue by activation of the hexosamine biosynthetic pathway. *Atherosclerosis* 160, 115–122.
- Gaede, P., Lund-Andersen, H., Parving, H.-H., Pedersen, O., 2008. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358, 580–591. doi:10.1056/NEJMoa0706245
- Gaztanaga, J., Farkouh, M., Rudd, J.H.F., Brotz, T.M., Rosenbaum, D., Mani, V., Kerwin, T.C., Taub, R., Tardif, J.-C., Tawakol, A., Fayad, Z.A., 2015. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of VIA-2291, a 5-lipoxygenase inhibitor, on vascular inflammation in patients after an acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 240, 53–60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.027
- Gepner, A.D., Young, R., Delaney, J.A., Tattersall, M.C., Blaha, M.J., Post, W.S., Gottesman, R.F., Kronmal, R., Budoff, M.J., Burke, G.L., Folsom, A.R., Liu, K., Kaufman, J., Stein, J.H., 2015. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262
- Geroulakos, G., Ramaswami, G., Nicolaides, A., James, K., Labropoulos, N., Belcaro, G., Holloway, M., 1993. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br. J. Surg.* 80, 1274–1277.
- Gillum, L.A., Mamidipudi, S.K., Johnston, S.C., 2000. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 284, 72–78.
- Giovino, G.A., Mirza, S.A., Samet, J.M., Gupta, P.C., Jarvis, M.J., Bhala, N., Peto, R., Zatonski, W., Hsia, J., Morton, J., Palipudi, K.M., Asma, S., GATS Collaborative Group, 2012. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet Lond. Engl.* 380, 668–679. doi:10.1016/S0140-6736(12)61085-X
- Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C.K., Stankunavicius, R., Kolettis, G.J., 1987. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *N. Engl. J. Med.* 316, 1371–1375. doi:10.1056/NEJM198705283162204
- Goel, S.S., Tuzcu, E.M., Shishehbor, M.H., Oliveira, E.I. de, Borek, P.P., Krasuski, R.A., Rodriguez, L.L., Kapadia, S.R., 2009. Morphology of the Patent Foramen Ovale in Asymptomatic Versus Symptomatic (Stroke or Transient Ischemic Attack) Patients. *Am. J. Cardiol.* 103, 124–129. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.036
- Goff, D.C., Lloyd-Jones, D.M., Bennett, G., Coady, S., D’Agostino, R.B., Gibbons, R., Greenland, P., Lackland, D.T., Levy, D., O’Donnell, C.J., Robinson, J.G., Schwartz, J.S., Shero, S.T., Smith, S.C., Sorlie, P., Stone, N.J., Wilson, P.W.F., Jordan, H.S., Nevo, L., Wnek, J., Anderson, J.L., Halperin, J.L., Albert, N.M., Bozkurt, B., Brindis, R.G., Curtis, L.H., DeMets, D., Hochman, J.S., Kovacs, R.J., Ohman, E.M., Pressler, S.J., Sellke, F.W., Shen, W.-K., Smith, S.C., Tomaselli, G.F., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2014. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129, S49–73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98

- Goldfine, A.B., Buck, J.S., Desouza, C., Fonseca, V., Chen, Y.-D.I., Shoelson, S.E., Jablonski, K.A., Creager, M.A., 2013a. Targeting Inflammation Using Salsalate in Patients With Type 2 Diabetes: Effects on Flow-Mediated Dilation (TINSAL-FMD). *Diabetes Care* 36, 4132–4139. doi:10.2337/dc13-0859
- Goldfine, A.B., Fonseca, V., Jablonski, K.A., Chen, Y.-D.I., Tipton, L., Staten, M.A., Shoelson, S.E., Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes Study Team, 2013b. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 159, 1–12. doi:10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003
- Goldstein, L.B., Jones, M.R., Matchar, D.B., Edwards, L.J., Hoff, J., Chilukuri, V., Armstrong, S.B., Horner, R.D., 2001. Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. *Stroke* 32, 1091–1097. doi:10.1161/01.STR.32.5.1091
- Gonçalves, I., Moses, J., Pedro, L.M., Dias, N., Fernandes e Fernandes, J., Nilsson, J., Ares, M.P.S., 2003. Echolucency of carotid plaques correlates with plaque cellularity. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 26, 32–38. doi:10.1053/ejvs.2002.1907
- Grant, E.G., Benson, C.B., Moneta, G.L., Alexandrov, A.V., Baker, J.D., Bluth, E.I., Carroll, B.A., Eliasziw, M., Gocke, J., Hertzberg, B.S., Katanick, S., Needleman, L., Pellerito, J., Polak, J.F., Rholl, K.S., Wooster, D.L., Zierler, R.E., 2003. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 229, 340–346. doi:10.1148/radiol.2292030516
- Gray-Weale, A.C., Graham, J.C., Burnett, J.R., Byrne, K., Lusby, R.J., 1988. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 29, 676–681.
- Greaves, D.R., Gordon, S., 2009. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J. Lipid Res.* 50, S282–S286. doi:10.1194/jlr.R800066-JLR200
- Grebe, M.T., Schoene, E., Schaefer, C.A., Boedeker, R.H., Kemkes-Matthes, B., Voss, R., Tillmanns, H.H., 2007. Elevated Lipoprotein(a) does not promote early atherosclerotic changes of the carotid arteries in young, healthy adults. *Atherosclerosis* 190, 194–198. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.017
- Greenberg, E.R., 2005. Vitamin E Supplements: Good in Theory, but Is the Theory Good? *Ann. Intern. Med.* 142, 75–76. doi:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00112
- Grogan, J.K., Shaalan, W.E., Cheng, H., Gewertz, B., Desai, T., Schwarze, G., Glagov, S., Lozanski, L., Griffin, A., Castilla, M., Bassiouny, H.S., 2005. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J. Vasc. Surg.* 42, 435–441. doi:10.1016/j.jvs.2005.05.033
- Guan, H., Gao, L., Zhu, L., Yan, L., Fu, M., Chen, C., Dong, X., Wang, L., Huang, K., Jiang, H., 2012. Apigenin attenuates neointima formation via suppression of vascular smooth muscle cell phenotypic transformation. *J. Cell. Biochem.* 113, 1198–1207. doi:10.1002/jcb.23452
- Gupta, A., Baradaran, H., Schweitzer, A.D., Kamel, H., Pandya, A., Delgado, D., Dunning, A., Mushlin, A.I., Sanelli, P.C., 2013. Carotid Plaque MRI and Stroke Risk A Systematic Review and Meta-analysis. *Stroke* 44, 3071–3077. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002551
- Gupta, A., Gialdini, G., Giambrone, A.E., Lerario, M.P., Baradaran, H., Navi, B.B., Marshall, R.S., Iadecola, C., Kamel, H., 2016. Association Between Nonstenosing Carotid Artery Plaque on MR Angiography and Acute Ischemic Stroke. *JACC Cardiovasc. Imaging.* doi:10.1016/j.jcmg.2015.12.004
- Gupta, A., Gialdini, G., Lerario, M.P., Baradaran, H., Giambrone, A., Navi, B.B., Marshall, R.S., Iadecola, C., Kamel, H., 2015a. Magnetic Resonance Angiography Detection of Abnormal Carotid Artery Plaque in Patients With Cryptogenic Stroke. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002012. doi:10.1161/JAHA.115.002012
- Gupta, A., Kesavabhotla, K., Baradaran, H., Kamel, H., Pandya, A., Giambrone, A.E., Wright, D., Pain, K.J., Mtui, E.E., Suri, J.S., Sanelli, P.C., Mushlin, A.I., 2015b. Plaque Echolucency and Stroke Risk

- in Asymptomatic Carotid Stenosis A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 46, 91–97. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006091
- Hajra, L., Evans, A.I., Chen, M., Hyduk, S.J., Collins, T., Cybulsky, M.I., 2000. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 9052–9057.
- Hara, T., Fukuda, D., Tanaka, K., Higashikuni, Y., Hirata, Y., Nishimoto, S., Yagi, S., Yamada, H., Soeki, T., Wakatsuki, T., Shimabukuro, M., Sata, M., 2015. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 242, 639–646. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023
- Harloff, A., Albrecht, F., Spreer, J., Stalder, A. f., Bock, J., Frydrychowicz, A., Schöllhorn, J., Hetzel, A., Schumacher, M., Hennig, J., Markl, M., 2009. 3D blood flow characteristics in the carotid artery bifurcation assessed by flow-sensitive 4D MRI at 3T. *Magn. Reson. Med.* 61, 65–74. doi:10.1002/mrm.21774
- Hart, R.G., Diener, H.-C., Coutts, S.B., Easton, J.D., Granger, C.B., O'Donnell, M.J., Sacco, R.L., Connolly, S.J., Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group, 2014. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 13, 429–438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Hassan, A., Hunt, B.J., O'Sullivan, M., Parmar, K., Bamford, J.M., Briley, D., Brown, M.M., Thomas, D.J., Markus, H.S., 2003. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* 126, 424–432. doi:10.1093/brain/awg040
- Hatsukami, T.S., Thackray, B.D., Primoich, J.F., Ferguson, M.S., Burns, D.H., Beach, K.W., Detmer, P.R., Alpers, C., Gordon, D., Strandness, D.E., 1994. Echolucent regions in carotid plaque: preliminary analysis comparing three-dimensional histologic reconstructions to sonographic findings. *Ultrasound Med. Biol.* 20, 743–749.
- Hayes, C.E., Mathis, C.M., Yuan, C., 1996. Surface coil phased arrays for high-resolution imaging of the carotid arteries. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 6, 109–112.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int. J. Headache* 33, 629–808. doi:10.1177/0333102413485658
- Heliopoulos, J., Vadikolias, K., Piperidou, C., Mitsias, P., 2011. Detection of carotid artery plaque ulceration using 3-dimensional ultrasound. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging* 21, 126–131. doi:10.1111/j.1552-6569.2009.00450.x
- Henderson, B., Csordas, A., Backovic, A., Kind, M., Bernhard, D., Wick, G., 2008. Cigarette smoke is an endothelial stressor and leads to cell cycle arrest. *Atherosclerosis* 201, 298–305. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.022
- Herder, M., Johnsen, S.H., Arntzen, K.A., Mathiesen, E.B., 2012. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 1818–1823. doi:10.1161/STROKEAHA.111.646596
- Hill, A.B., 1965. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc. R. Soc. Med.* 58, 295–300.
- Hirano, M., Nakamura, T., Kitta, Y., Sano, K., Kodama, Y., Kobayashi, T., Fujioka, D., Saito, Y., Yano, T., Watanabe, K., Watanabe, Y., Kawabata, K., Obata, J., Kugiyama, K., 2010. Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 211, 451–455. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003
- Holland, W.L., Bikman, B.T., Wang, L.-P., Yuguang, G., Sargent, K.M., Bulchand, S., Knotts, T.A., Shui, G., Clegg, D.J., Wenk, M.R., Pagliassotti, M.J., Scherer, P.E., Summers, S.A., 2011. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J. Clin. Invest.* 121, 1858–1870. doi:10.1172/JCI43378

- Howard, G., Wagenknecht, L.E., Burke, G.L., Diez-Roux, A., Evans, G.W., McGovern, P., Nieto, F.J., Tell, G.S., 1998. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 279, 119–124.
- Howarth, S.P.S., Tang, T.Y., Trivedi, R., Weerakkody, R., U-King-Im, J., Gaunt, M.E., Boyle, J.R., Li, Z.Y., Miller, S.R., Graves, M.J., Gillard, J.H., 2009. Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: a comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur. J. Radiol.* 70, 555–560. doi:10.1016/j.ejrad.2008.01.047
- HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray, M.J., Haynes, R., Hopewell, J.C., Parish, S., Aung, T., Tomson, J., Wallendszus, K., Craig, M., Jiang, L., Collins, R., Armitage, J., 2014. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 371, 203–212. doi:10.1056/NEJMoa1300955
- Hsueh, W.A., Law, R.E., 1999. Insulin signaling in the arterial wall. *Am. J. Cardiol.* 84, 21J–24J.
- Huibers, A., de Borst, G.J., Bulbulia, R., Pan, H., Halliday, A., ACST-1 collaborative group, 2016. Plaque Echolucency and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 51, 616–621. doi:10.1016/j.ejvs.2015.11.013
- Huibers, A., de Borst, G.J., Wan, S., Kennedy, F., Giannopoulos, A., Moll, F.L., Richards, T., 2015. Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque: Current Status and Future Goals. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* 50, 563–572. doi:10.1016/j.ejvs.2015.06.113
- Hyafil, F., Schindler, A., Sepp, D., Obenhuber, T., Bayer-Karpinska, A., Boeckh-Behrens, T., Höhn, S., Hacker, M., Nekolla, S.G., Rominger, A., Dichgans, M., Schwaiger, M., Saam, T., Poppert, H., 2016. High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined (18)F-FDG PET/MR imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43, 270–279. doi:10.1007/s00259-015-3201-8
- Inaba, Y., Chen, J.A., Bergmann, S.R., 2012. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 220, 128–133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044
- Ingelsson, E., Yin, L., Bäck, M., 2012. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 702–707.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.052
- Investigators, T.S., 2014. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *N. Engl. J. Med.* 370, 1702–1711. doi:10.1056/NEJMoa1315878
- Investigators, T.S.P. by A.R. in C.L. (SPARCL), 2006. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N. Engl. J. Med.* 355, 549–559. doi:10.1056/NEJMoa061894
- Jacobs, B.S., Boden-Albala, B., Lin, I.-F., Sacco, R.L., 2002. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 33, 2789–2793.
- Jaffre, A., Ruidavets, J.B., Calviere, L., Viguier, A., Ferrieres, J., Larrue, V., 2014. Risk factor profile by etiological subtype of ischemic stroke in the young. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 120, 78–83. doi:10.1016/j.clineuro.2014.02.017
- Jaffre, A., Ruidavets, J.B., Nasr, N., Guidolin, B., Ferrieres, J., Larrue, V., 2015. Tobacco Use and Cryptogenic Stroke in Young Adults. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 24, 2694–2700. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.022
- Jafri, H., Alsheikh-Ali, A.A., Karas, R.H., 2010. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann. Intern. Med.* 153, 800–808. doi:10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00006
- Jaigobin, C., Silver, F.L., 2000. Stroke and Pregnancy. *Stroke* 31, 2948–2951. doi:10.1161/01.STR.31.12.2948
- James, A.H., Bushnell, C.D., Jamison, M.G., Myers, E.R., 2005. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet. Gynecol.* 106, 509–516. doi:10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0

- Jashari, F., Ibrahimi, P., Bajraktari, G., Grönlund, C., Wester, P., Henein, M.Y., 2016. Carotid plaque echogenicity predicts cerebrovascular symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 23, 1241–1247. doi:10.1111/ene.13017
- Jeng, J.-S., Tang, S.-C., Yip, P.-K., 2004. Stroke in women of reproductive age: comparison between stroke related and unrelated to pregnancy. *J. Neurol. Sci.* 221, 25–29. doi:10.1016/j.jns.2004.03.006
- Jiang, D., Chu, L., Liu, Z., Zhang, S., 2006. Pioglitazone decreased CD40/CD40L expression on human umbilical vein endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 370, 94–99. doi:10.1016/j.cca.2006.01.026
- Jiang, Y.-Z., Jiménez, J.M., Ou, K., McCormick, M.E., Zhang, L.-D., Davies, P.F., 2014. Hemodynamic Disturbed Flow Induces Differential DNA Methylation of Endothelial Kruppel-Like Factor 4 Promoter In Vitro and In Vivo. *Circ. Res.* 115, 32–43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.303883
- Johnson, K.M., Dowe, D.A., Brink, J.A., 2009. Traditional Clinical Risk Assessment Tools Do Not Accurately Predict Coronary Atherosclerotic Plaque Burden: A CT Angiography Study. *Am. J. Roentgenol.* 192, 235–243. doi:10.2214/AJR.08.1056
- Jørgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H.O., Olsen, T.S., 1994. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 25, 1977–1984. doi:10.1161/01.STR.25.10.1977
- Jun, M., Foote, C., Lv, J., Neal, B., Patel, A., Nicholls, S.J., Grobbee, D.E., Cass, A., Chalmers, J., Perkovic, V., 2010. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* 375, 1875–1884. doi:10.1016/S0140-6736(10)60656-3
- Kakkos, S.K., Griffin, M.B., Nicolaides, A.N., Kyriacou, E., Sabetai, M.M., Tegos, T., Makris, G.C., Thomas, D.J., Geroulakos, G., Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group, 2013. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J. Vasc. Surg.* 57, 609–618.e1; discussion 617–618. doi:10.1016/j.jvs.2012.09.045
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG, 2009. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 301, 2331–2339. doi:10.1001/jama.2009.801
- Kanber, B., Hartshorne, T.C., Horsfield, M.A., Naylor, A.R., Robinson, T.G., Ramnarine, K.V., 2013. Dynamic variations in the ultrasound greyscale median of carotid artery plaques. *Cardiovasc. Ultrasound* 11, 21. doi:10.1186/1476-7120-11-21
- Kannel, W.B., Gordan, T., 1978. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 54, 573–591.
- Kappus, R.M., Fahs, C.A., Smith, D., Horn, G.P., Agiovlasis, S., Rossow, L., Jae, S.Y., Heffernan, K.S., Fernhall, B., 2014. Obesity and Overweight Associated With Increased Carotid Diameter and Decreased Arterial Function in Young Otherwise Healthy Men. *Am. J. Hypertens.* 27, 628–634. doi:10.1093/ajh/hpt152
- Karttunen, V., Hiltunen, L., Rasi, V., Vahtera, E., Hillbom, M., 2003. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale: Blood Coagul. Fibrinolysis 14, 261–268. doi:10.1097/01.mbc.0000061288.28953.c8
- Kashiwazaki, D., Yoshimoto, T., Mikami, T., Muraki, M., Fujimoto, S., Abiko, K., Kaneko, S., 2012. Identification of high-risk carotid artery stenosis: motion of intraplaque contents detected using B-mode ultrasonography. *J. Neurosurg.* 117, 574–578. doi:10.3171/2012.6.JNS111922
- Kaufmann, B.A., Carr, C.L., Belcik, J.T., Xie, A., Yue, Q., Chadderdon, S., Caplan, E.S., Khangura, J., Bullens, S., Bunting, S., Lindner, J.R., 2010. Molecular Imaging of the Initial Inflammatory Response in Atherosclerosis Implications for Early Detection of Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 54–59. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196386
- Kaur, N., Pandey, A., Negi, H., Shafiq, N., Reddy, S., Kaur, H., Chadha, N., Malhotra, S., 2014. Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-regression. *PLoS One* 9, e94585. doi:10.1371/journal.pone.0094585
- Keech, A., Simes, R.J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M.R., Forder, P., Pillai, A., Davis, T., Glasziou, P., Drury, P., Kesäniemi, Y.A., Sullivan, D., Hunt, D., Colman, P., d’Emden, M., Whiting,

- M., Ehnholm, C., Laakso, M., FIELD study investigators, 2005. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 366, 1849–1861. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2
- Kent, D.M., Ruthazer, R., Weimar, C., Mas, J.-L., Serena, J., Homma, S., Angelantonio, E.D., Tullio, M.R.D., Lutz, J.S., Elkind, M.S.V., Griffith, J., Jaigobin, C., Mattle, H.P., Michel, P., Mono, M.-L., Nedeltchev, K., Papetti, F., Thaler, D.E., 2013. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 81, 619–625. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d59
- Kiechl, S., Willeit, J., Mayr, M., Viehweider, B., Oberhollenzer, M., Kronenberg, F., Wiedermann, C.J., Oberthaler, S., Xu, Q., Witztum, J.L., Tsimikas, S., 2007. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27, 1788–1795. doi:10.1161/ATVBAHA.107.145805
- Kim, J., Gall, S.L., Dewey, H.M., Macdonell, R.A.L., Sturm, J.W., Thrift, A.G., 2012. Baseline Smoking Status and the Long-Term Risk of Death or Nonfatal Vascular Event in People with Stroke A 10-Year Survival Analysis. *Stroke* 43, 3173–3178. doi:10.1161/STROKEAHA.112.668905
- Kirshner, H.S., 2009. Differentiating ischemic stroke subtypes: risk factors and secondary prevention. *J. Neurol. Sci.* 279, 1–8. doi:10.1016/j.jns.2008.12.012
- Kissela, B.M., Khoury, J.C., Alwell, K., Moomaw, C.J., Woo, D., Adeoye, O., Flaherty, M.L., Khatri, P., Ferioli, S., De Los Rios La Rosa, F., Broderick, J.P., Kleindorfer, D.O., 2012. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 79, 1781–1787. doi:10.1212/WNL.0b013e318270401d
- Kissela, B.M., Khoury, J., Kleindorfer, D., Woo, D., Schneider, A., Alwell, K., Miller, R., Ewing, I., Moomaw, C.J., Szaflarski, J.P., Gebel, J., Shukla, R., Broderick, J.P., 2005. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 28, 355–359. doi:10.2337/diacare.28.2.355
- Kivimäki, M., Magnussen, C.G., Juonala, M., Kähönen, M., Kettunen, J., Loo, B.-M., Lehtimäki, T., Viikari, J., Raitakari, O.T., 2011. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int. J. Epidemiol.* 40, 470–478. doi:10.1093/ije/dyq205
- Knoflach, M., Kiechl, S., Kind, M., Said, M., Sief, R., Gisinger, M., van der Zee, R., Gaston, H., Jarosch, E., Willeit, J., Wick, G., 2003. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation* 108, 1064–1069. doi:10.1161/01.CIR.0000085996.95532.FF
- Kockx, M.M., Meyer, G.R.Y.D., Buyssens, N., Knaapen, M.W.M., Bult, H., Herman, A.G., 1998. Cell Composition, Replication, and Apoptosis in Atherosclerotic Plaques After 6 Months of Cholesterol Withdrawal. *Circ. Res.* 83, 378–387. doi:10.1161/01.RES.83.4.378
- Kojima, Y., Downing, K., Kundu, R., Miller, C., Dewey, F., Lancero, H., Raaz, U., Perisic, L., Hedin, U., Schadt, E., Maegdefessel, L., Quertermous, T., Leeper, N.J., 2014. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B regulates efferocytosis and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 124, 1083–1097. doi:10.1172/JCI70391
- Kolodgie, F.D., Virmani, R., Burke, A.P., Farb, A., Weber, D.K., Kutys, R., Finn, A.V., Gold, H.K., 2004. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 90, 1385–1391. doi:10.1136/hrt.2004.041798
- Kolominsky-Rabas, P.L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B., Heuschmann, P.U., 2001. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke* 32, 2735–2740. doi:10.1161/hs1201.100209
- Kommuri, N.V., Zalawadiya, S.K., Veeranna, V., Kollepara, S.L.S., Ramesh, K., Briasoulis, A., Afonso, L., 2016. Association between various anthropometric measures of obesity and markers of

- subclinical atherosclerosis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 14, 127–135. doi:10.1586/14779072.2016.1118346
- Kotani, K., Sahebkar, A., Serban, C., Andrica, F., Toth, P.P., Jones, S.R., Kostner, K., Blaha, M.J., Martin, S., Rysz, J., Glasser, S., Ray, K.K., Watts, G.F., Mikhailidis, D.P., Banach, M., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group, 2015. Tibolone decreases Lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. *Atherosclerosis* 242, 87–96. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.056
- Kotani, K., Yamada, S., Yamada, T., Taniguchi, N., Sakurabayashi, I., 2011. The relationship between oxidized lipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in asymptomatic subjects: a comparison with native lipoprotein(a). *Lipids Health Dis.* 10, 174. doi:10.1186/1476-511X-10-174
- Kufner, A., Nolte, C.H., Galinovic, I., Brunecker, P., Kufner, G.M., Endres, M., Fiebach, J.B., Ebinger, M., 2013. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 44, 407–413. doi:10.1161/STROKEAHA.112.662148
- Kuk, M., Wannarong, T., Beletsky, V., Parraga, G., Fenster, A., Spence, J.D., 2014. Volume of Carotid Artery Ulceration as a Predictor of Cardiovascular Events. *Stroke* 45, 1437–1441. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005163
- Kuo, C.-L., Murphy, A.J., Sayers, S., Li, R., Yvan-Charvet, L., Davis, J.Z., Krishnamurthy, J., Liu, Y., Puig, O., Sharpless, N.E., Tall, A.R., Welch, C.L., 2011. Cdkn2a is an atherosclerosis modifier locus that regulates monocyte/macrophage proliferation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 2483–2492. doi:10.1161/ATVBAHA.111.234492
- Kwak, B.R., Bäck, M., Bochaton-Piallat, M.-L., Caligiuri, G., Daemen, M.J.A.P., Davies, P.F., Hoefer, I.E., Holvoet, P., Jo, H., Krams, R., Lehoux, S., Monaco, C., Steffens, S., Virmani, R., Weber, C., Wentzel, J.J., Evans, P.C., 2014. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur. Heart J.* 35, 3013–3020. doi:10.1093/eurheartj/ehu353
- Kwee, R.M., van Oostenbrugge, R.J., Mess, W.H., Prins, M.H., van der Geest, R.J., ter Berg, J.W.M., Franke, C.L., Korten, A.G.G.C., Meems, B.J., van Engelshoven, J.M.A., Wildberger, J.E., Kooi, M.E., 2013. MRI of carotid atherosclerosis to identify TIA and stroke patients who are at risk of a recurrence. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 37, 1189–1194. doi:10.1002/jmri.23918
- Kwee, R.M., van Oostenbrugge, R.J., Mess, W.H., Prins, M.H., van der Geest, R.J., ter Berg, J.W.M., Franke, C.L., Korten, A.G.G.C., Meems, B.J., van Engelshoven, J.M.A., Wildberger, J.E., Kooi, M.E., 2010a. Carotid plaques in transient ischemic attack and stroke patients: one-year follow-up study by magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 45, 803–809. doi:10.1097/RLI.0b013e3181ed15ff
- Kwee, R.M., van Oostenbrugge, R.J., Prins, M.H., Ter Berg, J.W.M., Franke, C.L., Korten, A.G.G.C., Meems, B.J., van Engelshoven, J.M.A., Wildberger, J.E., Mess, W.H., Kooi, M.E., 2010b. Symptomatic patients with mild and moderate carotid stenosis: plaque features at MRI and association with cardiovascular risk factors and statin use. *Stroke J. Cereb. Circ.* 41, 1389–1393. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575670
- Labreuche, J., Deplanque, D., Touboul, P.-J., Bruckert, E., Amarenco, P., 2010. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis* 212, 9–15. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.011
- Lal, B.K., Hobson II, R.W., Pappas, P.J., Kubicka, R., Hameed, M., Chakhtura, E.Y., Jamil, Z., Padberg Jr, F.T., Haser, P.B., Durán, W.N., 2002. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J. Vasc. Surg.* 35, 1210–1217. doi:10.1067/mva.2002.122888
- Lamy, C., Hamon, J.B., Coste, J., Mas, J.L., 2000. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* 55, 269–274.

- Larrue, V., Berhoune, N., Massabuau, P., Calviere, L., Raposo, N., Viguier, A., Nasr, N., 2011. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* 76, 1983–1988. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e5517
- Lavie, C.J., Milani, R.V., Ventura, H.O., 2009. Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 1925–1932. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068
- Law, M.R., Morris, J.K., Wald, N.J., 2009. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *The BMJ* 338. doi:10.1136/bmj.b1665
- Lawn, R.M., Wade, D.P., Garvin, M.R., Wang, X., Schwartz, K., Porter, J.G., Seilhamer, J.J., Vaughan, A.M., Oram, J.F., 1999. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J. Clin. Invest.* 104, R25–R31. doi:10.1172/JCI8119
- Leebmann, J., Roeseler, E., Julius, U., Heigl, F., Spitthoever, R., Heutling, D., Breitenberger, P., Maerz, W., Lehmacher, W., Heibges, A., Klingel, R., 2013. Lipoprotein Apheresis in Patients With Maximally Tolerated Lipid-Lowering Therapy, Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia, and Progressive Cardiovascular Disease Clinical Perspective. *Circulation* 128, 2567–2576. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432
- Lee, I.-O., Kratz, M.T., Schirmer, S.H., Baumhäkel, M., Böhm, M., 2012. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 343, 253–257. doi:10.1124/jpet.112.194837
- Lee, J., Cooke, J.P., 2011. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 215, 281–283. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003
- Lee, K.P., Sudjarwo, G.W., Jung, S.H., Lee, D., Lee, D.-Y., Lee, G.B., Baek, S., Kim, D.-Y., Lee, H.M., Kim, B., Kwon, S.-C., Won, K.J., 2015. Carvacrol inhibits atherosclerotic neointima formation by downregulating reactive oxygen species production in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 240, 367–373. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.038
- Lehoux, S., Castier, Y., Tedgui, A., 2006. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J. Intern. Med.* 259, 381–392. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01624.x
- Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, et al, 2016. ASsociation between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. *JAMA Intern. Med.* 176, 1105–1113. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2751
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., Prospective Studies Collaboration, 2002. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond. Engl.* 360, 1903–1913.
- Liang, C.-C., Chang, S.-D., Lai, S.-L., Hsieh, C.-C., Chueh, H.-Y., Lee, T.-H., 2006. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur. J. Neurol.* 13, 1256–1260. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01490.x
- Lidegaard, Ø., Løkkegaard, E., Jensen, A., Skovlund, C.W., Keiding, N., 2012. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N. Engl. J. Med.* 366, 2257–2266. doi:10.1056/NEJMoa1111840
- Li, H., Wong, K.S., 2003. Racial distribution of intracranial and extracranial atherosclerosis. *J. Clin. Neurosci.* 10, 30–34. doi:10.1016/S0967-5868(02)00264-3
- Lindner, J.R., Coggins, M.P., Kaul, S., Klibanov, A.L., Brandenburger, G.H., Ley, K., 2000. Microbubble persistence in the microcirculation during ischemia/reperfusion and inflammation is caused by integrin- and complement-mediated adherence to activated leukocytes. *Circulation* 101, 668–675.
- Lindsay, A.C., Biasioli, L., Lee, J.M.S., Kylintireas, I., MacIntosh, B.J., Watt, H., Jezzard, P., Robson, M.D., Neubauer, S., Handa, A., Kennedy, J., Choudhury, R.P., 2012. Plaque features associated with increased cerebral infarction after minor stroke and TIA: a prospective, case-control, 3-T

- carotid artery MR imaging study. *JACC Cardiovasc. Imaging* 5, 388–396. doi:10.1016/j.jcmg.2011.10.007
- Liu, Y., Chen, B.P.-C., Lu, M., Zhu, Y., Stemerman, M.B., Chien, S., Shyy, J.Y.-J., 2002. Shear Stress Activation of SREBP1 in Endothelial Cells Is Mediated by Integrins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22, 76–81. doi:10.1161/hq0102.101822
- Loke, Y.K., Kwok, C.S., Singh, S., 2011. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 342, d1309.
- Lorenz, M.W., Markus, H.S., Bots, M.L., Rosvall, M., Sitzer, M., 2007. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 115, 459–467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
- Lorenz, M.W., Price, J.F., Robertson, C., Bots, M.L., Polak, J.F., Poppert, H., Kavousi, M., Dörr, M., Stensland, E., Ducimetiere, P., Ronkainen, K., Kiechl, S., Sitzer, M., Rundek, T., Lind, L., Liu, J., Bergström, G., Grigore, L., Bokemark, L., Frier, A., Yanez, D., Bickel, H., Ikram, M.A., Völzke, H., Johnsen, S.H., Empina, J.P., Tuomainen, T.-P., Willeit, P., Steinmetz, H., Desvarieux, M., Xie, W., Schmidt, C., Norata, G.D., Suarez, C., Sander, D., Hofman, A., Schminke, U., Mathiesen, E., Plichart, M., Kauhanen, J., Willeit, J., Sacco, R.L., McLachlan, S., Zhao, D., Fagerberg, B., Catapano, A.L., Gabriel, R., Franco, O.H., Bülbül, A., Scheckenbach, F., Pflug, A., Gao, L., Thompson, S.G., 2015. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care* 38, 1921–1929. doi:10.2337/dc14-2732
- Lovett, J.K., Gallagher, P.J., Hands, L.J., Walton, J., Rothwell, P.M., 2004. Histological Correlates of Carotid Plaque Surface Morphology on Lumen Contrast Imaging. *Circulation* 110, 2190–2197. doi:10.1161/01.CIR.0000144307.82502.32
- Ludmer, P.L., Selwyn, A.P., Shook, T.L., Wayne, R.R., Mudge, G.H., Alexander, R.W., Ganz, P., 1986. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 315, 1046–1051. doi:10.1056/NEJM198610233151702
- Madani, A., Beletsky, V., Tamayo, A., Munoz, C., Spence, J.D., 2011. High-risk asymptomatic carotid stenosis Ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* 77, 744–750. doi:10.1212/WNL.0b013e31822b0090
- Maejima, T., Inoue, T., Kanki, Y., Kohro, T., Li, G., Ohta, Y., Kimura, H., Kobayashi, M., Taguchi, A., Tsutsumi, S., Iwanari, H., Yamamoto, S., Aruga, H., Dong, S., Stevens, J.F., Poh, H.M., Yamamoto, K., Kawamura, T., Mimura, I., Suehiro, J., Sugiyama, A., Kaneki, K., Shibata, H., Yoshinaka, Y., Doi, T., Asanuma, A., Tanabe, S., Tanaka, T., Minami, T., Hamakubo, T., Sakai, J., Nozaki, N., Aburatani, H., Nangaku, M., Ruan, X., Tanabe, H., Ruan, Y., Ihara, S., Endo, A., Kodama, T., Wada, Y., 2014. Direct Evidence for Pitavastatin Induced Chromatin Structure Change in the KLF4 Gene in Endothelial Cells. *PLOS ONE* 9, e96005. doi:10.1371/journal.pone.0096005
- Magyar, M.T., Paragh, G., Katona, E., Valikovics, A., Seres, I., Csiba, L., Bereczki, D., 2004. Serum Cholesterols Have a More Important Role Than Triglycerides in Determining Intima-Media Thickness of the Common Carotid Artery in Subjects Younger Than 55 Years of Age. *J. Ultrasound Med.* 23, 1161–1169.
- Mahabadi, A.A., Reinsch, N., Lehmann, N., Altenbernd, J., Kälsch, H., Seibel, R.M., Erbel, R., Möhlenkamp, S., 2010. Association of pericoronary fat volume with atherosclerotic plaque burden in the underlying coronary artery: A segment analysis. *Atherosclerosis* 211, 195–199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.013
- Mahley, R.W., 2016. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J. Mol. Med.* 94, 739–746. doi:10.1007/s00109-016-1427-y
- Mahmoud, A.M., Dutta, D., Lavery, L., Stephens, D.N., Villanueva, F.S., Kim, K., 2013. Noninvasive Detection of Lipids in Atherosclerotic Plaque Using Ultrasound Thermal Strain Imaging: In Vivo Animal Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 1804–1809. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.013
- Mahrouf, M., Ouslimani, N., Peynet, J., Djelidi, R., Couturier, M., Therond, P., Legrand, A., Beaudeau, J.-L., 2006. Metformin reduces angiotensin-mediated intracellular production of reactive

- oxygen species in endothelial cells through the inhibition of protein kinase C. *Biochem. Pharmacol.* 72, 176–183. doi:10.1016/j.bcp.2006.04.027
- Makris, G.C., Lavida, A., Griffin, M., Geroulakos, G., Nicolaidis, A.N., 2011. Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 219, 377–383. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.006
- Mangerich, A., Bürkle, A., 2012. Pleiotropic Cellular Functions of PARP1 in Longevity and Aging: Genome Maintenance Meets Inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012. doi:10.1155/2012/321653
- Mani, V., Itskovich, V.V., Aguiar, S.H., Mizsei, G., Aguinaldo, J.G.S., Samber, D.D., Macaluso, F.M., Fayad, Z.A., 2005. Comparison of gated and non-gated fast multislice black-blood carotid imaging using rapid extended coverage and inflow/outflow saturation techniques. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 22, 628–633. doi:10.1002/jmri.20428
- Margolis, K.L., O'Connor, P.J., Morgan, T.M., Buse, J.B., Cohen, R.M., Cushman, W.C., Cutler, J.A., Evans, G.W., Gerstein, H.C., Grimm, R.H., Lipkin, E.W., Narayan, K.M.V., Riddle, M.C., Sood, A., Goff, D.C., 2014. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 37, 1721–1728. doi:10.2337/dc13-2334
- Marini, C., Russo, T., Felzani, G., 2010. Incidence of Stroke in Young Adults: A Review. *Stroke Res. Treat.* 2011. doi:10.4061/2011/535672
- Markl, M., Wegent, F., Zech, T., Bauer, S., Strecker, C., Schumacher, M., Weiller, C., Hennig, J., Harloff, A., 2010. In Vivo Wall Shear Stress Distribution in the Carotid Artery Effect of Bifurcation Geometry, Internal Carotid Artery Stenosis, and Recanalization Therapy. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 3, 647–655. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.958504
- Martinez, L.O., Agerholm-Larsen, B., Wang, N., Chen, W., Tall, A.R., 2003. Phosphorylation of a Pest Sequence in ABCA1 Promotes Calpain Degradation and Is Reversed by ApoA-I. *J. Biol. Chem.* 278, 37368–37374. doi:10.1074/jbc.M307161200
- Mathiesen, E.B., Bønaa, K.H., Joakimsen, O., 2001. Echolucent Plaques Are Associated With High Risk of Ischemic Cerebrovascular Events in Carotid Stenosis. *Circulation* 103, 2171–2175. doi:10.1161/01.CIR.103.17.2171
- Mathiesen, E.B., Johnsen, S.H., Wilsgaard, T., Bønaa, K.H., Løchen, M.-L., Njølstad, I., 2011. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. *Stroke* 42, 972–978. doi:10.1161/STROKEAHA.110.589754
- Matsumoto, K., Sera, Y., Abe, Y., Tominaga, T., Yeki, Y., Miyake, S., 2004. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 64, 225–228. doi:10.1016/j.diabres.2003.11.007
- Meier, B., Kalesan, B., Mattle, H.P., Khattab, A.A., Hildick-Smith, D., Dudek, D., Andersen, G., Ibrahim, R., Schuler, G., Walton, A.S., Wahl, A., Windecker, S., Jüni, P., PC Trial Investigators, 2013. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N. Engl. J. Med.* 368, 1083–1091. doi:10.1056/NEJMoa1211716
- Members, A.F., Perk, J., Backer, G.D., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., Scherer, M., Syväne, M., Reimer, W.J.M.S.O., Vrints, C., Wood, D., Zamorano, J.L., Zannad, F., Guidelines, O. experts who contributed to parts of the, Cooney, M.T., (cpg), E.C. for P.G., Bax, J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Ž., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Reviewers, D., Funck-Brentano, C., Sirnes, P.A., Aboyans, V., Ezquerra, E.A., Baigent, C., Brotons, C., Burell, G., Ceriello, A., Sutter, J.D., Deckers, J., Prato, S.D., Diener, H.-C., Fitzsimons, D., Fras, Z., Hambrecht, R., Jankowski, P., Keil, U., Kirby, M., Larsen, M.L., Mancina, G., Manolis, A.J., McMurray, J., Pajak, A., Parkhomenko, A., Rallidis, L., Rigo, F., Rocha, E., Ruilope, L.M., Velde, E. van der, Vanuzzo, D., Viigimaa, M., Volpe, M., Wiklund, O., Wolpert, C., 2012. European Guidelines on cardiovascular

- disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J.* ehs092. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- Meyer, G., Merval, R., Tedgui, A., 1996. Effects of Pressure-Induced Stretch and Convection on Low-Density Lipoprotein and Albumin Uptake in the Rabbit Aortic Wall. *Circ. Res.* 79, 532–540. doi:10.1161/01.RES.79.3.532
- Miller, Y.I., Choi, S.-H., Wiesner, P., Fang, L., Harkewicz, R., Hartvigsen, K., Boullier, A., Gonen, A., Diehl, C.J., Que, X., Montano, E., Shaw, P.X., Tsimikas, S., Binder, C.J., Witztum, J.L., 2011. Oxidation-Specific Epitopes Are Danger-Associated Molecular Patterns Recognized by Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity. *Circ. Res.* 108, 235–248. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223875
- Millonig, G., Niederegger, H., Rabl, W., Hochleitner, B.W., Hoefer, D., Romani, N., Wick, G., 2001. Network of Vascular-Associated Dendritic Cells in Intima of Healthy Young Individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 503–508. doi:10.1161/01.ATV.21.4.503
- Mitchell, A.B., Cole, J.W., McArdle, P.F., Cheng, Y.-C., Ryan, K.A., Sparks, M.J., Mitchell, B.D., Kittner, S.J., 2015. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke J. Cereb. Circ.* 46, 1690–1692. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008940
- Modena, M.G., Bonetti, L., Coppi, F., Bursi, F., Rossi, R., 2002. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 505–510. doi:10.1016/S0735-1097(02)01976-9
- Monroe, D.M., Key, N.S., 2007. The tissue factor–factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J. Thromb. Haemost.* 5, 1097–1105. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02435.x
- Morishita, R., Ishii, J., Kusumi, Y., Yamada, S., Komai, N., Ohishi, M., Nomura, M., Hishida, H., Niihashi, M., Mitsumata, M., 2009. Association of serum oxidized lipoprotein(a) concentration with coronary artery disease: potential role of oxidized lipoprotein(a) in the vasculature wall. *J. Atheroscler. Thromb.* 16, 410–418.
- Mosser, D.M., Edwards, J.P., 2008. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 958–969. doi:10.1038/nri2448
- Muraki, M., Mikami, T., Yoshimoto, T., Fujimoto, S., Kitaguchi, M., Kaga, S., Sugawara, T., Tokuda, K., Kaneko, S., Kashiwaba, T., 2016. Sonographic Detection of Abnormal Plaque Motion of the Carotid Artery: Its Usefulness in Diagnosing High-Risk Lesions Ranging from Plaque Rupture to Ulcer Formation. *Ultrasound Med. Biol.* 42, 358–364. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.007
- Muraki, M., Mikami, T., Yoshimoto, T., Fujimoto, S., Tokuda, K., Kaneko, S., Kashiwaba, T., 2012. New criteria for the sonographic diagnosis of a plaque ulcer in the extracranial carotid artery. *AJR Am. J. Roentgenol.* 198, 1161–1166. doi:10.2214/AJR.11.7018
- Murinova, N., Krashin, D.L., Lucas, S., 2014. Vascular Risk in Migraineurs: Interaction of Endothelial and Cortical Excitability Factors. *Headache J. Head Face Pain* 54, 583–590. doi:10.1111/head.12304
- Murphy, A.J., Akhtari, M., Tolani, S., Pagler, T., Bijl, N., Kuo, C.-L., Wang, M., Sanson, M., Abramowicz, S., Welch, C., Bochem, A.E., Kuivenhoven, J.A., Yvan-Charvet, L., Tall, A.R., 2011. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocytosis, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice. *J. Clin. Invest.* 121, 4138–4149. doi:10.1172/JCI57559
- Murray, P.J., Wynn, T.A., 2011. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 723–737. doi:10.1038/nri3073
- Mustanoja, S., Putaala, J., Gordin, D., Tulkki, L., Aarnio, K., Pirinen, J., Surakka, I., Sinisalo, J., Lehto, M., Tatlisumak, T., 2016. Acute-Phase Blood Pressure Levels Correlate With a High Risk of Recurrent Strokes in Young-Onset Ischemic Stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 47, 1593–1598. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012944
- Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S.W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J.J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P.H., Waxman, S., Raggi, P., Majid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P.J., Siscovick, D.S., Korte, C.L. de, Aikawa, M., Airaksinen, K.E.J., Assmann, G., Becker, C.R., Chesebro, J.H., Farb, A., Galis, Z.S., Jackson, C., Jang, I.-K., Koenig, W., Lodder, R.A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S.G., Reikhter, M.D., Bahr, R., Grundy, S.M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W., Schwartz,

- R.S., Vogel, R., Serruys, P.W., Hansson, G.K., Faxon, D.P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J.E., Virmani, R., Ridker, P.M., Zipes, D.P., Shah, P.K., Willerson, J.T., 2003. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation* 108, 1664–1672. doi:10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97
- Nagi, D.K., Yudkin, J.S., 1993. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 16, 621–629.
- Naim, C., Cloutier, G., Mercure, E., Destrempes, F., Qin, Z., El-Abyad, W., Lanthier, S., Giroux, M.-F., Soulez, G., 2013. Characterisation of carotid plaques with ultrasound elastography: feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 23, 2030–2041. doi:10.1007/s00330-013-2772-7
- Nasr, N., Ruidavets, J.B., Farghali, A., Guidolin, B., Perret, B., Larrue, V., 2011. Lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 42, 3616–3618. doi:10.1161/STROKEAHA.111.624684
- Nave, A.H., Lange, K.S., Leonards, C.O., Siegerink, B., Doehner, W., Landmesser, U., Steinhagen-Thiessen, E., Endres, M., Ebinger, M., 2015. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 242, 496–503. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
- Navi, B.B., Segal, A.Z., 2009. The role of cholesterol and statins in stroke. *Curr. Cardiol. Rep.* 11, 4–11.
- Nayak, L., Lin, Z., Jain, M.K., 2011. “Go with the flow”: how Krüppel-like factor 2 regulates the vasoprotective effects of shear stress. *Antioxid. Redox Signal.* 15, 1449–1461. doi:10.1089/ars.2010.3647
- Nencini, P., Inzitari, D., Baruffi, M.C., Fratiglioni, L., Gagliardi, R., Benvenuti, L., Buccheri, A.M., Cecchi, L., Passigli, A., Rosselli, A., 1988. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke J. Cereb. Circ.* 19, 977–981.
- Neunteufl, T., Katzenschlager, R., Hassan, A., Klaar, U., Schwarzacher, S., Glogar, D., Bauer, P., Weidinger, F., 1997. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 129, 111–118.
- Newby, A.C., George, S.J., Ismail, Y., Johnson, J.L., Sala-Newby, G.B., Thomas, A.C., 2009. Vulnerable atherosclerotic plaque metalloproteinases and foam cell phenotypes. *Thromb. Haemost.* 101, 1006–1011.
- Nicolaides, A.N., Kakkos, S.K., Griffin, M., Sabetai, M., Dhanjil, S., Thomas, D.J., Geroulakos, G., Georgiou, N., Francis, S., Ioannidou, E., Doré, C.J., Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACRS) Study Group, 2005. Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. *Vascular* 13, 211–221.
- Nissen, S.E., Nicholls, S.J., Sipahi, I., Libby, P., Raichlen, J.S., Ballantyne, C.M., Davignon, J., Erbel, R., Fruchart, J.C., Tardif, J.-C., Schoenhagen, P., Crowe, T., Cain, V., Wolski, K., Goormastic, M., Tuzcu, E.M., ASTEROID Investigators, 2006. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 295, 1556–1565. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002
- Nissen, S.E., Wolski, K., 2007. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N. Engl. J. Med.* 356, 2457–2471. doi:10.1056/NEJMoa072761
- Nomura, K., Hamamoto, Y., Takahara, S., Kikuchi, O., Honjo, S., Ikeda, H., Wada, Y., Nabe, K., Okumura, R., Koshiyama, H., 2010. Relationship between carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33, 168–170. doi:10.2337/dc09-0453
- Norata, G.D., Pirillo, A., Ammirati, E., Catapano, A.L., 2012. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis* 220, 11–21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.045
- Nyyssönen, K., Kurl, S., Karppi, J., Nurmi, T., Baldassarre, D., Veglia, F., Rauramaa, R., Faire, U. de, Hamsten, A., Smit, A.J., Mannarino, E., Humphries, S.E., Giral, P., Grossi, E., Tremoli, E., 2012.

- LDL oxidative modification and carotid atherosclerosis: Results of a multicenter study. *Atherosclerosis* 225, 231–236. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.030
- ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [WWW Document], n.d. URL <https://sftp.rch.cm/france/fr/03-10-12/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6> (accessed 6.30.16).
- O'Donnell, M.J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S.L., Rao-Melacini, P., Rangarajan, S., Islam, S., Pais, P., McQueen, M.J., Mondo, C., Damasceno, A., Lopez-Jaramillo, P., Hankey, G.J., Dans, A.L., Yusuf, K., Truelsen, T., Diener, H.-C., Sacco, R.L., Ryglewicz, D., Czlonskowska, A., Weimar, C., Wang, X., Yusuf, S., 10. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376, 112–123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3
- O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al, 2014. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: The solid-timi 52 randomized clinical trial. *JAMA* 312, 1006–1015. doi:10.1001/jama.2014.11061
- Oggianu, L., Lancellotti, S., Pitocco, D., Zaccardi, F., Rizzo, P., Martini, F., Ghirlanda, G., Cristofaro, R.D., 2013. The Oxidative Modification of Von Willebrand Factor Is Associated with Thrombotic Angiopathies in Diabetes Mellitus. *PLOS ONE* 8, e55396. doi:10.1371/journal.pone.0055396
- Ohira, T., Shahar, E., Chambless, L.E., Rosamond, W.D., Mosley, T.H., Folsom, A.R., 2006. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 37, 2493–2498. doi:10.1161/01.STR.0000239694.19359.88
- Ohnesorge, N., Viemann, D., Schmidt, N., Czymai, T., Spiering, D., Schmolke, M., Ludwig, S., Roth, J., Goebeler, M., Schmidt, M., 2010. Erk5 activation elicits a vasoprotective endothelial phenotype via induction of Kruppel-like factor 4 (KLF4). *J. Biol. Chem.* 285, 26199–26210. doi:10.1074/jbc.M110.103127
- O'Leary, D.H., Polak, J.F., Kronmal, R.A., Manolio, T.A., Burke, G.L., Wolfson, S.K.J., 1999. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* 340, 14–22. doi:10.1056/NEJM199901073400103
- Oppenheim, C., Touzé, E., Leclerc, X., Schmitt, E., Bonneville, F., Vandermarcq, P., Gerardin, E., Toussaint, J.F., Mas, J.L., Méder, J.F., 2008. IRM haute résolution de l'athérosclérose carotidienne : au-delà de la lumière artérielle. *Datareviews* 0221036300893-C1293.
- Overell, J.R., Bone, I., Lees, K.R., 2000. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 55, 1172–1179.
- Owen, D.R., Shalhoub, J., Miller, S., Gauthier, T., Doryforou, O., Davies, A.H., Leen, E.L.S., 2010. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US. *Radiology* 255, 638–644. doi:10.1148/radiol.10091365
- Palacio, S., McClure, L.A., Benavente, O.R., Bazan, C., Pergola, P., Hart, R.G., 2014. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 45, 2689–2694. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005018
- Papaoiannou, T.G., Karatzis, E.N., Vavuranakis, M., Lekakis, J.P., Stefanadis, C., 2006. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int. J. Cardiol.* 113, 12–18. doi:10.1016/j.ijcard.2006.03.035
- Penn, A., Snyder, C.A., 1996. 1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates arteriosclerotic plaque development. *Circulation* 93, 552–557.
- Peters, S.A.E., den Ruijter, H.M., Palmer, M.K., Grobbee, D.E., Crouse, J.R., O'Leary, D.H., Evans, G.W., Raichlen, J.S., Bots, M.L., METEOR Study Investigators, 2012. Extensive or restricted ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: analysis of completeness rates and impact on observed rates of change over time. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 25, 91–100. doi:10.1016/j.echo.2011.09.009
- Peters, S.A.E., Huxley, R.R., Woodward, M., 2013. Smoking as a Risk Factor for Stroke in Women Compared With Men A Systematic Review and Meta-analysis of 81 Cohorts, Including 3 980

- 359 Individuals and 42 401 Strokes. *Stroke* 44, 2821–2828. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002342
- Petitti, D.B., 2012. Hormonal contraceptives and arterial thrombosis--not risk-free but safe enough. *N. Engl. J. Med.* 366, 2316–2318. doi:10.1056/NEJMe1204769
- Pickett, C.A., Villines, T.C., Ferguson, M.A., Hulten, E.A., 2014. Percutaneous closure versus medical therapy alone for cryptogenic stroke patients with a patent foramen ovale: meta-analysis of randomized controlled trials. *Tex. Heart Inst. J. Tex. Heart Inst. St Lukes Episcop. Hosp. Tex. Child. Hosp.* 41, 357–367. doi:10.14503/THIJ-13-3879
- Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M.S., Hobbs, F.D.R., Løchen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D.J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., Worp, H.B. van der, Dis, I. van, Verschuren, W.M.M., 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 37, 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R., 1986. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74, 1399–1406. doi:10.1161/01.CIR.74.6.1399
- Plas, G.J.J., Uytenboogaart, M., Luijckx, G.-J., 2013. Letter by Plas et al Regarding Article, “Smoking-Thrombolysis Paradox: Recanalization and Reperfusion Rates After Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Smokers With Ischemic Stroke.” *Stroke* 44, e58–e58. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001158
- Plu-Bureau, G., Hugon-Rodin, J., Maitrot-Mantelet, L., Canonico, M., 2013. Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., Oral Contraceptive Drugs* 27, 35–45. doi:10.1016/j.beem.2012.11.003
- Poirier, P., Giles, T.D., Bray, G.A., Hong, Y., Stern, J.S., Pi-Sunyer, F.X., Eckel, R.H., 2006. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation* 113, 898–918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016
- Polak, J.F., Backlund, J.-Y.C., Cleary, P.A., Harrington, A.P., O’Leary, D.H., Lachin, J.M., Nathan, D.M., 2011. Progression of Carotid Artery Intima-Media Thickness During 12 Years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 60, 607–613. doi:10.2337/db10-0296
- Polak, J.F., Johnson, C., Harrington, A., Wong, Q., O’Leary, D.H., Burke, G., Yanez, N.D., 2012. Changes in Carotid Intima-Media Thickness During the Cardiac Cycle: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 1. doi:10.1161/JAHA.112.001420
- Polak, J.F., Person, S.D., Wei, G.S., Godreau, A., Jacobs, D.R., Harrington, A., Sidney, S., O’Leary, D.H., 2010. Segment-specific associations of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 41, 9–15. doi:10.1161/STROKEAHA.109.566596
- Postiglione, A., Napoli, C., 1995. Hyperlipidaemia and atherosclerotic cerebrovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 6, 236–242.
- Prati, P., Tosetto, A., Casaroli, M., Bignamini, A., Canciani, L., Bornstein, N., Prati, G., Touboul, P.J., 2011. Carotid Plaque Morphology Improves Stroke Risk Prediction: Usefulness of a New Ultrasonographic Score. *Cerebrovasc. Dis.* 31, 300–304. doi:10.1159/000320852
- Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H.O., Vestbo, J., 1998. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 316, 1043. doi:10.1136/bmj.316.7137.1043
- Pretnar-Oblak, J., 2014. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine. *BioMed Res. Int.* 2014. doi:10.1155/2014/601515
- Pretnar-Oblak, J., Sabovic, M., Sebestjen, M., Pogacnik, T., Zaletel, M., 2006. Influence of atorvastatin treatment on L-arginine cerebrovascular reactivity and flow-mediated dilatation in patients

- with lacunar infarctions. *Stroke J. Cereb. Circ.* 37, 2540–2545. doi:10.1161/01.STR.0000239659.99112.fb
- Puijvelde, G.H.M. van, Es, T. van, Wanrooij, E.J.A. van, Habets, K.L.L., Vos, P. de, Zee, R. van der, Eden, W. van, Berkel, T.J.C. van, Kuiper, J., 2007. Induction of Oral Tolerance to HSP60 or an HSP60-Peptide Activates T Cell Regulation and Reduces Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27, 2677–2683. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151274
- Purkayastha, S., Zhang, H., Zhang, G., Ahmed, Z., Wang, Y., Cai, D., 2011. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 2939–2944. doi:10.1073/pnas.1006875108
- Putaala, J., Metso, A.J., Metso, T.M., Konkola, N., Kraemer, Y., Haapaniemi, E., Kaste, M., Tatlisumak, T., 2009. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke J. Cereb. Circ.* 40, 1195–1203. doi:10.1161/STROKEAHA.108.529883
- Putaala, J., Yesilot, N., Waje-Andreassen, U., Pitkaniemi, J., Vassilopoulou, S., Nardi, K., Odier, C., Hofgart, G., Engelter, S., Burow, A., Mihalka, L., Kloss, M., Ferrari, J., Lemmens, R., Coban, O., Haapaniemi, E., Maaijwee, N., Rutten-Jacobs, L., Bersano, A., Cereda, C., Baron, P., Borellini, L., Valcarenghi, C., Thomassen, L., Grau, A.J., Palm, F., Urbanek, C., Tuncay, R., Durukan-Tolvanen, A., van Dijk, E.J., de Leeuw, F.-E., Thijs, V., Greisenegger, S., Vemmos, K., Lichy, C., Bereczki, D., Csiba, L., Michel, P., Leys, D., Spengos, K., Naess, H., Bahar, S.Z., Tatlisumak, T., 2012. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 2624–2630. doi:10.1161/STROKEAHA.112.662866
- Qu, B., Qu, T., 2015. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc. Ultrasound* 13. doi:10.1186/s12947-015-0041-4
- Raal, F.J., Giugliano, R.P., Sabatine, M.S., Koren, M.J., Blom, D., Seidah, N.G., Honarpour, N., Lira, A., Xue, A., Chiruvolu, P., Jackson, S., Di, M., Peach, M., Somaratne, R., Wasserman, S.M., Scott, R., Stein, E.A., 2016. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J. Lipid Res.* 57, 1086–1096. doi:10.1194/jlr.P065334
- Radbruch, A., Mucke, J., Schweser, F., Deistung, A., Ringleb, P.A., Ziener, C.H., Roethke, M., Schlemmer, H.-P., Heiland, S., Reichenbach, J.R., Bendszus, M., Rohde, S., 2013. Comparison of Susceptibility Weighted Imaging and TOF-Angiography for the Detection of Thrombi in Acute Stroke. *PLoS ONE* 8. doi:10.1371/journal.pone.0063459
- Radhakrishnan, K., Ashok, P.P., Sridharan, R., Mousa, M.E., 1986. Stroke in the young: incidence and pattern in Benghazi, Libya. *Acta Neurol. Scand.* 73, 434–438.
- Raitakari, O.T., Celermajer, D.S., 2000. Flow-mediated dilatation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50, 397–404. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00277.x
- Ramirez, L., Kim-Tenser, M.A., Sanossian, N., Cen, S., Wen, G., He, S., Mack, W.J., Towfighi, A., 2016. Trends in Acute Ischemic Stroke Hospitalizations in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 5. doi:10.1161/JAHA.116.003233
- Ras, R.T., Streppel, M.T., Draijer, R., Zock, P.L., 2013. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 168, 344–351. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.047
- Razani, B., Feng, C., Semenkovich, C.F., 2010. p53 is required for chloroquine-induced atheroprotection but not insulin sensitization. *J. Lipid Res.* 51, 1738–1746. doi:10.1194/jlr.M003681
- Reiter, M., Effenberger, I., Sabeti, S., Mlekusch, W., Schlager, O., Dick, P., Puchner, S., Amighi, J., Bucek, R.A., Minar, E., Schillinger, M., 2008. Increasing Carotid Plaque Echolucency is Predictive of Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *Radiology* 248, 1050–1055. doi:10.1148/radiol.2483071817
- Rerkasem, K., Rothwell, P.M., 2011. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.

- Reutern, G.-M. von, Goertler, M.-W., Bornstein, N.M., Sette, M.D., Evans, D.H., Goertler, M.-W., Hetzel, A., Kaps, M., Perren, F., Razumovsky, A., Shiogai, T., Titianova, E., Traubner, P., Venketasubramanian, N., Wong, L.K.S., Yasaka, M., 2012. Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke* 43, 916–921. doi:10.1161/STROKEAHA.111.636084
- Rezaee, F., Casetta, B., Levels, J.H.M., Speijer, D., Meijers, J.C.M., 2006. Proteomic analysis of high-density lipoprotein. *PROTEOMICS* 6, 721–730. doi:10.1002/pmic.200500191
- Ricci, C., Ferri, N., 2015. Naturally occurring PDGF receptor inhibitors with potential anti-atherosclerotic properties. *Vascul. Pharmacol.* 70, 1–7. doi:10.1016/j.vph.2015.02.002
- Rigal, M., Ruidavets, J.B., Viguier, A., Petit, R., Perret, B., Ferrieres, J., Larrue, V., 2007. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *J. Neurol. Sci.* 252, 39–44. doi:10.1016/j.jns.2006.10.004
- Robbins, C.S., Hilgendorf, I., Weber, G.F., Theurl, I., Iwamoto, Y., Figueiredo, J.-L., Gorbakov, R., Sukhova, G.K., Gerhardt, L.M.S., Smyth, D., Zavitz, C.C.J., Shikata, E.A., Parsons, M., van Rooijen, N., Lin, H.Y., Husain, M., Libby, P., Nahrendorf, M., Weissleder, R., Swirski, F.K., 2013. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat. Med.* 19, 1166–1172. doi:10.1038/nm.3258
- Rohr, J., Kittner, S., Feeser, B., Hebel, J.R., Whyte, M.G., Weinstein, A., Kanarak, N., Buchholz, D., Earley, C., Johnson, C., Macko, R., Price, T., Sloan, M., Stern, B., Wityk, R., Wozniak, M., Sherwin, R., 1996. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch. Neurol.* 53, 603–607.
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N. Engl. J. Med.* 340, 115–126. doi:10.1056/NEJM199901143400207
- Rothwell, P.M., Coull, A.J., Giles, M.F., Howard, S.C., Silver, L.E., Bull, L.M., Gutnikov, S.A., Edwards, P., Mant, D., Sackley, C.M., Farmer, A., Sandercock, P. a. G., Dennis, M.S., Warlow, C.P., Bamford, J.M., Anslow, P., Oxford Vascular Study, 2004. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet Lond. Engl.* 363, 1925–1933. doi:10.1016/S0140-6736(04)16405-2
- Rozenberg, I., Sluka, S.H.M., Rohrer, L., Hofmann, J., Becher, B., Akhmedov, A., Soliz, J., Mocharla, P., Borén, J., Johansen, P., Steffel, J., Watanabe, T., Lüscher, T.F., Tanner, F.C., 2010. Histamine H1 Receptor Promotes Atherosclerotic Lesion Formation by Increasing Vascular Permeability for Low-Density Lipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 923–930. doi:10.1161/ATVBAHA.109.201079
- Rumalla, K., Reddy, A.Y., Mittal, M.K., 2016. Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: A population-based analysis of hospitalized patients in the United States. *J. Neurol. Sci.* 364, 191–196. doi:10.1016/j.jns.2016.01.066
- Rundek, T., Blanton, S.H., Bartels, S., Dong, C., Raval, A., Demmer, R.T., Cabral, D., Elkind, M.S.V., Sacco, R.L., Desvarieux, M., 2013. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke J. Cereb. Circ.* 44, 2101–2108. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000745
- Rundek, T., Hundle, R., Ratchford, E., Ramas, R., Sciacca, R., Di Tullio, M.R., Boden-Albala, B., Miyake, Y., Elkind, M.S.V., Sacco, R.L., Homma, S., 2006. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: a cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 6, 35. doi:10.1186/1471-2261-6-35
- Ryder, R.E.J., 2015. Pioglitazone has a dubious bladder cancer risk but an undoubted cardiovascular benefit. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 32, 305–313. doi:10.1111/dme.12627
- Saam, T., Underhill, H.R., Chu, B., Takaya, N., Cai, J., Polissar, N.L., Yuan, C., Hatsukami, T.S., 2008. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1014–1021. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.054
- Saito, K., Nagatsuka, K., Ishibashi-Ueda, H., Watanabe, A., Kannki, H., Iihara, K., 2014. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke J. Cereb. Circ.* 45, 3073–3075. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006483

- Salonen Ros, H., Lichtenstein, P., Bellocco, R., Petersson, G., Cnattingius, S., 2001. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiol. Camb. Mass* 12, 456–460.
- Santos-García, D., Blanco, M., Serena, J., Rodríguez-Yáñez, M., Leira, R., Castillo, J., 2011. Impaired brachial flow-mediated dilation is a predictor of a new-onset vascular event after stroke. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 32, 155–162. doi:10.1159/000328651
- Sare, G.M., Ali, M., Shuaib, A., Bath, P.M.W., VISTA Collaboration, 2009. Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration. *Stroke J. Cereb. Circ.* 40, 2098–2103. doi:10.1161/STROKEAHA.108.539155
- Saver, J.L., 2016. Cryptogenic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 374, 2065–2074. doi:10.1056/NEJMcp1503946
- Schmitz, G., Ruebsaamen, K., 2010. Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 208, 10–18. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.029
- Schoenhagen, P., Tuzcu, E.M., Apperson-Hansen, C., Wang, C., Wolski, K., Lin, S., Sipahi, I., Nicholls, S.J., Magyar, W.A., Loyd, A., Churchill, T., Crowe, T., Nissen, S.E., 2006. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. *Circulation* 113, 2826–2834. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.585703
- Schrale, R.G., Ormerod, J., Ormerod, O.J.M., 2007. Percutaneous device closure of the patent foramen ovale during pregnancy. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 69, 579–583. doi:10.1002/ccd.21031
- Schulz, U.G.R., Rothwell, P.M., 2001. Major Variation in Carotid Bifurcation Anatomy A Possible Risk Factor for Plaque Development? *Stroke* 32, 2522–2529. doi:10.1161/hs1101.097391
- Schürks, M., Glynn, R.J., Rist, P.M., Tzourio, C., Kurth, T., 2010. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341, c5702. doi:10.1136/bmj.c5702
- Schürks, M., Rist, P.M., Bigal, M.E., Buring, J.E., Lipton, R.B., Kurth, T., 2009. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339, b3914.
- Schwartz, G.G., Olsson, A.G., Abt, M., Ballantyne, C.M., Barter, P.J., Brumm, J., Chaitman, B.R., Holme, I.M., Kallend, D., Leiter, L.A., Leitersdorf, E., McMurray, J.J.V., Mundl, H., Nicholls, S.J., Shah, P.K., Tardif, J.-C., Wright, R.S., 2012. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 367, 2089–2099. doi:10.1056/NEJMoa1206797
- Shahar, E., Chambless, L.E., Rosamond, W.D., Boland, L.L., Ballantyne, C.M., McGovern, P.G., Sharrett, A.R., 2003. Plasma Lipid Profile and Incident Ischemic Stroke The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 34, 623–631. doi:10.1161/01.STR.0000057812.51734.FF
- Shah, R.S., Cole, J.W., 2010. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 8, 917–932. doi:10.1586/erc.10.56
- Shang, F., Zhang, J., Li, Z., Zhang, J., Yin, Y., Wang, Y., Marin, T.L., Gongol, B., Xiao, H., Zhang, Y., Chen, Z., Shyy, J.Y.-J., Lei, T., 2016. Cardiovascular Protective Effect of Metformin and Telmisartan: Reduction of PARP1 Activity via the AMPK-PARP1 Cascade. *PLoS ONE* 11. doi:10.1371/journal.pone.0151845
- Shang, W. yu, Liu, J. yan, 2012. Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST. *J. Neurol. Sci.* 314, 66–70. doi:10.1016/j.jns.2011.10.029
- Sibal, L., Agarwal, S.C., Home, P.D., 2011. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 4, 23–34. doi:10.2147/DMSO.S8540
- Siess, W., Zangl, K.J., Essler, M., Bauer, M., Brandl, R., Corrinth, C., Bittman, R., Tigyi, G., Aepfelbacher, M., 1999. Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized low density lipoprotein and accumulates in human atherosclerotic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 6931–6936.
- Silber, H.A., Bluemke, D.A., Ouyang, P., Du, Y.P., Post, W.S., Lima, J.A., 2001. The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 1859–1865. doi:10.1016/S0735-1097(01)01649-7

- Simon, A., Megnien, J.-L., Chironi, G., 2010. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 182–185. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196980
- Singh, A.S., Atam, V., Jain, N., Yathish, B.E., Patil, M.R., Das, L., 2013. Association of Carotid Plaque Echogenicity with Recurrence of Ischemic Stroke. *North Am. J. Med. Sci.* 5, 371–376. doi:10.4103/1947-2714.114170
- Singh, N., Moody, A.R., Rochon-Terry, G., Kiss, A., Zavodni, A., 2013. Identifying a high risk cardiovascular phenotype by carotid MRI-depicted intraplaque hemorrhage. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 29, 1477–1483. doi:10.1007/s10554-013-0229-3
- Sipahi, I., Tuzcu, E.M., Schoenhagen, P., Nicholls, S.J., Chen, M.S., Crowe, T., Loyd, A.B., Kapadia, S., Nissen, S.E., 2006. Paradoxical increase in lumen size during progression of coronary atherosclerosis: Observations from the REVERSAL trial. *Atherosclerosis* 189, 229–235. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.12.006
- Slager, C.J., Wentzel, J.J., Gijzen, F.J.H., Schuurbiens, J.C.H., van der Wal, A., van der Steen, A., Serruys, P.W., 2005. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat. Rev. Cardiol.* 2, 401–407. doi:10.1038/ncpcardio0274
- Smajlović, D., 2015. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 11, 157–164. doi:10.2147/VHRM.S53203
- Smelt, A.H.M., de Beer, F., 2004. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin. Vasc. Med.* 4, 249–257. doi:10.1055/s-2004-861492
- Spector, J.T., Kahn, S.R., Jones, M.R., Jayakumar, M., Dalal, D., Nazarian, S., 2010. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am. J. Med.* 123, 612–624. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.021
- Spence, J.D., Eliasziw, M., DiCicco, M., Hackam, D.G., Galil, R., Lohmann, T., 2002. Carotid Plaque Area A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive Therapy. *Stroke* 33, 2916–2922. doi:10.1161/01.STR.0000042207.16156.B9
- Spitz, C., Winkels, H., Bürger, C., Weber, C., Lutgens, E., Hansson, G.K., Gerdes, N., 2016. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential. *Cell. Mol. Life Sci.* CMLS 73, 901–922. doi:10.1007/s00018-015-2080-2
- Staub, D., Partovi, S., Schinkel, A.F.L., Coll, B., Uthoff, H., Aschwanden, M., Jaeger, K.A., Feinstein, S.B., 2011. Correlation of Carotid Artery Atherosclerotic Lesion Echogenicity and Severity at Standard US with Intraplaque Neovascularization Detected at Contrast-enhanced US. *Radiology* 258, 618–626. doi:10.1148/radiol.10101008
- Steinberg, D., 2009. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J. Lipid Res.* 50 Suppl, S376–381. doi:10.1194/jlr.R800087-JLR200
- Strazzullo, P., D'Elia, L., Cairella, G., Garbagnati, F., Cappuccio, F.P., Scalfi, L., 2010. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke J. Cereb. Circ.* 41, e418–426. doi:10.1161/STROKEAHA.109.576967
- Stumpe, K.O., Agabiti-Rosei, E., Zielinski, T., Schremmer, D., Scholze, J., Laeis, P., Schwandt, P., Ludwig, M., MORE study investigators, 2007. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 1, 97–106. doi:10.1177/1753944707085982
- Sultan, S.M., Schupf, N., Dowling, M.M., Devereux, G.A., Kirton, A., Elkind, M.S.V., 2014. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* 9, 79–87. doi:10.1111/ijss.12136
- Tabas, I., 1999. Nonoxidative Modifications of Lipoproteins in Atherogenesis. *Annu. Rev. Nutr.* 19, 123–139. doi:10.1146/annurev.nutr.19.1.123
- Takase, B., Uehata, A., Akima, T., Nagai, T., Nishioka, T., Hamabe, A., Satomura, K., Ohsuzu, F., Kurita, A., 1998. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 82, 1535–1539, A7–8.

- Tamarappoo, B., Dey, D., Shmilovich, H., Nakazato, R., Gransar, H., Cheng, V.Y., Friedman, J.D., Hayes, S.W., Thomson, L.E.J., Slomka, P.J., Rozanski, A., Berman, D.S., 2010. Increased Pericardial Fat Volume Measured From Noncontrast CT Predicts Myocardial Ischemia by SPECT. *JACC Cardiovasc. Imaging* 3, 1104–1112. doi:10.1016/j.jcmg.2010.07.014
- Tang, R., Hennig, M., Thomasson, B., Scherz, R., Ravinotto, R., Catalini, R., Rubba, P., Zanchetti, A., Bond, M.G., 2000. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.* 18, 197–201.
- Taylor, A.J., Villines, T.C., Stanek, E.J., Devine, P.J., Griffen, L., Miller, M., Weissman, N.J., Turco, M., 2009. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima–Media Thickness. *N. Engl. J. Med.* 361, 2113–2122. doi:10.1056/NEJMoa0907569
- Tenkanen, L., Mänttari, M., Kovanen, P.T., Virkkunen, H., Manninen, V., 2006. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 166, 743–748. doi:10.1001/archinte.166.7.743
- ten Kate, G.L., van Dijk, A.C., van den Oord, S.C.H., Hussain, B., Verhagen, H.J.M., Sijbrands, E.J.G., van der Steen, A.F.W., van der Lugt, A., Schinkel, A.F.L., 2013. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 112, 292–298. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.028
- The Emerging Risk Factors Collaboration*, 2009. MAJOR lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302, 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
- Thomopoulos, C., Skalis, G., Michalopoulou, H., Tsioufis, C., Makris, T., 2015. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. *Clin. Cardiol.* 38, 763–769. doi:10.1002/clc.22441
- Thun, M.J., Carter, B.D., Feskanich, D., Freedman, N.D., Prentice, R., Lopez, A.D., Hartge, P., Gapstur, S.M., 2013. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 368, 351–364. doi:10.1056/NEJMsa1211127
- Tibæk, M., Dehlendorff, C., Jørgensen, H.S., Forchhammer, H.B., Johnsen, S.P., Kammergaard, L.P., 2016. Increasing Incidence of Hospitalization for Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults: A Registry-Based Study. *J. Am. Heart Assoc.* 5. doi:10.1161/JAHA.115.003158
- Tong, X., Wang, C., Liao, X., Pan, Y., Yan, H., Cao, Y., Liu, L., Zheng, H., Zhao, X., Wang, C., Li, H., Wang, D., Wang, Y., Wang, Y., Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China) Investigators*, 2016. Smoking-Thrombolysis Relationship Depends on Ischemic Stroke Subtype. *Stroke J. Cereb. Circ.* 47, 1811–1816. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013124
- Toth, P.P., Barylski, M., Nikolic, D., Rizzo, M., Montalto, G., Banach, M., 2014. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 28, 353–368. doi:10.1016/j.beem.2013.11.002
- Touboul, P., Hennerici, M., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Hernandez, R.H., Jaff, M., Kownator, S., Naqvi, T., Prati, P., Rundek, T., Sitzer, M., Schminke, U., Tardif, J., Taylor, A., Vicaute, E., Woo, K., 2012. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 34, 290–296. doi:10.1159/000343145
- Touboul, P.-J., Labreuche, J., Bruckert, E., Schargrodsky, H., Prati, P., Tosoetto, A., Hernandez-Hernandez, R., Woo, K.-S., Silva, H., Vicaute, E., Amarenco, P., 2014. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. *Atherosclerosis* 232, 65–71. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.011
- Tropeano, A.-I., Saleh, N., Hawajri, N., Macquin-Mavier, I., Maison, P., 2011. Do all antihypertensive drugs improve carotid intima-media thickness? A network meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 25, 395–404. doi:10.1111/j.1472-8206.2010.00832.x
- Tselepis, A.D., John Chapman, M., 2002. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler. Suppl.* 3, 57–68. doi:10.1016/S1567-5688(02)00045-4
- Tsimikas, S., Kiechl, S., Willeit, J., Mayr, M., Miller, E.R., Kronenberg, F., Xu, Q., Bergmark, C., Weger, S., Oberhollenzer, F., Witztum, J.L., 2006. Oxidized phospholipids predict the presence and progression of carotid and femoral atherosclerosis and symptomatic cardiovascular disease: five-year prospective results from the Bruneck study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 2219–2228. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.001
- Udell, J.A., Opatowsky, A.R., Khairy, P., Silversides, C.K., Gladstone, D.J., O’Gara, P.T., Landzberg, M.J., 2014. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *Can. J. Cardiol.* 30, 1216–1224. doi:10.1016/j.cjca.2014.05.004
- Uemura, S., Soeda, T., Sugawara, Y., Ueda, T., Watanabe, M., Saito, Y., 2014. Assessment of Coronary Plaque Vulnerability with Optical Coherence Tomography. *Acta Cardiol. Sin.* 30, 1–9.
- van Buul, J.D., Hordijk, P.L., 2009. Endothelial adapter proteins in leukocyte transmigration. *Thromb. Haemost.* doi:10.1160/TH08-11-0714
- Vasdev, S., Gill, V., Singal, P., 2007. Role of Advanced Glycation End Products in Hypertension and Atherosclerosis: Therapeutic Implications. *Cell Biochem. Biophys.* 49, 48–63. doi:10.1007/s12013-007-0039-0
- Vecchione, C., Carnevale, D., Pardo, A.D., Gentile, M.T., Damato, A., Coccozza, G., Antenucci, G., Mascio, G., Bettarini, U., Landolfi, A., Iorio, L., Maffei, A., Lembo, G., 2009. Pressure-Induced Vascular Oxidative Stress Is Mediated Through Activation of Integrin-Linked Kinase 1/βPIX/Rac-1 Pathway. *Hypertension* 54, 1028–1034. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136572
- Vedre, A., Pathak, D.R., Crimp, M., Lum, C., Koochesfahani, M., Abela, G.S., 2009. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture. *Atherosclerosis* 203, 89–96. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.027
- Versari, D., Daghini, E., Virdis, A., Ghiadoni, L., Taddei, S., 2009. Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 32, S314–S321. doi:10.2337/dc09-S330
- Vicenzini, E., Giannoni, M.F., Puccinelli, F., Ricciardi, M.C., Altieri, M., Piero, V.D., Gossetti, B., Valentini, F.B., Lenzi, G.L., 2007. Detection of Carotid Adventitial Vasa Vasorum and Plaque Vascularization With Ultrasound Cadence Contrast Pulse Sequencing Technique and Echo-Contrast Agent. *Stroke* 38, 2841–2843. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487918
- Vital Signs: Current Cigarette Smoking Among Adults Aged ≥18 Years --- United States, 2009 [WWW Document], n.d. URL <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5935a3.htm> (accessed 6.14.16).
- von Sarnowski, B., Putaala, J., Grittner, U., Gaertner, B., Schminke, U., Curtze, S., Huber, R., Tanislav, C., Lichy, C., Demarin, V., Basic-Kes, V., Ringelstein, E.B., Neumann-Haefelin, T., Enzinger, C., Fazekas, F., Rothwell, P.M., Dichgans, M., Jungehulsing, G.J., Heuschmann, P.U., Kaps, M., Norrving, B., Rolfs, A., Kessler, C., Tatlisumak, T., sifap1 Investigators, 2013a. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 44, 119–125. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665190
- von Sarnowski, B., Schminke, U., Tatlisumak, T., Putaala, J., Grittner, U., Kaps, M., Tobin, W.O., Kinsella, J.A., McCabe, D.J.H., Hennerici, M.G., Fazekas, F., Norrving, B., Kessler, C., Rolfs, A., sifap1 investigators, 2013b. Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients. *Neurology* 80, 1287–1294. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab2ed
- Vré, E.A.V., Ait-Oufella, H., Tedgui, A., Mallat, Z., 2012. Apoptotic Cell Death and Efferocytosis in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32, 887–893. doi:10.1161/ATVBAHA.111.224873
- Wang, J., Börnert, P., Zhao, H., Hippe, D.S., Zhao, X., Balu, N., Ferguson, M.S., Hatsukami, T.S., Xu, J., Yuan, C., Kerwin, W.S., 2013. Simultaneous noncontrast angiography and intraplaque

- hemorrhage (SNAP) imaging for carotid atherosclerotic disease evaluation. *Magn. Reson. Med.* 69, 337–345. doi:10.1002/mrm.24254
- Wang, Y., Chang, J., Li, Y.-C., Li, Y.-S., Shyy, J.Y.-J., Chien, S., 2004. Shear stress and VEGF activate IKK via the Flk-1/Cbl/Akt signaling pathway. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286, H685–692. doi:10.1152/ajpheart.00237.2003
- Wang, Z., Nicholls, S.J., Rodriguez, E.R., Kummu, O., Hökkö, S., Barnard, J., Reynolds, W.F., Topol, E.J., DiDonato, J.A., Hazen, S.L., 2007. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat. Med.* 13, 1176–1184. doi:10.1038/nm1637
- Wannarong, T., Parraga, G., Buchanan, D., Fenster, A., House, A.A., Hackam, D.G., Spence, J.D., 2013. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke J. Cereb. Circ.* 44, 1859–1865. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001461
- Wardlaw, J.M., Sandercock, P. a. G., Dennis, M.S., Starr, J., 2003. Is Breakdown of the Blood-Brain Barrier Responsible for Lacunar Stroke, Leukoaraiosis, and Dementia? *Stroke* 34, 806–812. doi:10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3
- Wentzel, J.J., Chatzizisis, Y.S., Gijzen, F.J.H., Giannoglou, G.D., Feldman, C.L., Stone, P.H., 2012. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc. Res.* 96, 234–243. doi:10.1093/cvr/cvs217
- Westover, A.N., McBride, S., Haley, R.W., 2007. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 495–502. doi:10.1001/archpsyc.64.4.495
- Widman, E., Caidahl, K., Heyde, B., D’hooge, J., Larsson, M., 2015. Ultrasound Speckle Tracking Strain Estimation of in Vivo Carotid Artery Plaque with in Vitro Sonomicrometry Validation. *Ultrasound Med. Biol.* 41, 77–88. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.013
- Widman, E., Maksuti, E., Larsson, D., Urban, M.W., Bjällmark, A., Larsson, M., 2015. Shear wave elastography plaque characterization with mechanical testing validation: a phantom study. *Phys. Med. Biol.* 60, 3151. doi:10.1088/0031-9155/60/8/3151
- Williamson, J.D., Supiano, M.A., Applegate, W.B., Berlowitz, D.R., Campbell, R.C., Chertow, G.M., Fine, L.J., Haley, W.E., Hawfield, A.T., Ix, J.H., Kitzman, D.W., Kostis, J.B., Krousel-Wood, M.A., Launer, L.J., Oparil, S., Rodriguez, C.J., Roumie, C.L., Shorr, R.I., Sink, K.M., Wadley, V.G., Whelton, P.K., Whittle, J., Woolard, N.F., Wright, J.T., Pajewski, N.M., SPRINT Research Group, 2016. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.7050
- Willmot, M., Leonardi-Bee, J., Bath, P.M.W., 2004. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 43, 18–24. doi:10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35
- Wilson, P.W.F., D’Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W.B., 1998. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 97, 1837–1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
- Wiseman, S., Marlborough, F., Doubal, F., Webb, D.J., Wardlaw, J., 2014. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 37, 64–75. doi:10.1159/000356789
- Wolf, M.E., Grittner, U., Böttcher, T., Norrving, B., Rolfs, A., Hennerici, M.G., on behalf of the sifap1 TM investigators, 2015. Phenotypic ASCO Characterisation of Young Patients with Ischemic Stroke in the Prospective Multicentre Observational sifap1 Study. *Cerebrovasc. Dis.* 40, 129–135. doi:10.1159/000434760
- Wu, A., Hinds, C.J., Thiemermann, C., 2004. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock Augusta Ga* 21, 210–221. doi:10.1097/01.shk.0000111661.09279.82

- Xiong, L., Deng, Y.-B., Zhu, Y., Liu, Y.-N., Bi, X.-J., 2009. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology* 251, 583–589. doi:10.1148/radiol.2512081829
- Yano, Y., Stamler, J., Garside, D.B., Daviglius, M.L., Franklin, S.S., Carnethon, M.R., Liu, K., Greenland, P., Lloyd-Jones, D.M., 2015. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 327–335. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.060
- Yeboah, J., McClelland, R.L., Polonsky, T.S., Burke, G.L., Sibley, C.T., O’Leary, D., Carr, J.J., Goff, D.C., Greenland, P., Herrington, D.M., 2012. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate Risk Individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 308, 788–795. doi:10.1001/jama.2012.9624
- Yin, K., Deng, X., Mo, Z.-C., Zhao, G.-J., Jiang, J., Cui, L.-B., Tan, C.-Z., Wen, G.-B., Fu, Y., Tang, C.-K., 2011. Tristetraprolin-dependent Post-transcriptional Regulation of Inflammatory Cytokine mRNA Expression by Apolipoprotein A-I role of atp-binding membrane cassette transporter a1 and signal transducer and activator of transcription 3. *J. Biol. Chem.* 286, 13834–13845. doi:10.1074/jbc.M110.202275
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M.G., Commerford, P., Lang, C.C., Rumboldt, Z., Onen, C.L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Razak, F., Sharma, A.M., Anand, S.S., 2005. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *The Lancet* 366, 1640–1649. doi:10.1016/S0140-6736(05)67663-5
- Yu, T., Robotham, J.L., Yoon, Y., 2006. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 2653–2658. doi:10.1073/pnas.0511154103
- Zanchetti, A., Bond, M.G., Hennig, M., Neiss, A., Mancia, G., Dal Palù, C., Hansson, L., Magnani, B., Rahn, K.-H., Reid, J.L., Rodicio, J., Safar, M., Eckes, L., Rizzini, P., European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators, 2002. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 106, 2422–2427.
- Zanchetti, A., Bond, M.G., Hennig, M., Neiss, A., Mancia, G., Dal Palù, C., Hansson, L., Magnani, B., Rahn, K.H., Reid, J., Rodicio, J., Safar, M., Eckes, L., Ravinotto, R., 1998. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J. Hypertens.* 16, 949–961.
- Zanchetti, A., Hennig, M., Hollweck, R., Bond, G., Tang, R., Cuspidi, C., Parati, G., Facchetti, R., Mancia, G., 2009. Baseline Values but Not Treatment-Induced Changes in Carotid Intima-Media Thickness Predict Incident Cardiovascular Events in Treated Hypertensive Patients. *Circulation* 120, 1084–1090. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773119
- Zavodni, A.E.H., Wasserman, B.A., McClelland, R.L., Gomes, A.S., Folsom, A.R., Polak, J.F., Lima, J.A.C., Bluemke, D.A., 2014. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology* 271, 381–389. doi:10.1148/radiol.14131020
- Zhang, M.-J., Zhou, Y., Chen, L., Wang, Y.-Q., Wang, X., Pi, Y., Gao, C.-Y., Li, J.-C., Zhang, L.-L., 2016. An overview of potential molecular mechanisms involved in VSMC phenotypic modulation. *Histochem. Cell Biol.* 145, 119–130. doi:10.1007/s00418-015-1386-3
- Zhang, P.-F., Su, H.-J., Zhang, M., Li, J.-F., Liu, C.-X., Ding, S.-F., Miao, Y., Chen, L., Li, X.-N., Yi, X., Zhang, Y., 2010. Atherosclerotic plaque components characterization and macrophage infiltration identification by intravascular ultrasound elastography based on b-mode analysis: validation in vivo. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 27, 39–49. doi:10.1007/s10554-010-9659-3
- Zhang, X., Zhang, G., Zhang, H., Karin, M., Bai, H., Cai, D., 2008. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 135, 61–73. doi:10.1016/j.cell.2008.07.043

- Zhao, X., Underhill, H.R., Yuan, C., Oikawa, M., Dong, L., Ota, H., Hatsukami, T.S., Wang, Q., Ma, L., Cai, J., 2010. Minimization of MR contrast weightings for the comprehensive evaluation of carotid atherosclerotic disease. *Invest. Radiol.* 45, 36–41. doi:10.1097/RLI.0b013e3181beada7
- Zhou, Y., Zhang, M.-J., Li, B.-H., Chen, L., Pi, Y., Yin, Y.-W., Long, C.-Y., Wang, X., Sun, M.-J., Chen, X., Gao, C.-Y., Li, J.-C., Zhang, L.-L., 2016. PPAR γ Inhibits VSMC Proliferation and Migration via Attenuating Oxidative Stress through Upregulating UCP2. *PloS One* 11, e0154720. doi:10.1371/journal.pone.0154720

CARACTERISTIQUES DE L'ATHEROME CAROTIDIEN NON OBSTRUCTIF DANS L'AVC CRYPTOGENIQUE DU JEUNE ADULTE

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Les AVC cryptogéniques représentent 40% des AVC des sujets jeunes. Nous cherchons à évaluer les caractéristiques et la prévalence de l'athérome carotidien non obstructif dans cette population. **Méthodes :** Les patients de moins de 55 ans hospitalisés pour un premier AVC ont été inclus de manière prospective pendant 8 mois. La cause de l'AVC était déterminée selon la classification ASCOD. Les sujets avec un AVC antérieur sans cause déterminée étaient évalués pour la présence d'athérome carotidien au moyen de l'échodoppler. **Résultats :** Sur 31 patients inclus, 16 présentaient au moins une plaque d'athérome. Ces plaques étaient toutes anéchogènes à une seule exception. L'index de volume de plaque était 2 fois plus important du côté symptomatique par rapport au côté asymptomatique ($p=0,008$). La valeur seuil de 0,161 cm³ offrait une sensibilité de 100% et une spécificité de 81.3% pour discriminer le côté symptomatique. **Conclusion :** Chez des patients jeunes avec un AVC cryptogénique, l'athérome non obstructif représente une étiologie fréquente. L'index de volume de plaque est un outil simple et efficace pour identifier les plaques vulnérables.

TITRE EN ANGLAIS : Characteristics of non obstructive carotid atheroma in young adults cryptogenic stroke.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : AVC, cryptogénique, sujet jeune, athérome, index de volume de plaque, plaque vulnérable.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Brigitte GUIDOLIN