

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1596

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Aude JAFFRE**

le 13 Octobre 2014

**PROFIL DES FACTEURS DE RISQUE DES INFARCTUS  
CEREBRAUX CRYPTOGENIQUES ET DES DIFFERENTS SOUS  
GROUPES ETIOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS JEUNES :  
RESULTATS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 400 PATIENTS**

Directeur de thèse : Pr Jean FERRIERES

**JURY**

Monsieur le Professeur Vincent LARRUE

Président

Monsieur le Professeur Jean FERRIERES

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean-Marc OLIVOT

Assesseur

Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Assesseur

Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

Suppléant

Monsieur le Docteur Jean-Bernard RUIDAVETS

Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2013**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. DURAND
		Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
		Professeur Honoraire	M. RAILHAC

**Professeurs Émérites**

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

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>II. LES INFARCTUS CEREBRAUX DU SUJET JEUNE : GENERALITES .....</b>	<b>6</b>
1. Epidémiologie des infarctus cérébraux du sujet jeune. ....	6
2. Pronostic des infarctus cérébraux du sujet jeune.....	8
3. Facteurs de risque des infarctus cérébraux du sujet jeune. ....	12
1. Les facteurs de risque cardiovasculaire. ....	12
2. Autres facteurs de risque. ....	20
3. Profil de risque cardiovasculaire des infarctus cérébraux du sujet jeune. ....	25
4. Etiologies des infarctus cérébraux du sujet jeune. ....	27
5. Bilan diagnostique des infarctus cérébraux du sujet jeune.....	34
6. Les infarctus cérébraux cryptogéniques.....	36
7. Classification des infarctus cérébraux du sujet jeune.....	44
1. TOAST. ....	44
2. ASCO.....	45
8. Evolution du profil des infarctus cérébraux du sujet jeune. ....	47
<b>III. OBJECTIFS .....</b>	<b>53</b>
<b>IV. METHODES .....</b>	<b>55</b>
1. Patients.....	55
2. Définition des facteurs de risque. ....	55
3. Bilan diagnostique.....	56
4. Classification étiologique.....	57
5. Etude du profil de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques ASCO.....	59
6. Etude du profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques .....	59
7. Analyse statistique. ....	60
<b>V. RESULTATS .....</b>	<b>62</b>
1. Etude du profil de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques ASCO.....	62
2. Etude du profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques .....	70
3. Etude de l'association des facteurs de risque d'infarctus cryptogéniques et de leurs mécanismes étiologiques potentiels. ....	72
<b>VI. DISCUSSION .....</b>	<b>78</b>
<b>VII. CONCLUSION .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>108</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

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 cholestérol

IDL-cholestérol : intermediate density lipoprotein cholestérol

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

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

VLDL-cholestérol : very low density lipoprotein cholestérol

## **I. INTRODUCTION.**

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un problème majeur de santé publique puisqu'ils représentent la deuxième cause de mortalité dans le monde, et la première cause de handicap dans les pays industrialisés (Lopez, 2006). Les AVC causent six millions de décès par an à travers le monde selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé. Plus de la moitié des survivants seront dépendants pour les actes de la vie quotidienne (Wolfe, 2000). En France, il existe environ 130 000 nouveaux cas par an, soit environ 360 personnes victimes d'AVC par jour (Leys, 2008). Ils sont également une cause importante de dépression, de troubles cognitifs, de comitialité et de chutes. Ils sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « le développement rapide de signes cliniques focalisés ou globaux de dysfonction cérébrale, avec des symptômes durant plus de vingt quatre heures, pouvant entraîner la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ». La majorité (80%) des AVC est d'origine ischémique, et plus précisément d'origine artérielle. 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, 2004), si bien que cette pathologie a longtemps été considérée comme une pathologie du sujet âgé.

Les données de la Framingham Heart Study, montrant que l'incidence des AVC a diminué entre 1950 et 2004, tant chez les hommes que chez les femmes, étaient donc très encourageantes (Caradang, 2006). Une méta-analyse a montré que l'incidence des AVC entre 1970 et 2008 avait chuté de 42% dans les pays industrialisés (Feigin, 2009). Ceci serait dû à une amélioration des mesures de prévention des facteurs de risque cardiovasculaire chez les personnes âgées.

Malgré les données encourageantes de la Framingham Heart Study, l'incidence des infarctus cérébraux est en augmentation constante chez un groupe de patients : celui des sujets jeunes. Les infarctus cérébraux du sujet jeune sont actuellement un motif fréquent d'admission dans nos unités neurovasculaires. Des études épidémiologiques récentes montrent en effet que l'incidence des infarctus cérébraux survenant chez les patients jeunes ne cesse d'augmenter, y compris en France (Béjot, 2014). Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques récents, ils constituent une pathologie grave, pouvant être source de handicap fonctionnel majeur, d'altération de la qualité de vie, et cela à très long terme, avec des conséquences socio-

économiques lourdes. Les infarctus du sujet jeune représentent donc un nouvel enjeu de santé publique, ayant incité l'American Academy of Neurology à établir un groupe de travail à ce sujet, ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé à organiser une grande campagne afin de sensibiliser la population à l'idée que les infarctus cérébraux ne sont plus une pathologie du sujet âgé.

L'une des hypothèses expliquant l'incidence croissante des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes, est l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels au sein de cette population ces dernières années. Les études épidémiologiques récentes montrent en effet une augmentation de ces facteurs de risque, longtemps considérés comme restreints aux personnes âgées, parmi les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral, mais également au sein de la population générale. Cette évolution du profil de risque cardiovasculaire des sujets jeunes a donc un impact sur la prévalence des différentes étiologies d'infarctus cérébraux chez ces patients, et ainsi sur leur pronostic à long terme. Bien que longtemps considérée comme une cause négligeable, la maladie athéromateuse est désormais une des principales causes d'infarctus du sujet jeune.

Devant ce problème de santé publique, des mesures de prévention primaire et secondaire incisives doivent être instaurées chez ces patients. Ces stratégies doivent être ciblées, et leur mise en place nécessite l'identification des différents facteurs de risque impliqués dans la survenue des infarctus cérébraux du sujet jeune.

Les données de la littérature reposent actuellement sur des travaux ayant étudié les infarctus cérébraux du sujet jeune dans leur globalité, sans distinction étiologique. Toutefois, l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie durant les dernières décennies, a fait progresser le diagnostic étiologique, révélant que les infarctus cérébraux du sujet jeune sont une population hétérogène, dont l'étude n'a plus de sens d'être globale de nos jours. De plus, les études réalisées sont souvent de faible échantillon, de méthodologies diverses, et comportent d'importants biais de classification, aboutissant à des résultats extrêmement divergents et d'interprétation difficile.

Malgré ces progrès réalisés au cours des dernières années dans le diagnostic étiologique des infarctus cérébraux, le groupe des infarctus cryptogéniques, c'est-à-dire sans cause identifiée

au terme d'un bilan complémentaire exhaustif, représente toujours la majorité des infarctus cérébraux des sujets jeunes.

L'objectif de ce travail est donc d'identifier le profil des facteurs de risque cardiovasculaire des différents groupes étiologiques des infarctus cérébraux du sujet jeune, mais également celui des infarctus cryptogéniques.

## **II. LES INFARCTUS CEREBRAUX DU SUJET JEUNE : GENERALITES.**

### **1. Epidémiologie des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

Un tiers des AVC survient avant l'âge de 65 ans en Europe (European Registers of Stroke Investigators, 2009), et plus de 10% des patients hospitalisés pour AVC ont moins de 55 ans (Bhalla, 2008).

Des données récentes montrent que l'incidence des infarctus cérébraux est actuellement en nette augmentation chez les sujets jeunes. Une large étude américaine montre que leur incidence a significativement augmenté, indépendamment de l'origine ethnique, entre 1993 et 2005, et que l'âge moyen de survenue a diminué (Kissela, 2012). Les hospitalisations des patients âgés de 14 à 44 ans victimes d'infarctus cérébral ont ainsi augmenté annuellement aux Etats-Unis entre 1995 et 2008 (George, 2011).

Cette tendance est également valable en France. D'après le registre Dijon, l'incidence des AVC est également en nette augmentation sur les trois dernières décennies, du fait de l'augmentation des infarctus cérébraux (celle des accidents hémorragiques étant stable), indépendamment du sexe, et ceci de façon encore plus marquée sur les dernières années (Béjot, 2014) : l'incidence des infarctus cérébraux des patients de moins de 55 ans a augmenté de 70% entre les périodes allant de 1994 à 2002 et de 2003 à 2011, tant chez les hommes que les femmes, et aussi bien chez les patients de moins de 45 ans, que ceux âgés de 45 à 54 ans. Les auteurs de cette étude soulèvent l'implication du tabagisme dans cette augmentation, puisqu'il représente le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent (43%) chez les sujets jeunes.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'augmentation d'incidence des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes. Depuis l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie diagnostique, au premier rang desquelles l'IRM encéphalique, le diagnostic radiologique d'infarctus cérébral est nettement plus aisé qu'il y a quelques décennies. Il existe peut être également une plus grande sensibilisation des équipes soignantes et de la population aux symptômes évocateurs d'ischémie cérébrale. L'augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux chez les sujets

jeunes pourrait aussi être expliquée par un manque de suivi médical au sein de cette population, d'autant plus qu'ils ne bénéficient pas toujours d'une couverture sociale.

Toutefois, l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels au sein de la jeune population est vraisemblablement la raison principale pour laquelle l'incidence des infarctus cérébraux augmente. En effet, de nombreuses études récentes montrent l'augmentation incessante des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients jeunes victimes d'infarctus cérébral (Putala, 2009a ; George, 2011), comme nous le verrons par la suite.

## **2. Pronostic des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

Le pronostic des patients jeunes victimes d'un premier infarctus cérébral a été longtemps considéré comme favorable, en comparaison de celui extrêmement sombre des sujets âgés (Leys, 2002). Bien que les patients jeunes aient un taux de mortalité et un handicap fonctionnel moindres que les patients âgés, leur pronostic n'est pas pour autant bénin. Les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral ont une qualité de vie altérée, un taux de mortalité et un risque d'évènements cardiovasculaires (neurologiques, cardiaques et autres) accrus par rapport aux sujets de la population générale de même âge et de même sexe. Les infarctus cérébraux ont en effet un impact majeur, d'autant plus pertinent chez ces sujets ayant une plus grande espérance de vie, sur la qualité de vie, avec des conséquences socio-économiques lourdes chez ces patients exerçant une activité professionnelle et parfois venant de fonder une famille. Cet impact est non seulement lié aux répercussions de l'infarctus cérébral, mais également au risque de récurrence de toute pathologie cardiovasculaire. Ainsi, seulement 57% des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral sont libres de tout handicap et de récurrence d'évènement cardiovasculaire, neurologique ou autre, après trois ans (Varona, 2004).

### ***1. Mortalité.***

La mortalité à court et moyen terme des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral a longtemps été considérée comme faible par rapport à celle des sujets âgés. En effet, la survie à cinq ans est de près de 90% pour les sujets jeunes, tandis qu'elle n'est que de 40% pour les personnes âgées.

Toutefois le risque de mortalité à 10 ans est dix fois plus élevé que celui de la population générale de même âge et de même sexe (Waje-Andreassen, 2007 ; Varona, 2004). Cette augmentation du taux de mortalité par rapport à la population générale est valable pour tous les sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébral, et aussi bien chez les hommes que chez les femmes : ainsi le taux de mortalité des sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral est de 2.4% à un an, 5.8% à cinq ans et 26.8% à vingt ans, d'après les données d'une étude hollandaise ayant porté sur plus de 600 patients âgés de moins de 50 ans (Rutten-Jacobs, 2013a). Dans cette étude, le taux de mortalité accru perdure tout au long du suivi (11 ans en moyenne), mais atteint son maximum 5 à 6 ans après la survenue du premier infarctus cérébral, suggérant que ce risque pourrait être lié à la fois au risque de récurrence précoce d'évènements cardiovasculaires, mais également à une pathologie sous-jacente restant active au long cours.

Les taux de mortalité sont superposables dans de nombreuses études récentes, notamment finlandaise (Putala, 2009a), espagnole (Varona, 2004), italienne (Marini, 2001) et norvégienne (Naess, 2004).

La mortalité à court terme est en général imputée directement aux conséquences de l'infarctus cérébral, et est conditionnée par la qualité de la prise en charge à la phase précoce, tandis que la mortalité à long terme est probablement influencée par d'autres facteurs, dont le risque de pathologie coronarienne, qui augmente de manière continue dans les années suivant l'infarctus cérébral (Touzé, 2005).

Cette mortalité accrue est en effet de cause vasculaire dans plus de la moitié des cas : 26% des décès sont liés à des complications cardiaques, 19% à des accidents vasculaires cérébraux et 6% aux autres causes vasculaires. Ces données sont superposables à celles des patients victimes d'infarctus cérébral tout âge confondu (Hardie, 2003). Les autres causes de mortalité dans les suites d'un infarctus cérébral chez les sujets jeunes sont principalement représentées par les infections (environ 10%), et les causes tumorales (15 à 35%) (Putala 2009b ; Varona, 2004 ; Kappelle, 1994).

## ***2. Risque de récurrence vasculaire.***

Les patients jeunes sont à haut risque d'évènement cardiovasculaire, que ce soit neurologique, coronarien ou autre, durant les décennies suivant l'infarctus cérébral, et probablement pour le reste de leur vie. 19.4% et 32.8% des patients victimes d'infarctus cérébral âgés de 18 à 50 ans présenteront respectivement un nouvel accident vasculaire cérébral ou un évènement cardiovasculaire (neurologique ou autre) après vingt ans d'évolution (Ruttenberg-Jacobs, 2013b).

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral, bien que moins important que celui des personnes âgées, est donc loin d'être négligeable, d'autant qu'il engage clairement le pronostic fonctionnel et vital des patients. En effet, 15 à 20% des patients décèderont, et 30 à 40% conserveront un handicap sévère, dans les suites d'un nouvel infarctus cérébral. Ceci suggère que la pathologie ou les lésions vasculaires sous-jacentes en cause (que ce soit des lésions athéromateuses, une fibrillation auriculaire, une pathologie cardiaque valvulaire par exemple) restent actives, n'ont pas été diagnostiquées ou insuffisamment prises en charge. Ceci peut également être expliqué si les facteurs de risque ou les habitudes de vie favorisant cette pathologie ont été insuffisamment dépistés, traités et évincés. Cette idée est renforcée par le

fait que 60 à 70% des récurrences ischémiques cérébrales sont liées au même mécanisme étiologique que l'infarctus initial (Shin, 2005 ; Petty, 2000).

Les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral présentent donc une vulnérabilité aux complications cardiovasculaires, tout comme le sont les sujets âgés.

### ***3. Pronostic fonctionnel.***

Le pronostic fonctionnel est considéré comme bon pour les sujets jeunes en comparaison de la population âgée. Des études ont montré que 90% des patients étaient totalement indépendants, et que 95% étaient capables de marcher sans aide à long terme (Varona, 2004). 70 à 80% des patients sont indépendants dans la vie quotidienne (score de Rankin entre 0 et 2), 10 à 20% ont un handicap modéré (score de Rankin à 3) et 10% rapportent un handicap sévère (score de Rankin supérieur à 3) (Varona, 2004 ; Neau, 1998 ; Musolino, 2003). Ces données contrastent avec celles du sujet âgé, où 35 à 40% des patients sont dépendants (Dewey, 2003).

Les facteurs associés à un meilleur pronostic fonctionnel sont multiples, notamment les infarctus liés à la microangiopathie (qui sont également de meilleur pronostic en termes de récurrence d'infarctus cérébral et de mortalité) (Grau, 2001; Kolominsky-Rabas, 2001).

Les multiples autres séquelles, dont les séquelles neuropsychologiques, ne doivent pas être négligées. Entre 20 à 50% des patients présentent un syndrome dépressif, 10% une épilepsie séquellaire (Varona, 2004 ; Neau, 1998), 21% des plaintes cognitives, 19% un syndrome anxieux et 36% des troubles du sommeil (Waje-Andreassen, 2013).

### ***4. Conséquences socio-économiques.***

50 à 70% des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral reprennent une activité professionnelle dans un délai moyen de 8 mois. Cependant, environ un quart nécessite une adaptation de leur poste de travail, et seulement la moitié reprend son activité antérieure à l'identique (Varona, 2010).

Ces données sont riches d'enseignement pour la prise en charge de ces patients en pratique quotidienne : les patients jeunes victimes d'infarctus cérébral représentent un groupe à haut risque cardiovasculaire durant les premières décennies suivant l'accident, et vraisemblablement tout au long de leur vie, nécessitant donc un suivi médical rapproché. Des

mesures de prévention secondaire adéquates, afin de traiter efficacement l'étiologie sous-jacente et les facteurs de risque la favorisant, doivent être mises en place précocement et poursuivies au long cours. Ainsi, la prise en charge des infarctus cérébraux est essentielle certes à la phase aiguë, mais également à long terme.

### **3. Facteurs de risque des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

De nombreux facteurs de risque sont suspectés de favoriser la survenue des infarctus cérébraux des sujets jeunes, certains étant superposables à ceux des sujets âgés, notamment les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, et d'autres étant considérés comme plus spécifiques des sujets jeunes, tels que la maladie migraineuse, la grossesse, les contraceptifs oraux, la prise de toxiques, l'hyperhomocystéinémie.

#### *1. Les facteurs de risque cardiovasculaire.*

Bien que les facteurs de risque non modifiables tels que le sexe, l'âge et les déterminants génétiques jouent un rôle majeur dans la physiopathologie des infarctus cérébraux, l'identification des facteurs de risque modifiables est essentielle, puisqu'ils peuvent être traités et éradiqués par des moyens pharmacologiques et une correction des règles hygiéno-diététiques, afin de réduire l'incidence des infarctus cérébraux du sujet jeune.

Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels tels que l'hypertension artérielle et le diabète ont longtemps été considérés comme peu fréquents chez les sujets jeunes, contrairement aux personnes âgées. Néanmoins, les données récentes de la littérature sont en faveur d'une importante augmentation de leur prévalence chez les patients victimes d'infarctus cérébral (Putala, 2009a ; George, 2011), mais également au sein de la population générale.

##### *a. Les facteurs de risque cardiovasculaire non modifiables.*

- L'âge.

L'âge est le facteur de risque le plus puissant : après 55 ans, le risque d'AVC double à chaque décennie y compris pour les infarctus cérébraux (Rothwell, 2005). Cette augmentation du risque existe également au sein de la population des sujets jeunes, comme le montre une étude finlandaise récente : l'incidence annuelle est de 2.4 pour 100 000 chez les sujets âgés de 20 à 24 ans, de 4.5 pour 100 000 chez les sujets âgés de 30 à 34 ans, et de 32.9 pour 100 000 chez les sujets âgés de 45 à 49 ans (Putala, 2009a).

- Le sexe.

Le sexe masculin apparaît comme un facteur de risque de survenue des AVC, mais de manière nettement moins marquée que dans la pathologie coronarienne. L'incidence des AVC est plus élevée chez les hommes, mais du fait de l'espérance de vie plus importante chez la femme, le nombre absolu d'AVC est plus important chez la population féminine. La proportion de femmes ou d'hommes victimes d'infarctus cérébral peut varier en fonction de l'étiologie. Selon une étude allemande, les hommes représentent la majorité des patients admis pour infarctus cérébral lié à l'athérome des vaisseaux de large calibre, tandis que ceux de cause cardio-embolique surviennent principalement chez des femmes (Grau, 2001). En revanche, selon l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), il existait une prédominance du sexe masculin dans tous les sous-groupes étiologiques (Ohira, 2006). Chez les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral, il est actuellement admis qu'il existe une prédominance masculine globale. Toutefois deux profils se distinguent au sein de cette population : les sujets de moins de 30 ans sont majoritairement des femmes, tandis que les patients plus âgés sont en effet principalement des hommes (Putala, 2009a ; Rolfs, 2013 ; Spengos, 2010).

- Les facteurs ethniques.

Le registre de Manhattan a montré que l'incidence des infarctus cérébraux était deux fois plus importante chez les sujets d'origine africaine et hispanique que chez les sujets caucasiens (White, 2005). Des facteurs socio-économiques et culturels pourraient être à l'origine de ces différences, ainsi que des variations génétiques qu'il reste à identifier. La proportion des différents sous-types étiologiques d'infarctus cérébral varie en fonction de l'origine ethnique, les asiatiques étant plus sujets à l'atteinte des petits vaisseaux et à l'athérosclérose intracrânienne par rapport aux caucasiens, tandis que les infarctus liés à la microangiopathie sont plus fréquents parmi les sujets hispaniques et de couleur noire (Ohira, 2006).

- Les antécédents familiaux.

Un antécédent familial paternel ou maternel d'accident vasculaire cérébral double le risque d'AVC. En dehors des rares maladies monogéniques, il pourrait exister des interactions complexes avec le sexe, non expliquées par une transmission génétique classique. En effet, les femmes victimes d'un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué ont plus souvent

un antécédent maternel que paternel d'AVC, tandis que chez les hommes, la prévalence des antécédents maternels et paternels est identique (Touzé, 2008).

*b. Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables.*

- L'hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle représente le facteur de risque le plus souvent retrouvé chez les patients victimes d'AVC sans distinction d'âge. Elle favorise en effet les lésions d'athérosclérose à la fois des petites et des grosses artères. Chaque augmentation de 20 mmHg de pression artérielle systolique, ou de 10 mmHg de pression artérielle diastolique double le risque d'AVC, et cela quel que soit l'âge (Collaboration Prospective Studies, 2002). L'hypertension artérielle multiplie par quatre le risque d'infarctus cérébral dans les deux sexes, et quel que soit l'âge (Sacco, 1998), ce qui a été confirmé plus récemment par l'étude INTERSTROKE avec un risque attribuable de 45.2% (O'Donnell, 2010). Une méta-analyse a montré que la diminution de la pression artérielle, quels que soient les chiffres tensionnels initiaux, diminue respectivement de 21% et 24% le risque de tout évènement vasculaire et d'évènement neurovasculaire (ischémique ou hémorragique), après la survenue d'un premier AVC (Rashid, 2003).

Le fait que l'hypertension artérielle soit associée aux infarctus lacunaires par atteinte des petits vaisseaux reste controversé : une revue de 28 études ne retrouve en effet qu'une association de faible importance (RR 1.11, 95% IC 1.04-1.19) entre hypertension artérielle et infarctus lacunaire, lorsque la classification étiologique est indépendante de la présence de facteurs de risque (Jackson, 2005). L'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) montre également que l'association entre hypertension artérielle et infarctus lacunaire est superposable à celle de l'hypertension avec la maladie athéromateuse des grosses artères (Ohira, 2006).

Il existe une relation forte entre hypertension artérielle et l'âge puisque la moitié des patients âgés de plus de 65 ans sont hypertendus (Trenkwalder, 2000). Ceci a longtemps fait négliger l'hypertension artérielle chez le sujet jeune. Toutefois avec l'augmentation actuelle de la prévalence des facteurs de risque chez les patients jeunes, des mesures de prévention primaire et secondaire seront donc nécessaires chez ces patients, afin de réduire le risque d'évènement neurovasculaire.

- Le diabète.

Le diabète est un facteur de risque bien établi d'infarctus cérébral (Hankey, 1998 ; Bouhanick, 2006). La plupart des études portant sur la relation entre diabète et AVC ont inclus des patients souffrant de diabète de type 2, en sachant que 75 à 90% des patients diabétiques présentent un diabète de type 2.

L'augmentation du risque d'ischémie cérébrale augmente avec la durée d'évolution du diabète : ainsi le risque d'infarctus cérébral est de 3% par an chez les sujets diabétiques, et ce risque est triplé après dix ans d'évolution (Banerjee, 2012).

Ce risque existe indépendamment de l'origine ethnique, et est d'autant plus important chez les sujets jeunes de moins de 65 ans, avec un risque attribuable de 37 à 42% (Kissela, 2005). Par ailleurs, l'étude américaine ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) a montré une relation continue entre le taux d'hémoglobine glyquée et le risque d'infarctus cérébral, et cela que les patients soient diabétiques ou non (Selvin, 2005).

Le diabète est classiquement considéré comme un facteur de risque d'infarctus lacunaire, si bien qu'il a été inclus dans les critères diagnostiques des infarctus par microangiopathie dans la classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams, 1993). Des études cas-témoins ont montré que le risque d'infarctus lacunaire était multiplié par 2 à 3 chez les patients diabétiques, sans distinction d'âge (You, 1995). Toutefois, une revue de 28 études ne retrouve aucune association entre diabète et infarctus lacunaire, lorsque la classification étiologique est indépendante de la présence de facteurs de risque (Jackson, 2005).

Bien que certaines données de la littérature divergent, une association entre le diabète et l'atteinte athéromateuse des gros vaisseaux a été démontrée, notamment avec les lésions de la carotide interne extracrânienne (Bogousslavsky, 1985) et les occlusions du tronc basilaire (Yasaka, 1993).

Plusieurs études épidémiologiques montrent que la prévalence du diabète augmente dans les pays occidentaux (Mokdad, 2003), y compris en France (Kusnik-Joinville, 2008), ce facteur de risque représentant ainsi un défi de prévention primaire des infarctus cérébraux.

- La dyslipidémie.

Contrairement à ce qui est observé dans la pathologie coronarienne, le rôle de la dyslipidémie en tant que facteur de risque d'infarctus cérébral est longtemps resté controversé, les données

des études épidémiologiques et des essais thérapeutiques sur l'effet des statines étant divergentes. Toutefois, les données actuelles sont clairement en faveur d'une association entre cholestérol et infarctus cérébral.

Une première méta-analyse, portant sur 450 000 patients, n'avait pas permis de mettre en évidence d'association entre cholestérol et AVC, bien qu'il existait une relation faible entre infarctus cérébraux et cholestérol chez les sujets d'âge moyen (Prospective Collaboration Studies, 1995). Cependant, cette méta-analyse ne portait que sur des AVC mortels.

D'autres études ont en revanche montré une association entre le taux de cholestérol total et la mortalité par infarctus cérébral chez des hommes jeunes et diabétiques (Iso, 1989), et les femmes jeunes (Horenstein, 2002).

Une étude chinoise récente a confirmé que l'augmentation du taux de particules lipidiques, incluant le LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein), le VLDL-cholestérol (Very Low Density Lipoprotein), l'IDL (Intermediate Density Lipoprotein) et la lipoprotéine a ou Lp(a), était associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral (Wu, 2013).

Certaines études ont montré que l'association entre cholestérol et infarctus cérébral serait seulement significative pour le groupe d'infarctus liés à des lésions d'athérome des gros vaisseaux, et non pour ceux de cause cardio-embolique ou par microangiopathie (Imamura, 2009 ; Ohira, 2006), suggérant que la dyslipidémie serait associée aux infarctus cérébraux via un mécanisme pro-athérogène.

Les essais thérapeutiques ont quant à eux clairement démontré que l'abaissement du taux de LDL-cholestérol par les statines était associé à une réduction du risque d'infarctus cérébral : en effet, la diminution d'1 mmol/l de LDL-cholestérol réduit de 19% le risque de survenue d'un premier infarctus cérébral, et cela quel que soit le taux de LDL-cholestérol (Baigent, 2005).

L'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) a montré qu'un traitement par atorvastatine diminue à 5 ans le risque de récurrence respectivement de 16%, 26% et 35% d'infarctus cérébral, de tout événement cardiovasculaire et d'évènement coronarien, chez les patients victimes d'infarctus cérébral, qu'ils soient coronariens ou non (Amarencu, 2006a). L'efficacité des statines est d'autant plus marquée que l'infarctus cérébral est d'origine athéromateuse, qu'il existe une sténose carotidienne, et que les patients sont jeunes et diabétiques.

De plus, le traitement par statine ralentit la progression des lésions pré-athéromateuses, mesurées par l'épaisseur intima-média (IMT) carotidienne (Amarencu, 2004). En plus de cet

effet anti-athérogène suspecté, les statines réduisent également les mécanismes inflammatoires, la dysfonction endothéliale, l'agrégation plaquettaire, améliorent la fibrinolyse, et diminuent la pression artérielle, ainsi que le risque de complication cardio-embolique, en réduisant le risque d'infarctus du myocarde. Elles auraient également un rôle de neuroprotection (Amarenco, 2006b).

Le HDL-cholestérol jouerait un rôle protecteur contre le risque d'infarctus cérébral (Sanossian, 2007), y compris chez les sujets jeunes. Une étude cas-témoins a montré qu'un taux élevé de HDL-cholestérol était négativement associé aux infarctus cérébraux des femmes âgées de moins de 55 ans (Rigal, 2007). Cet effet protecteur s'exercerait plus particulièrement contre les infarctus d'origine athéromateuse par atteinte des gros vaisseaux (Sacco, 2001 ; Laloux, 2004). Cette association entre HDL-cholestérol et infarctus cérébral par athérome des gros vaisseaux est cohérente avec une étude prouvant la relation entre HDL-cholestérol et la progression des lésions d'athérome carotidien (Johnsen, 2005). Le HDL-cholestérol est en effet reconnu comme un agent anti-athérogène via son rôle dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, mais également par son action anti-inflammatoire, anti-thrombotique, anti-oxydante et anti-apoptotique (Mineo, 2006). Cependant, les essais thérapeutiques visant à augmenter le taux de HDL-cholestérol n'ont pas permis de démontrer une diminution du risque d'évènements cardiovasculaires (Toth, 2013).

Le rôle de l'hypertriglycéridémie dans la physiopathologie des infarctus cérébraux reste controversé, les données des études étant divergentes. Toutefois, les données récentes de la littérature suggèrent que le taux de triglycérides est associé au risque d'évènement cardiovasculaire, et cela d'autant plus que le taux de LDL-cholestérol est haut et celui de HDL-cholestérol bas.

L'étude BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) a en effet montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque d'accident ischémique cérébral transitoire ou constitué chez les patients coronariens (Tanne, 2001).

Par la suite, une méta-analyse a démontré que le taux de triglycérides était un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral, fatal ou non (Asia Pacific Cohort Study Collaboration, 2004). Cette augmentation du risque existe chez les sujets jeunes, puisqu'il a été prouvé que l'hypertriglycéridémie multipliait par près de 4 fois le risque d'infarctus cérébral chez les femmes âgées de moins de 55 ans (Rigal, 2007).

L'association entre hypertriglycéridémie et sous-groupe étiologique d'infarctus cérébral est en revanche moins claire.

Certains essais thérapeutiques ont démontré que la diminution du taux de triglycérides par un traitement par gemfibrozil, diminuait l'incidence des infarctus cérébraux de 31% chez une population de patients coronariens, et cela de manière plus marquée chez les patients ayant un taux de HDL-cholestérol bas (Rubins, 2001). Des études randomisées sont donc nécessaires pour confirmer cet effet.

L'implication de l'hypertriglycéridémie dans l'augmentation du risque d'infarctus cérébral pourrait se faire via différents mécanismes, notamment celui d'un effet athérogène, puisqu'elle est associée aux lésions pré-athéromateuses carotidiennes mesurées par l'épaisseur intima-média chez les sujets diabétiques de type 2 (Teno, 2000). L'hypertriglycéridémie exercerait également un effet prothrombotique, via la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif, les phénomènes pro-inflammatoires, et l'hyperviscosité sanguine.

La lipoprotéine a, ou Lp(a), est constituée d'une particule de LDL-cholestérol, synthétisée par le foie, associant une glycoprotéine (apolipoprotéine a) à une molécule d'apolipoprotéine B100. La Lp(a) est désormais reconnue comme un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral (Emerging Risk Factors Collaboration, 2009). Cette augmentation du risque est valable chez les sujets jeunes, un taux élevé de Lp(a) multipliant par plus de 3 fois le risque d'infarctus chez les hommes âgés de moins de 55 ans (Rigal, 2007).

Le fait que ce risque soit médié par une augmentation des lésions d'athérosclérose reste à définir. La Lp(a) est corrélée de manière indépendante et graduelle au degré d'athérome carotidien y compris chez les sujets jeunes, admis pour infarctus cérébral, mais cela quelle qu'en soit l'étiologie (Nasr, 2011). Une étude japonaise a montré que la Lp(a) était associée à tous les sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébraux, à l'exception des infarctus lacunaires, et cela de manière plus marquée chez les sujets jeunes (Nagayama, 1994).

La Lp(a) pourrait être impliquée dans les pathologies vasculaires par différents mécanismes : athérogène, prothrombotique et anti-fibrinolytique. La Lp(a) induit l'athérogénèse en s'accumulant au sein de la plaque d'athérosclérose, en favorisant la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, la dysfonction endothéliale, et par ses effets pro-inflammatoires. Par ailleurs, la Lp(a) altère la fibrinolyse physiologique par son homologie structurale entre sa particule d'apolipoprotéine a et le plasminogène. Elle favorise également

un état prothrombotique par son action sur l'activation-agrégation plaquettaire (Tziomalos, 2009).

- Le tabagisme.

Le tabagisme, facteur bien documenté d'athérosclérose, est un important facteur de risque d'infarctus cérébral, et ce risque augmente avec la durée et la quantité de l'exposition tabagique, calculées en paquets-année (Love, 1990). Les sujets tabagiques ont plus de deux fois plus de risque de survenue d'un infarctus cérébral, selon une étude cas-témoin portant sur une population de femmes jeunes américaines (Bhat, 2008). Dans cette étude, ce risque est multiplié par plus de 2 pour une consommation de une à neuf cigarettes par jour, et par 9 pour une consommation de quarante cigarettes ou plus. Cependant, cette relation n'est vraisemblablement pas linéaire, le risque de complications vasculaires étant augmenté pour de petites expositions. Le rôle du tabagisme passif a également été démontré avec un risque d'infarctus cérébral multiplié par 1.8 pour les sujets exposés (Bonita, 1999). D'après les données de l'étude Framingham, le risque d'infarctus cérébral lié au tabac diminue à l'arrêt de l'intoxication, cette diminution devenant significative après deux ans de sevrage, et rejoignant le risque d'un sujet non fumeur après cinq ans de sevrage (Wolf, 1988).

Ces observations concordent avec des données biologiques, montrant que de faibles expositions au tabac sont susceptibles d'activer l'agrégation plaquettaire et de provoquer des modifications hémodynamiques aiguës. Ainsi, le tabac augmente le risque d'infarctus cérébral à court terme par des effets prothrombotiques, et à plus long terme en favorisant le développement de l'athérosclérose.

Le risque d'infarctus cérébral lié au tabagisme serait plus marqué pour ceux liés à une atteinte des petits vaisseaux, selon les données des études portant sur des sujets de tout âge (Sumer, 2002, Schulz 2003), le tabac pouvant être vasoconstricteur, aggravant ainsi les sténoses préexistantes des petites artères liées à la microangiopathie (Kool, 1993). Les mesures de prévention de l'exposition tabagique sont un enjeu majeur devant l'importante proportion de fumeurs chez les patients jeunes victimes d'un infarctus cérébral, pouvant atteindre près de 60% (Spengos, 2010).

- L'obésité abdominale.

L'indice de masse corporelle (IMC) est un indicateur traditionnel d'obésité, mais reste le plus souvent peu informatif sur son association avec le risque d'évènements cardiovasculaires. Le rapport taille/hanche, correspondant au ratio du périmètre de taille sur celui des hanches, est en revanche un marqueur d'obésité plus informatif. L'obésité abdominale, représentée par la diminution de ce rapport, serait associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral, quelle que soit l'origine ethnique, ce risque étant plus marqué au sein du groupe de patients jeunes, et pour les infarctus par atteinte des petits vaisseaux (Ohira, 2006 ; Suk, 2003). En revanche, le poids de naissance, l'IMC à l'âge de 18 ans, l'IMC à l'admission, et les variations de poids à l'âge adulte ne sont pas associés au risque d'infarctus cérébral (Lu, 2006).

Ces données sont cohérentes avec des données biologiques démontrant que l'obésité abdominale est associée à une dysfonction endothéliale, à une hyperviscosité sanguine avec hyperfibrinogénémie et une diminution de la déformabilité des hématies. Le risque d'infarctus cérébral lié à l'obésité abdominale peut être également médié par une augmentation de la résistance à l'insuline, et de l'activité plaquettaire dues aux phénomènes inflammatoires et de peroxydation des lipides.

Le régime alimentaire est également un facteur indépendant d'infarctus cérébral, puisqu'une méta-analyse de sept études a montré une association négative entre la consommation de fruits et légumes et le risque d'infarctus cérébral (Dauchet, 2005).

## *2. Autres facteurs de risque.*

- L'hyperhomocystéinémie.

L'homocystéine est un acide aminé soufré, résultant du catabolisme de la méthionine, dont la structure est analogue à celle de la cystéine. Une augmentation du taux d'homocystéinémie est retrouvée en cas de mutation des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de cet acide aminé, ou en cas de déficit en vitamine B (B6, B9, B12). Cette hyperhomocystéinémie favorise le développement des lésions d'athérosclérose (Welch, 1998), et est associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral par atteinte des vaisseaux de large calibre, à moindre degré aux infarctus par atteinte des petits vaisseaux, mais pas avec ceux d'origine cardio-embolique (Eikelboom, 2000).

- La migraine.

Une récente méta-analyse montre que les patients migraineux avec aura ont un risque d'infarctus cérébral deux fois plus important que celui des sujets non migraineux (Schürks, 2009), tandis que la migraine sans aura ne semble pas augmenter ce risque. Ce risque est plus marqué chez les sujets de moins de 45 ans, et est multiplié par plus de trois chez les patientes migraineuses, par neuf chez les fumeurs, et par sept chez les patientes sous contraceptifs oraux.

Le mécanisme physiopathologique par lequel la migraine avec aura augmente ce risque demeure inconnu. Les infarctus migraineux sont décrits comme liés à une hypoperfusion sévère secondaire à la dépression corticale envahissante lors d'une crise migraineuse prolongée, mais ils restent rares et probablement surestimés. Selon les critères de l'International Headache Society, ils sont définis par la survenue d'une crise migraineuse habituelle mais avec une aura prolongée de plus de 60 minutes, avec à l'imagerie la constitution d'un infarctus cérébral dans le territoire artériel impliqué, et en l'absence formelle d'une autre cause, exclue après un bilan complémentaire exhaustif. D'autres mécanismes tels que l'association au foramen ovale perméable (FOP), ou à d'autres étiologies telles que la dissection, ont été évoqués. L'imputabilité des traitements anti-migraineux, comme les dérivés ergotaminés, a également été soulevée. Des pathologies, telles que le MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes), le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Ischaemic strokes and Leucoencephalopathy), peuvent se manifester par des épisodes migraineux, et sont sources d'infarctus cérébraux. Enfin, le phénomène d'ischémie cérébrale focale peut déclencher une crise de migraine avec aura.

Les infarctus cérébraux survenant chez les patients migraineux seraient ainsi d'origine plurifactorielle. Ces sujets doivent donc bénéficier du même bilan étiologique exhaustif que tout autre patient.

- La grossesse et le post-partum.

Bien que le risque d'ischémie cérébrale soit augmenté durant les quelques jours précédents l'accouchement et les six premières semaines de post-partum, ce risque reste faible (Helms, 2005). Une étude française a montré que l'incidence des infarctus cérébraux durant cette

période est de 4.3 pour 100 000 grossesses, soit un risque quasi superposable à celui des femmes du même âge hors grossesse (Sharshar, 1995). Seulement 6% des femmes jeunes victimes d'infarctus cérébral, sont en période de grossesse ou de post-partum (Spengos, 2010).

Certaines étiologies sont spécifiquement liées à la grossesse, telles que la cardiomyopathie du post-partum, l'éclampsie, les thromboses veineuses cérébrales et l'embolie paradoxale. Mais le plus souvent, il est difficile d'établir un lien direct entre la grossesse et la survenue de l'ischémie cérébrale, et dans la majorité des cas la cause reste indéterminée.

Plusieurs mécanismes peuvent favoriser l'ischémie cérébrale durant cette période. Tout d'abord, il existe des modifications hématologiques avec un état d'hypercoagulabilité, lié à une résistance acquise à la protéine C, à de faibles taux de protéine S, et à une diminution de l'activité fibrinolytique (Hellgren, 2003), au cours des deuxième et troisième trimestres, avec un retour à l'état normal en deux à trois mois. Les modifications hormonales liées à la grossesse et au post-partum favorisent des modifications de structure de la média des artères cérébrales. Il existe également d'importants changements hémodynamiques avec une augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires périphériques et au cours du travail, une augmentation du débit cardiaque et sanguin cérébral, tous ces paramètres se normalisant en 2 à 6 semaines après l'accouchement. La prise en charge diagnostique et thérapeutique chez ces femmes doit donc être superposable à celle de la population générale, tout en prenant en compte bien évidemment la santé du fœtus.

Enfin l'antécédent d'infarctus cérébral durant la grossesse ou le post-partum n'est en aucun cas une contre-indication à une nouvelle grossesse, devant le faible risque de récurrence. Selon une étude multicentrique française effectuée chez plus de 400 femmes victimes d'infarctus cérébral d'origine artérielle ou veineuse, le risque global de récurrence après 5 ans de suivi était de 0.5% en dehors d'une grossesse, et de 1.8% pendant la grossesse (Lamy, 2000).

- La contraception orale et le traitement hormonal substitutif.

Le rôle de la contraception orale en tant que facteur de risque d'ischémie cérébrale est controversé. D'après les données d'une méta-analyse, le risque d'infarctus cérébral est respectivement multiplié par quatre et par deux, chez les femmes prenant une contraception fortement ou faiblement dosée en œstrogène, tandis que la contraception par progestatifs seuls

n'augmente pas ce risque (Chakhtoura, 2009). Ceci diverge avec les résultats des études de cohorte, démontrant que la contraception oestroprogestative n'augmente par le risque d'ischémie cérébrale (Chan, 2004). Toutefois la contraception orale augmente clairement ce risque chez les patientes migraineuses (Etminan, 2005), ou ayant une thrombophilie (Pruissen, 2008). Quoiqu'il en soit, compte-tenu de la faible incidence de la maladie dans la tranche d'âge des femmes de la population générale qui utilisent des contraceptifs oraux, le risque attribuable aux contraceptifs et l'excès de risque absolu sont très faibles.

Les contraceptifs oraux ne sont donc contre-indiqués que chez les femmes ayant spontanément un risque élevé, en particulier celles qui cumulent plusieurs facteurs de risque (diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine avec aura), et chez celles qui ont un antécédent d'infarctus cérébral.

En revanche, la contraception orale n'est qu'un facteur de risque et non une cause d'ischémie cérébrale : la survenue d'un infarctus cérébral chez une femme sous contraceptifs oraux nécessite un bilan étiologique exhaustif.

Les données de grandes études randomisées montrent que le traitement hormonal substitutif de la ménopause, par oestroprogestatifs ou oestrogènes seuls, augmente le risque d'infarctus cérébral de 29% (Bath, 2005). Ces résultats incitent donc à ne pas prescrire ce traitement hormonal, ou à l'arrêter chez les femmes à haut risque vasculaire.

- L'alcool.

D'après les données d'une méta-analyse de 35 études observationnelles, une consommation régulière d'alcool supérieure à 60g par jour est associée à un risque accru d'infarctus cérébral (Reynolds, 2003). Ce risque pourrait être lié à une augmentation de la pression artérielle, puisque la puissance de cette association diminue après ajustement au taux de pression artérielle systolique (Leppälä, 1999). Cependant, comme dans la maladie coronaire, une consommation régulière modérée (12-24g par jour) est associée à une diminution du risque d'infarctus cérébral, cette relation étant indépendante du type d'alcool. Cette relation a une certaine plausibilité biologique car l'alcool, à petites doses, diminue l'agrégation plaquettaire, augmente le taux de HDL-cholestérol et diminue le taux de fibrinogène plasmatique.

- Les drogues illicites.

L'ischémie cérébrale constitue une des complications de la consommation de drogues illicites. La prévalence de la consommation de stupéfiants a augmenté sur les dernières décennies : près de 20% des sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral consommaient des drogues illicites d'après les données d'une étude américaine, avec au premier rang la consommation de cannabis puis celle de cocaïne (De los Rios, 2012). Cette consommation de toxiques représente la cause probable de l'infarctus dans environ 5% des cas (Sloan, 1998). Les drogues peuvent favoriser la survenue d'une ischémie cérébrale de différentes façons : l'injection de toxique par voie intraveineuse est source d'endocardite infectieuse représentant une cause cardio-embolique, certaines drogues ont des effets sympathomimétiques et entraînent donc des poussées hypertensives, elles augmentent l'agrégation plaquettaire et peuvent être à l'origine de vasculopathie.

La recherche de cette intoxication doit donc être minutieuse à l'interrogatoire, et éventuellement par des recherches toxicologiques sanguines en l'absence d'étiologie évidente chez les patients jeunes.

- Les phénomènes infectieux et inflammatoires.

Comme pour la coronaropathie, les évènements infectieux récents et des processus inflammatoires chroniques sont reconnus comme des facteurs de risque de survenue d'infarctus cérébraux (Macko, 1996). Ce risque serait d'autant plus marqué pour les infarctus d'origine cardio-embolique ou par atteinte athéromateuse des vaisseaux de large calibre (Paganini-Hill, 2003). Cet effet pourrait être médié par un mécanisme pro-athérogène, avec l'augmentation des complications des plaques d'athérome telles que les ruptures de plaques ou la formation de thrombus, mais également par l'activation de la cascade de la coagulation (Lindsberg, 2003).

- Autres facteurs de risque.

De nombreux autres facteurs de risque de survenue d'infarctus cérébral ont été rapportés, tels que le syndrome d'apnée du sommeil, ou des paramètres biologiques tels que l'élévation de la protéine C-réactive, le taux de leucocytes, l'hyperfibrinogénémié, le taux de facteur VIII...

### *3. Profil de risque cardiovasculaire des infarctus cérébraux du sujet jeune.*

Peu d'études cas-témoins se sont intéressées au profil des facteurs de risque des infarctus cérébraux du sujet jeune. De plus, ces études ont le plus souvent analysé dans leur globalité, sans distinction étiologique. Ces études cas-témoins étaient le plus souvent d'effectif modéré, et ont inclus des patients jeunes, dont l'âge seuil définissant cette population variait de 45 à 55 ans, rendant leur comparaison difficile.

Ces études ont toutefois mis en évidence le rôle prépondérant des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels : le risque d'infarctus cérébral chez le sujet jeune serait de 2 à 7 fois plus important en cas de tabagisme (Rohr, 1996 ; Lipska, 2007), de 2 à 18 fois plus important en cas d'hypertension artérielle (Naess, 2004b ; Albucher, 2000), et de 3 à 22 fois plus important en cas de diabète, ce chiffre variant selon l'origine ethnique (Rohr, 1996 ; You, 1997). Le sexe masculin multiplie quant à lui le risque par trois (Albucher, 2000).

Les variables lipidiques influent également sur le risque d'infarctus cérébral chez les patients jeunes dans ces études : l'hypertriglycéridémie multiplierait le risque par 1.6 (Marini, 1993), et un taux faible de HDL-cholestérol serait un facteur protecteur diminuant le risque de 20 à 80% (Albucher, 2000 ; Lipska, 2007 ; Marini, 1993).

D'autres facteurs de risque sont également mis en avant : la consommation importante d'alcool multiplie par 2 à 15 fois le risque d'infarctus cérébral (Marini, 1993 ; You, 1997), la contraception oestroprogestative multiplie le risque par 7 (Albucher, 2000), et la migraine avec aura par 15 (Marini, 1993).

Certaines petites séries de cas ont décrit la fréquence des facteurs de risque selon le sous-groupe étiologique. Une série italienne de 273 patients âgés de 16 à 49 ans, victimes d'infarctus ou d'accident ischémique transitoire montre que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le diabète sont plus fréquents quand la maladie des petites artères représente l'étiologie sous-jacente, tandis que le tabagisme est plus fréquent quand un mécanisme athéromateux par atteinte des artères de large calibre est mis en évidence (Cerrato, 2004).

Une autre petite série italienne de 55 patients a montré que le groupe étiologique représenté par l'athérome des gros vaisseaux est le plus souvent constitué de patients plus âgés (Musolino, 2003).

Toutefois, ces études ont eu recours à la classification étiologique TOAST. L'utilisation de cette classification engendre des biais inévitables, puisque la définition de l'étiologie repose elle-même sur la présence de certains facteurs de risque cardiovasculaire.

Ainsi, les données de la littérature concernant le profil des facteurs de risque des sujets jeunes semblent insuffisantes.

#### **4. Etiologies des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

Les progrès des techniques diagnostiques, à la fois radiologiques et biologiques, ont permis de révéler que les infarctus cérébraux du sujet jeune représentent une population hétérogène. Il existe en effet une grande variété de causes (plus de 150) d'infarctus cérébraux chez le sujet jeune.

Comme chez le sujet âgé, ces nombreuses causes sont globalement réparties selon quatre grands groupes étiologiques : l'athérosclérose des artères de large et de moyen calibre, la maladie des petites artères, les cardiopathies emboligènes, et les autres causes déterminées. En revanche, la fréquence respective de ces différentes étiologies est classiquement décrite comme différente de celle du sujet âgé.

Par ailleurs, de nombreuses causes, certes plus rares, sont plus fréquemment retrouvées chez les sujets jeunes, telles que les causes infectieuses, hématologiques au premier rang desquelles siège la drépanocytose, les vascularites primitives ou secondaires du système nerveux central, et enfin les pathologies héréditaires.

Il faut également garder à l'esprit que la répartition des causes d'infarctus chez le sujet jeune varie selon les zones géographiques : les cardiopathies emboligènes liées aux valvulopathies rhumatismales représentent l'une des principales causes d'infarctus cérébral chez les sujets jeunes dans les pays en voie de développement.

##### ***1. La maladie athéromateuse des artères de large calibre.***

L'athérome des troncs artériels supra-aortiques (artères carotides ou vertébrales), ou intracrâniens, a longtemps été considéré comme une étiologie relativement marginale (moins de 10%) chez le sujet jeune (Bogousslavsky, 1992 ; Adams, 1995 ; Leys, 2002). Les lésions d'athérome ne sont considérées comme des causes formelles d'infarctus cérébral uniquement lorsque le degré de sténose est supérieur ou égal à 50% ou à 70%, selon les différentes classifications étiologiques actuelles. Elles n'ont pas de spécificité particulière chez le sujet jeune quant à leur expression clinique et leur diagnostic. La prévalence de cette pathologie augmente avec l'âge, notamment à partir de 40 ans, et est associée au sexe masculin. Toutefois, les données de la littérature récente ont montré une importante augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels chez les patients jeunes victimes d'infarctus cérébral (George, 2011 ; Putaala, 2009a) et dans la population générale, laissant deviner une recrudescence considérable des infarctus d'origine athéromateuse dans les années à venir. Certaines ont déjà montré que l'athérome des gros troncs artériels était

l'une des premières causes chez le sujet jeune (Rolfs, 2013), comme nous allons le voir par la suite.

## *2. Les causes cardio-emboliques.*

Les causes cardio-emboliques ont longtemps été considérées comme l'une des premières étiologies d'infarctus cérébraux chez les sujets jeunes, représentant environ 20% à 30% de l'ensemble des infarctus (Bogousslavsky, 1992 ; Kristensen, 1997). Toutefois ces études utilisaient la classification TOAST, qui, nous le verrons, inclut dans le groupe des infarctus de cause cardio-embolique, des anomalies dont le risque emboligène est controversé (FOP, prolapsus valvulaire mitral). Contrairement au sujet âgé, il est classiquement admis qu'il existe une faible prévalence de la fibrillation auriculaire chez le sujet jeune.

La **Figure 1** énumère les principales causes cardio-emboliques d'ischémie cérébrale chez le sujet jeune (Pepi, 2010).

<b>Cardiopathies à risque embolique majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrillation auriculaire</li> <li>• Infarctus du myocarde récent</li> <li>• Antécédent d'infarctus du myocarde avec anévrisme ventriculaire gauche</li> <li>• Cardiomyopathies</li> <li>• Masse cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombus intracardiaque</li> <li>- Tumeurs intracardiaques</li> </ul> </li> <li>• Masse valvulaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibroélastome papillaire</li> <li>- Végétations bactériennes ou marastiques</li> </ul> </li> <li>• Valvulopathies rhumatismales (rétrécissement mitral)</li> <li>• Athérome aortique</li> <li>• Prothèse valvulaire mécanique</li> </ul>
<b>Cardiopathies à risque embolique modéré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolapsus valvulaire mitral</li> <li>• Calcification de l'anneau mitral</li> <li>• Bioprothèse valvulaire</li> <li>• Rétrécissement aortique calcifié</li> <li>• Excroissance de Lambl</li> <li>• ASIA isolé</li> <li>• FOP isolé</li> </ul>

**Figure 1 : Causes cardio-emboliques des infarctus cérébraux du sujet jeune (D'après Pepi, 2010).**

Parmi celles-ci, certaines méritent une mention particulière.

*Les endocardites bactériennes* ne s'accompagnent pas toujours de fièvre. Il ne faut donc pas hésiter à réaliser des hémocultures chez le sujet jeune.

*Le prolapsus valvulaire mitral* est une protrusion d'une ou de deux valves mitrales dans l'oreillette gauche, rencontrée chez 2 à 6% de la population générale, mais sa responsabilité, dans les ischémies cérébrales et leur récurrence, est controversée. Le risque d'ischémie cérébrale semble en effet faible (1 pour 6 000 patients et par an) en l'absence de fibrillation auriculaire paroxystique ou d'endocardite associée.

*Le myxome intracardiaque* est la plus fréquente (30 à 50%) des tumeurs intracardiaques primitives, mais reste une cause rare d'ischémie cérébrale. Son siège habituel est l'oreillette gauche, s'insérant par un pédicule long sur le septum inter-auriculaire. Dans 30 à 40 % des cas, il se complique d'embolies de fragments tumoraux. Le tableau clinique peut comporter des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, syndrome inflammatoire) et cardiaques (dyspnée, souffle, variations tensionnelles), mais certains sont de découverte échographique chez un patient asymptomatique sur le plan cardiaque.

*Le fibroélastome papillaire* est une tumeur bénigne de l'endocarde, pédiculée et mobile, siégeant généralement sur une valve. Le mécanisme emboligène est mal connu, pouvant être lié à l'embolisation de fragments tumoraux ou de dépôts de fibrine à sa surface.

### ***3. La maladie des petits vaisseaux.***

La lipohyalinose des artères perforantes cérébrales se manifeste par des infarctus lacunaires, c'est-à-dire de petites cavités se développant après résorption d'un infarctus de petite taille (classiquement de moins de 15 mm de plus grand diamètre), au sein de la substance blanche hémisphérique profonde ou du tronc cérébral, ou dans les noyaux gris centraux. Ces infarctus sont secondaires à l'occlusion d'artères perforantes de petit calibre, classiquement de 50 à 400 µm de diamètre. Il y apparaît un épaississement progressif de la média en rapport avec une lipohyalinose, source de rupture ou d'oblitération. Ces artères perforantes sont dépourvues de collatérales et sont donc particulièrement sensibles à l'ischémie.

Certaines présentations cliniques (hémiplégie motrice pure, héli-syndrome sensitif pur, hémiplégie ataxique ou hémiplégie sensitivomotrice) sont évocatrices d'infarctus lacunaire, représentant des « syndromes lacunaires », mais elles ne sont pas spécifiques.

Sa prévalence augmente avec l'âge (notamment chez les patients de plus de 40 ans). Elle est également décrite comme classiquement associée à l'hypertension et au diabète chez le sujet

âgé, bien que ces dernières données soient actuellement remises en questions (Jackson, 2005). Par ailleurs, ce groupe étiologique est probablement influencé par des facteurs ethniques, étant plus souvent retrouvé chez les patients asiatiques ou noirs américains (Ohira, 2006).

D'autres lésions cérébrales liées à la microangiopathie sont fréquemment retrouvées à l'imagerie : séquelles d'autres infarctus lacunaires silencieux, lésions de leucoencéphalopathie et microsaignements profonds.

Le diagnostic étiologique de microangiopathie ne peut être porté qu'en l'absence formelle de lésions athéromateuses du polygone de Willis, pouvant occlure l'origine des artères perforantes, et en l'absence de cause cardio-embolique ou de lésion athéromateuse proximale des gros troncs artériels significative. Le CADASIL, la maladie de Fabry, les infections et les vascularites peuvent aussi être à l'origine d'infarctus lacunaires.

#### *4. Les dissections artérielles.*

Les dissections artérielles spontanées représentent l'une des causes les plus fréquentes d'infarctus cérébral du sujet jeune (Debette, 2009). D'après des études de population, elles surviennent à un âge moyen de 45 ans (Touzé, 2003 ; Arnold, 2006). Il n'y a pas de réelle prédisposition liée au sexe.

Elles sont le plus souvent extracrâniennes, touchant principalement la carotide interne deux centimètres en aval de la bifurcation carotidienne, mais également l'artère vertébrale à l'entrée et à la sortie du canal transversaire. Elles sont multiples dans environ un quart des cas. Elles entraînent de par leur localisation sous-intimale une sténose voire une occlusion de l'artère concernée, ou parfois un pseudo-anévrisme lorsqu'elles s'étendent dans la région sous-adventicielle. Plus rarement, elles sont de localisation intracrânienne et peuvent se compliquer d'une rupture dans l'espace sous-arachnoïdien.

La physiopathologie des dissections reste mal connue. Elles peuvent être favorisées par la survenue, quelques heures ou jours auparavant, d'un traumatisme cervical mineur (tel que des manipulations cervicales, des efforts de toux, des mouvements brusques du cou, ou encore certaines activités sportives), mais très peu de sujets ayant subi ce type de traumatisme vont présenter une dissection artérielle secondaire (1 à 2%). D'autres facteurs prédisposants ont été décrits tels que les infections récentes, qui pourraient être à l'origine de mécanismes prothrombotiques et de modifications endothéliales. Certaines études ont également soulevé

l'implication de l'hyperhomocystéinémie et des migraines dans la physiopathologie des dissections.

Il est fréquemment rapporté que les sujets souffrant d'une dissection artérielle ont peu de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Cependant, peu d'études de méthodologie correcte ont porté sur ce sujet, aboutissant à des résultats divergents. Certaines études comparant la prévalence de ces facteurs de risque chez les sujets admis pour dissection à une population de sujets sains, ont démontré que l'indice de masse corporelle était plus faible chez les sujets ayant une dissection (Arnold, 2009), tandis que d'autres retrouvaient une prévalence plus importante de l'hypertension artérielle chez les sujets ayant une dissection compliquée d'ischémie cérébrale (Pezzini, 2006). Des facteurs prédisposants génétiques ont également été évoqués, l'hypothèse la plus probable étant que la dissection artérielle est une pathologie plurifactorielle causée par des facteurs environnementaux et génétiques ayant un effet synergique. Dans peu de cas (2%), est retrouvée une maladie monogénique du tissu conjonctif telle que la maladie d'Ehler-Danlos, et encore plus rarement un syndrome de Marfan ou une ostéogénèse imparfaite.

Le risque de récurrence survient principalement le premier mois mais reste faible (inférieur à 1%), et est plus important pour les dissections compliquées d'ischémie cérébrale qu'elle soit transitoire ou constituée. Le risque de récurrence à long terme est très faible tant pour le risque de récurrence de dissection (0.3 à 1.4%) que pour celui de récurrence ischémique (0.3 à 3.4%) (Touzé, 2003).

### *5. Autres causes déterminées.*

La **Figure 2** énumère les nombreuses autres causes identifiées d'infarctus cérébral du sujet jeune, parmi lesquelles les causes infectieuses, hématologiques au premier rang desquelles siège la drépanocytose, les vascularites primitives ou secondaires du système nerveux central, et les pathologies héréditaires.

<b>Infections</b>	<b>Bactériennes</b>		Treponema pallidum Borrelia burgdorferi Mycobacterium tuberculosis Mycoplasme pneumoniae Bartonella henselae Rickettsia spp
	<b>Virales</b>		Varicelle-zona virus Virus de l'immunodéficience humaine Hépatite C Cytomégalovirus Parvovirus B19
	<b>Parasitaires</b>		Cysticerose Maladie de Chagas
	<b>Fongiques</b>		Aspergillose Mucormycose Candidose Coccidioidomycoses
	<b>Mycobactériennes</b>		Tuberculose
<b>Vascularites</b>	<b>Primitives</b>		
	<b>Secondaires</b>	<b>Infectieuses</b>	Granulomatose de Wegener
		<b>Systémiques</b>	Syndrome de Churg et Strauss Maladie de Behcet Péri-artérite noueuse Purpura d'Henoch-Schölein Maladie de Kawasaki Maladie de Takayashu Artérite à cellules géantes
		<b>Pathologie du tissu conjonctif</b>	Lupus érythémateux aigu disséminé Syndrome de Goujerot-Sjögren Dermatomyosite
		<b>Diverses</b>	Syndrome des antiphospholipides Lymphome Hodgkinien et non-Hodgkinien Neurosarcoïdose Maladies inflammatoires digestives Réaction du greffon contre l'hôte Endocardite bactérienne Méningite bactérienne
<b>Artériopathies non inflammatoires</b>			Moya-Moya Syndrome de Susac Dysplasie fibro-musculaire Artérite post-radique
<b>Pathologies hématologiques</b>			Drépanocytose Purpura thrombotique thrombocytopénique Hémoglobinurie paroxystique nocturne Leucémies Lymphomes endovasculaires
<b>Pathologies héréditaires monogéniques</b>			CADASIL Maladie de Fabry COL4A1 Les vasculopathies rétinienne autosomiques dominantes

**Figure 2 : Autres causes déterminées d'infarctus cérébral chez les sujets jeunes.**

## **5. Bilan diagnostique des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

La démarche diagnostique des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes ne se différencie de celle des sujets âgés que par sa partie étiologique. Les investigations complémentaires à visée étiologique des infarctus du sujet jeune font l'objet de recommandations de la Société Française de Neurologie Vasculaire (Rouanet, 2008).

Les indications de l'IRM encéphalique avec angiographie des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis, l'écho-doppler des troncs supra-aortiques, l'électrocardiogramme, l'échographie transoesophagienne (ETO) et transthoracique (ETT), et le holter-ECG ont les mêmes indications que chez le sujet âgé. Toutefois, ces examens doivent être réalisés le plus précocement possible, les anomalies recherchées pouvant se normaliser telles qu'une éventuelle dissection artérielle, ou la présence d'un thrombus.

Le bilan biologique de première intention est également superposable, comprenant un bilan hydro-électrolytique, une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, le dosage de la protéine C-réactive, et le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire avec un bilan lipidique et l'hémoglobine glyquée. Le bilan biologique de deuxième intention sera orienté selon le contexte clinique (électrophorèse de l'hémoglobine selon l'origine ethnique, sérologie VIH et syphilitique selon l'exposition au risque,...). Le bilan de thrombophilie ne sera réalisé que sur des arguments cliniques (antécédents personnels ou familiaux de thromboses veineuses ou artérielles, ou de fausses couches spontanées répétées) ou biologiques évocateurs, étant donné que ces anomalies sont rarement associées à des thromboses artérielles. La ponction lombaire ne sera réalisée qu'en cas de suspicion de mécanisme infectieux ou inflammatoire.

En revanche, de nombreuses informations peuvent être précieusement apportées par l'interrogatoire et l'examen physique : recherche de céphalée et cervicalgie en faveur d'une dissection, prise de toxiques ou de substances vasoconstrictrices, prise de contraceptifs oraux, antécédents de migraine, argument en faveur d'une maladie de système, 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 ophtalmologique (permettant d'identifier une rétinopathie hypertensive, des ischémies

rétiniennes dans le cas d'un syndrome de Susac, des tortuosités des artères rétiniennes dans le cas d'une mutation COL4A1,...) peuvent être également très utiles au diagnostic.

## **6. Les infarctus cérébraux cryptogéniques.**

Depuis les travaux fondateurs de Sacco et Mohr en 1989, établis à partir de la Stroke Data Bank, les infarctus cérébraux cryptogéniques ont une place prépondérante, puisqu'ils représentaient dans cette étude environ 40% de l'ensemble des infarctus cérébraux (Sacco, 1989). Malgré les progrès des techniques d'imagerie diagnostique, ils constituent 22 à 36% des infarctus de nos jours tout âge confondu (Grau, 2001 ; Petty, 2000 ; Kolominsky-Rabas, 2001).

Cette proportion est encore plus importante chez les sujets jeunes, puisqu'elle est estimée entre 23% et 55 % chez ces patients (Putala, 2009a ; Yesilot-Barlas, 2013 ; Jacobs, 2002). La proportion des infarctus cérébraux cryptogéniques diminue en effet avec l'âge : d'après les données d'une grande étude européenne multicentrique, les infarctus cryptogéniques représentent 42.7% de l'ensemble des infarctus cérébraux chez les moins de 45 ans, contre 30% pour les 45-55 ans (Rolfs, 2013). Ces résultats concordent avec ceux d'une étude française, retrouvant un taux de 52.7% d'infarctus cryptogéniques dans le groupe de patients âgés de 16 à 44 ans, et de 30% dans le groupe des 45-54 ans (Larrue, 2011). Les infarctus cryptogéniques représentent ainsi la majorité des infarctus cérébraux du sujet jeune, et ainsi un véritable défi de prise en charge.

La définition des infarctus cryptogéniques dépend de la classification étiologique utilisée. Comme nous le verrons par la suite, dans le système de classification TOAST, ce groupe d'infarctus est extrêmement hétérogène, et sa proportion surestimée. La classification ASCO, plus récente, démembré ce groupe, en identifiant différentes causes possibles, évaluées en fonction de leur imputabilité et de la qualité des investigations diagnostiques réalisées.

Les infarctus cryptogéniques correspondent à des infarctus dont l'étiologie n'a pu être déterminée malgré un bilan étiologique exhaustif. Il ne s'agit donc pas d'infarctus d'étiologie indéterminée par chevauchement de plusieurs causes, ou par manque d'explorations complémentaires.

Différentes hypothèses peuvent expliquer le caractère cryptogénique d'un infarctus : soit la cause est transitoire ou réversible, comme par exemple la fibrillation auriculaire, qui est paroxystique dans environ 30% des cas, soit les examens complémentaires sont inadéquats ou insuffisamment performants, soit la cause est encore inconnue.

En pratique, il s'agit d'infarctus dont le bilan étiologique artériel et cardiaque reste négatif, ou montre des anomalies dont la relation causale n'est pas clairement établie : ainsi, les classifications récentes ne considèrent pas les lésions d'athérome carotidien réalisant une sténose inférieure à 50% comme une cause formelle d'ischémie cérébrale. Les infarctus cryptogéniques représentent donc un diagnostic d'élimination.

Pendant longtemps, le pronostic de ces infarctus a été considéré comme favorable, à la fois en termes de handicap à la phase aiguë (Petty, 2000), de taux de récurrence précoce (Hier, 1991) et à plus long terme (Kolominsky-Rabas, 2001). Des études récentes ont pourtant montré que le taux de récurrence d'ischémie cérébrale après un infarctus cryptogénique est de 30% durant la première année d'évolution (Bang, 2003), et que 14.5% de ces patients auront une nouvelle lésion ischémique à l'IRM encéphalique de contrôle à 3 mois, bien que seulement 1.2% soit symptomatique (Bal, 2012). Ce risque de récurrence n'est également pas négligeable chez les sujets jeunes, avec un risque annuel d'environ 1% (Putaalaa, 2010). Ces données suggèrent qu'une pathologie active sous-tend la survenue des infarctus cryptogéniques, justifiant un bilan diagnostique complet et des mesures de prévention primaire et secondaire incisives. De plus, il semble que l'observance des patients ainsi que la qualité du suivi médical dans les suites d'un infarctus soient moindres en l'absence de cause retrouvée.

Les infarctus cryptogéniques constituent vraisemblablement une population hétérogène, vouée à être démembrée, comme le système de classification ASCO l'a fait. Différentes étiologies sont suspectées d'être impliquées dans la survenue de ces infarctus : la maladie athéromateuse (aortique, des troncs supra-aortiques ou intracrânienne), les causes cardio-emboliques dont les anomalies du septum inter-auriculaire ont été le plus souvent mises en cause chez le sujet jeune, et l'hypercoagulabilité. Différents facteurs peuvent influencer la démarche diagnostique de ces différentes causes, notamment l'âge et les caractéristiques radiologiques de l'infarctus. Ainsi, l'état d'hypercoagulabilité est plus souvent suspecté chez les sujets jeunes, et la maladie athéromateuse chez les patients plus âgés, bien que comme nous l'avons vu, l'étiologie athéromateuse ne doit pas être négligée chez les sujets jeunes devant la forte augmentation de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire au sein de cette population. Le caractère multi-territorial de l'infarctus à l'IRM encéphalique peut également orienter vers une cause cardio-embolique ou des lésions d'athérome aortique sévères. Il a également été montré que la présence d'un FOP était associée à des infarctus plus

étendus et de localisation volontiers corticale, et sans séquelle d'ischémie antérieure (Thaler, 2013).

### *1. La maladie athéromateuse.*

#### *a. L'athérome intracrânien.*

L'athérome intracrânien est peu fréquent chez les sujets caucasiens mais de pronostic sévère. Cette cause a vraisemblablement été sous-estimée jusque là, car les techniques d'imagerie étaient peu performantes, mais son importance sera très probablement réévaluée avec l'arrivée des techniques actuelles d'angiographie par résonance magnétique de haute résolution. D'après les données d'une série autopsique, 62.2% et 43.2% des patients victimes d'infarctus cérébral présentaient respectivement des plaques ou des sténoses intracrâniennes, contre 48.8% et 17.5% des patients victimes d'hémorragie cérébrale (Mazighi, 2008). 5.8% de ces sténoses intracrâniennes semblaient causales parmi le groupe d'infarctus cérébraux.

#### *b. L'athérome des troncs supra-aortiques.*

D'après les données de la Stroke Data Bank, 22.5% des patients classés initialement comme victimes d'un infarctus cryptogénique, ont été reconsidérés comme d'origine athéromateuse par atteinte des artères de large calibre après la réalisation d'une artériographie (Sacco, 1989). Les classifications étiologiques actuelles ne considèrent cependant pas les lésions d'athérome réalisant une sténose inférieure à 50% comme une cause d'infarctus cérébral. La question posée est de savoir si elles peuvent être directement responsables de l'ischémie cérébrale, ou si elles sont simplement un marqueur d'une maladie athéromateuse générale.

Le degré de sténose n'est cependant pas le seul déterminant du risque de complications ischémiques des plaques d'athérome. Bien que non sténosantes, les plaques peuvent être instables et vulnérables, se rompre et éventuellement obstruer l'artère concernée. Les patients ayant donc des sténoses inférieures à 50% sont classés actuellement dans le groupe des infarctus cryptogéniques, alors que leur risque de récurrence est élevé : les patients ayant une sténose non significative de 30-50% d'une artère causale, ou une sténose significative de plus de 50% d'une artère non causale, ont un risque de récurrence d'ischémie cérébrale superposable

à celui des patients ayant une sténose significative dans le territoire impliqué (Bang, 2003). D'après les données d'une étude américaine, 37.5% des patients victimes d'infarctus cryptogénique ayant des lésions athéromateuses considérées comme non significatives, avaient des plaques vulnérables (hémorragies intra-plaques, thrombus de surface) au niveau de l'artère causale, tandis qu'ils n'avaient aucune plaque vulnérable sur les autres réseaux artériels (Freilinger, 2012).

*c. L'athérome aortique.*

Les lésions d'athérome aortique complexes, touchant les zones situées en amont de l'artère sous-clavière gauche, c'est-à-dire l'aorte ascendante et la crosse aortique, peuvent être source d'embolie. Il s'agit d'une pathologie dont la prévalence augmente avec l'âge. L'examen diagnostique de référence est l'ETO, mais l'angioscanner et l'angiographie par résonance magnétique sont également très performants.

Les plaques d'épaisseur inférieure à 4 mm semblent être simplement un facteur de risque d'athérosclérose. En revanche, les lésions d'athérome aortique sévères, c'est-à-dire dont l'épaisseur est supérieure ou égale à 4 mm, sont associées au risque d'infarctus cérébral. Des données autopsiques (Amarenco, 1992), puis échographiques (Amarenco, 1994), ont montré que la prévalence des plaques d'athérome aortique sévères était plus importante chez les sujets victimes d'infarctus cryptogénique que chez les sujets ayant une cause définie. D'après les données de la French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, les plaques d'athérome aortique d'épaisseur supérieure ou égale à 4 mm sont un facteur indépendant d'évènement vasculaire : elles multiplient par 3.8 le risque de récurrence d'ischémie cérébrale, et par 3.5 le risque d'évènement vasculaire neurologique ou autre (Di Tullio, 1996). Les caractéristiques des plaques, telles que la présence d'un élément mobile ou d'une ulcération, semblent également être un facteur prédictif d'infarctus cérébral (Mitusch, 1997 ; Cohen, 1997).

Toutefois l'association entre infarctus cryptogénique et athérome aortique semble se limiter à la population de plus de 60 ans (Molina, 2007), et les études de population ne sont pas parvenues à démontrer une association entre athérome aortique sévère et survenue d'un premier évènement ischémique cérébral dans la population générale (Meissner, 2004 ; Russo, 2009). L'imputabilité des lésions d'athérome aortique dans la survenue des infarctus

cérébraux considérés comme cryptogéniques demeure donc encore controversée, notamment chez les sujets jeunes.

## ***2. Les causes cardio-emboliques.***

### *a. Les troubles du rythme cardiaque paroxystiques.*

Le dépistage des troubles du rythme cardiaque paroxystiques, tels que la fibrillation auriculaire, est un défi, les techniques actuelles étant de faible rentabilité si elles ne sont pas répétées et prolongées. La réalisation d'un holter-ECG sur une durée de 24 heures permet de détecter une fibrillation auriculaire dans 1.3% des cas, et dans 5.7% des cas s'il est prolongé sur une durée de sept jours (Jabaudon, 2004). La réalisation d'une télémétrie cardiaque de 21 jours permet de dépister une fibrillation auriculaire asymptomatique chez 23% des patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique, sans distinction d'âge (Tayal, 2008).

### *b. Les anomalies du septum inter-auriculaire.*

Le foramen ovale perméable (FOP) est une communication entre les deux oreillettes cardiaques, permettant chez le fœtus que le sang oxygéné circule directement dans la circulation générale et non dans la circulation pulmonaire. Le foramen ovale se ferme normalement à la naissance, lorsque la pression de l'oreillette gauche devient plus importante que celle de l'oreillette droite. Il reste ouvert dans environ un quart des cas : 25% de la population générale présentent donc un foramen ovale perméable.

Le FOP est associé dans environ 10% des cas à un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA), défini comme un bombement de la paroi inter-auriculaire dans l'une ou l'autre des oreillettes, ou de manière alternative dans les deux oreillettes. Cet anévrisme est secondaire à une mobilité excessive de la membrane en regard de la fosse ovale. Sa définition la plus communément admise est un bombement de 10 mm sur une base d'implantation d'au moins 15 mm. La prévalence de l'ASIA dans la population générale est de 1 à 4%, et il est associé à un FOP dans environ 70 à 90% des cas.

L'ETO est l'examen de référence pour dépister les anomalies du septum inter-auriculaire, mais le doppler transcrânien avec injection de bulles a également une bonne sensibilité et une spécificité de détection d'un shunt droit-gauche supérieure à 90%.

Dès 1988, le FOP fut soupçonné d'être impliqué dans la survenue des infarctus cryptogéniques : il était retrouvé chez 54% des patients victimes d'infarctus cryptogénique contre 21% quand la cause était identifiée (Lechat, 1988). Cette association a été par la suite confirmée par les données d'une méta-analyse de plusieurs études cas-témoins, montrant une forte association entre FOP et infarctus cryptogénique, particulièrement chez le sujet jeune (Overell, 2000). Cette association semblait plus marquée lorsque le FOP était associé à un ASIA, ou un shunt droit-gauche important, ces données étant confirmées par une méta-analyse plus récente (Alsheikh-Ali, 2009).

Différents mécanismes ont alors été évoqués afin d'expliquer l'implication du FOP dans la survenue d'une ischémie cérébrale, le premier étant celui d'une embolie paradoxale, c'est-à-dire le passage de matériel thrombotique à partir du réseau veineux au système artériel via le shunt droit-gauche. Cependant, il est rare de retrouver une thrombose veineuse profonde ou des manœuvres facilitatrices d'ouverture du FOP (manœuvres de Valsalva) chez les patients. D'autres mécanismes, tels que la formation de matériel thrombotique in situ, ou l'augmentation du risque de fibrillation auriculaire, ont été évoqués mais restent à prouver.

Toutefois, l'association entre FOP et infarctus cérébral a été par la suite remise en cause par les données des études de cohorte. Contrairement aux études cas-témoins, aucun lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral, y compris cryptogénique, n'a pu être mis en évidence. Ces études n'ont pas permis de montrer une augmentation du risque de survenue d'un premier événement ischémique cérébral, et ceci quel que soit l'âge (Di Tullio, 2013), ni de récurrence ischémique (Almekhlafi, 2009) liée à la présence d'un FOP. La mise en évidence d'un lien de causalité entre ASIA et infarctus cérébral, seul ou en association avec un FOP, était quant à elle rendue difficile du fait du faible échantillonnage de patients présentant un ASIA.

Malgré tout, l'association d'un FOP et d'un ASIA augmente le risque de récurrence ischémique cérébrale (Mas, 2001). Dans cette étude rétrospective, les patients âgés de moins de 55 ans,

tous traités par aspirine en prévention secondaire d'un infarctus cryptogénique, présentant respectivement l'association d'un FOP et d'un ASIA ou un FOP seul, avaient respectivement un risque annuel de récurrence ischémique cérébral de 15.2% et de 2.3% après 4 ans de suivi. Les patients n'ayant aucune anomalie du septum avaient quant à eux un risque annuel de 4.2%. Le groupe de patients n'ayant qu'un ASIA seul était trop réduit pour conclure à un taux de récurrence fiable, mais aucune récurrence n'avait été constatée. Ainsi, cette étude montre que seule l'association d'un FOP à un ASIA multiplie par 4 le risque de récurrence d'ischémie cérébrale. Ces données suggèrent que le mécanisme impliqué serait plus celui d'une thrombose dans le canal du FOP, que celui d'une embolie paradoxale.

De nombreux auteurs posent donc actuellement la question de la réelle imputabilité du FOP, lorsqu'il est isolé, dans la survenue de l'ischémie cérébrale, devant sa forte prévalence dans la population générale. Ainsi il a été démontré que 33% des FOP étaient de découverte fortuite chez les patients admis pour un infarctus cryptogénique, 20% chez les sujets jeunes et 48% chez les sujets âgés (Alsheik-Ali, 2009). Encore une fois, la probabilité que la découverte du FOP soit fortuite était plus faible quand il était associé à un ASIA.

Les études prospectives randomisées ont échoué à démontrer que la fermeture d'un FOP par voie endovasculaire réduit le risque de récurrence d'ischémie cérébrale chez les patients âgés de moins de 60 ans, victimes d'un infarctus cryptogénique, en comparaison du traitement médical. L'étude CLOSURE I n'a en effet pas montré de supériorité de la fermeture du FOP sur le risque de récurrence d'ischémie cérébrale à 2 ans (Furlan, 2012), et il en a été de même pour l'étude PC Trial (Meier, 2013). L'étude RESPECT ne montrait pas non plus de réduction du risque de récurrence d'ischémie cérébrale, bien que l'effet de la fermeture du FOP fût plus important en cas d'association à un ASIA (Carroll, 2013).

Ainsi actuellement, la présence d'un FOP isolé n'est pas reconnue comme une cause cardio-embolique d'ischémie cérébrale.

### ***3. L'état d'hypercoagulabilité.***

Les thrombophilies ont été suspectées comme causes potentielles d'infarctus cérébral. Une méta-analyse a montré une association entre mutation du facteur V Leiden et les infarctus

cryptogéniques chez les sujets jeunes (Hamedani, 2010). En revanche, il ne semble pas exister de telle association avec les autres polymorphismes génétiques (Janssen, 2011). Les patients jeunes victimes d'infarctus cérébral doivent donc en première intention bénéficier d'un bilan exhaustif à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire, bien plus fréquents qu'une éventuelle thrombophilie.

## **7. Classification des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

Comme nous l'avons vu, les infarctus cérébraux du sujet jeune constituent une pathologie hétérogène, expliquant les données parfois divergentes de la littérature, en termes de mortalité ou de pronostic par exemple, dans les études ayant analysé les infarctus cérébraux dans leur globalité.

Différents systèmes de classification ont ainsi été élaborés afin de constituer des sous-groupes de patients plus homogènes, le plus répandu étant celui de la classification étiologique. Différentes classifications étiologiques ont été créées, mais elles distinguent pour la plupart cinq grands groupes : l'athérome des artères de large calibre, l'atteinte des petits vaisseaux correspondant aux infarctus lacunaires, les causes cardio-emboliques, les autres causes et les causes indéterminées.

### ***1. TOAST.***

La classification TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) a été élaborée en 1993, son but initial étant de mieux caractériser l'efficacité d'une héparine de bas poids moléculaire (le danaparotide), selon le groupe étiologique, en phase aiguë des infarctus cérébraux (Adams, 1993). Elle est actuellement la plus largement utilisée dans la littérature, mais probablement à tort puisqu'elle n'a été élaborée initialement que pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique, et non pas pour des études épidémiologiques ou de recherche génétique.

Cette classification différencie les cinq groupes étiologiques cités précédemment, selon l'absence ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, les caractéristiques cliniques des patients, et les résultats des différents examens diagnostiques (cf. Annexe 1).

De nombreux inconvénients sont inhérents à cette classification. Le groupe des infarctus lacunaires est uniquement défini par leur diamètre à l'imagerie, la présentation clinique par un syndrome lacunaire classique qui n'est pas pourtant spécifique, et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension et diabète). Ainsi en l'absence d'examen angiographique du polygone de Willis, un infarctus par atteinte athéromateuse intracrânienne peut être classé par erreur comme lacunaire.

Le groupe des causes cardio-emboliques est défini par la présence d'une anomalie à risque emboligène qu'il soit « modéré » ou « fort » (cf. Annexe 2). Ainsi, la présence d'un FOP isolé ou d'un prolapsus valvulaire mitral, considérés comme des pathologies à risque emboligène modéré dans ce système, suffit à définir l'étiologie comme étant cardio-embolique.

Le groupe des infarctus d'étiologie indéterminée est quant à lui extrêmement hétérogène : il regroupe à la fois les patients n'ayant pas de cause formelle au terme du bilan complémentaire qu'il soit complet ou non, les patients présentant plusieurs causes potentielles concomitantes, et ceux présentant des lésions considérées comme non significatives telles qu'une sténose athéromateuse carotidienne inférieure à 50%.

Ainsi, cette classification n'exige pas d'investigation diagnostique complète, et laisse une place importante au jugement personnel des praticiens, aboutissant à une grande variabilité inter-observateur.

TOAST est donc à l'origine de nombreux biais de classification dans les multiples études l'ayant utilisée. Afin de réduire la prévalence du groupe des infarctus de cause indéterminée et son hétérogénéité, un algorithme supplémentaire a été proposé, ajoutant trois sous-catégories (évidente, probable et possible), aux différents groupes étiologiques (Ay, 2005). Cependant, cette classification, renommée SSS-TOAST (Stop Stroke Study TOAST), semble de faible niveau de preuve (Amarenco, 2009a).

## **2. ASCO.**

Une nouvelle classification, pouvant être utilisée en pratique quotidienne, était donc nécessaire pour définir des groupes de patients homogènes, à la fois dans les essais thérapeutiques, les études épidémiologiques, génétiques et de prévention. Cette nouvelle classification ne devait pas inclure dans ses critères la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire, mais uniquement les données cliniques du patient (antécédents et examen physique) et celles du bilan complémentaire, réalisé de manière exhaustive et adéquate.

La classification ASCO (A pour athérosclérose, S pour « small vessel disease », C pour cause cardio-embolique, et O pour les causes autres) incorpore la qualité des investigations diagnostiques réalisées, et établit un réel « phénotype » du patient, reposant sur l'étiologie de

l'infarctus cérébral, la présence de maladies sous-jacentes concomitantes, classées par grade de sévérité (Amarenco, 2009b). Dans cette classification, chacun de ces quatre phénotypes (A, S, C et O) est en effet gradué de 1 à 3 en fonction du degré de causalité, ou coté à 0 quand la pathologie est absente, ou à 9 quand le bilan complémentaire est insuffisant pour statuer (cf. Annexe 3).

Ce système permet ainsi de mieux appréhender la multiplicité des différents mécanismes étiologiques, certains pouvant être causaux, d'autres étant simplement concomitants. Avec cette nouvelle classification, aucune information n'est négligée, le traitement peut être adapté au mieux au phénotype voire le plus souvent à l'étiologie, et les groupes de patients constitués représentent différents phénotypes homogènes, sur lesquels les études peuvent porter.

En 2013, la classification ASCO a été réactualisée, ajoutant un cinquième groupe étiologique distinct, celui des dissections artérielles, devenant ainsi la classification ASCOD (D pour dissection) (Amarenco, 2013). Dans ce nouveau système, les critères diagnostiques d'athérome des artères de large calibre ont également été réévalués et assouplis, en abaissant le seuil de significativité des sténoses carotidiennes ou intracrâniennes à 50% au lieu de 70%. Les investigations complémentaires nécessaires à l'évaluation de certains phénotypes ont également été revues (cf. Annexe 4).

Contrairement aux autres classifications, séparant de manière rigide les infarctus de cause déterminée et ceux considérés comme cryptogéniques en ignorant les éventuelles pathologies sous-jacentes, les critères ASCO et ASCOD prennent en compte la globalité du patient et la possibilité d'un chevauchement entre les différents mécanismes étiologiques et évaluent l'imputabilité de chacun. Ainsi, ces nouvelles classifications reflètent la complexité du diagnostic étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune, leur utilisation semblant tout à fait adaptée aux différentes études de recherche clinique.

## **8. Evolution du profil des infarctus cérébraux du sujet jeune.**

Le profil des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral fût longtemps considéré comme différent de celui de la population âgée, à la fois par les différentes étiologies impliquées, et par la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (Zeiler, 1992). Chez les sujets âgés, les deux principales causes d'ischémie cérébrale sont représentées par les causes cardio-emboliques, liées à la forte prévalence de la fibrillation auriculaire, et l'athérome des vaisseaux de large calibre, tandis que les dissections artérielles et les causes cardio-emboliques ont longtemps été considérées comme les principales étiologies d'infarctus du sujet jeune. Toutefois, les données de la littérature récente sont en faveur d'une évolution du profil étiologique des infarctus des patients jeunes, sur ces dernières décennies.

### ***1. Evolution du profil étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune.***

La maladie athéromateuse et la microangiopathie ont longtemps été considérées comme des causes négligeables d'infarctus cérébral chez les sujets jeunes (moins de 10% de l'ensemble des causes), les dissections artérielles et les causes cardio-emboliques étant reconnues comme les étiologies les plus fréquentes jusqu'à peu. En effet, les études réalisées au début des années 1990, décrivaient les dissections et les causes cardio-emboliques comme chacune responsable de près d'un tiers des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes (Bogousslavsky, 1992 ; Kittner, 1998 ; Kristensen, 1997).

Toutefois, ces données ont été très largement remises en question ces dernières années, d'une part du fait de l'amélioration des techniques d'explorations complémentaires utilisées dans le cadre du diagnostic étiologique, et d'autre part avec la remise en cause de la validité de la classification étiologique TOAST. En effet, ces données provenaient d'études ayant eu recours au système TOAST, comportant des biais de classification, dont le principal ici était d'inclure des causes incertaines d'embolie cardiaque, telles que le FOP ou le prolapsus valvulaire mitral, dans le groupe des causes cardio-emboliques.

La maladie athéromateuse est reconnue désormais comme l'une des étiologies principales des infarctus cérébraux du sujet jeune, avec les dissections artérielles.

En effet, l'athérome des artères de large calibre représente la cause identifiée la plus fréquente (15.4%) chez les patients victimes d'infarctus cérébral, âgés de moins de 55 ans, devant les

autres causes déterminées représentées majoritairement par les dissections artérielles (14.1%), et la microangiopathie (7.8%), selon les données d'une étude française ayant utilisé la classification étiologique ASCO (Larrue, 2011). Dans cette étude, la cause la plus fréquente était représentée par les dissections artérielles chez les patients âgés de moins de 44 ans, et par l'athérome des grosses artères chez les patients âgés de 45 à 54 ans.

D'autres études ayant eu recours à la classification TOAST ont retrouvé des résultats similaires. Une large étude prospective multicentrique européenne récente, portant sur plus de 3 000 patients âgés de moins de 55 ans, a montré que l'athérome des artères de large calibre était la première cause d'infarctus cérébral (18.6%), devant la microangiopathie (13.5%) et les dissections artérielles (9.9%) (Rolfs, 2013). Une autre étude prospective finlandaise ayant inclus plus de 1 000 patients jeunes victimes d'infarctus cérébral, confirme également la forte proportion des infarctus liés à la microangiopathie (13.8%), ainsi que celle des dissections artérielles (15.4%) (Putala, 2009a).

La maladie athéromateuse n'est donc pas uniquement une cause d'infarctus cérébral chez le sujet âgé, mais représente désormais l'une des principales causes chez le sujet jeune de nos jours.

## ***2. Evolution de la prévalence des facteurs de risque d'infarctus cérébraux chez le sujet jeune.***

L'augmentation de la proportion d'infarctus cérébraux par atteinte athéromateuse coïncide avec celle de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels au sein de la population jeune.

Pendant de nombreuses années, il a été décrit que les patients victimes d'infarctus cérébral âgés de moins de 30-35 ans sont principalement des femmes ayant peu ou pas de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, et dont l'ischémie aurait pu être favorisée par la prise de contraceptifs oraux ou par des modifications hormonales. Les patients de plus de 40-45 ans étaient quant à eux majoritairement des hommes, présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et des modifications vasculaires physiologiques liées à l'âge, se rapprochant ainsi du profil de la population plus âgée (Putala, 2012a, Spengos 2010).

Toutefois ces données sont remises en question actuellement, du fait de l'explosion de la prévalence des facteurs de risque traditionnels et potentiellement modifiables chez les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral, y compris chez les femmes. Aux Etats-Unis, la prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète, de l'obésité, du tabac et de la dyslipidémie n'a cessé d'augmenter entre 1995 et 2008, chez les patients de moins de 45 ans hospitalisés pour infarctus cérébral (George, 2011).

Une large étude de cohorte portant sur près de 4 000 patients de 12 pays européens, âgés de 15 à 49 ans victimes d'infarctus cérébral, montre que 48.7% de ces patients étaient tabagiques, 45.8% étaient dyslipidémiques, 35.9% étaient hypertendus, et que la prévalence de ces facteurs de risque était plus marquée chez les hommes et au sein de la tranche plus âgée de cette population (Putala, 2012a). A noter que peu de patients (8%) étaient diabétiques. D'autres études retrouvent une prévalence encore plus marquée de l'hypertension artérielle chez ces sujets jeunes, estimée à près de trois fois celle de la population générale (Rolfs, 2013).

Une grande étude de cohorte européenne, l'étude SIFAP (The Stroke in Young Fabry Patients) incluant plus de 4 000 patients de 18 à 55 ans, montre que d'autres facteurs de risque sont également très fréquents parmi ces sujets victimes d'infarctus cérébral : 48.2% n'exerçaient pas d'activité physique, 22.3% étaient obèses, 33% avaient une consommation éthylique excessive, et 26.5% étaient migraineux (Von Sarnowski, 2013).

L'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire est également notable au sein de la population générale. En France, il a en effet été démontré que l'intoxication tabagique et le diabète ont augmenté chez les femmes âgées de 35 à 64 ans de 1985 à 1997 (Marques-Vidal, 2004), et que l'obésité est également en augmentation chez les hommes âgés de 35 à 64 ans (Pigeyre, 2011). Ces résultats coïncident avec les données du programme de recherche américain NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) montrant une nette augmentation de la prévalence du diabète, de la dyslipidémie, de l'obésité aux Etats-Unis de 1988 à 2006. D'autres études montrent également l'augmentation du tabagisme (Dube, 2010), de la consommation excessive d'alcool (Kanny, 2011) et de drogues illicites (De los Rios, 2012) parmi la jeune population.

### ***3. Conséquences sur le pronostic des infarctus cérébraux.***

L'intérêt porté à l'augmentation de la prévalence des infarctus d'origine athéromateuse et de celle des facteurs de risque cardiovasculaire, est d'autant plus pertinent que le pronostic de ces patients semble plus sévère, à la fois en termes de mortalité et de récurrence d'évènement cardiovasculaire global (neurologique, cardiaque ou autre).

En effet, il a été démontré que l'étiologie athéromateuse par atteinte des vaisseaux de large calibre est un facteur prédictif de mortalité accrue à long terme (Kappelle, 1994 ; Varona, 2004 ; Putaala, 2009b).

Certaines études ont également démontré que cette étiologie augmente le risque de récurrence précoce d'infarctus cérébral à une semaine (Grau, 2001), à un mois (Petty, 2000), et à trois mois (Lovett, 2004). Les patients jeunes victimes d'un infarctus cérébral par atteinte athéromateuse des larges artères ont un risque trois fois plus important que ceux de cause cardio-embolique ou indéterminée, de récurrence d'évènement cardiovasculaire comprenant les récurrences d'infarctus cérébral fatal ou non, d'infarctus du myocarde fatal ou non, et de tout autre évènement thrombotique artériel ou geste de revascularisation (Putaala, 2010). En revanche, les dissections artérielles sont quant à elles de bon pronostic en termes de mortalité et de risque cardiovasculaire (Varona, 2004, Naess 2010).

Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire augmente également le risque d'évènement vasculaire global chez les patients âgés de moins de 55 ans victimes d'infarctus cérébral : les patients n'ayant pas ou un seul facteur de risque ont 5.7% de risque à 5 ans, tandis que ceux ayant deux ou trois facteurs de risque, ou ceux ayant au moins quatre facteurs, ont respectivement 10.9% et 26.9% de risque d'évènement vasculaire (Putaala, 2010).

Le diabète, le sexe masculin et l'âge supérieur à 35 ans seraient particulièrement associés à une augmentation du risque de survenue d'évènement vasculaire non neurologique dans les suites d'un infarctus cérébral chez les sujets jeunes (Varona, 2004).

La présence de facteurs de risque cardiovasculaire est un facteur également de récurrence d'infarctus cérébral (Varona, 2004), notamment le diabète (Naess, 2004), et le tabac (Naess, 2005).

Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables comme l'hypertension artérielle, le tabac, le diabète (Naess, 2004 ; Putaala, 2009b), ont également été reconnus comme des facteurs de risque d'augmentation de la mortalité à long terme chez les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral. Les facteurs de risque non modifiables, que sont le sexe masculin (Varona, 2004), et

l'âge (Varona, 2004 ; Putaala, 2009b ; Ruttenberg-Jacobs, 2013a) sont également associés à une mortalité accrue. D'autres facteurs de risque ont été identifiés, la plupart s'intégrant dans un profil athéromateux : la coronaropathie (Waje-Andreassen, 2007), la consommation d'alcool (Waje-Andreassen, 2007 ; Putaala, 2009b), et l'insuffisance cardiaque (Putaala, 2009b). Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire est corrélé au taux de mortalité à long terme, toute cause confondue : 12.5% des sujets de moins de 50 ans victimes d'infarctus cérébral n'ayant aucun facteur de risque étaient décédés après 18 ans de suivi, contre 18.5%, 25.4% et 53.1% des sujets ayant respectivement un, deux, ou trois facteurs de risque ou plus (Naess, 2012). Ces données sont confirmées par plusieurs études (Putaala, 2012b ; Gjerde 2014).

Le diabète serait également un facteur de mauvais pronostic fonctionnel (Naess, 2004).

#### ***4. Implications sur les mesures de prévention.***

Les facteurs de risque des infarctus cérébraux, et notamment ceux des infarctus cérébraux d'origine athéromateuse, représentent donc un enjeu de santé publique.

Cependant, certaines études ont montré que la prévention secondaire de ces facteurs de risque chez les sujets jeunes ayant été victimes d'un infarctus cérébral était actuellement imparfaite : d'après une étude prospective grecque, seulement 45% des patients hypertendus, 35% des patients diabétiques et 4% des patients dyslipidémiques sont traités de manière adéquate (Spengos, 2010).

D'après une étude italienne ayant suivi des sujets âgés de 18 à 45 ans victimes d'infarctus cérébral, environ 10% arrêtent au moins un des traitements de prévention secondaire prescrits au décours de l'infarctus après 10 ans (Pezzini, 2014). Cet arrêt survient en moyenne un an après l'infarctus cérébral, et est associé à une augmentation du risque de récurrence d'évènement vasculaire associant infarctus cérébral, accident ischémique transitoire et infarctus du myocarde, cette récurrence survenant en moyenne deux mois après l'arrêt du traitement.

Ainsi les infarctus d'origine athéromateuse, sous-tendus par l'explosion de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire au sein de la population de sujets jeunes, représentent un véritable enjeu thérapeutique à la fois en termes de prévention primaire et secondaire, et cela d'autant plus que leur pronostic est péjoratif. L'intérêt de cette prise en charge doit être clairement exposé aux patients, en soulignant ses enjeux pronostiques à court comme à long

terme. Ces stratégies préventives doivent être ciblées contre les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables les plus impliqués dans la survenue des infarctus cérébraux du sujet jeune, car ils peuvent être contrôlés par des traitements et des règles hygiéno-diététiques simples.

### **III. OBJECTIFS.**

La mise en place de mesures de prévention primaire et secondaire ciblées, afin de lutter contre les infarctus cérébraux du sujet jeune, nécessite donc l'identification des facteurs de risque de ces infarctus.

Les données de la littérature sur le profil de risque cardiovasculaire des infarctus cérébraux du sujet jeune sont insuffisantes, car étonnamment peu d'études se sont intéressées à l'association entre facteurs de risque cardiovasculaire et infarctus cérébraux chez le sujet jeune.

L'interprétation de ces études est de plus difficile car elles sont de méthodologie diverse, portent sur de faibles échantillons de patients dont l'âge seuil définissant la population est variable allant le plus souvent de 40 à 55 ans, avec parfois une longue durée d'étude durant laquelle la prise en charge ainsi que les outils diagnostiques ont évolués.

De plus, ces études ont le plus souvent considéré les infarctus cérébraux dans leur globalité sans distinction étiologique. Toutefois, l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie sur les dernières décennies, a fait progresser le diagnostic étiologique, révélant que les infarctus cérébraux du sujet jeune sont une population hétérogène, dont l'étude n'a plus de sens d'être globale de nos jours.

Certaines études ont analysé le profil de risque cardiovasculaire selon les différents groupes étiologiques. Cependant, ces études ont eu recours à la classification étiologique TOAST. L'utilisation de cette classification engendre des biais inévitables, puisque la définition de l'étiologie repose elle-même sur la présence de certains facteurs de risque cardiovasculaire.

Malgré les progrès réalisés dans le diagnostic étiologique, 25 à 50% des infarctus cérébraux du sujet jeune restent sans cause identifiée au terme d'un bilan complémentaire exhaustif. Ce groupe d'infarctus représente donc la majorité des infarctus chez le sujet jeune. L'identification des facteurs de risque des infarctus cryptogéniques est d'autant plus pertinente au sein de ce groupe que leur étiologie est justement inconnue. De manière étonnante, peu d'études ont analysé le profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques, contrastant avec la multitude d'études ayant porté sur l'association entre la présence d'un FOP et ce groupe d'infarctus. Seules deux études cas-témoins ont analysé l'association entre facteurs de risque cardiovasculaire et infarctus cryptogénique (Karttunen,

2002 ; Pezzini, 2012). Ces études comportent néanmoins des biais, par la sélection non rigoureuse des sujets témoins, ou sont de faible effectif.

Les objectifs de ce travail étaient donc premièrement d'identifier le profil de risque cardiovasculaire des différents groupes étiologiques d'infarctus cérébraux du sujet jeune, en particulier ceux de cause athéromateuse, en utilisant les nouvelles classifications étiologiques ASCO et ASCOD, permettant de s'affranchir des biais inhérents au système TOAST.

Notre deuxième objectif était d'étudier les facteurs de risque des infarctus cryptogéniques du sujet jeune, et leur association avec des mécanismes étiologiques potentiels de ces infarctus, tels que les lésions d'athérome carotidien, la présence d'un thrombus intraluminal, et celle d'un FOP.

## **IV. METHODES.**

### **1. Patients.**

Les patients âgés de 16 à 54 ans, consécutivement admis pour un premier épisode d'infarctus cérébral dans le service de Neurologie Vasculaire du CHU de Toulouse Rangueil, de juin 2006 à juin 2012, ont été inclus dans cette étude rétrospective.

Ont été exclus les patients dont le diagnostic final était : une thrombose veineuse cérébrale, une hémorragie sous-arachnoïdienne avec infarctus cérébral secondaire, ou un accident ischémique transitoire (défini par un déficit neurologique régressif sans preuve d'ischémie constituée à l'imagerie cérébrale).

La limite supérieure d'âge définissant le terme d'adulte jeune est variable selon les études, allant de 40 à 55 ans. Nous avons choisi ici de fixer le seuil supérieur à 55 ans, en référence aux études ayant porté sur la recherche de FOP chez les sujets jeunes ayant présenté un infarctus cérébral (Mas, 2001).

Le recueil des données était basé sur l'utilisation du service informatique du CHU hébergeant les dossiers médicaux des patients, ainsi que le serveur informatique de biologie et d'imagerie.

Cette étude a été soumise au Comité d'éthique des Hôpitaux de Toulouse, qui n'a pas jugé nécessaire de recueillir le consentement éclairé des patients, s'agissant de l'analyse rétrospective de données obtenues dans le cadre d'une prise en charge ordinaire.

### **2. Définition des facteurs de risque.**

Les facteurs de risque recherchés, et recueillis à l'admission du patient, étaient les suivants : l'âge au moment de l'admission, le sexe, l'antécédent d'hypertension artérielle définie par une pression artérielle systolique ou diastolique respectivement supérieure ou égale à 140 et 90 mmHg ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur avant l'infarctus, l'antécédent de diabète de type 1 ou 2 (défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/l ou par la prise d'un traitement antidiabétique), l'antécédent de dyslipidémie ou la prise d'un traitement par statines. Concernant l'intoxication tabagique (quel que soit le tabac : cigarettes, cigares, pipe), étaient distingués trois groupes de patients : ceux n'ayant jamais fumé, ceux présentant un tabagisme sevré et ceux ayant un tabagisme non sevré. Les patients étaient considérés comme

présentant un tabagisme non sevré en cas de consommation d'au moins une cigarette par jour. Le tabagisme était considéré comme sevré si le sevrage datait de plus de trois mois. La prise d'un traitement contraceptif oral (oestroprogestatif ou progestatif) était également recueilli.

Un bilan lipidique complet, comprenant le dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol, de la Lp(a), et des triglycérides, ainsi que le dosage de l'hémoglobine glyquée étaient réalisés le lendemain de l'admission des patients. 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).

### **3. Bilan diagnostique.**

Le diagnostic étiologique de l'infarctus cérébral était établi selon un algorithme prédéfini (Larrue, 2011).

Le bilan initial comprenait un examen clinique neurologique et général complet, une imagerie cérébrale (IRM, ou scanner si contre-indication), une angiographie des vaisseaux du cou et du polygone de Willis (angio-IRM ou angioscanner), un électrocardiogramme, des prélèvements sanguins de routine (bilan hydroélectrolytique avec créatininémie et glycémie veineuse, numération formule sanguine, temps de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène, d-dimères, CRP).

En cas de suspicion de dissection artérielle, une IRM en séquence T1 avec saturation de graisse était pratiquée.

Si aucune cause ne pouvait être formellement établie à l'issue de ce bilan, une échographie cardiaque transoesophagienne (ETO) était réalisée. La recherche de FOP était réalisée au repos, et après manœuvre de facilitation après injection intraveineuse de bulles et le diagnostic d'ASIA était porté selon des critères définis (Force, 2008).

En cas de suspicion de thrombus intracardiaque, une échographie cardiaque transthoracique était pratiquée (ETT).

D'autres explorations complémentaires n'étaient réalisées que dans un contexte clinique évocateur, comme par exemple la ponction lombaire et la sérologie syphilitique chez les

patients séropositifs pour le VIH ou présentant des disparités de calibre du tronc basilaire, les hémocultures en cas de syndrome infectieux clinique ou biologique, la recherche d'une éventuelle néoplasie sous-jacente en cas d'élévation des d-dimères, ou des prélèvements génétiques à la recherche d'un CADASIL ou d'une maladie de Fabry en cas d'atteinte des petits vaisseaux évocatrice.

Holter-ECG, télémétrie cardiaque, bilan de thrombophilie héréditaire (déficit en protéine C et S, déficit en antithrombine III, mutation du facteur V Leiden et G20210A de la prothrombine), dosage de l'homocystéinémie, recherche d'un syndrome des antiphospholipides (anticorps anticoagulant circulant, anticardiolipine et anti- $\beta$ 2 glycoprotéine 1) n'étaient réalisés que chez les patients présentant d'emblée des anomalies évocatrices ou en l'absence de cause cardio-embolique après l'ETO.

Les sténoses athéromateuses intracrâniennes étaient explorées à l'angio-IRM, ou à l'angioscanner par un médecin neuroradiologue sénior. Les sténoses athéromateuses des troncs supra-aortiques dans leur portion extracrânienne étaient évaluées sur les données de l'angio-IRM ou de l'angioscanner, et celles de l'échographie doppler.

Les lésions d'athérosclérose non significatives des troncs supra-aortiques ont été explorées par échographie-doppler (Philips IU22), sans produit de contraste, dans le plan longitudinal et horizontal, sans et avec couleur. Des critères de définition consensuels ont été utilisés pour définir les plaques et leur degré de sténose : une plaque d'athérome était définie comme une structure focale empiétant sur la lumière artérielle sur au moins 0.5 mm, ou de plus de 50% de l'épaisseur intima-média environnante, ou ayant une épaisseur de plus de 1.5 mm (mesurée de l'interface média-adventice jusqu'à l'interface intima-lumière) (Touboul, 2007 ; Grant, 2003). 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.

#### **4. Classification étiologique.**

Au terme de ces explorations, les étiologies d'infarctus cérébraux étaient définies selon les systèmes ASCO et ASCOD.

La classification ASCO identifie quatre groupes étiologiques d'infarctus : A pour athéromatose des vaisseaux de gros calibre, S pour l'atteinte des petites artères (« small vessel disease »), C pour les causes cardio-emboliques, et O pour les autres causes incluant les dissections artérielles (Amarenco, 2009b).

La classification ASCOD, plus récente, identifie cinq groupes étiologiques : les quatre précédemment cités, et le groupe des dissections artérielles (inclus dans le groupe des autres causes dans le système ASCO).

Chacun de ces phénotypes était gradé de 1 à 3 : 1 correspondant à une cause définie d'ischémie cérébrale, 2 pour les causes potentielles mais incertaines, et 3 pour des causes ne pouvant expliquer l'infarctus mais étant néanmoins présentes chez le malade (cf. Annexes 3 et 4).

Les patients ayant bénéficié d'explorations complètes, au terme desquelles aucune étiologie de grade 1 n'était retenue, étaient classés dans le groupe des infarctus cérébraux de cause indéterminée, c'est-à-dire cryptogéniques. Nous avons considéré que les explorations étaient incomplètes lorsque l'angiographie n'avait pas été réalisée ou restreinte au polygone de Willis, ou quand l'ETO n'avait pas été pratiquée.

Ainsi, les patients présentant un FOP isolé en l'absence de preuve d'embolie paradoxale (classé C3), ou l'association d'un FOP et d'un ASIA (classée C2), étaient intégrés dans le groupe des infarctus cryptogéniques.

Concernant les infarctus athéromateux, leur définition varie entre la classification ASCO et ASCOD, puisque le degré seuil de sténose définissant le caractère athéromateux d'un infarctus est de 70% pour ASCO et de 50% pour ASCOD. Ainsi, les patients présentant une plaque d'athérome réalisant une sténose supérieure ou égale à 70% étaient classés dans le groupe A1 selon ASCO, tandis que selon ASCOD le groupe A1 comprenait des patients ayant une sténose supérieure ou égale à 50%.

Selon les classifications ASCO et ASCOD, l'athérome des artères de large calibre peut également être considéré comme une cause certaine (A1) en cas de thrombus rattaché à une plaque non significative (c'est-à-dire de moins de 70% ou de 50% respectivement) au niveau de l'artère symptomatique.

Dans la première partie de notre étude, les patients présentant un thrombus intraluminal ont ainsi été classés dans le groupe des infarctus d'origine athéromateuse A1, selon la classification ASCO.

Dans la seconde partie de l'étude, portant sur le profil de risque des infarctus cryptogéniques, nous avons décidé de classer les thrombus intraluminaux non occlusifs dans le groupe des infarctus d'étiologie indéterminée, afin de ne pas méconnaître un mécanisme athéromateux ou prothrombogène dans ce groupe. De plus, ces thrombus étaient diagnostiqués à l'échographie-doppler et non à l'angio-IRM, ni à l'angioscanner des troncs supra-aortiques.

### **5. Etude du profil de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques ASCO.**

Afin d'étudier le profil de risque cardiovasculaire des différents sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébral, nous avons tout d'abord utilisé la classification ASCO.

Nous avons analysé les données des patients étant classés ASCO1, c'est-à-dire ayant une cause définie d'infarctus cérébral, (A1 regroupant les infarctus liés à l'athéromatose des vaisseaux de gros calibre, S1 regroupant ceux dus à une atteinte des vaisseaux de petit calibre, C1 regroupant les causes cardio-emboliques certaines, et O1 incluant les autres causes déterminées).

Ces données ont été comparées à celles des infarctus cryptogéniques constituant la population de référence.

### **6. Etude du profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques.**

Nous avons, dans un deuxième temps, étudié le profil des facteurs de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques par une étude cas-témoins. Pour cette partie de l'étude, nous avons utilisé la classification plus récente ASCOD, parue en 2013.

Le groupe de patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique regroupait donc les patients n'ayant aucune cause certaine retrouvée (grade 1), y compris les patients ayant un FOP isolé, l'association FOP-ASIA, mais également les patients présentant des lésions d'athérome réalisant une sténose inférieure à 50%, ou un thrombus intraluminal.

Les témoins des malades atteints d'infarctus cérébral ont été recrutés parmi les sujets d'une enquête d'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire classique effectuée de façon contemporaine à l'incidence de l'événement aigu, l'étude Mona Lisa (Monitoring National du rISque Artériel) (Wagner, 2008). Cette étude portait sur un échantillon aléatoire de la population générale correspondant à la même région de résidence des patients, c'est-à-dire la région toulousaine. La participation à l'étude comprenait la réponse à un questionnaire portant sur les données démographiques et socio-économiques, les facteurs de risque cardiovasculaire et leur prise en charge, la mesure de quelques paramètres médicaux, et un bilan biologique après dix heures de jeûne. Un tirage au sort selon un ratio 1 : 1, a été réalisé parmi les témoins appariés sur l'âge (+/- 3 ans) et le genre aux malades.

## **7. Analyse statistique.**

- *Etude du profil des facteurs de risque selon les sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébral :*

Le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour la comparaison de la distribution des variables qualitatives entre les différents groupes étiologiques ASCO. La comparaison de l'âge et des variables lipidiques parmi les cinq groupes étiologiques ASCO a été étudiée par une analyse de variance ANOVA à une voie. Quand l'hypothèse de base n'était pas remplie, les données ont été normalisées par transformation logarithmique ou soumises à un test ANOVA de Kruskal-Wallis à une voie. Une analyse multivariée par régression logistique multinomiale a été réalisée pour étudier l'association entre les sous-groupes étiologiques ASCO en tant que variable dépendante des autres facteurs de confusion inclus dans le modèle. Toutes les variables ont été incluses dans le modèle à priori, sans aucune sélection, avec en premier l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le tabagisme et le diabète, puis secondairement les variables lipidiques. Des modèles multivariés ont été testés avec et sans ajustement pour le traitement par statines.

- *Etude du profil des facteurs de risque des infarctus cryptogéniques :*

En analyse bivariée, les variables qualitatives ont été comparées avec un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher si nécessaire. Un test t de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre le groupe des cas et celui des témoins. Quand la distribution des variables continues était asymétrique, ou bien lorsque l'égalité des variances n'était pas vérifiée, une transformation logarithmique a été réalisée. Les modèles logistiques multivariés ont été construits en introduisant, selon une méthode pas à pas ascendante, les variables explicatives. Les variables continues ont été transformées en tertiles et la linéarité de la relation avec la variable dépendante a été testée. Seules les variables significativement associées ( $p < 0.05$ ) avec la variable dépendante après la sélection pas à pas ascendante ont été maintenues dans le modèle final. Les interactions avec la variable d'intérêt ont été systématiquement recherchées, aucune d'entre elles n'a été considérée significative ( $p < 0.10$ ). La relation entre la présence de plaques athéromateuses non significatives et d'un thrombus intraluminal avec les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique a été analysée par régression logistique multinomiale pas à pas ascendante, avec pour population de référence les patients n'ayant aucune lésion carotidienne.

Compte tenu de l'augmentation potentielle du nombre de cellules du fait d'une variable dépendante à 3 classes et du relativement faible nombre de sujets, nous avons découpé les variables biologiques lipidiques en deux classes autour de la médiane plutôt qu'en tertiles. Comme dans les modèles de régression logistique binomiale précédemment décrits, nous avons procédé à une méthode de sélection pas à pas ascendante des variables explicatives.

Les données sont présentées sous forme de moyenne et d'écart-type pour les variables quantitatives, et sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives. Les odds-ratios ajustés avec leur valeur de significativité  $p$ , fixée à 0.05, sont présentées dans le texte avec leur intervalle de confiance (IC95%), ainsi que dans les tableaux. Les logiciels SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) et STATA 11.2 (StataCorp, TX, USA) ont été utilisés pour les analyses statistiques.

## **V. RESULTATS.**

436 patients âgés de 16 à 54 ans ont été admis de juin 2006 à juin 2012 à la phase aigüe d'un infarctus cérébral.

Parmi ces patients, le bilan étiologique a été complet chez 400 patients, dont 156 femmes (38.9%) et 244 hommes (61.1%).

L'âge moyen +/- écart-type était de 44.5 ans +/- 8,5 ans, et 157 patients étaient âgés de moins de 45 ans (39.2%).

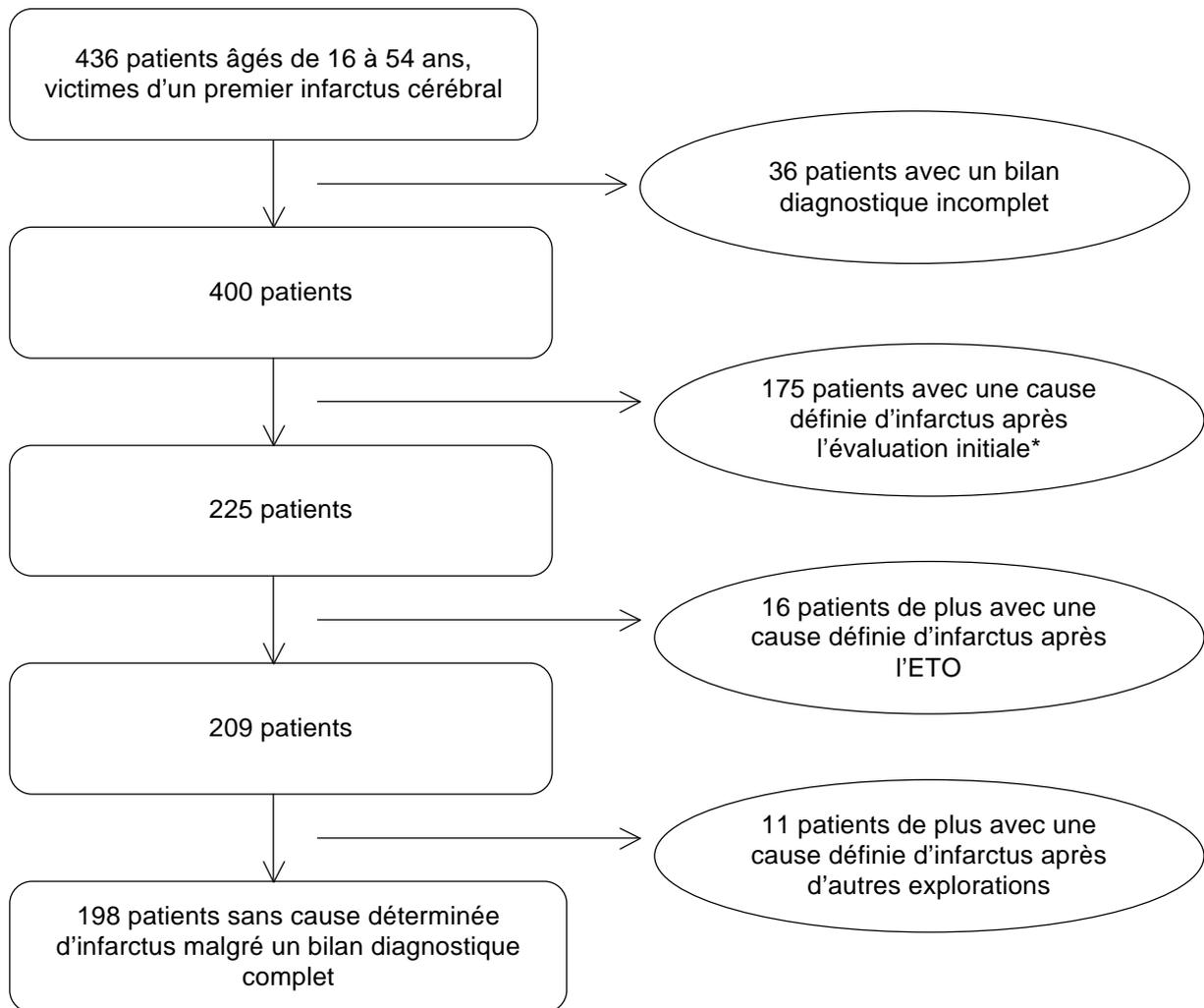
### **1. Etude du profil de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques ASCO.**

Un diagramme de flux détaille le diagnostic étiologique des patients inclus (**Figure 3**).

Une cause définie (grade 1) a pu être identifiée chez 202 patients (50.5%). 72 patients (18%) présentaient un infarctus lié à l'athérosclérose des gros vaisseaux de manière certaine (groupe A1), 28 patients (7%) présentaient un infarctus lié à une atteinte des vaisseaux de petit calibre (groupe S1), 37 patients (9,25%) avaient une origine cardio-embolique (groupe C1), 65 patients (16.25%) présentaient une autre cause déterminée (groupe O1).

Les autres causes déterminées d'infarctus cérébral comprenaient les dissections carotidiennes ou vertébrales (44 patients, soit 11%), la thrombose d'un anévrisme intracrânien non rompu (4 patients), les coagulations intravasculaires disséminées en lien avec une néoplasie active (4 patients), la présence d'un anticoagulant circulant lupique (3 patients), une dissection aortique (1 patient), une artérite cérébrale syphilitique (1 patient), une maladie de Moya-Moya (1 patient), une maladie de Buerger (1 patient), une embolie paradoxale (1 patient), une thrombopénie induite à l'héparine (1 patient), un méga-dolicho tronc basilaire (1 patient), une insertion intra-artérielle d'un port-à-cath (1 patient), une artérite cérébrale post-radique (1 patient).

Toutes les dissections étaient spontanées ou sont survenues dans les suites d'un traumatisme minime.



**Figure 3 : Diagramme de flux des patients âgés de 16 à 54 ans admis pour un premier infarctus cérébral.** \*IRM encéphalique ou scanner, angiographie par résonance magnétique ou par scanner, ECG, prélèvements sanguins de routine. ETO : échographie transoesophagienne.

Les données pour le diabète, l'hypertension artérielle et le tabac étaient disponibles chez 390 patients.

Les résultats du bilan lipidique complet étaient disponibles chez 291 patients parmi ces 390 sujets. Les données lipidiques étaient plus souvent manquantes chez les patients du groupe O1 (autres causes déterminées), et à moindre degré dans le groupe des causes cardio-emboliques C1, et ceci de manière significative ( $p=0.001$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait que les praticiens se trouvant face à une étiologie non athéromateuse, n'avaient pas complété le bilan des facteurs de risque traditionnels, ceux-ci étant supposés non liés à la cause rapidement mise en évidence.

La prévalence globale du tabagisme (sevré ou non), de l'hypertension artérielle, et du diabète parmi ces 390 patients était respectivement de 54.1%, 25.3%, et 8.7%.

La répartition des facteurs de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques est représentée dans le **Tableau 1**.

	Cause indéterminée (N=198)	Athérombose A1 (N=72)	Cause cardio-embolique C1 (N=37)	Microangiopathie S1 (N=28)	Autre cause déterminée O1 (N=65)	p
Age (EC), années	43.3 (8.7)	48.0 (5.5)	47.4 (6.3)	49.2 (3.7)	40.8 (10.6)	0.001*
Sexe masculin, %	59.4	73.6	70.3	60.7	47.7	0.03
Tabagisme (sevré ou non), %	52.1	78.6	44.4	50.0	32.8	0.001
Hypertension, %	15.9	42.9	25.0	71.4	12.5	0.001
Diabète, %	2.6	25.7	11.1	17.9	1.5	0.001

**Tableau 1 : Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques ASCO d'infarctus cérébral, en analyse univariée.** EC : écart-type. \* Kruskal-Wallis

Le sexe masculin était plus fréquent chez les patients du groupe A1 (p=0.03).

Les patients A1 et S1 étaient plus âgés (p=0.001).

Le tabagisme (sevré ou non) était plus souvent retrouvé chez les patients A1 (p=0.001).

L'hypertension artérielle était plus souvent retrouvée chez les patients S1 (p=0.001).

Le diabète était plus souvent retrouvé chez les patients A1 et S1 (p=0.001).

Les résultats de l'analyse multivariée par régression logistique multinomiale étudiant l'association, après ajustement, du tabac, de l'hypertension artérielle et du diabète avec chaque sous-groupe étiologique sont représentés dans le **Tableau 2**.

	Athérombose A1 (N=70)	Cause cardio- embolique C1 (N=36)	Microangiopathie S1 (N=28)	Autre cause déterminée O1 (N=64)
<b>Sexe féminin</b>	0.79 (0.41-1.53) 0.49	0.64 (0.29-1.42) 0.28	1.29 (0.53-3.15) 0.57	1.55 (0.87-2.78) 0.14
<b>Age 44-49 vs &lt;44 ans<sup>a</sup></b>	2.75 (1.17-6.47) 0.03	2.22 (0.81-6.10) 0.13	3.95 (0.79-19.7) 0.10	0.88 (0.45-1.75) 0.73
<b>Age &gt;49 vs &lt;44 ans<sup>b</sup></b>	3.10 (1.34-7.23) 0.009	3.24 (1.21-8.65) 0.02	5.63 (1.16-27.2) 0.04	0.82 (0.38-1.74) 0.6
<b>Hypertension</b>	2.31 (1.16-4.60) 0.02	1.12 (0.45-2.79) 0.81	8.65 (3.18-22.6) 0.001	0.91 (0.38-2.21) 0.84
<b>Tabagisme (sevré ou non)</b>	3.31 (1.66-6.60) 0.001	0.67 (0.32-1.39) 0.29	0.99 (0.42-2.35) 0.98	0.48 (0.27-0.88) 0.02
<b>Diabète</b>	6.99 (2.35-20.9) 0.001	3.15 (0.75-13.2) 0.12	2.50 (0.62-10.2) 0.20	0.77 (0.83-7.10) 0.82

**Tableau 2 : Association, après ajustement, des facteurs de risque avec chaque sous-groupe étiologique d'infarctus cérébral, par analyse multivariée.** Les infarctus de cause indéterminée ont servi de population de référence (N=192). Les valeurs sont présentées sous forme d'odds ratio (IC 95%), avec la valeur de p. <sup>a</sup> Deuxième tertile versus premier tertile. <sup>b</sup> Troisième tertile versus premier tertile.

Les infarctus cérébraux par athérombose des artères de large calibre (A1) étaient associés à l'âge (OR 2.75, IC95% 1.17-6.47, p=0.03 lors de la comparaison du deuxième au premier tertile et OR 3.10, IC95% 1.34-7.23, p=0,009 lors de la comparaison du troisième au premier tertile), au diabète (OR 6.99, IC95% 2.35-20.9, p=0.001), au tabagisme (OR 3.31, IC95% 1.66-6.60, p=0.001), et à l'hypertension (OR 2.31, IC95% 1.16-4.60, p=0.02).

Les infarctus liés à une maladie des petites artères (S1) étaient associés à l'âge (OR 5.63, IC95% 1.16-27.2, p=0.04) et à l'hypertension (OR 8.65, IC95% 3.18-22.6, p=0.001), mais non au diabète (OR 2.50, IC95% 0.62-10.2, p=0.20).

Les infarctus de cause cardio-embolique (C1) étaient associés à l'âge (OR 3.24, IC95% 1.21-8.65, p=0.02).

Les infarctus liés à une autre cause déterminée étaient négativement associés au tabagisme (OR 0.48, IC95% 0.27-0.88, p=0.02).

Le **Tableau 3** expose les valeurs moyennes des variables lipidiques dans chaque sous-groupe étiologique d'infarctus cérébral.

Après analyse univariée, les taux de LDL-cholestérol (p=0.02) et de triglycérides (p=0.006) étaient significativement plus élevés dans le groupe des infarctus par athérombose des artères de large calibre A1.

Le taux de HDL-cholestérol semblait également plus faible dans ce groupe, bien qu'il ne s'agisse que d'une tendance à la limite de la significativité (p=0,06).

	Cause indéterminée (N=173)	Athérombose A1 (N=61)	Cause cardio-embolique C1 (N=27)	Microangiopathie S1 (N=24)	Autre cause déterminée O1 (N=43)	p
<b>Triglycérides, g/l</b>	1.30 (0.95)	1.67 (0.88)	1.28 (0.45)	1.40 (0.58)	1.20 (0.50)	0.006*
<b>LDL-cholestérol, g/l</b>	1.21 (0.35)	1.32 (0.54)	1.18 (0.40)	1.12 (0.41)	1.03 (0.41)	0.02
<b>HDL-cholestérol, g/l</b>	0.51 (0.13)	0.46 (0.13)	0.49 (0.12)	0.50 (0.17)	0.52 (0.13)	0.06
<b>Lipoprotéine a, g/l</b>	0.37 (0.41)	0.38 (0.44)	0.44 (0.47)	0.38 (0.44)	0.24 (0.23)	0.29

**Tableau 3 : Variables lipidiques selon les différents sous-groupes étiologiques ASCO d'infarctus cérébral, après analyse univariée.** Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne (écart-type). \* Transformation logarithmique.

Le **Tableau 4** présente l'association des variables lipidiques et des facteurs de risque selon les sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébraux, chez les patients pour lesquels les données étaient complètes, après analyse multivariée par régression logistique multinomiale.

Dans cette analyse multivariée, les facteurs de risque associés aux infarctus du groupe A1 étaient l'âge (OR 3.48, IC95% 1.32-9.15,  $p=0.02$  pour la comparaison du deuxième avec le premier tertile, et OR 3.80, IC95% 1.42-10.1,  $p=0.009$  pour la comparaison du troisième tertile avec le premier), l'hypertension artérielle (OR 2.93, IC95% 1.33-6.43,  $p=0.007$ ), le tabac (OR 3.17, IC95% 1.11-6.96,  $p=0.007$ ), et le diabète (OR 4.40, IC95% 1.35-14.3,  $p=0.004$ ).

Les infarctus par maladie des petites artères S1 étaient fortement associés à l'âge (OR 14.9, IC95% 1.69-131.8,  $p=0.02$ ), et à l'hypertension artérielle (OR 15.8, IC95% 4.65-54.0,  $p=0.001$ ).

Les infarctus d'étiologie cardio-embolique C1 n'étaient associés à aucun facteur de risque.

Concernant les variables lipidiques, le LDL-cholestérol était négativement associé aux infarctus d'autre cause déterminée O1 (OR 0.19, IC95% 0.07-0.55,  $p=0.02$ ).

Il existait également une tendance à la limite de la significativité pour une association négative entre le taux de HDL-cholestérol et les infarctus par athérombose des artères de large calibre A1 (OR 0.43, IC95% 0.18-1.02,  $p=0.06$ ).

Quand le HDL-cholestérol était considéré comme une variable dichotomique supérieure ou inférieure à 0.45 g/l (les deux tertiles supérieurs versus le tertile inférieur), le taux de HDL-cholestérol devenait négativement associé aux infarctus du groupe A1 de manière significative (OR 0.45, IC95% 0.29-0.95,  $p<0.04$ ).

Aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre la Lp(a) et les différents sous-groupes étiologiques, ainsi que pour les triglycérides.

	Athéromatose A1 (N=57)	Cause cardio- embolique C1 (N=19)	Microangiopathie S1 (N=22)	Autre cause déterminée O1 (N=38)
<b>Sexe féminin</b>	1.07 (0.49-2.35) 0.86	0.66 (0.20-2.23) 0.51	2.56 (0.88-7.49) 0.09	2.05 (0.92-4.60) 0.09
<b>Age 44-49 vs &lt;44 ans<sup>a</sup></b>	3.48 (1.32-9.15) 0.02	1.25 (0.32-4.83) 0.51	5.87 (0.62-56.1) 0.13	1.32 (0.52-3.32) 0.56
<b>Age &gt;49 vs &lt;44 ans<sup>b</sup></b>	3.80 (1.42-10.1) 0.009	2.08 (0.60-7.22) 0.25	14.9 (1.69-131.8) 0.02	1.06 (0.38-2.94) 0.92
<b>Hypertension</b>	2.93 (1.33-6.43) 0.007	1.82 (0.55-6.07) 0.33	15.8 (4.65-54.0) 0.001	1.30 (0.43-3.88) 0.65
<b>Tabagisme (sevré ou non)</b>	3.17 (1.11-6.96) 0.007	0.99 (0.36-2.73) 0.98	1.53 (0.52-4.44) 0.44	0.51 (0.23-1.15) 0.11
<b>Diabète</b>	4.40 (1.35-14.3) 0.004	2.66 (0.45-15.6) 0.28	2.06 (0.42-10.1) 0.38	0.62 (0.06-6.42) 0.69
<b>LDL 1.01-1.32 vs &lt;1.01 g/l<sup>a</sup></b>	0.83 (0.32-2.18) 0.71	0.44 (0.13-1.42) 0.17	0.57 (0.14-2.35) 0.44	0.19 (0.07-0.55) 0.002
<b>LDL &gt;1.32 vs &lt;1.01 g/l<sup>b</sup></b>	1.66 (0.65-4.26) 0.29	0.35 (0.09-1.32) 0.13	1.13 (0.30-4.24) 0.86	0.68 (0.27-1.73) 0.43
<b>Triglycérides 0.99-1.44 vs &lt;0.99 g/l<sup>a</sup></b>	0.53 (0.20-1.40) 0.21	1.44 (0.41-5.10) 0.57	0.87 (0.20-3.89) 0.86	1.64 (0.67-4.04) 0.28
<b>Triglycérides &gt;1.44 vs &lt;0.99 g/l<sup>b</sup></b>	0.94 (0.38-2.29) 0.89	1.17 (0.29-4.82) 0.83	0.99 (0.24-4.11) 0.99	0.90 (0.31-2.63) 0.085
<b>Lipoprotéine a &gt;0.62 g/l<sup>c</sup></b>	0.71 (0.29-1.73) 0.45	0.90 (0.26-3.09) 0.88	1.54 (0.43-5.52) 0.51	0.37 (0.12-1.19) 0.10
<b>HDL 0.43-0.53 vs &lt;0.43 g/l<sup>a</sup></b>	0.43 (0.18-1.02) 0.06	0.73 (0.23-2.27) 0.59	1.33 (0.38-4.60) 0.66	0.92 (0.34-2.49) 0.87
<b>HDL &gt;0.53 vs 0.43 g/l<sup>b</sup></b>	0.47 (0.19-1.17) 0.11	0.36 (0.08-1.53) 0.17	0.77 (0.17-3.43) 0.74	1.28 (0.48-3.45) 0.63

**Tableau 4 : Association des facteurs de risque et des variables lipidiques, après ajustement, avec chaque sous-groupe étiologique ASCO d'infarctus cérébral, par analyse multivariée.** Les infarctus de cause indéterminée ont servi de population de référence (N=155). Les valeurs sont présentées sous forme d'odds ratio (IC95%) avec la valeur de p. <sup>a</sup> Deuxième tertile versus premier tertile. <sup>b</sup> Troisième tertile versus premier tertile. <sup>c</sup> Valeurs supérieures au 80<sup>e</sup> percentile vs valeurs inférieures.

Comme nous l'avons vu, l'absence de données concernant les variables lipidiques n'était pas aléatoire selon les groupes ASCO, avec des données plus souvent manquantes dans le groupe des autres causes déterminées O1, et à moindre degré dans le groupe des causes cardio-

emboliques C1, possiblement car la dyslipidémie pouvait être considérée comme n'ayant pas de lien avec l'étiologie.

Afin d'explorer l'impact de ce manque de données sur nos résultats, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en remplaçant les données manquantes par des valeurs extrêmes (premier et troisième tertile). Les résultats n'étaient pas modifiés après cette analyse de sensibilité après remplacement des données des triglycérides, du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol.

En revanche, on note l'apparition d'une association négative significative entre le taux de Lp(a) et le groupe des infarctus d'autre cause déterminée O1 (OR 0.31, IC95% 0.10-0.92), lorsque les données manquantes étaient remplacées par le tertile inférieur, semblant confirmer que le taux de Lp(a) était effectivement plus faible dans ce groupe.

## 2. Etude du profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques.

Pour cette deuxième partie de l'étude, nous avons utilisé la classification ASCOD. En appliquant cette classification, avec un degré de significativité moins strict (fixé à 50%) des sténoses athéromateuses, aucun patient du groupe des infarctus cryptogéniques selon ASCO, n'a été reclassé dans le groupe A1.

Nous avons inclus les patients présentant un thrombus intraluminal au sein du groupe des infarctus cryptogéniques, soit 6 patients.

Ainsi, 204 patients (51%) présentaient un infarctus cryptogénique, les données concernant les variables lipidiques étant complètes pour 155 d'entre eux.

	Patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique (N=155)	Témoins (N=155)	p
Age (EC), années	43.5 (8.4)	43.9 (6.2)	0.60
Sexe masculin, %	66.4	66.4	-
Hypertension artérielle, %	14.8	6.5	0.02
Diabète, %	3.2	0.7	0.22*
Tabagisme non sevré, %	42.6	23.9	0.001 <sup>a</sup>
Tabagisme sevré, %	12.3	36.8	0.001 <sup>b</sup>
Contraception oestroprogestative, %	9.7	6.4	0.49
Triglycérides, g/l	1.33 (0.98)	1.08 (0.57)	0.001**
HDL-cholestérol, g/l	0.50 (0.12)	0.54 (0.12)	0.004
LDL-cholestérol, g/l	1.22 (0.32)	1.45 (0.39)	0.001**

**Tableau 5 : Facteurs de risque cardiovasculaire et variables lipidiques des patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique et de leurs témoins, après analyse univariée.** EC : écart-type. <sup>a</sup> Tabagisme non sevré versus sevré ou non tabagique. <sup>b</sup> Tabagisme sevré versus non tabagique. \*Test de Fisher. \*\*Transformation logarithmique.

Les caractéristiques des patients victimes d'un infarctus cérébral cryptogénique et des témoins sont représentées dans le **Tableau 5**.

Les patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique étaient plus souvent hypertendus (14.8%) que les témoins (6.5%) (p=0.02).

Un tabagisme non sévère était plus fréquent chez les patients (42.6%) que chez les témoins (23.9%) (p=0.001). En revanche, une intoxication tabagique sévère était plus fréquente chez les témoins (36.8%) que chez les patients (12.3%) (p=0.001).

Les patients avaient un taux de triglycérides plus élevé que les témoins (p=0.001), mais un taux de LDL-cholestérol (p=0.001) et de HDL-cholestérol (p=0.004) plus faible.

Après analyse multivariée par régression logistique multinomiale (**Tableau 6**), les infarctus cryptogéniques étaient associés au tabagisme actif non sévère (OR 2.38, IC95% 1.40-4.05, p=0.002), à l'hypertriglycéridémie (OR 3.83, IC95% 2.04-7.23, p=0.001), et étaient négativement associés au taux de LDL-cholestérol (OR 0.20, IC95% 0.10-0.37, p=0.001).

	Odds ratio (IC95%)	p
Tabagisme non sévère	2.38 (1.40-4.05)	0.002
Triglycérides 0.82-1.26 vs <0.82, g/l <sup>a</sup>	1.82 (0.99-3.35)	0.06
Triglycérides >1.26 vs <0.82, g/l <sup>b</sup>	3.83 (2.04-7.23)	0.001
LDL-cholestérol 1.13-1.45 vs >1.45, g/l <sup>c</sup>	0.59 (0.33-1.09)	0.10
LDL-cholestérol >1.45 vs <1.13, g/l <sup>d</sup>	0.20 (0.10-0.37)	0.001

**Tableau 6 : Facteurs de risque et variables lipidiques associés aux infarctus cryptogéniques, après analyse multivariée.** <sup>a</sup> Deuxième tertile versus premier tertile. <sup>b</sup> Troisième tertile versus premier tertile. <sup>c</sup> Deuxième tertile versus troisième tertile. <sup>d</sup> Troisième tertile versus premier tertile.

### 3. Etude de l'association des facteurs de risque d'infarctus cryptogéniques et de leurs mécanismes étiologiques potentiels.

Afin de mieux comprendre les différents mécanismes sous-tendant les infarctus cryptogéniques, nous avons étudié la répartition des facteurs de risque en fonction de la présence de différentes anomalies potentiellement en cause, telles que le FOP à l'ETO, les anomalies athéromateuses carotidiennes jugées non significatives (sténose inférieure à 50%) et les thrombus carotidiens intraluminaux à l'échographie-doppler des troncs supra-aortiques.

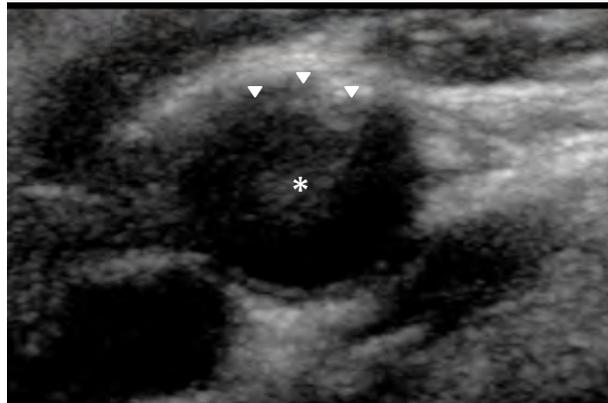
Parmi les 155 patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique, 148 (95.5%) ont bénéficié d'un écho-doppler des troncs supra-aortiques.

39 patients (26.3%) présentaient des lésions d'athérome carotidien non significatives inférieures à 50% (**Figure 4**).



**Figure 4 :** Echographie mode B du bulbe carotidien en coupe longitudinale. Plaque athéromateuse sans sténose significative (flèches) au niveau du mur postérieur de la paroi artérielle, chez un sujet jeune, victime d'infarctus cérébral cryptogénique.

6 patients (4%) présentaient un thrombus intraluminal carotidien (**Figure 5**). Dans 3 cas, on retrouvait une plaque d'athérome sous-jacente, tandis que les 3 autres patients présentaient un thrombus sans lésion d'athérome visible à l'échographie-doppler.



**Figure 5 : Echographie mode B de l'artère carotide interne, plan horizontal. Thrombus intraluminal (étoile) attaché à une plaque athéromateuse sans sténose significative (flèches), chez un sujet jeune, victime d'infarctus cérébral cryptogénique.**

Parmi les patients victimes d'un infarctus intéressant le territoire carotidien, la présence de plaques d'athérome non significatives n'était pas plus fréquente du côté symptomatique (23.8%), que du côté controlatéral (21.9%). En revanche, 5 thrombus (sur 6) étaient homolatéraux à la lésion ischémique.

Les caractéristiques des patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique selon les données de l'échographie-doppler des troncs supra-aortiques sont présentées dans le **Tableau 7**.

Après analyse univariée, la présence de lésions d'athérome carotidien ou d'un thrombus était significativement associée au tabagisme actif non sévère ( $p < 0.001$ ) : 69.2% des patients présentant des lésions athéromateuses étaient fumeurs contre 30.1% des patients ayant une échographie-doppler normale. Tous les patients présentant un thrombus intraluminal étaient fumeurs ou anciens fumeurs, et 5 patients sur 6 présentaient une intoxication tabagique non sévère

Les lésions d'athérome carotidien et la présence d'un thrombus étaient significativement associées à l'âge ( $p < 0.001$ ), mais pas au sexe masculin.

Les patients ayant des lésions athéromateuses étaient plus souvent diabétiques (10.3%), que ceux n'ayant aucune plaque d'athérome ou ayant un thrombus (respectivement 1 et 0%) ( $p = 0.04$ ).

	Absence de lésion athéromateuse (N=103)	Lésions d'athérome (N=39)	Thrombus intraluminal (N=6)	p
Sexe masculin, %	63.1	71.8	66.7	0.63*
Age (EC), années	41.8 (9.0)	47.8 (5.6)	46.2 (6.3)	0.001**
Tabac non sevré, %	30.1	69.2	83.3	<0.001*
Tabac sevré, %	12.6	12.8	16.7	<0.001*
Absence de tabagisme, %	57.3	18.0	0	<0.001*
Hypertension, %	11.7	20.5	33.3	0.18
Diabète, %	1	10.3	0	0.04*
Contraception oestroprogestative, %	13.6	0	0	0.10*
Statines, %	5.8	10.3	0	0.65*
Triglycérides (EC), g/l	1.23 (0.65)	1.62 (1.61)	1.19 (0.27)	0.12***
HDL-cholestérol (EC), g/l	0.51 (0.13)	0.49 (0.10)	0.46 (0.17)	0.59
LDL-cholestérol (EC), g/l	1.18 (0.30)	1.33 (0.34)	1.12 (0.17)	0.03
Lp(a) (EC), g/l	0.36 (0.43)	0.43 (0.42)	0.55 (0.56)	0.43
FOP, %	55.3	20.5	33.3	0.001*

**Tableau 7 : Caractéristiques des patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique, selon les données de l'échographie-doppler carotidien, après analyse univariée.** EC : écart-type. \*Test exact de Fisher. \*\*Kruskal-Wallis. \*\*\*Transformation logarithmique

En revanche, il n'existait aucune association significative entre la présence de lésions d'athérome carotidien ou d'un thrombus et l'hypertension artérielle, la prise de contraceptifs oraux ou de statines.

Concernant les variables lipidiques, les patients ayant des plaques d'athérome non significatives avaient un taux de LDL-cholestérol plus élevé que les patients ayant un thrombus intraluminal, ou ne présentant aucune lésion athéromateuse (p=0.03).

Il n'existait aucune association significative entre la présence de lésions d'athérome carotidien ou d'un thrombus intraluminal pour le reste des variables lipidiques (HDL-cholestérol, Lp(a), triglycérides).

La présence de lésions d'athérome carotidien ou d'un thrombus était négativement associée à la présence d'un FOP de manière significative ( $p < 0.001$ ) : 55.3% des patients n'ayant aucune lésion à l'échographie-doppler présentaient un FOP, contre 20.5% et 33.3% de ceux ayant respectivement des plaques non significatives ou un thrombus.

L'analyse multivariée par régression logistique (**Tableau 8**), avec ajustement pour l'âge, les triglycérides, le LDL-cholestérol, confirme la forte corrélation entre la présence de lésions d'athérome carotidien et le tabagisme non sévère (OR 6.22, IC95% 2.43-15.9,  $p < 0.001$ ), et avec l'âge (OR 1.18, IC95% 1.09-1.28,  $p < 0.001$ ).

		Odds-ratio (IC95%)	p
<b>Lésions d'athérome<sup>a</sup></b>	<b>Age</b>	1.18 (1.09-1.28)	0.001
	<b>Tabagisme non sévère</b>	6.22 (2.43-15.9)	0.001
	<b>Triglycérides &gt;1.16 vs &lt;1.16, g/l<sup>b</sup></b>	3.08 (1.20-7.89)	0.02
	<b>LDL-cholestérol &gt;1.22 vs &lt;1.22, g/l<sup>b</sup></b>	2.17 (0.85-5.54)	0.10
<b>Thrombus intraluminal<sup>a</sup></b>	<b>Age</b>	1.12 (0.98-1.29)	0.09
	<b>Tabagisme non sévère</b>	13.7 (1.42-132.7)	0.03
	<b>Triglycérides &gt;1.16 vs &lt;1.16, g/l<sup>b</sup></b>	2.19 (0.34-13.9)	0.41
	<b>LDL-cholestérol &gt;1.22 vs &lt;1.22, g/l<sup>b</sup></b>	0.87 (0.15-4.93)	0.88

**Tableau 8 : Facteurs de risque et variables lipidiques associés aux lésions athéromateuses non significatives et aux thrombus carotidiens chez les patients victimes d'infarctus cryptogénique, après analyse multivariée.** <sup>a</sup> Versus absence de lésion. <sup>b</sup> Valeurs supérieures à la moyenne versus inférieures à la moyenne.

La présence d'un thrombus carotidien intraluminal était, elle aussi, très fortement corrélée au tabagisme non sévère (OR 13.7, IC95% 1.42-132.7, p=0.03).

69 patients (44.5%) présentaient un FOP. Le **Tableau 9** représente les caractéristiques des patients victimes d'infarctus cérébral, selon qu'ils présentent ou non un FOP. Il existait une association négative entre la présence d'un FOP et le tabagisme non sévère (p=0.03) : 51.2% des patients ayant un FOP étaient fumeurs, contre 31.9% de ceux n'ayant pas de FOP. En revanche, il existait une corrélation positive entre FOP et tabagisme sévère (p=0.02).

	Patients n'ayant pas de FOP (N=86)	Patients ayant un FOP (N=69)	p
Sexe masculin, %	61.6	72.5	0.16
Age (EC), années	44.1 (7.7)	42.7 (9.2)	0.29
Hypertension artérielle, %	13.9	15.9	0.73
Diabète, %	4.6	1.4	0.38*
Tabagisme non sévère, %	51.2	31.9	0.02
Tabagisme sévère, %	8.1	17.4	0.03
Contraception oestroprogestative, %	10.5	8.7	0.35
Statines, %	7.0	5.8	0.98*
Triglycérides, g/l	1.40 (1.20)	1.24 (0.62)	0.43*
HDL-cholestérol, g/l	0.51 (0.12)	0.49 (0.13)	0.28
LDL-cholestérol, g/l	1.23 (0.31)	1.22 (0.33)	0.79
Lipoprotéine a, g/l	0.42 (0.45)	0.34 (0.40)	0.23

**Tableau 9 : Facteurs de risque cardiovasculaire et variables lipidiques des patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique, selon la présence ou non d'un FOP, après analyse univariée.** Les variables sont présentées sous la forme de moyenne (EC : écart-type), ou de pourcentages. \*Transformation logarithmique.

L'analyse multivariée par régression logistique multinomiale, confirme que la présence d'un FOP était négativement corrélée au tabagisme actif (OR=0.45, IC95% 0.23-0.86, p=0.02).

## **VI. DISCUSSION.**

Ce travail avait pour objectif de mettre en évidence le profil des facteurs de risque cardiovasculaire des infarctus cérébraux du sujet jeune, selon les différentes étiologies identifiées, mais également celui du sous-groupe le plus important chez les sujets jeunes : celui des infarctus cryptogéniques. Après avoir identifié les facteurs de risque des infarctus cryptogéniques, nous avons donc essayé de comprendre les mécanismes étiologiques sous-tendant ces infarctus, en étudiant leur relation avec les facteurs de risque identifiés.

### **1. Etude du profil de risque cardiovasculaire selon les différents sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébral.**

Cette étude démontre que le profil des facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral varie selon l'étiologie identifiée.

Les infarctus cérébraux liés à l'athérome des artères de large calibre (A1) sont associés à l'âge, au diabète, au tabagisme et à l'hypertension artérielle.

Les infarctus liés à la maladie des petites artères (S1) sont corrélés à l'âge et à l'hypertension artérielle, mais non au diabète.

Les infarctus de cause cardio-embolique (C1) sont associés à l'âge.

Les infarctus d'autre cause déterminée selon ASCO (O1), incluant donc les dissections artérielles, sont négativement associés au tabagisme (sevré ou non).

Ces résultats recourent en partie ceux des études portant sur les sujets plus âgés, chez qui les infarctus par atteinte athéromateuse des artères de large calibre sont plus souvent associés au tabagisme, à la dyslipidémie, à la coronaropathie et l'artériopathie des membres inférieurs, que les infarctus liés à la microangiopathie, qui sont très fortement associés à l'hypertension artérielle (Khan, 2007).

La plupart des études ayant analysé le profil des facteurs de risque des infarctus cérébraux des sujets jeunes, ont considéré cette pathologie dans leur globalité, sans distinguer leurs mécanismes étiologiques. Une étude ayant comparé le profil de 100 patients âgés de 18 à 55 ans à celui de témoins issus de la population générale, appariés pour l'âge et le sexe, a montré que chez les femmes l'hypertriglycéridémie était un facteur de risque d'infarctus cérébral, tandis qu'un taux élevé de HDL-cholestérol était un facteur protecteur, et que chez les

hommes, les infarctus cérébraux étaient fortement associés au tabagisme et à un taux élevé de Lp(a) (Rigal, 2007). D'autres petites études cas-témoins ont montré que les infarctus cérébraux chez les jeunes étaient associés à l'hypertension, au tabagisme (Rohr, 1996 ; You, 1997 ; Naess, 2004b), et à un taux faible de HDL-cholestérol (Marini, 1993 ; Albucher, 2000 ; Lipska, 2007).

Deux grandes études de cohorte ont récemment étudié la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels des sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral, mais sans distinguer encore une fois les différents sous-groupes étiologiques.

La cohorte finlandaise (Helsinki Young Stroke Registry) a inclus 1 008 patients de 1994 à 2007 (Putala, 2009a), et la cohorte européenne multicentrique Sifap1 (The Stroke In Young Fabry Patients) a inclus 4 467 patients de 2007 à 2010 (Von Sarnowski, 2013). Ces deux études montraient que respectivement 44% et 55.5% de leurs patients étaient tabagiques, 39% et 46.6% étaient hypertendus, et 10.3% étaient diabétiques.

Dans notre étude, la prévalence du tabagisme, de l'hypertension artérielle, et du diabète chez les patients jeunes avec une cause définie d'infarctus cérébral, est respectivement de 54.1%, 25.3% et 8.7%.

La différence entre nos résultats et ceux de ces deux études, concernant la prévalence de l'hypertension artérielle chez les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral, peut être liée au fait que nos sujets étaient plus jeunes que ceux de ces deux cohortes, de par la plus grande proportion de sujets âgés de moins de 45 ans. En effet, la fréquence de l'hypertension artérielle augmentait avec l'âge dans ces études (Putala, 2009a ; Larrue, 2011).

Concernant le tabagisme, notre étude retrouve une importante prévalence du tabagisme chez nos patients, supérieure à celle de la cohorte finlandaise, ceci pouvant être lié au fait que cette dernière ait inclus des patients dans les années 1990. En effet, la prévalence de l'intoxication tabagique a augmenté durant cette période, comme l'a démontrée une étude américaine entre 1993 et 2005 (De los Rios, 2012), mais également une étude française entre 1985 et 1997 (Marques-Vidal, 2004).

Concernant les variables lipidiques, après analyse multivariée, le LDL-cholestérol est négativement associé aux infarctus d'autre cause déterminée (O1), tandis que le taux de HDL-cholestérol est la seule variable (négativement) associée aux infarctus liés à l'athérome des artères de large calibre (A1). La Lp(a) et les triglycérides ne sont associés à aucun des sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébraux chez les sujets jeunes, dans notre étude.

Le HDL-cholestérol est négativement associé aux infarctus liés à l'athérome des artères de large calibre, et non aux autres sous-groupes étiologiques. Cela suggère que la corrélation négative entre le taux de HDL-cholestérol et les infarctus cérébraux du sujet jeune décrite dans les études cas-témoins (Albucher, 2000 ; Marini, 1993 ; Lipska, 2007) est médiée par le groupe étiologique des infarctus d'origine athéromateuse. Le HDL-cholestérol est en effet reconnu comme un agent protecteur des maladies cardiovasculaires par de multiples actions : anti-athérogène, anti-inflammatoire, anti-oxydant, anti-thrombotique et protectrice de la fonction endothéliale. Le HDL-cholestérol diminue en effet l'accumulation des cellules spumeuses au sein de la paroi artérielle par son rôle dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, mais également en diminuant l'oxydation des particules de LDL-cholestérol. Il exerce également une action anti-thrombotique et protectrice de la fonction endothéliale, en augmentant la synthèse de monoxyde d'azote endothéliale, en favorisant la croissance et la migration des cellules endothéliales et en les protégeant de l'apoptose, et en activant la synthèse de prostacyclines. Le HDL-cholestérol diminue également la synthèse de facteur tissulaire, la génération de thrombine et ainsi diminue l'activation plaquettaire (Minéo, 2006 ; Barter, 2004). Ainsi, il a été démontré qu'un taux bas de HDL-cholestérol à l'admission des sujets victimes d'un infarctus cérébral d'origine athéromateuse est un facteur de sévérité du handicap à la phase aiguë, et de mauvais pronostic à plus long terme avec une augmentation du risque de mortalité, de récurrence ischémique cérébrale et de coronaropathie (Yeh, 2013). Cependant, les essais thérapeutiques visant à augmenter le taux de HDL-cholestérol ont échoué à mettre en évidence une diminution du risque d'évènement cardiovasculaire (Toth, 2013). Ainsi, le HDL-cholestérol ne représente pas pour l'instant une cible thérapeutique, mais un marqueur de risque d'infarctus cérébral d'origine athéromateuse.

Dans notre étude un taux élevé de LDL-cholestérol est négativement corrélé aux infarctus d'autres causes déterminées (O1), incluant les dissections artérielles. En revanche, un taux élevé de LDL-cholestérol, qui est pourtant un facteur de risque désormais reconnu d'athéromatose chez les sujets âgés (Imamura, 2009), n'est pas associé au groupe des infarctus par atteinte athéromateuse des artères de large calibre, ni à ceux liés à la microangiopathie dans notre étude. Ceci pourrait suggérer un potentiel effet discriminant de l'âge sur les mécanismes physiopathologiques d'action du LDL-cholestérol dans l'initiation et la stabilité de la plaque d'athérome.

La Lp(a) n'est associée à aucun des sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébral dans notre étude. La distribution extrêmement variable de la Lp(a), aboutissant à des écarts-types étendus des valeurs, est à l'origine de grandes difficultés pour mettre en évidence des associations significatives avec cette variable dans la littérature. Le fait que le taux plasmatique de Lp(a) ne diffère pas, entre les infarctus cérébraux d'origine cardio-embolique et de cause athérombotique, que ce soit par atteinte des artères de petit ou de large calibre, soulève l'hypothèse que la Lp(a) favorise la survenue de l'ischémie cérébrale plutôt par un mécanisme prothrombotique et anti-fibrinolytique, que par un mécanisme pro-athérogène. De plus, après analyse de sensibilité, le taux de Lp(a) est significativement moindre dans la catégorie des infarctus d'autre cause déterminée (O1), représentée en majorité par la survenue d'une dissection artérielle cervicale. La Lp(a) n'aurait donc pas d'impact dans la survenue des infarctus cérébraux en présence d'une cause aiguë, telle qu'une dissection artérielle, mais retentirait sur la stabilité de processus chroniques tels que l'athérome ou les pathologies cardio-emboliques, via son action prothrombotique et anti-fibrinolytique.

Notre étude confirme l'hétérogénéité des causes d'infarctus cérébral du sujet jeune. L'athérome des artères de large calibre représente l'étiologie identifiée la plus fréquente d'infarctus cérébral chez nos patients de moins de 55 ans (18%), devant les autres causes déterminées (16.25%), les principales étant les dissections artérielles, les causes cardio-emboliques (9.25%), et la maladie des petites artères (7%).

Ces résultats concordent avec ceux d'une grande cohorte européenne multicentrique ayant inclus plus de 3 000 patients victimes d'infarctus cérébraux âgés de moins de 55 ans, retrouvant 18.6% de causes athéromateuses par atteinte des artères de large calibre, 17.8% d'autres causes déterminées, 16.7% de causes cardio-emboliques, et 13.5% d'infarctus liés à la microangiopathie (Rofls, 2013).

Notre étude confirme donc que l'athérome des artères de large calibre et les dissections artérielles sont les deux principales causes d'infarctus du sujet jeune, la maladie des petites artères et la fibrillation auriculaire étant pour autant des causes non négligeables. L'athérome des larges vaisseaux, la maladie des petites artères et les causes cardio-emboliques formelles C1 (représentées principalement par la fibrillation auriculaire) sont associés à l'âge dans notre étude, ce qui est cohérent avec le fait que ces trois étiologies d'infarctus cérébraux sont les plus fréquentes au sein de la population âgée (Grau, 2001).

## **2. Etude du profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques.**

Plus de la moitié (51%) des sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral n'ont pas de cause identifiée au terme du bilan étiologique exhaustif dans ce travail. Les infarctus cryptogéniques représentent donc le sous-groupe d'infarctus le plus fréquent chez les patients jeunes, ce qui est cohérent avec les données d'une grande cohorte européenne multicentrique ayant inclus plus de 3 000 patients victimes d'infarctus cérébraux âgés de moins de 55 ans (Rofls, 2013), ainsi que celles d'étude de population canadienne (Chan, 2000) ou américaine (Jacobs, 2002) retrouvant respectivement 44% et 55% d'infarctus cryptogéniques chez les patients âgés de moins de 45 ans.

A notre connaissance, seules deux études cas-témoins ont évalué l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et les infarctus cryptogéniques.

L'étude multicentrique italienne IPSYA (Italian Project on Stroke in Young Adults), incluant près de 600 patients âgés de moins de 46 ans, retrouve une association significative entre infarctus cryptogéniques et hypertension artérielle, tabagisme non sevré et dyslipidémie (Pezzini, 2012). Toutefois, il est important de noter que les témoins de cette étude étaient issus du personnel médical hospitalier des centres concernés, entraînant un biais de sélection, ces témoins étant peu représentatifs de la population générale, et ayant vraisemblablement un profil de risque cardiovasculaire plus favorable.

Une étude finlandaise a montré également l'association entre infarctus cryptogénique et hypertension artérielle, tabagisme non sevré et un taux faible de HDL-cholestérol (Karttunen, 2002). Cette fois-ci, les témoins de cette étude étaient issus de la population générale. Néanmoins, l'échantillon de patients était de faible taille (46 patients), et ils étaient relativement âgés (la limite supérieure d'âge étant de 60 ans). De plus, les patients présentant un FOP isolé étaient exclus du groupe des infarctus cryptogéniques.

Notre étude porte donc sur un plus large échantillon de patients (204), plus jeunes que ceux de l'étude de Karttunen et coll., et que nous avons comparé à des témoins issus de la population générale, contrairement à l'étude IPSYA.

Nos résultats montrent qu'après ajustement, le tabagisme actif non sevré est un puissant facteur de risque d'infarctus cryptogénique chez les sujets jeunes. Le tabagisme sevré est quant à lui négativement associé aux infarctus cryptogéniques. En effet, il a été démontré que

le sur-risque cardiovasculaire lié au tabagisme diminue après le sevrage de l'intoxication (Wannamethee, 1995). On peut supposer également que les patients ayant effectué un sevrage tabagique ont également modifié leurs règles hygiéno-diététiques, comme en augmentant leur activité physique ou en adaptant leur régime alimentaire, aboutissant à un risque cardiovasculaire potentiellement moindre que des sujets n'ayant jamais fumé. C'est en effet l'une des hypothèses également évoquée dans une étude récente ayant montré que les patients anciens fumeurs avaient un score clinique de sévérité NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) plus favorable à la phase aigüe d'un infarctus cérébral (Béjot, 2013).

Aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre infarctus cérébral cryptogénique et hypertension artérielle. L'absence de corrélation avec l'hypertension artérielle, contradictoire avec les résultats de l'étude IPSYA et celle de Karttunen et coll., peut être respectivement expliquée par l'utilisation de témoins au profil de risque cardiovasculaire plus favorable, et par l'inclusion de patients plus âgés dans ces études. De plus, contrairement à ces deux études, nous n'avons pas utilisé le système TOAST, afin de s'affranchir de ses biais de classification liés à l'inclusion des facteurs de risque cardiovasculaire dans la définition de l'étiologie. Ainsi, le fait d'avoir utilisé la classification ASCOD dans ce travail renforce l'absence d'association entre hypertension artérielle et infarctus cryptogénique, car certains de nos patients hypertendus auraient été classés dans le groupe des infarctus liés à une atteinte des petites artères si nous avions utilisé le système TOAST, réduisant ainsi la prévalence de l'hypertension artérielle au sein du groupe des infarctus cryptogéniques.

Aucune association n'a pu être mise en évidence également entre diabète et infarctus cérébral cryptogénique, ceci peut être en partie expliqué par le faible effectif de sujets diabétiques dans notre échantillon de patients.

Concernant les variables lipidiques, les infarctus cérébraux cryptogéniques étaient associés à l'hypertriglycéridémie, et de manière inattendue à un taux faible de LDL-cholestérol. L'association retrouvée initialement entre infarctus cryptogéniques et de faibles taux de HDL-cholestérol en analyse univariée, devenait non significative après ajustement.

Des modifications des taux des variables lipidiques peuvent survenir dans les jours suivants la survenue d'un infarctus cérébral : celles-ci s'intègrent dans la « réponse de phase aigüe ». La réponse de phase aigüe correspond à une altération de la concentration et de la composition des lipoprotéines, dans les suites d'une agression tissulaire, d'un sepsis, ou d'une réaction

inflammatoire. Ces modifications sont connues de longue date dans les suites d'un syndrome coronarien aigu, et intéressent tous les composants lipidiques (Balci, 2011) : en effet, on note une diminution des taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol, tandis que les taux de triglycérides et de VLDL-cholestérol augmentent. Ces modifications débutent 24 à 48h après la survenue de l'évènement aigu, sont maximales dans les 4 à 7 jours, et sont résolutive au terme de trois mois environ. Ces modifications ont également été mises en évidence dans les suites d'un infarctus cérébral, bien que de manière moins prononcée, aussi bien pour l'augmentation des triglycérides (Woo, 1990), que pour la diminution du HDL-cholestérol (Russman, 2009), du cholestérol total et du LDL-cholestérol (Woo, 1990, Mainard 1988). Ces modifications sont expliquées par différents mécanismes. Tout d'abord, il existe une altération de la synthèse hépatique des lipoprotéines secondaire à la libération de catécholamines et de médiateurs inflammatoires, aboutissant à une lipolyse viscérale et à une augmentation des acides gras libres, et donc à une augmentation de synthèse de triglycérides et de VLDL-cholestérol (Carpentier, 2002). La diminution du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol est, quant à elle, secondaire à la diminution respective de l'apolipoprotéine B et de l'apolipoprotéine A1, secondaire à la réaction inflammatoire, entraînant une augmentation du catabolisme des lipoprotéines riches en cholestérol. La diminution de concentration du LDL-cholestérol peut également être due à une augmentation de la perméabilité endothéliale secondaire à la réaction inflammatoire, aboutissant à la séquestration de ces particules lipidiques dans les espaces extra-plasmatiques. Les modifications hygiéno-diététiques, dont la réduction des apports alimentaires, à la phase aiguë d'un évènement cardiovasculaire peuvent également être impliquées : il a été ainsi prouvé que l'alitement prolongé diminue le taux de HDL-cholestérol et augmente le taux de triglycérides (Yanagibori, 1998). Les traitements administrés à la phase aiguë d'un accident cardiovasculaire influent également sur le taux de particules lipidiques circulantes : l'héparine favorise l'internalisation du LDL-cholestérol (Mulder, 1993), tandis que les bêta-bloquants non sélectifs augmentent le taux de triglycérides et de LDL-cholestérol et diminuent le taux de HDL-cholestérol (Harvengt, 1987).

Ainsi, les résultats concernant une éventuelle association entre les différentes variables lipidiques et les infarctus cryptogéniques sont biaisés par cette réaction de phase aiguë, les patients y étant les seuls soumis, et non les sujets témoins. Contrôler ces variables lipidiques à distance de l'infarctus aigu, c'est-à-dire après un délai de plus de trois mois, afin de s'affranchir de ces modifications lipidiques, semble toutefois inenvisageable, car on peut

suspecter que des mesures hygiéno-diététiques, associées éventuellement à un traitement par statine, aient été instaurées durant cet intervalle. Ainsi, les variables lipidiques dans cette partie de l'étude ne peuvent être interprétées, et ne sont utilisées uniquement comme variables d'ajustement.

### **3. Etude de l'association des facteurs de risque d'infarctus cryptogéniques et de leurs mécanismes étiologiques potentiels.**

Notre dernier objectif était de relier les facteurs de risque identifiés d'infarctus cérébral cryptogénique, aux mécanismes étiologiques suspectés de ces infarctus, notamment les causes athéromateuses, et également les causes cardio-emboliques potentielles telles que le FOP. Comme nous venons de le voir, nous avons démontré que le tabac est un puissant facteur de risque d'infarctus cérébral cryptogénique du sujet jeune. Nous avons auparavant démontré que le tabac était fortement corrélé aux infarctus de cause athéromateuse par atteinte des larges vaisseaux (A1). Nous avons donc émis l'hypothèse que le tabac est un facteur d'infarctus cérébral cryptogénique, via un mécanisme athérogène, en lien avec des lésions athéromateuses insuffisamment développées pour être considérées comme significatives selon les classifications étiologiques actuellement utilisées.

En effet, nos résultats montrent que le tabagisme non sévré est très fortement associé aux lésions d'athérome carotidien constatées à l'échographie-doppler chez les patients jeunes victimes d'infarctus cérébral, considérées comme non significatives dans le sens où le degré de sténose est inférieur à 50% de la lumière artérielle.

Pour des raisons méthodologiques, il est difficile d'affirmer que les plaques d'athérome carotidien non significatives soient la cause des infarctus cryptogéniques chez nos patients, car nous n'avons pas évalué la prévalence de ces lésions chez nos sujets témoins. Toutefois, une étude de population biraciale réalisée aux Etats-Unis chez des patients âgés de 29 à 51 ans, retrouve une prévalence à l'échographie-doppler des lésions d'athérome carotidien et/ou fémoral de 8 à 14% (8% chez les femmes blanches, et 14% chez les hommes blancs) (Kelley, 2011). Bien qu'il ne s'agisse pas de la même population, nos résultats montrent une prévalence des lésions d'athérome carotidien chez nos patients de plus du double (29%) de celle de ces patients américains d'âge superposable.

Notre travail démontre également que le tabagisme est puissamment corrélé à la présence d'un thrombus intraluminal non occlusif : parmi les 6 patients présentant un thrombus, tous étaient fumeurs ou anciens fumeurs, et 5 présentaient un tabagisme non sevré.

La localisation du thrombus était homolatérale à la lésion ischémique dans tous les cas, à l'exception d'un patient présentant un thrombus controlatéral. Dans ce dernier cas, il est intéressant de souligner que bien que ce thrombus ne soit pas directement la cause de l'infarctus, il s'intègre dans une pathologie causale diffuse, ayant pu occasionner un thrombus homolatéral à la lésion ischémique, pouvant être rapidement résolutif. A noter que nous avons décidé de ne pas inclure les thrombus occlusifs, car leur mécanisme étiologique peut être difficile à établir à l'échographie-doppler, pouvant correspondre à un thrombus rétrograde d'une éventuelle dissection d'aval ou à un embol d'origine cardiaque. La moitié des thrombus non occlusifs n'était pas associée à une plaque d'athérome sous-jacente visible à l'échographie-doppler, mais on peut suspecter que les lésions d'athérome sous-jacentes peuvent être de diagnostic difficile dans ce cas.

Nos résultats suggèrent donc que le tabagisme favoriserait les infarctus cérébraux par un mécanisme athérogène, mais également thrombogène. En effet, le tabagisme est acteur de chaque étape de l'athérogénèse mais concourt également à un état prothrombotique (Messner, 2014 ; Csordas, 2013). Tout d'abord, les espèces réactives oxygénées, contenues dans la fumée de cigarette, induisent un stress oxydatif, et ainsi une diminution du monoxyde d'azote biodisponible, entraînant une réaction inflammatoire profonde avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires, et un phénomène de dysfonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale se traduit par une altération de la vasorelaxation et une augmentation des molécules d'adhésion favorisant ainsi l'adhésion des plaquettes et des leucocytes à l'endothélium. En parallèle, il existe une prolifération et une migration des cellules musculaires lisses aboutissant à un épaississement intimal. Le tabac favorise également la vulnérabilité des plaques d'athérosclérose et leur rupture, d'une part en augmentant la réaction inflammatoire décrite, et d'autre part par son effet sur le remodelage de la paroi (en activant les métalloprotéases), et sur la formation de néovaisseaux pathologiques (pouvant être source d'hémorragie intraplaque). Le tabagisme induit l'oxydation des particules de LDL-cholestérol, reconnues par les macrophages activés, qui deviendront les cellules spumeuses, venant renforcer le cœur lipidique de la plaque. Le tabagisme entraîne également un état pro-thrombotique et procoagulant : il favorise l'activation plaquettaire et ainsi amplifie

leur adhésion à l'endothélium activé, augmente la synthèse de facteur tissulaire et ainsi la cascade de la coagulation, et diminue la fibrinolyse. Ainsi, le tabagisme est clairement identifié comme un facteur de risque de plaques d'athérome carotidien et d'augmentation de l'épaisseur intima-média, avec une relation dose dépendante (Liang, 2009). Il a été également démontré, après étude autopsique, que les patients tabagiques, décédés de cause traumatique, présentaient plus de plaques athéromateuses vulnérables susceptibles de se rompre, que les sujets non fumeurs sur le réseau artériel coronarien (Zieske, 2005).

Nos résultats montrent que le tabagisme non sevré est négativement corrélé à la présence d'un FOP chez les sujets jeunes victimes d'infarctus cérébral cryptogénique. Ces données concordent avec celles de la littérature, montrant qu'il existe une association négative entre la présence d'un FOP et les facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi qu'avec les lésions d'athérome chez les patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique.

Selon une étude prospective multicentrique ayant inclus plus de 500 patients âgés de moins de 55 ans, la présence d'un FOP était négativement corrélée à l'âge, à l'hypertension artérielle, à la dyslipidémie et au tabac, tandis qu'elle était associée à la maladie migraineuse (Lamy, 2002).

Ces résultats ont été confirmés par une large étude cas-témoins italienne ayant montré une association négative entre l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, le tabac et la présence d'un FOP chez les patients jeunes admis pour infarctus cryptogénique (Pezzini, 2012).

Ainsi, il a été établi un score permettant d'identifier les situations où le FOP est fortuit, ou au contraire impliqué dans la pathogénie des infarctus cérébraux cryptogéniques. Le score RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) est ainsi basé sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (âge, diabète, hypertension artérielle, tabagisme) et la localisation corticale de l'ischémie (Kent, 2013). Ce score est maximal chez les sujets jeunes sans facteur de risque cardiovasculaire et ayant une lésion corticale. La prévalence du FOP augmente clairement quand ce score augmente, avec une prévalence du FOP à 73% chez les sujets ayant un score maximal, contre 23% pour les patients ayant un score minimal. Ce score permet également d'identifier les sujets les plus à risque de récurrence ischémique cérébrale : à 2 ans, ce risque est de 10% chez les patients ayant un score maximal, contre 2% chez les patients ayant un score minimal. Ainsi, le score RoPE identifie les patients nécessitant des mesures de prévention secondaire renforcées.

Cette différence de profil de risque cardiovasculaire en fonction de la présence ou non d'un FOP suggère que différents mécanismes interviennent dans la physiopathogénie des infarctus cryptogéniques selon qu'il y ait un FOP ou non.

Une étude prospective portant sur une centaine de patients âgés de moins de 55 ans, admis pour un évènement ischémique cérébral constitué ou transitoire considéré comme cryptogénique, montre que la présence d'un FOP est associée à une fonction endothéliale (évaluée par la vasodilatation brachiale médiée par le flux) superposable à des sujets sains, ainsi qu'à la moindre importance de lésions pré-athéromateuses (évaluées par l'épaisseur intima-média), tandis que les patients n'ayant pas de FOP avaient une épaisseur intima-média plus importante et une altération de leur fonction endothéliale (Rodés-Cabau, 2009). Ces données suggèrent qu'un mécanisme athéromateux est mis en jeu chez les patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique n'ayant pas de FOP.

Le théorème de Bayes permet de calculer la probabilité qu'une condition soit de découverte fortuite dans les études cas-témoins. Ainsi, on peut calculer dans notre étude la probabilité que la présence d'un FOP soit de découverte fortuite chez nos patients admis pour un infarctus cérébral cryptogénique, selon la formule :

$$\text{Probabilité FOP découverte fortuite chez les patients} = \frac{[\text{Prévalence FOP chez les témoins} * (1 - \text{Prévalence FOP chez les patients})]}{[\text{Prévalence FOP chez les patients} * (1 - \text{Prévalence FOP chez les témoins})]}$$

Pour appliquer ce théorème, deux hypothèses sont requises : la première étant que les infarctus cryptogéniques sans FOP n'étaient pas dus à un FOP non diagnostiqué, la seconde étant que la prévalence d'un FOP « fortuit » chez les patients était identique à celle des témoins.

Dans notre étude, 44.5% des patients présentaient un FOP tandis qu'il est classiquement admis que 25% de la population générale, et donc 25% de nos témoins, présentent cette anomalie. Ainsi, on peut considérer que dans 42% des cas, la découverte d'un FOP était fortuite chez nos patients jeunes victimes d'infarctus cérébral cryptogénique. Cette probabilité est plus importante que celle rapportée par Alsheik-Ali et coll., qui était de 20% pour les patients âgés de moins de 55 ans, et de 48% pour les patients plus âgés (Alsheik-Ali, 2009).

De la même manière, 42.6% de nos patients présentaient une intoxication tabagique non sevrée, contre 23.6% des sujets témoins. La probabilité que cette fois-ci le tabagisme actif soit réellement impliqué dans la pathogénie des infarctus cryptogéniques est de 58% parmi nos patients fumeurs, le tabagisme actif non sevré étant donc impliqué dans 24.5% de l'ensemble de nos patients victimes d'infarctus cérébral cryptogénique.

Des études épidémiologiques récentes ont montré l'augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes, contrairement à celles des sujets âgés (George, 2011). La première hypothèse soulevée pour expliquer ces données est l'augmentation concomitante de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients jeunes, notamment celle de l'intoxication tabagique. George et coll. ont ainsi montré qu'aux Etats-Unis, la prévalence du tabagisme avait été multipliée par quatre entre 1995 et 2008 chez les patients admis pour un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) âgés de moins de 44 ans. Une autre étude américaine révèle que plus de la moitié des patients de moins de 55 ans admis pour un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) étaient fumeurs (De los Rios, 2012). En France, une étude de population dijonnaise montre que l'incidence des patients admis pour un infarctus cérébral a augmenté entre 1985 et 2011, et ceci est expliqué par les auteurs par la forte prévalence du tabagisme, le tabac étant le facteur de risque le plus fréquent (Béjot, 2014). Une étude portant sur la population de la région de Toulouse, montre que la prévalence du tabagisme a augmenté chez les femmes jeunes âgées de 35 à 44 ans entre 1985 et 1997, et est restée stable chez les hommes du même âge (avec une augmentation des sujets anciens fumeurs et non pas de la proportion des sujets n'ayant jamais fumé) (Marques-Vidal, 2003).

En accord avec ces études, nos résultats démontrent le rôle probable du tabagisme actif dans la survenue d'une grande proportion de nos patients victimes d'infarctus cryptogéniques, et renforcent la nécessité absolue de mise en place de mesures de prévention primaire du tabagisme chez les adolescents et les adultes jeunes, afin de réduire l'incidence des infarctus cérébraux au sein de cette population.

Notre étude comporte plusieurs limites. Du fait du caractère rétrospectif de ce travail, nous avons été confrontés à des données manquantes dans le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire. Peu de données étaient manquantes concernant l'hypertension artérielle, le

diabète et le tabagisme. En revanche, nous avons été confrontés à de nombreuses données manquantes, dans le recueil des variables lipidiques, et celles-ci n'étant pas réparties de manière aléatoire selon les sous-groupes étiologiques d'infarctus cérébraux, puisque le bilan lipidique n'avait pas été réalisé le plus souvent dans les groupes d'origine non athéromateuse. Toutefois après analyse de sensibilité, nous n'avons observé aucune modification concernant les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol.

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés uniquement aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, que sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, l'âge et le sexe. L'étude des facteurs de risque comportementaux, tels que l'intoxication éthylique ou l'obésité abdominale, n'a pas été réalisée dans ce travail, car elle aurait nécessité une analyse prospective.

Bien que notre travail ait porté sur un effectif important, certains sous-groupes étiologiques, ainsi que certains groupes de patients tels que les patients diabétiques, étaient peu nombreux, rendant l'analyse statistique difficilement significative.

Concernant la deuxième partie de l'étude portant sur les infarctus cryptogéniques, nous nous sommes intéressés à l'association des facteurs de risque avec les lésions d'athérome uniquement de localisation carotidienne et dans sa portion extracrânienne. En effet, l'échographie-doppler est un examen moins sensible pour le diagnostic des lésions d'athérome des artères vertébrales ou du polygone de Willis.

L'identification d'un thrombus intraluminal à l'échographie-doppler est un diagnostic difficile, notamment pour le différencier d'une plaque d'athérosclérose. Les critères diagnostiques des thrombus intraluminaux sont mal définis. Dans cette étude, nous avons choisi d'affirmer le diagnostic en cas de disparition de l'image intraluminale sur un examen de contrôle réalisé à distance.

Pour ce travail, nous avons choisi d'inclure les patients âgés de moins de 55 ans, en référence aux études ayant porté sur la corrélation entre FOP et infarctus du sujet jeune (Mas, 2001). Il n'existe pas de consensus sur l'âge seuil définissant la population des patients jeunes d'une étude à l'autre, allant en général de 45 à 55 ans. En incluant une proportion plus importante de sujets relativement plus âgés (45-54 ans) que dans certaines études, nous avons conscience de la prévalence plus importante des lésions d'athérome chez nos patients admis pour infarctus cryptogénique. Nos résultats confirment que les lésions d'athérome carotidien sont associées à l'âge chez nos patients. Toutefois, après ajustement pour l'âge, l'intoxication tabagique demeurerait toujours un puissant facteur de risque d'athérosclérose carotidienne.

Notre étude est, à notre connaissance, la première à avoir étudié le profil de risque cardiovasculaire des infarctus cérébraux du sujet jeune selon la classification ASCO et ASCOD. Les classifications ASCO et ASCOD permettent de s'affranchir du biais de classification majeur inhérent à l'ancien système TOAST.

Pour la première partie de l'étude portant sur la répartition des facteurs de risque selon les différents groupes étiologiques identifiés d'infarctus, nous avons utilisé la classification ASCO parue en 2009, où les dissections sont incluses dans le groupe des autres causes, et où le seuil de sténose d'une plaque athéromateuse est fixé à 70% pour définir un infarctus de cause athéromateuse. Dans la seconde partie de ce travail, nous avons étudié le profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques, que nous avons défini comme ceux n'ayant pas de cause de grade 1 selon la classification ASCOD. Cette version réactualisée, parue en 2013, distingue les dissections comme cinquième groupe étiologique, et dans laquelle le seuil des plaques d'athérome est abaissé à 50% pour définir l'étiologie athéromateuse. L'utilisation de ces deux classifications au sein de notre étude n'a pas modifié la prévalence des infarctus athéromateux, puisqu'aucun patient ne présentait de lésion d'athérome avec un degré de sténose entre 50 et 70%.

Ce travail a également pour avantage d'avoir utilisé de manière constante le même algorithme diagnostique tout au long de la période d'étude.

Les infarctus cérébraux du sujet jeune représentent un problème de santé publique nécessitant la mise en place urgente de mesures de prévention primaire et secondaire ciblées. Cette stratégie de prévention ne peut reposer que sur l'identification précise des facteurs de risque des infarctus cérébraux, et cela de manière d'autant plus importante dans le cadre des infarctus cryptogéniques. Notre étude montre une forte corrélation entre le tabagisme et les infarctus cryptogéniques chez les sujets jeunes. Parmi ces patients, le tabagisme était associé aux lésions d'athérome carotidien non sténosantes ainsi qu'à la présence de thrombus intraluminaux. Ceci suggère que le tabac est vraisemblablement responsable d'une proportion importante d'infarctus cryptogéniques chez les jeunes, et qu'il est essentiel de lutter contre l'intoxication tabagique au sein de cette population. En effet, le risque cérébro-vasculaire diminue rapidement et de manière significative à l'arrêt de la consommation tabagique, pour devenir très faible après 5 ans (Fagerström, 2002). En revanche, la simple diminution de la consommation n'est pas associée à une diminution du risque d'infarctus cérébral ou

myocardique, soulignant l'absolue nécessité d'un sevrage complet (Song, 2008). Malheureusement, plus de la moitié des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral cryptogénique continue de fumer 2 ans après la survenue de l'accident (Arquizan, 2008). L'aide au sevrage tabagique passe en premier lieu par la perception de la gravité de la survenue d'un infarctus cérébral, tant par le patient que par le médecin, et requiert une information exhaustive sur les risques encourus en termes de handicap, de récurrence et de mortalité. La lutte contre le tabagisme doit être personnalisée à l'échelon du patient, mais passe également par la mise en place de lois anti-tabac à l'échelle de la population.

La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire est également essentielle et reste à optimiser, puisque 10% des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral cryptogénique arrêtent au moins un des traitements instaurés dans le cadre de la prévention secondaire, et cette inobservance est associée à une augmentation du risque de récurrence de tout événement ischémique artériel, neurologique, cardiaque ou autre (Pezzini, 2014).

Ce travail montre que le tabagisme est associé aux infarctus cryptogéniques vraisemblablement par un mécanisme athérogène, suggérant que malgré un degré de sténose faible, les plaques d'athérome carotidien peuvent toutefois être symptomatiques.

Les classifications actuelles ont défini le seuil de sténose à 50% pour caractériser une plaque d'athérome comme responsable de l'infarctus cérébral de manière formelle. La question posée est celle de savoir si les lésions réalisant une sténose inférieure à 50% peuvent être la cause de l'ischémie cérébrale, ou sont-elles simplement le reflet d'une maladie athéromateuse générale. Le degré de sténose ne semble pas être le seul facteur déterminant de la survenue de l'ischémie cérébrale. Le phénomène d'athérogénèse peut s'accompagner initialement d'un remodelage expansif de l'artère et non constrictif, et il faudra ainsi attendre plusieurs années avant l'installation d'un retentissement hémodynamique. Outre le degré de sténose, la composition de la plaque semble être un déterminant important dans la vulnérabilité de la plaque et son implication dans la survenue des infarctus cérébraux, notamment la présence d'un large cœur lipidique, l'épaisseur et donc la fragilité de la chape fibreuse, et la présence d'une hémorragie intraplaque. Les données de la littérature récente suggèrent que ces plaques vulnérables, c'est-à-dire à risque de rupture et de complications emboliques ou thrombotiques, bien que non sténosantes, sont associées aux infarctus cérébraux. Une étude allemande a ainsi montré que les patients admis pour infarctus cryptogéniques ayant des lésions d'athérome carotidien inférieures à 50%, avaient des plaques vulnérables (hémorragie

intraplaque, thrombus, ou rupture de la chape fibreuse) du côté homolatéral à la lésion ischémique dans 37.5% des cas, tandis qu'aucune plaque vulnérable n'était présente du côté controlatéral (Freilinger, 2012).

Cependant, la prise en charge actuelle des lésions d'athérome carotidien symptomatique repose uniquement sur le degré de sténose, en rapport avec des recommandations issues d'études cliniques (NASCET et ECST) ayant utilisé l'artériographie conventionnelle, examen n'explorant pas la paroi artérielle (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991 ; Farrell, 1998).

Ces données sont vouées à être réévaluées avec l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie non invasives capables d'explorer la composition de la plaque, telles que l'IRM de plaque haute résolution, l'échographie doppler avec produit de contraste, l'étude de la microembolisation au doppler transcrânien, ou la tomographie par émission de positons.

Notre objectif au terme de cette étude est donc maintenant de démontrer que les plaques athéromateuses à haut risque de complications (rupture ou thrombus), malgré un degré de sténose non significatif, sont associées à la survenue des infarctus cérébraux cryptogéniques chez les sujets jeunes. Ainsi, nous nous proposons de réaliser une étude prospective portant sur les patients jeunes admis dans notre centre pour un premier infarctus cérébral cryptogénique, présentant des lésions d'athérome carotidien, dont le degré de sténose est inférieur à 50%. Notre but serait donc d'évaluer la vulnérabilité des plaques d'athérome homolatérales à la lésion ischémique et donc potentiellement symptomatiques, en comparaison des plaques controlatérales, celles-ci reflétant simplement la maladie athéromateuse générale sous-jacente. La vulnérabilité de ces lésions serait évaluée par différentes techniques disponibles dans notre centre. D'une part, les patients bénéficieront d'une IRM de plaque haute résolution permettant une exploration qualitative de la composition de la plaque, en étudiant la chape fibreuse et son éventuelle rupture, la présence de calcifications, d'une hémorragie intraplaque récente et l'importance du cœur lipidique ou de la fibrose. L'IRM de plaque permettra, d'autre part, une étude quantitative de la plaque athéromateuse par la mesure de sa surface et son volume (Oppenheim, 2009). Les conséquences de cette vulnérabilité des plaques athéromateuses seront également évaluées par l'étude de la microembolisation, par recueil du nombre de microsignaux emboliques par échodoppler transcrânien en aval de la carotide potentiellement symptomatique,

Ainsi, si nos travaux, et ceux de la littérature, parviennent à prouver que les lésions d'athérome vulnérables sont une cause d'infarctus cérébral malgré leur degré de sténose

faible, il semble vraisemblable que les classifications actuelles puissent être révisées à l'avenir, afin d'inclure les critères de vulnérabilité de la plaque, en plus de leur degré de sténose, dans la définition des infarctus athéromateux.

Les infarctus cryptogéniques représentent donc une population hétérogène dont l'étiologie sous-jacente, pourtant active, n'a pu être mise en évidence par les techniques diagnostiques usuelles. Avec l'arrivée des différentes techniques innovantes visant à optimiser le diagnostic des lésions d'athérosclérose instables, mais également d'arythmie cardiaque paroxystique ou d'embolie paradoxale, le groupe des infarctus cryptogéniques pourrait être à l'avenir démembré en raison d'une meilleure identification des étiologies sous-jacentes (Bang, 2014).

Notre étude est un premier pas dans l'identification des facteurs de risque des infarctus cérébraux cryptogéniques. Toutefois, celle-ci nécessite d'être complétée par des études prospectives de large effectif.

L'étude SECRETO (Searching for Explanations for Cryptogenic Stroke in the Young : Revealing the Etiology, Triggers and Outcomes) est une étude multicentrique internationale prospective cas-témoins, incluant des patients âgés de 18 à 49 ans, admis pour un premier infarctus cérébral cryptogénique, ayant débuté fin 2013 et actuellement en cours (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01934725>). Son but est d'apporter de nouvelles données sur les facteurs de risque cliniques, sur d'éventuels biomarqueurs, et facteurs génétiques des infarctus cryptogéniques du sujet jeune, et sur leur pronostic à long terme, afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette grande étude apportera sûrement de nombreuses réponses sur les mécanismes physiopathogéniques des infarctus cérébraux du sujet jeune.

## **VII. CONCLUSION.**

Notre travail est le premier à avoir étudié le profil de risque cardiovasculaire des infarctus cérébraux du sujet jeune selon la nouvelle classification étiologique ASCO. Il est l'une des rares études ayant porté sur le profil de risque cardiovasculaire des infarctus cryptogéniques, avec pour principale force, un large effectif et des témoins rigoureusement sélectionnés.

Notre étude montre que l'étiologie athéromateuse ne doit pas être sous estimée chez les sujets jeunes car elle représente un quart des patients admis pour un infarctus cérébral.

Nos résultats montrent que le profil de risque cardiovasculaire diffère selon l'étiologie, et souligne l'importance du tabagisme, de l'hypertension artérielle, du diabète et d'un taux faible de HDL-cholestérol en tant que facteurs de risque des infarctus par atteinte athéromateuse des artères de large calibre, et de l'hypertension artérielle pour les infarctus liés à la microangiopathie chez les sujets jeunes.

Notre travail montre qu'une intoxication tabagique active est un puissant facteur de risque d'infarctus cryptogénique chez les sujets jeunes. Le tabagisme non sevré est associé aux lésions d'athérome carotidien et à la présence d'un thrombus intraluminal chez ces patients. Ainsi, une intoxication tabagique active est vraisemblablement responsable d'environ un quart des infarctus cryptogéniques du sujet jeune, via un probable mécanisme athérogène et thrombogène.

Cette étude souligne donc l'importance de la correction des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables, au devant desquels siège le tabagisme, dans le cadre de mesures incisives de prévention primaire et secondaire, afin de réduire l'incidence des infarctus cérébraux du sujet jeune.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, 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*(1), 35-41.
2. Adams, H. P., Kappelle, L. J., Biller, J., Gordon, D. L., Love, B. B., Gomez, F., & Heffner, M. (1995). Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Archives of Neurology*, *52*(5), 491-495.
3. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(1), 29-33.
4. Almekhlafi, M. A., Wilton, S. B., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Lorenzetti, D. L., & Hill, M. D. (2009). Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale A meta-analysis. *Neurology*, *73*(2), 89-97.
5. Alsheikh-Ali, A. A., Thaler, D. E., & Kent, D. M. (2009). Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Incidental or Pathogenic?. *Stroke*, *40*(7), 2349-2355.
6. Amarenco, P., Duyckaerts, C., Tzourio, C., Héning, D., Bousser, M. G., & Hauw, J. J. (1992). The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *New England Journal of Medicine*, *326*(4), 221-225.
7. Amarenco, P., Cohen, A., Tzourio, C., Bertrand, B., Hommel, M., Besson, G., ... & Bousser, M. G. (1994). Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, *331*(22), 1474-1479.
8. 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*(12), 2902-2909.
9. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., Goldstein, L. B., Hennerici, M., Rudolph, A. E., ... & Zivin, J. A. (2006). Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, *355*(6), 549-559.
10. Amarenco, P., & Moskowitz, M. A. (2006). The Dynamics of Statins From Event Prevention to Neuroprotection. *Stroke*, *37*(2), 294-296.
11. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., & Hennerici, M. G. (2009). Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular Diseases*, *27*(5), 493-501.
12. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., & Hennerici, M. G. (2009). New approach to stroke subtyping: the ASCO (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular Diseases*, *27*(5), 502-508.
13. 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). *Cerebrovascular Diseases*, *36*(1), 1-5.
14. Arnold, M., Kappeler, L., Georgiadis, D., Berthet, K., Keserue, B., Bousser, M. G., & Baumgartner, R. W. (2006). Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*, *67*(6), 1050-1052.
15. Arnold, M., Pannier, B., Chabriat, H., Nedeltchev, K., Stapf, C., Buffon, F., ... & Bousser, M. G. (2009). Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(2), 232-234.
16. Arquizan, C., Touze, E., Moulin, T., Woimant, F., Ducrocq, X., & Mas, J. L. (2005). Blood pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA study. *Cerebrovascular Diseases*, *20*(1), 41-45.

17. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. (2004). Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*, *110*(17), 2678-2686.
18. 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. *Annals of neurology*, *58*(5), 688-697.
19. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. A., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., ... & Simes, R. (2005). Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, *366*(9493), 1267-1278.
20. Bal, S., Patel, S. K., Almekhlafi, M., Modi, J., Demchuk, A. M., & Coutts, S. B. (2012). High rate of magnetic resonance imaging stroke recurrence in cryptogenic transient ischemic attack and minor stroke patients. *Stroke*, *43*(12), 3387-3388.
21. Balci, B. (2011). The modification of serum lipids after acute coronary syndrome and importance in clinical practice. *Current cardiology reviews*, *7*(4), 272.
22. Banerjee, C., Moon, Y. P., Paik, M. C., Rundek, T., Mora-McLaughlin, C., Vieira, J. R., ... & Elkind, M. S. (2012). Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke The Northern Manhattan Study. *Stroke*, *43*(5), 1212-1217.
23. Bang, O. Y., Lee, P. H., Joo, S. Y., Lee, J. S., Joo, I. S., & Huh, K. (2003). Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Annals of neurology*, *54*(2), 227-234.
24. Bang, O. Y., Ovbiagele, B., & Kim, J. S. (2014). Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*, *45*(4), 1186-1194.
25. Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation research*, *95*(8), 764-772.
26. Bath, P. M., & Gray, L. J. (2005). Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *bmj*, *330*(7487), 342.
27. Béjot, Y., Jacquin, A., Daubail, B., Lainay, C., Janoura, S., Aboa-Eboule, C., ... & Giroud, M. (2013). Smoking Status and Severity of Ischemic Stroke. A Population-Based Study. *European neurology*, *71*(1-2), 59-64.
28. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(5), 509-513.
29. Bhalla, A., Grieve, R., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. (2008). Stroke in the young: access to care and outcome; a Western versus eastern European perspective. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *17*(6), 360-365.
30. Bhat, V. M., Cole, J. W., Sorkin, J. D., Wozniak, M. A., Malarcher, A. M., Giles, W. H., ... & Kittner, S. J. (2008). Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*, *39*(9), 2439-2443.
31. 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. *Tobacco Control*, *8*(2), 156-160.
32. Bogousslavsky, J., Regli, F., & Van Melle, G. (1985). Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis: a controlled study of 159 cases. *Archives of neurology*, *42*(9), 864-867.
33. Bogousslavsky, J., & Pierre, P. (1992). Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurologic clinics*, *10*(1), 113-124.
34. Bouhanick, B., Cambou, J. P., Ferrieres, J., Amelineau, E., & Guize, L. (2006). 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. *Diabetes & metabolism*, *32*(5), 460-466.
35. 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*(24), 2939-2946.
36. Carroll, J. D., Saver, J. L., Thaler, D. E., Smalling, R. W., Berry, S., MacDonald, L. A., ... & Tirschwell, D. L. (2013). Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine*, *368*(12), 1092-1100.

37. Carpentier, Y. A., & Scruel, O. (2002). Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 5(2), 153-158.
38. Cerrato, P., Grasso, M., Imperiale, D., Priano, L., Baima, C., Giraud, M., ... & Bergamasco, B. (2004). Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovascular Diseases*, 18(2), 154-159.
39. 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*, 40(4), 1059-1062.
40. Chan, M. T., Nadareishvili, Z. G., & Canadian Stroke Consortium, J. W. N. F. T. (2000). Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 27(2), 120-124.
41. Chan, W. S., Ray, J., Wai, E. K., 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. *Archives of internal medicine*, 164(7), 741-747.
42. Cohen, A., Tzourio, C., Bertrand, B., Chauvel, C., Bousser, M. G., & Amarenco, P. (1997). Aortic plaque morphology and vascular events a follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation*, 96(11), 3838-3841.
43. Collaboration, P. S. (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*, 360(9349), 1903-1913.
44. Csordas, A., & Bernhard, D. (2013). The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nature Reviews Cardiology*, 10(4), 219-230.
45. Dauchet, L., Amouyel, P., & Dallongeville, J. (2005). Fruit and vegetable consumption and risk of stroke a meta-analysis of cohort studies. *Neurology*, 65(8), 1193-1197.
46. De los Ríos, F., Kleindorfer, D. O., Khoury, J., Broderick, J. P., Moomaw, C. J., Adeoye, O., ... & Kissela, B. M. (2012). Trends in Substance Abuse Preceding Stroke Among Young Adults A Population-Based Study. *Stroke*, 43(12), 3179-3183.
47. Debette, S., & Leys, D. (2009). Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *The Lancet Neurology*, 8(7), 668-678.
48. Dewey, H. M., Sturm, J., Donnan, G. A., Macdonell, R. A., McNeil, J. J., & Thrift, A. G. (2003). Incidence and outcome of subtypes of ischaemic stroke: initial results from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Cerebrovascular Diseases*, 15(1-2), 133-139.
49. Di Tullio, M. R., Sacco, R. L., & Homma, S. (1996). Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 335(1464), 1464-1465.
50. Di Tullio, M. R., Jin, Z., Russo, C., Elkind, M. S., Rundek, T., Yoshita, M., ... & Sacco, R. L. (2013). Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(1), 35-41.
51. Dube, S. R., McClave, A., James, C., Caraballo, R., Kaufmann, R., & Pechacek, T. (2010). Vital Signs: Current Cigarette Smoking Among Adults Aged  $\geq$  18 Years—United States, 2009 (Reprinted from MMWR, vol 59, pg 1135-1140, 2010). *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*, 304(17), 1889-1891.
52. Eikelboom, J. W., Hankey, G. J., Anand, S. S., Lofthouse, E., Staples, N., & Baker, R. I. (2000). Association between high homocyst (e) ine and ischemic stroke due to large-and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*, 31(5), 1069-1075.
53. Emerging Risk Factors Collaboration. (2009). Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 302(4), 412.
54. Etminan, M., Takkouche, B., Isorna, F. C., & Samii, A. (2005). Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*, 330(7482), 63.
55. European Registers of Stroke (EROS) Investigators. (2009). Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*, 40(5), 1557-1563.
56. Fagerström, K. (2002). The epidemiology of smoking. *Drugs*, 62(2), 1-9.

57. Farrell, B., Fraser, A., Sandercock, P., Slattery, J., & Warlow, C. P. (1998). Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, *351*(9113), 1379-1387.
58. Feigin, V. L., Lawes, C. 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. *The Lancet Neurology*, *8*(4), 355-369.
59. Force, M., Massabuau, P., & Larrue, V. (2008). Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clinical neurology and neurosurgery*, *110*(8), 779-783.
60. Freilinger, T. M., Schindler, A., Schmidt, C., Grimm, J., Cyran, C., Schwarz, F., ... & Saam, T. (2012). Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *5*(4), 397-405.
61. Furlan, A. J., Reisman, M., Massaro, J., Mauri, L., Adams, H., Albers, G. W., ... & Wechsler, L. (2012). Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *New England Journal of Medicine*, *366*(11), 991-999.
62. George, M. G., Tong, X., Kuklina, E. V., & Labarthe, D. R. (2011). Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Annals of neurology*, *70*(5), 713-721.
63. Gjerde, G., & Naess, H. (2014). Risk factor burden predicts long-term mortality after cerebral infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*, *129*(3), 173-177.
64. Grant, E. G., Benson, C. B., Moneta, G. L., Alexandrov, A. V., Baker, J. D., Bluth, E. I., ... & Zierler, R. E. (2003). Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference 1. *Radiology*, *229*(2), 340-346.
65. Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., ... & Diener, H. C. (2001). Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank. *Stroke*, *32*(11), 2559-2566.
66. Hamedani, A. G., Cole, J. W., Mitchell, B. D., & Kittner, S. J. (2010). Meta-Analysis of Factor V Leiden and Ischemic Stroke in Young Adults The Importance of Case Ascertainment. *Stroke*, *41*(8), 1599-1603.
67. Hankey, G. J., Jamrozik, K., Broadhurst, R. J., Forbes, S., Burvill, P. W., Anderson, C. S., & Stewart-Wynne, E. G. (1998). Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*, *29*(12), 2491-2500.
68. Hardie, K., Hankey, G. J., Jamrozik, K., Broadhurst, R. J., & Anderson, C. (2003). Ten-year survival after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*, *34*(8), 1842-1846.
69. Harvengt, C., Heller, F. R., Martial, P., & Nieuwenhuyze, Y. (1987). Short-Term Effects of Beta Blockers Atenolol, Nadolol, Pindolol, and Propranolol on Lipoprotein Metabolism in Normolipemic Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *27*(7), 475-480.
70. Hellgren, M. (2003, April). Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 29, No. 2, pp. 125-130). New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, c1974-.
71. Helms, A. K., & Kittner, S. J. (2005). Pregnancy and stroke. *CNS spectrums*, *10*(7), 580-587.
72. Khan, S., Cloud, G. C., Kerry, S., & Markus, H. S. (2007). Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(11), 1218-1225.
73. Hier, D. B., Foulkes, M. A., Swiontoniowski, M., Sacco, R. L., Gorelick, P. B., Mohr, J. P., ... & Wolf, P. A. (1991). Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*, *22*(2), 155-161.
74. Horenstein, R. B., Smith, D. E., & Mosca, L. (2002). Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke*, *33*(7), 1863-1868.
75. Imamura, T., Doi, Y., Arima, H., Yonemoto, K., Hata, J., Kubo, M., ... & Kiyohara, Y. (2009). LDL Cholesterol and the Development of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease in a General Japanese Population The Hisayama Study. *Stroke*, *40*(2), 382-388.
76. Iso, H., Jacobs Jr, D. R., Wentworth, D., Neaton, J. D., & Cohen, J. D. (1989). Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New England Journal of Medicine*, *320*(14), 904-910.

77. Jabaudon, D., Sztajzel, J., Sievert, K., Landis, T., & Sztajzel, R. (2004). Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, *35*(7), 1647-1651.
78. Jackson, C., & Sudlow, C. (2005). Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*, *36*(4), 891-901.
79. Jacobs, B. S., Boden-Albala, B., Lin, I. F., & Sacco, R. L. (2002). Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke*, *33*(12), 2789-2793.
80. Janssen, A. W. M., De Leeuw, F. E., & Janssen, M. C. H. (2011). Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, *31*(1), 85-91.
81. Johnsen, S. H., Mathiesen, E. B., Fosse, E., Joakimsen, O., Stensland-Bugge, E., Njølstad, I., & Arnesen, E. (2005). Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression a follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the tromsø study. *Circulation*, *112*(4), 498-504.
82. Kappelle, L. J., Adams, H. P., Heffner, M. L., Torner, J. C., Gomez, F., & Biller, J. (1994). Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke*, *25*(7), 1360-1365.
83. Kanny, D., Liu, Y., Brewer, R. D., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2011). Binge Drinking—United States, 2009. *MMWR Surveill Summ*, *60*(Suppl), 101-4.
84. Karttunen, V., Alfthan, G., Hiltunen, L., Rasi, V., Kervinen, K., Kesäniemi, Y. A., & Hillbom, M. (2002). Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*, *9*(6), 625-632.
85. Kelley, R. E., DasMahapatra, P., Wang, J., Chen, W., Srinivasan, S. R., Fernandez, C., ... & Berenson, G. S. (2011). Prevalence of atherosclerotic plaque in young and middle-aged asymptomatic individuals: the Bogalusa Heart Study. *Southern medical journal*, *104*(12), 803-808.
86. Kent, D. M., Ruthazer, R., Weimar, C., Mas, J. L., Serena, J., Homma, S., ... & Thaler, D. E. (2013). An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, *81*(7), 619-625.
87. Khan, U., Porteous, L., Hassan, A., & Markus, H. S. (2007). Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(7), 702-706.
88. Kissela, B. M., Khoury, J., Kleindorfer, D., Woo, D., Schneider, A., Alwell, K., ... & Broderick, J. P. (2005). Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes care*, *28*(2), 355-359.
89. Kissela, B. M., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D., Adeoye, O., ... & Kleindorfer, D. O. (2012). Age at stroke Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, *79*(17), 1781-1787.
90. Kittner, S. J., Stern, B. J., Wozniak, M., Buchholz, D. W., Earley, C. J., Feeser, B. R., ... & Wityk, R. J. (1998). Cerebral infarction in young adults The Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*, *50*(4), 890-894.
91. 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*(12), 2735-2740.
92. Kool, M. J., Hoeks, A. P., Struijker Boudier, H. A., Reneman, R. S., & Van Bortel, L. M. (1993). Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, *22*(7), 1881-1886.
93. Kristensen, B., Malm, J., Carlberg, B., Stegmayr, B., Backman, C., Fagerlund, M., & Olsson, T. (1997). Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*, *28*(9), 1702-1709.
94. Kusnik-Joinville, O., Weill, A., Salanave, B., Ricordeau, P., & Allemand, H. (2008). Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. *Diabetes & metabolism*, *34*(3), 266-272.

95. Kwon, S. U., Kim, J. S., Lee, J. H., & Lee, M. C. (2000). Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta neurologica scandinavica*, 101(1), 19-24.
96. Laloux, P., Galanti, L., & Jamart, J. (2004). Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta neurologica belgica*, 104(1), 13-19.
97. Lamy, C., Hamon, J. B., Coste, J., & Mas, J. L. (2000). Ischemic stroke in young women Risk of recurrence during subsequent pregnancies. *Neurology*, 55(2), 269-274.
98. Lamy, C., Giannesini, C., Zuber, M., Arquizan, C., Meder, J. F., Trystram, D., ... & Mas, J. L. (2002). Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale the PFO-ASA study. *Stroke*, 33(3), 706-711.
99. 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(23), 1983-1988.
100. Lechat, P. H., Mas, J. L., Lascault, G., Loron, P. H., Theard, M., Klimczac, M., ... & Grosgeat, Y. (1988). Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *New England Journal of Medicine*, 318(18), 1148-1152.
101. Leppälä, J. M., Virtamo, J., Fogelholm, R., Albanes, D., & Heinonen, O. P. (1999). Different risk factors for different stroke subtypes association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*, 30(12), 2535-2540.
102. Leys, D., Bandu, L., Henon, H., Lucas, C., Mounier-Vehier, F., Rondepierre, P., & Godefroy, O. (2002). Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*, 59(1), 26-33.
103. Leys, D., Béjot, Y., Debette, S., & Giroud, M. (2008). Burden of stroke in France. *International Journal of Stroke*, 3(2), 117-119.
104. Liang, L. R., Wong, N. D., Shi, P., Zhao, L. C., Wu, L. X., Xie, G. Q., & Wu, Y. F. (2009). Cross-sectional and longitudinal association of cigarette smoking with carotid atherosclerosis in Chinese adults. *Preventive medicine*, 49(1), 62-67.
105. Lindsberg, P. J., & Grau, A. J. (2003). Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*, 34(10), 2518-2532.
106. Lipska, K., Sylaja, P. N., Sarma, P. S., Thankappan, K. R., Kutty, V. R., Vasan, R. S., & Radhakrishnan, K. (2007). Risk factors for acute ischaemic stroke in young adults in South India. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(9), 959-963.
107. Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*, 367(9524), 1747-1757.
108. Love, B. B., Biller, J., Jones, M. P., Adams, H. P., & Bruno, A. (1990). Cigarette smoking. A risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neuro* 47, 693-698.
109. Lovett, J. K., Coull, A. J., & Rothwell, P. M. (2004). Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*, 62(4), 569-573.
110. Lu, M., Ye, W., ADAMI, H. O., & Weiderpass, E. (2006). Prospective study of body size and risk for stroke amongst women below age 60. *Journal of internal medicine*, 260(5), 442-450.
111. Macko, R. F., Ameriso, S. F., Barndt, R., Clough, W., Weiner, J. M., & Fisher, M. (1996). Precipitants of Brain Infarction Roles of Preceding Infection/Inflammation and Recent Psychological Stress. *Stroke*, 27(11), 1999-2004.
112. Mainard, F., Krempf, M., Mussini, J. M., Janssen-Diet, F., & Madec, Y. (1988). Bilan lipidique au cours de l'infarctus cérébral dans la phase précoce et au 4e mois: conséquences pratiques. *La Presse médicale*, 17(23), 1204-1205.
113. Marini, C., Carolei, A., Roberts, R. S., Prencipe, M., Gandolfo, C., Inzitari, D., ... & Fieschi, C. (1993). Focal cerebral ischemia in young adults: a collaborative case-control study. *Neuroepidemiology*, 12(2), 70-81.
114. Marini, C., Totaro, R., De Santis, F., Ciancarelli, I., Baldassarre, M., & Carolei, A. (2001). Stroke in Young Adults in the Community-Based L'Aquila Registry Incidence and Prognosis. *Stroke*, 32(1), 52-56.
115. Marques-Vidal, P., Ruidavets, J. B., Cambou, J. P., & Ferrières, J. (2003). Changes and determinants in cigarette smoking prevalence in southwestern France, 1985-1997. *The European Journal of Public Health*, 13(2), 168-170.

116. Marques-Vidal, P., Ruidavets, J. B., Amouyel, P., Ducimetiere, P., Arveiler, D., Montaye, M., ... & Ferrieres, J. (2004). Change in cardiovascular risk factors in France, 1985–1997. *European journal of epidemiology*, *19*(1), 25-32.
117. Mas, J. L., Arquizan, C., Lamy, C., Zuber, M., Cabanes, L., Derumeaux, G., & Coste, J. (2001). Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *New England Journal of Medicine*, *345*(24), 1740-1746.
118. Mazighi, M., Labreuche, J., Gongora-Rivera, F., Duyckaerts, C., Hauw, J. J., & Amarenco, P. (2008). Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*, *39*(4), 1142-1147.
119. Meier, B., Kalesan, B., Mattle, H. P., Khattab, A. A., Hildick-Smith, D., Dudek, D., ... & Jüni, P. (2013). Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *New England Journal of Medicine*, *368*(12), 1083-1091.
120. Meissner, I., Khandheria, B. K., Sheps, S. G., Schwartz, G. L., Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., ... & Agmon, Y. (2004). Atherosclerosis of the aorta: Risk factor, risk marker, or innocent bystander?: A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(5), 1018-1024.
121. Messner, B., & Bernhard, D. (2014). Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *34*(3), 509-515.
122. Mineo, C., Deguchi, H., Griffin, J. H., & Shaul, P. W. (2006). Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circulation research*, *98*(11), 1352-1364.
123. Mitusch, R., Doherty, C., Wucherpfennig, H., Memmesheimer, C., Tepe, C., Stierle, U., ... & Sheikhzadeh, A. (1997). Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke*, *28*(1), 36-39.
124. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., & Marks, J. S. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*, *289*(1), 76-79.
125. Molina, C. A., Santamarina, E., & Alvarez-Sabin, J. (2007). Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma and patent foramen ovale. *Cerebrovascular Diseases*, *24*(Suppl. 1), 84-88.
126. Mulder, M., Lombardi, P., Jansen, H., Van Berkel, T. J., Frants, R. R., & Havekes, L. M. (1993). Low density lipoprotein receptor internalizes low density and very low density lipoproteins that are bound to heparan sulfate proteoglycans via lipoprotein lipase. *Journal of Biological Chemistry*, *268*(13), 9369-9375.
127. Musolino, R., La Spina, P., Granata, A., Gallitto, G., Leggiadro, N., Carerj, S., ... & Di Perri, R. (2003). Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovascular diseases*, *15*(1-2), 121-128.
128. Naess, H., Nyland, H. I., Thomassen, L., Aarseth, J., & Myhr, K. M. (2004). Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. *Acta Neurologica Scandinavica*, *110*(2), 107-112.
129. Naess, H., Nyland, H. I., Thomassen, L., Aarseth, J., & Myhr, K. M. (2004). Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study. *European Journal of Neurology*, *11*(1), 25-30.
130. Naess, H., Waje-Andreassen, U., Thomassen, L., Nyland, H., & Myhr, K. M. (2005). Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication?. *Neurology*, *65*(4), 609-611.
131. Naess, H., & Waje-Andreassen, U. (2010). Review of long-term mortality and vascular morbidity amongst young adults with cerebral infarction. *European Journal of Neurology*, *17*(1), 17-22.
132. Naess, H., Lunde, L., & Brogger, J. (2012). The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: The Bergen Stroke Study. *Vascular health and risk management*, *8*, 407.
133. Nagayama, M., Shinohara, Y., & Nagayama, T. (1994). Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke*, *25*(1), 74-78.

134. NASCET, C. (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 325(7), 445-53.
135. 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*, 42(12), 3616-3618.
136. Neau, J. P., Ingrand, P., Mouille-Brachet, C., Rosier, M. P., Couderq, C., Alvarez, A., & Gil, R. (1998). Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovascular Diseases*, 8(5), 296-302.
137. O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., ... & Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*, 376(9735), 112-123.
138. 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*, 37(10), 2493-2498.
139. Oppenheim, C., Naggara, O., Touzé, E., Lacour, J. C., Schmitt, E., Bonneville, F., ... & Méder, J. F. (2009). High-Resolution MR Imaging of the Cervical Arterial Wall: What the Radiologist Needs to Know 1. *Radiographics*, 29(5), 1413-1431.
140. Overell, J. R., Bone, I., & Lees, K. R. (2000). Interatrial septal abnormalities and stroke A meta-analysis of case-control studies. *Neurology*, 55(8), 1172-1179.
141. Paganini-Hill, A., Lozano, E., Fischberg, G., Barreto, M. P., Rajamani, K., Ameriso, S. F., ... & Fisher, M. (2003). Infection and risk of ischemic stroke differences among stroke subtypes. *Stroke*, 34(2), 452-457.
142. Pepi, M., Evangelista, A., Nihoyannopoulos, P., Flachskampf, F. A., Athanassopoulos, G., Colonna, P., ... & Caso, P. (2010). Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism European Association of Echocardiography (EAE)(a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*, 11(6), 461-476.
143. Petty, G. W., Brown, R. D., Whisnant, J. P., Sicks, J. D., O'Fallon, W. M., & Wiebers, D. O. (2000). Ischemic stroke subtypes a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*, 31(5), 1062-1068.
144. Pezzini, A., Caso, V., Zanferrari, C., Del Zotto, E., Paciaroni, M., Bertolino, C., ... & Padovani, A. (2006). Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(1), 95-97.
145. Pezzini, A., Grassi, M., Lodigiani, C., Patella, R., Gandolfo, C., Zini, A., ... & Padovani, A. (2012). Interaction between proatherosclerotic factors and right-to-left shunt on the risk of cryptogenic stroke: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Heart*, heartjnl-2011.
146. Pezzini, A., Grassi, M., Lodigiani, C., Patella, R., Gandolfo, C., Zini, A., ... & Padovani, A. (2014). Predictors of Long-Term Recurrent Vascular Events after Ischemic Stroke at Young Age: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*, CIRCULATIONAHA-113.
147. Pigeyre, M., Dauchet, L., Simon, C., Bongard, V., Bingham, A., Arveiler, D., ... & Dallongeville, J. (2011). Effects of occupational and educational changes on obesity trends in France: the results of the MONICA-France survey 1986-2006. *Preventive medicine*, 52(5), 305-309.
148. Prospective Collaboration Studies (1995). Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke. *The Lancet*, 346(8891-8892), 1647-1653
149. Pruisen, D. M. O., Slooter, A. J., Rosendaal, F. R., van der Graaf, Y., & Algra, A. (2008). Coagulation factor XIII gene variation, oral contraceptives, and risk of ischemic stroke. *Blood*, 111(3), 1282-1286.
150. Putaala, J., Metso, A. J., Metso, T. M., Konkola, N., Kraemer, Y., Haapaniemi, E., ... & Tatlisumak, T. (2009). Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. *Stroke*, 40(4), 1195-1203.
151. Putaala, J., Curtze, S., Hiltunen, S., Tolppanen, H., Kaste, M., & Tatlisumak, T. (2009). Causes of Death and Predictors of 5-Year Mortality in Young Adults After First-Ever Ischemic Stroke The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*, 40(8), 2698-2703.

152. Putaala, J., Haapaniemi, E., Metso, A. J., Metso, T. M., Arto, V., Kaste, M., & Tatlisumak, T. (2010). Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Annals of neurology*, 68(5), 661-671.
153. Putaala, J., Yesilot, N., Waje-Andreassen, U., Pitkaniemi, J., Vassilopoulou, S., Nardi, K., ... & Tatlisumak, T. (2012). Demographic and Geographic Vascular Risk Factor Differences in European Young Adults With Ischemic Stroke The 15 Cities Young Stroke Study. *Stroke*, 43(10), 2624-2630.
154. Putaala, J., Haapaniemi, E., Kaste, M., & Tatlisumak, T. (2012). How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke?. *Stroke*, 43(2), 356-361.
155. Rashid, P., Leonardi-Bee, J., & Bath, P. (2003). Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events A Systematic Review. *Stroke*, 34(11), 2741-2748.
156. Reynolds, K., Lewis, B., Nolen, J. D. L., Kinney, G. L., Sathya, B., & He, J. (2003). Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama*, 289(5), 579-588.
157. 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. *Journal of the neurological sciences*, 252(1), 39-44.
158. Rodés-Cabau, J., Noël, M., Marrero, A., Rivest, D., Mackey, A., Houde, C., ... & Bertrand, O. F. (2009). Atherosclerotic burden findings in young cryptogenic stroke patients with and without a patent foramen ovale. *Stroke*, 40(2), 419-425.
159. Rohr, J., Kittner, S., Feaser, B., Hebel, J. R., Whyte, M. G., Weinstein, A., ... & Sherwin, R. (1996). Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Archives of neurology*, 53(7), 603-607.
160. Rolfs, A., Fazekas, F., Grittner, U., Dichgans, M., Martus, P., Holzhausen, M., ... & Makowei, G. (2013). Acute Cerebrovascular Disease in the Young The Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*, 44(2), 340-349.
161. Rouanet, F. (2009). Recommandations-Bilan étiologique des infarctus cérébraux du sujet jeune Propositions du Groupe de travail de la Société française neuro-vasculaire (décembre 2008). *Revue Neurologique*, 165(12), 283.
162. Rothwell, P. M., Coull, A. J., Giles, M. F., Howard, S. C., Silver, L. E., Bull, L. M., ... & Anslow, P. (2004). Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet*, 363(9425), 1925-1933.
163. Rothwell, P. M., Coull, A. J., Silver, L. E., Fairhead, J. F., Giles, M. F., Lovelock, C. E., ... & Mehta, Z. (2005). Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *The Lancet*, 366(9499), 1773-1783.
164. Rubins, H. B., Davenport, J., Babikian, V., Brass, L. M., Collins, D., Wexler, L., ... & Robins, S. J. (2001). Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol the veterans affairs HDL intervention trial (VA-HIT). *Circulation*, 103(23), 2828-2833.
165. Russman, A. N., Schultz, L. R., Zaman, I. F., Rehman, M. F., Silver, B., Mitsias, P., & Nerenz, D. R. (2009). A significant temporal and quantitative relationship exists between high-density lipoprotein levels and acute ischemic stroke presentation. *Journal of the neurological sciences*, 279(1), 53-56.
166. Russo, C., Jin, Z., Rundek, T., Homma, S., Sacco, R. L., & Di Tullio, M. R. (2009). Atherosclerotic Disease of the Proximal Aorta and the Risk of Vascular Events in a Population-Based Cohort The Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) Study. *Stroke*, 40(7), 2313-2318.
167. Rutten-Jacobs, L. C., Arntz, R. M., Maaijwee, N. A., Schoonderwaldt, H. C., Dorresteyn, L. D., van Dijk, E. J., & de Leeuw, F. E. (2013). Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*, 309(11), 1136-1144.
168. Rutten-Jacobs, L. C., Maaijwee, N. A., Arntz, R. M., Schoonderwaldt, H. C., Dorresteyn, L. D., Vlugt, M. J., ... & Leeuw, F. E. (2013). Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: The FUTURE study. *Annals of neurology*, 74(4), 592-601.

169. Sacco, R. L., Ellenberg, J. H., Mohr, J. P., Tatemichi, T. K., Hier, D. B., Price, T. R., & Wolf, P. A. (1989). Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Annals of neurology*, 25(4), 382-390.
170. Sacco, R. L., Wolf, P. A., & Gorelick, P. B. (1998). Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology*, 53(7 Suppl 4), S15-24.
171. Sacco, R. L., Benson, R. T., Kargman, D. E., Boden-Albala, B., Tuck, C., Lin, I. F., ... & Berglund, L. (2001). High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *Jama*, 285(21), 2729-2735.
172. Sanossian, N., Saver, J. L., Navab, M., & Ovbiagele, B. (2007). High-density lipoprotein cholesterol an emerging target for stroke treatment. *Stroke*, 38(3), 1104-1109.
173. Schulz, U. G. R., & Rothwell, P. M. (2003). Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke importance of population-based studies. *Stroke*, 34(8), 2050-2059.
174. 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.
175. Selvin, E., Coresh, J., Shahar, E., Zhang, L., Steffes, M., & Sharrett, A. R. (2005). Glycaemia (haemoglobin A<sub>1c</sub>) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The Lancet Neurology*, 4(12), 821-826.
176. Sharshar, T., Lamy, C., & Mas, J. L. (1995). Incidence and Causes of Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium A Study in Public Hospitals of Ile de France. *Stroke*, 26(6), 930-936.
177. Shin, D. H., Lee, P. H., & Bang, O. Y. (2005). Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. *Archives of neurology*, 62(8), 1232-1237.
178. Sloan, M. A., Kittner, S. J., Feeser, B. R., Gardner, J., Epstein, A., Wozniak, M. A., ... & Buchholz, D. (1998). Illicit drug associated ischemic stroke in the Baltimore Washington Young Stroke Study. *Neurology*, 50(6), 1688-1693.
179. Song, Y. M., & Cho, H. J. (2008). Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking a cohort study in korean men. *Stroke*, 39(9), 2432-2438.
180. Spengos, K., & Vemmos, K. (2010). Risk factors, etiology, and outcome of first ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45—the Athens young stroke registry. *European Journal of Neurology*, 17(11), 1358-1364.
181. Suk, S. H., Sacco, R. L., Boden-Albala, B., Cheun, J. F., Pittman, J. G., Elkind, M. S., & Paik, M. C. (2003). Abdominal obesity and risk of ischemic stroke the Northern manhattan stroke study. *Stroke*, 34(7), 1586-1592.
182. Sumer, M. M., & Erturk, O. (2002). Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurological sciences*, 22(6), 449-454.
183. Tanne, D., Koren-Morag, N., Graff, E., & Goldbourt, U. (2001). Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the bezafibrate infarction prevention (BIP) registry high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation*, 104(24), 2892-2897.
184. Tayal, A. H., Tian, M., Kelly, K. M., Jones, S. C., Wright, D. G., Singh, D., ... & Gupta, R. (2008). Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*, 71(21), 1696-1701.
185. Teno, S., Uto, Y., Nagashima, H., Endoh, Y., Iwamoto, Y., Omori, Y., & Takizawa, T. (2000). Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 23(9), 1401-1406.
186. Thaler, D. E., Ruthazer, R., Di Angelantonio, E., Di Tullio, M. R., Donovan, J. S., Elkind, M. S., ... & Kent, D. M. (2013). Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke*, 44(3), 675-680.
187. Toth, P. P., Barter, P. J., Rosenson, R. S., Boden, W. E., Chapman, M. J., & Cuchel, M. (2013). High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology*, 7(5), 484-525.
188. Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., ... & Zureik, M. (2006). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovascular diseases*, 23(1), 75-80.

189. Touzé, E., Gauvrit, J. Y., Moulin, T., Meder, J. F., Bracard, S., & Mas, J. L. (2003). Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection A multicenter study. *Neurology*, *61*(10), 1347-1351.
190. Touzé, E., Varenne, O., Chatellier, G., Peyrard, S., Rothwell, P. M., & Mas, J. L. (2005). Risk of Myocardial Infarction and Vascular Death After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, *36*(12), 2748-2755.
191. Touzé, E., & Rothwell, P. M. (2008). Sex Differences in Heritability of Ischemic Stroke A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, *39*(1), 16-23.
192. Trenkwalder, P. (2000). Reducing cardiovascular morbidity and mortality in the elderly. *Blood Pressure*, *9*(1), 40-43.
193. Tziomalos, K., Athyros, V. G., Wierzbicki, A. S., & Mikhailidis, D. P. (2009). Lipoprotein a: where are we now?. *Current opinion in cardiology*, *24*(4), 351-357.
194. Varona, J. F., Bermejo, F., Guerra, J. M., & Molina, J. A. (2004). Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. *Journal of neurology*, *251*(12), 1507-1514.
195. Varona, J. F. (2010). Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. *Stroke research and treatment*, 2011.
196. Von Sarnowski, B., Putaala, J., Grittner, U., Gaertner, B., Schminke, U., Curtze, S., ... & Tatlisumak, T. (2013). Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*, *44*(1), 119-125.
197. Wagner, A., Arveiler, D., Ruidavets, J. B., Cottel, D., Bongard, V., & Dallongeville, J. (2008). État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: l'étude Mona Lisa. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, *49*(50), 483-486.
198. Waje-Andreassen, U., Naess, H., Thomassen, L., Eide, G. E., & Vedeler, C. A. (2007). Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway. *Acta Neurologica Scandinavica*, *116*(3), 150-156.
199. Waje-Andreassen, U., Thomassen, L., Jusufovic, M., Power, K. N., Eide, G. E., Vedeler, C. A., & Naess, H. (2013). Ischaemic stroke at a young age is a serious event—final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway. *European Journal of Neurology*, *20*(5), 818-823.
200. Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., Whincup, P. H., & Walker, M. (1995). Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *Jama*, *274*(2), 155-160.
201. Welch, G. N., & Loscalzo, J. (1998). Homocysteine and atherothrombosis. *New England journal of medicine*, *338*(15), 1042-1050.
202. White, H., Boden-Albala, B., Wang, C., Elkind, M. S., Rundek, T., Wright, C. B., & Sacco, R. L. (2005). Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and hispanics the northern manhattan study. *Circulation*, *111*(10), 1327-1331.
203. Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Kannel, W. B., Bonita, R., & Belanger, A. J. (1988). Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *Jama*, *259*(7), 1025-1029.
204. Wolfe, C. D. (2000). The impact of stroke. *British medical bulletin*, *56*(2), 275-286.
205. Woo, J., Lam, C. W., Kay, R., Wong, H. Y., Teoh, R., & Nicholls, M. G. (1990). Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*, *21*(10), 1407-1411.
206. Wu, J., Chen, S., Liu, L., Gao, X., Zhou, Y., Wang, C., ... & Zhao, X. (2013). Non-high-density lipoprotein cholesterol vs low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for ischemic stroke: a result from the Kailuan study. *Neurological research*, *35*(5), 505-511.
207. Yanagibori, R., Kondo, K., Suzuki, Y., Kawakubo, K., Iwamoto, T., & Itakura, H. (1998). Effect of 20 days' bed rest on the reverse cholesterol transport system in healthy young subjects. *Journal of internal medicine*, *243*(4), 307-312.
208. Yasaka, M., Yamaguchi, T., & Shichiri, M. (1993). Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke*, *24*(2), 206-211.
209. Yeh, P. S., Yang, C. M., Lin, S. H., Wang, W. M., Chen, P. S., Chao, T. H., ... & Li, Y. H. (2013). Low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic stroke: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*, *228*(2), 472-477.

210. Yesilot Barlas, N., Putaala, J., Waje-Andreassen, U., Vassilopoulou, S., Nardi, K., Odier, C., ... & Bahar, S. Z. (2013). Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *European Journal of Neurology*, 20(11), 1431-1439.
211. You, R., McNeil, J. J., O'malley, H. M., Davis, S. M., & Donnan, G. A. (1995). Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*, 45(8), 1483-1487.
212. You, R. X., McNeil, J. J., O'Malley, H. M., Davis, S. M., Thrift, A. G., & Donnan, G. A. (1997). Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*, 28(10), 1913-1918.
213. Zeiler, K., Siostrzonek, P., Lang, W., Gössinger, H., Oder, W., Ciciyasvilli, H., ... & Deecke, L. (1992). Different risk factor profiles in young and elderly stroke patients with special reference to cardiac disorders. *Journal of clinical epidemiology*, 45(12), 1383-1389.
214. Zieske, A. W., McMahan, C. A., McGill Jr, H. C., Homma, S., Takei, H., Malcom, G. T., ... & Strong, J. P. (2005). Smoking is associated with advanced coronary atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*, 180(1), 87-92.

## ANNEXES

**Annexe 1 : Classification étiologique TOAST des infarctus cérébraux (D'après Adams, 1993).**

---

Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)\*

Cardioembolism (high-risk/medium-risk)\*

Small-vessel occlusion (lacune)\*

Stroke of other determined etiology\*

Stroke of undetermined etiology

- a. Two or more causes identified
- b. Negative evaluation
- c. Incomplete evaluation

---

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

\*Possible or probable depending on results of ancillary studies.

**Annexe 2 : Causes cardio-emboliques d'infarctus cérébral selon la classification TOAST (D'après Adams, 1993).**

<p>High-risk sources</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Mechanical prosthetic valve</li><li>Mitral stenosis with atrial fibrillation</li><li>Atrial fibrillation (other than lone atrial fibrillation)</li><li>Left atrial/atrial appendage thrombus</li><li>Sick sinus syndrome</li><li>Recent myocardial infarction (&lt;4 weeks)</li><li>Left ventricular thrombus</li><li>Dilated cardiomyopathy</li><li>Akinetic left ventricular segment</li><li>Atrial myxoma</li><li>Infective endocarditis</li></ul> <p>Medium-risk sources</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Mitral valve prolapse</li><li>Mitral annulus calcification</li><li>Mitral stenosis without atrial fibrillation</li><li>Left atrial turbulence (smoke)</li><li>Atrial septal aneurysm</li><li>Patent foramen ovale</li><li>Atrial flutter</li><li>Lone atrial fibrillation</li><li>Bioprosthetic cardiac valve</li><li>Nonbacterial thrombotic endocarditis</li><li>Congestive heart failure</li><li>Hypokinetic left ventricular segment</li><li>Myocardial infarction (&gt;4 weeks, &lt;6 months)</li></ul>
--

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

**Annexe 3 : Classification étiologique ASCO des infarctus cérébraux (D'après Amarenco, 2009).**

Grades for atherothrombosis (A)	
1. Definitely a potential cause of the index stroke	Atherothrombotic stroke defined as: (a) Patients with any atherosclerotic stenosis 70-99% in an intra-/or extracranial artery supplying the ischemic field diagnosed by level A or B evidence; or (b) Any atherosclerotic stenosis <70% in an intra-/or extracranial artery supplying the ischemic field with attached luminal thrombus diagnosed by level A or B evidence; or (c) A mobile thrombus in the aortic arch; or (d) Occlusion with imaging evidence of atherosclerosis in an intra-/or extracranial artery supplying the ischemic field.
2. Causality uncertain	(a) Patients with any atherosclerotic stenosis 70-99% in an intra-/or extracranial artery supplying the ischemic field diagnosed by level C evidence; or (b) Any atherosclerotic stenosis <70% in an intra-/or extracranial artery supplying the ischemic field with attached luminal thrombus diagnosed by level C evidence; or (c) Aortic arch plaques >4 mm in thickness without a mobile component.
3. Unlikely a direct cause of index stroke (but disease is present)	(a) Presence of carotid or vertebral artery plaque without stenosis; or (b) Aortic arch plaque <4 mm; or (c) Stenosis (any degree) in a brain artery, contralateral to the brain infarction or in the opposite circulation (either posterior or anterior circulation); or (d) History of myocardial infarction or coronary revascularization or peripheral arterial disease.
Grades for small vessel disease (S)	
1. Definitely a potential cause of the index stroke	Association of: (a) Deep branch artery stroke: small, deep infarct with diameter <15 mm on MRI (or CT) in the territory corresponding to symptoms; and either (b) One or several old or silent lacunar infarcts in territories different from the index stroke; or (c) Leukoaraiosis on MRI (or CT), microbleeds on MRI (gradient echo imaging), dilatation of the perivascular spaces on MRI (or CT); or (d) Recent repeated similar TIAs - when they preceded the brain infarct by 1 month or less and attributable to the same territory as the subsequent BI (which increase the prediction for lacunar stroke from 57 to 80%, and are therefore supportive).
2. Causality uncertain	(a) Single, deep branch artery stroke; or (b) Clinical syndrome suggestive of deep branch artery stroke with no MRI/CT evidence of stroke (clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke - classic lacunar syndromes: pure motor hemiparesis, pure sensory syndrome, ataxic hemiparesis, dysarthria clumsy-hand syndrome, and sensorimotor syndrome; or other 'nonlacunar' clinical syndromes. e.g. hemichorea, hemiballism, isolated dysarthria, etc.).
3. Unlikely a direct cause of index stroke (but disease is present)	Leukoaraiosis on MRI (or CT), and/or microbleeds on MRI (gradient echo imaging), and/or dilatation of perivascular spaces on MRI (or CT), and/or one or several lacunar infarcts (silent or old) in territories different from the index stroke.
Grades for cardioembolism (C)	
1. Definitely a potential cause of the index stroke	Cardioembolic stroke - demonstration of: (a) Mitral stenosis; (b) Prosthetic heart valve; (c) Myocardial infarction within the past 4 weeks; (d) Mural thrombus in left cavities; (e) Left ventricular aneurysm; (f) Any documented history of permanent or transient atrial fibrillation or flutter with or without spontaneous echo contrast or left atrial thrombus; (g) Sick sinus syndrome;

**Grades for cardioembolism (C)**

	(h) Dilated cardiomyopathy;
	(i) Ejection fraction <35%;
	(j) Endocarditis;
	(k) Intracardiac mass;
	(l) PFO plus in situ thrombosis;
	(m) PFO plus concomitant PE or DVT preceding the brain infarction.
2. Causality uncertain	(a) PFO and ASA;
	(b) PFO and concomitant DVT or PE (but not preceding the index stroke);
	(c) Spontaneous echo contrast;
	(d) Apical akinesia of the left ventricle and impaired ejection fraction (but >35%);
	(e) Only suggested by history of myocardial infarction or palpitation and multiple repeated brain infarcts on both sides or in both the anterior and posterior circulation;
	(f) Only suggested by abdominal CT/MRI or autopsy demonstration of the presence of systemic infarction (e.g. kidney, splenic, mesenteric) or lower limb embolism (in addition to the index stroke).
3. Unlikely a direct cause of index stroke	One of the following abnormalities: PFO, ASA, valvular strands, mitral annulus calcification, calcified aortic valve, nonapical akinesia of the left ventricle.

**Grades for other causes (O)**

1. Definitely a potential cause of the index stroke (examples)	(a) Arterial dissection by A or B evidence (table 3);
	(b) Dolichoectasia with complicated aneurysm;
	(c) Polycythemia vera, thrombocytosis >800,000/mm <sup>3</sup> ;
	(d) Lupus erythematosus;
	(e) Disseminated intravascular coagulation;
	(f) Criteria for antiphospholipid antibody syndrome;
	(g) Fabry's disease;
	(h) Concomitant meningitis;
	(i) Sickle cell disease;
	(j) Ruptured cerebral aneurysm with or without demonstration of spasm in the territory of the brain infarct;
	(k) Homozygote for hyperhomocystinuria.
2. Causality uncertain	(a) Arterial dissection diagnosed by level C evidence (see table 3; only suggestive history or clinical syndrome, e.g. isolated acute painful Horner's syndrome, or only history of previous dissection);
	(b) Fibromuscular dysplasia.
3. Unlikely a direct cause of index stroke (but disease is present)	(a) Kinking or dolichoectasia without complicated aneurysm or plicature;
	(b) Arteriovenous malformation or saccular aneurysm;
	(c) Thrombocytosis >450,000 and <800,000/mm <sup>3</sup> ;
	(d) Antiphospholipid antibodies <100 GPL units;
	(e) Mild hyperhomocysteinemia heterozygote.

TIA = Transient ischemic attack; BI = brain infarction; PFO = patent foramen ovale; PE = pulmonary embolism; ASA = Atrial septal aneurysm; DVT = deep vein thrombosis. In the absence of disease the grade is 0. In case of insufficient work-up and that the patient cannot be graded, the grade is 9.

Level A: Direct demonstration by gold standard diagnostic tests or criteria	Level B: Indirect evidence or less sensitive or specific tests or criteria	Level C: Weak evidence
<b>Arterial stenosis</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- By autopsy evidence (macro- and microscopic demonstration) of atherosclerotic disease of the arterial wall;</li> <li>- Lumen stenosis by X-ray angiography, or high-resolution MRI, or combination of MR-angiography and Duplex echography for ICAO stenosis with concurring results.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- By only 1 of the following diagnostic tests: duplex, TCD, CT-angiography or MR angiography.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carotid bruit only;</li> <li>- Low flow retinopathy;</li> <li>- Reversed flow of fronto-orbital artery on continuous wave Doppler;</li> <li>- Asymmetric blood pressure on both brachial artery (for subclavian or innominate artery stenosis).</li> </ul>
<i>Ruling out stenosis:</i>		
Extracranial arterial stenosis: 1 or several of the following diagnostic tests are performed and are negative:		
Duplex, CTA, MRA, XRA.		
Intracranial arterial stenosis: 1 or several of the following diagnostic tests are performed and are negative:		
TCD, CTA, MRA, XRA.		
Aortic arch atheroma: TEE with specific assessment of the aortic arch (when the probe is pulled back at the end of the cardiac examination, turn the probe counterclockwise and take time to watch the aortic arch).		
<b>Small vessel disease stroke</b>		
<i>Ruling out small vessel disease stroke:</i>		
Negative MRI (T <sub>2</sub> , FLAIR, GRE, DWI) and no appropriate clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke.		
<b>Cardiac disease</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TEE for: valvular disease, atrial and aortic thrombus, atrial tumor or endocarditis;</li> <li>- TTE for: left ventricle mural thrombus or endomyocardial fibrosis;</li> <li>- Cardiac ultra-fast CT or MRI for some cardiac pathologies (intracardiac thrombi, a tumor, endomyocardial fibrosis);</li> <li>- Pathology (autopsy evidence, macro- and microscopic demonstration of a cardiac source of embolism);</li> <li>- ECG documentation for atrial fibrillation;</li> <li>- Combined ECG and biologic (troponin) documentation for myocardial infarction; or pathology (autopsy evidence, macro- and microscopic demonstration of MI).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical auscultation by a cardiologist for valve disease</li> </ul>	
<i>Ruling out a cardiac source of embolism:</i>		
Minimum is negative ECG and auscultation by a cardiologist;		
Maximum is negative ECG/telemetry/Holter ECG and negative TEE, negative cardiac CT/MRI, negative abdominal CT/MRI (search for old or simultaneous subdiaphragmatic visceral infarction).		
<i>Ruling out a PFO by best available technology:</i>		
Microbubble injections with Valsalva maneuver;		
With assessment by either TCD of the MCA or TTE (TTE usually allows a better Valsalva maneuver than under TEE).		
In case of a negative TTE/TEE, if one doubts the quality of the technique used to search for microbubbles crossing, a confirmation can be obtained by TCD technique: negative results in both techniques is the gold standard for ruling out PFO.		

Level A: Direct demonstration by gold standard diagnostic tests or criteria	Level B: Indirect evidence or less sensitive or specific tests or criteria	Level C: Weak evidence
<b>Arterial dissection</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Evidence of mural hematoma within the arterial wall by: axial T<sub>1</sub>-FatSat-MRI or pathology (autopsy evidence); on some occasions axial CT or TOF-MRA may also show the mural hematoma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Presence of lumen stenosis: by X-ray angiography showing typical long stenosis beyond carotid artery bifurcation or on V2, V3 or V4 segment or by duplex echography or CTA/MRA only.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Only suggestive history or clinical syndrome (e.g. isolated acute painful Horner's syndrome);</li> <li>– Only history of previous dissection.</li> </ul>
<p><i>Ruling out arterial dissection by the best available technology (key when considering PFO or other weak causality):</i>  No sign of dissection on axial T<sub>1</sub>-FatSat-MRI or X-ray angiography or pathology (autopsy evidence, macro- and microscopic demonstration of arterial dissection) performed within the appropriate time window (usually within 15 days of stroke onset). Caution: very early MRI assessment may be negative and then positive at follow-up MRI.</p>		
<b>Other causes</b>		
<p><i>Ruling out other causes:</i> negative: cerebrospinal fluid, complete hemostasis, cerebral arterial imaging and cardiac imaging, family history of inherited disease, inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), hematologic tests (platelet, leucocytes, and eosinophilic counts, hematocrit).</p>		
<p>CT = Computed tomography; CTA = computed tomography angiography; ECG = electrocardiogram; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; GRE = gradient echo; ICAO = internal carotid artery origin; MI = myocardial infarction; MR = magnetic resonance; MRA = magnetic resonance angiography; MRI = magnetic resonance imaging; PFO = patent foramen ovale; TCD = transcranial Doppler; TEE = transesophageal echocardiography; TOF = time of flight; TTE = transthoracic echocardiography; XRA = X-ray angiography.</p>		

**Annexe 4 : Classification étiologique ASCOD des infarctus cérébraux (D'après Amarenco, 2013).**

Grades of diseases	
1	If the disease is present and can potentially be a cause
2	If the disease is present, but the causal link is uncertain
3	If the disease is present, but the causal link is unlikely
0	If the disease is absent
9	If the workup is insufficient to grade the disease

A: Causality grades for atherothrombosis	
A1 (potentially causal)	Atherothrombotic stroke defined as: (1) ipsilateral atherosclerotic stenosis between 50 and 99% in an intra- or extracranial artery supplying the ischemic field; or (2) ipsilateral atherosclerotic stenosis <50% in an intra- or extracranial artery with an endoluminal thrombus supplying the ischemic field; or (3) mobile thrombus in the aortic arch; or (4) ipsilateral arterial occlusion in an intra- or extracranial artery with evidence of underlying atherosclerotic plaque supplying the ischemic field
A2 (causal link is uncertain)	(1) ipsilateral atherosclerotic stenosis 30–50% in an intra- or extracranial artery supplying the ischemic field; or (2) aortic plaque $\geq 4$ mm without mobile lesion
A3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	(1) plaque (stenosis <30%) in an intra- or extracranial artery, ipsilateral to the infarct area; (2) aortic plaque <4 mm without mobile thrombus; (3) stenosis (any degree) or occlusion in a cerebral artery not supplying the infarct area (e.g. contralateral side or opposite circulation); (4) history of myocardial infarction, coronary revascularization or peripheral arterial disease; (5) ipsi- or bilateral atherosclerotic stenosis 50–99% with bihemispheric MR-DWI lesion
A0 (atherosclerosis not detected)	Ruling out atherosclerosis: (1) extracranial arterial stenosis: one or several of the following diagnostic tests are performed and are negative: US-Duplex, CTA, MRA, XRA, or autopsy; (2) intracranial arterial stenosis: one or several of the following diagnostic tests are performed and are negative: US-TCD, MRA, CTA, XRA, or autopsy; (3) aortic arch atheroma: TEE with specific assessment of the aortic arch (when the probe is pulled back at the end of the cardiac examination, turn the probe counter clockwise and take time to watch the aortic arch) or specific aortic arch assessment with CTA
A9 (incomplete workup)	US-Duplex, US-TCD or CTA, or MRA, or XRA or autopsy not performed. [A minimum workup is extra- and intracranial assessment of cerebral arteries – maximum workup also includes transesophageal assessment of the aortic arch (or a default CTA of the aortic arch)]
S: Causality grades for small-vessel disease	
S1 (potentially causal)	Combination of: (1) lacunar infarction: small deep infarct <15 mm (in perforator branch territory) on MRI-DWI (or a default CT) in an area corresponding to the symptoms and at least one of the three following criteria: (2) one or several small deep older infarct(s) of lacunar type in other territories, <i>and/or</i> (3) severe (confluent – Fazekas III) leukoaraiosis, or microbleeds, or severe dilatation of perivascular spaces ("état criblé"); (4) repeated, recent (<1 month), TIAs attributable to the same territory as the index infarct
S2 (causal link is uncertain)	(1) only one, recent, lacunar infarction and no other abnormality on MRI (or CT) or (2) clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke, without ischemic lesion in the appropriate area seen on MRI or CT (main clinical syndrome suggesting a deep branch artery – lacunar – stroke: pure hemiparesis, pure hemisensory loss, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome, unilateral sensorimotor deficit, others: hemichorea, hemiballism, pure dysarthria, etc.)
S3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	Severe (confluent – Fazekas III) leukoaraiosis visible on MRI and/or CT scan, and/or microbleeds visible on T2*-weighted MRI, and/or severe dilatation of perivascular spaces (visible on T2-weighted MRI), and/or one or several old, small deep infarcts of lacunar type

S0 (small-vessel disease not detected)	Ruling out small-vessel disease stroke: negative MRI (T2, FLAIR, GRE, DWI) and no appropriate clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke
S9 (incomplete workup)	MRI (or CT) not performed
<b>C: Causality grades for cardiac pathology</b>	
C1 (potentially causal)	Cardiogenic stroke defined as acute, or recent and older hibernispheric or supra- and infratentorial territorial or cortical ischemic lesions and signs of systemic embolism with detection of at least one of the following potential causes: (1) mitral stenosis (surface <1.5 cm <sup>2</sup> ); (2) mechanical valve; (3) myocardial infarction within 4 weeks preceding the cerebral infarction; (4) mural thrombus in the left cavities; (5) aneurysm of the left ventricle; (6) history or presence of documented atrial fibrillation – whether paroxysmal (>60 s), persistent or permanent – or flutter, with or without left atrial thrombus or spontaneous echo; (7) atrial disease (tachycardia-bradycardia syndrome); (8) dilated or hypertrophic cardiomyopathies; (9) left ventricle ejection fraction <35%; (10) endocarditis; (11) intracardiac mass; (12) PFO and thrombus in situ; (13) PFO and concomitant pulmonary embolism or proximal DVT preceding the index cerebral infarction; (14) aforementioned cardiac pathologies (C1) with single or without obvious cerebral ischemic lesion
C2 (causal link is uncertain)	Regardless of stroke pattern: (1) PFO + atrial septal aneurysm; (2) PFO and pulmonary embolism or proximal DVT concomitant but NOT preceding the index cerebral infarction; (3) intracardiac spontaneous echo-contrast; (4) apical akinesia of the left ventricle and decreased ejection fraction (but >35%); (5) history of myocardial infarction or palpitation and multiple brain infarction, repeated either bilateral or in two different arterial territories (e.g. both anterior and posterior circulation); (6) no direct cardiac source identified, but multiple brain infarction, repeated either bilateral or in two different arterial territories (e.g. both anterior and posterior circulation) and/or evidence of systemic emboli: renal or splenic or mesenteric infarction (on CT, MRI or autopsy) or embolism in peripheral artery supplying arm or leg
C3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	One of the following abnormalities present in isolation: PFO, ASA, strands, mitral annulus calcification, calcification aortic valve, nonapical akinesia of the left ventricle, transient atrial fibrillation <60 s, atrial hyperexcitability
C0 (cardiac pathology not detected or not suspected)	Ruling out a cardiac source of embolism: minimum is negative ECG and examination by a cardiologist; maximum is negative ECG/telemetry/24-hour Holter ECG/long-term ECG recording (implantable device, transtelephonic ECG, loop recorder) and negative TEE for atrium, valves and septal abnormalities, negative TTE for PFO and assessment of left ventricle, negative cardiac CT/MRI, negative abdominal CT/MRI (search for old or simultaneous subdiaphragmatic visceral infarction)
C9 (incomplete workup)	Minimum is ECG and examination by a trained cardiologist in the absence of cardiac imaging
<b>O: Causality grades for other causes</b>	
O1 (potentially causal)	(1) dolichoectasia with complicated aneurysm; (2) polycythemia vera or thrombocytemia >800,000/mm <sup>3</sup> ; (3) systemic lupus; (4) disseminated intravascular coagulation; (5) antiphospholipid antibody syndrome (including >100 GPL units or lupus anticoagulant); (6) Fabry's disease; (7) coexisting meningitis; (8) sickle cell disease; (9) ruptured intracranial aneurysm with or without vasospasm of the artery supplying the infarcted area; (10) severe hyperhomocysteinemia; (11) Horton's disease; (12) other cerebral inflammatory or infectious angitis; (13) moyamoya disease, etc....

O2 (causal link is uncertain)	(1) saccular aneurysm (with a suspicion of embolism from it) (2) coincidental migraine attack with neurological deficit lasting >60 min in patients with history of migraine aura
O3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) arteriovenous malformation; (2) thrombocytosis <800,000/mm <sup>3</sup> ; (3) antiphospholipid antibody <100 GPL units; (4) homocysteinemia <40 μmol/l; (5) malignoma with associated hypercoagulation (high D-dimer levels), deep vein thrombosis or pulmonary embolism and/or recent chemotherapy
O0 (no other cause detected)	Ruling out other causes: negative: cerebrospinal fluid, complete hemostasis, cerebral arterial imaging, family history of inherited disease, inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), hematologic tests (platelet, leucocytes, and eosinophilic counts, hematocrit), specific tests according to the suspected disease (e.g. genetic test, retinal angiography for Susac syndrome)
O9 (incomplete workup)	Unable to reasonably exclude other causes based on best available diagnostic tests and stroke-specific history
<b>D: Causality grades for dissection</b>	
D1 (potentially causal)	(1) arterial dissection by direct demonstration (evidence of mural hematoma: hypersignal on FAT-saturated MRI or at autopsy or on TOF-MRA or CT on axial sections showing both enlargement of the arterial wall by the hematoma with narrowing of the lumen or on echography showing an hypoechoic arterial wall with narrowing of the lumen and sudden enlargement of the carotid or vertebral (V2) artery diameter; (2) arterial dissection by indirect demonstration or by less sensitive or less specific diagnostic test (only long arterial stenosis beyond the carotid bifurcation or in V2, V3 or V4 without demonstration of arterial wall hematoma: on X-ray angiography, and/or echography and/or CTA and/or MRA) or unequivocal US with recanalization during follow-up
D2 (causal link is uncertain)	(1) arterial dissection by weak evidence (suggestive clinical history, e.g., painful Horner's syndrome or past history of arterial dissection); (2) imaging evidence of fibromuscular dysplasia of a cerebral artery supplying the ischemic field
D3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) kinking or dolichoectasia without complicated aneurysm or plicature; (2) fibromuscular dysplasia on arteries not supplying the ischemic field
D0 (no dissection detected or suspected)	Ruling out dissection: negative FAT-saturated MRI of suspected artery or good quality, normal X-ray angiography (too early FAT-saturated MRI performed within 3 days of symptom onset can be falsely negative and then should be repeated). If there is no clinical suspicion of dissection, the patient can be classified D0 provided good-quality extra- or intracranial cerebral artery and cardiac evaluations have been performed
D9 (incomplete workup)	In patients aged less than 60 years and with no evidence of A1, A2, S1, C1, or O1 category: no FAT-saturated MRI performed on the extra- or intracranial artery supplying the ischemic field or no X-ray angiography performed (all performed within 15 days of symptom onset)

---

**RISK FACTOR PROFILE OF CRYPTOGENIC ISCHEMIC STROKE AND DIFFERENT ETIOLOGICAL SUBTYPES IN THE YOUNG : RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF 400 PATIENTS**

---

**Objective :** Studies of risk factors for stroke in the young have generally considered ischemic stroke as a whole. The objective of the present study was to identify cardiovascular risk factor profile of cryptogenic stroke and by etiological subtype in young adults.

**Methods :** In this retrospective study, data from patients aged 16-54 years, consecutively treated for first ever ischemic stroke, were collected. Stroke etiology was defined by the ASCOD classification (A for atherothrombosis, S for small vessel disease, C for cardiac source, O for other cause, D for dissection). Association between different etiological groups, including cryptogenic strokes, and age, gender, smoking, hypertension, diabetes and blood lipids was evaluated by multinomial logistic regression. Patients admitted for cryptogenic stroke were compared with control subjects from general population, matched for age and gender.

**Results :** 400 patients were included with a mean age of 44.5 (8.5) years. Atherothrombotic strokes, standing for the first identified cause, were associated with age, smoking, hypertension, diabetes and low HDL-cholesterol. Small vessel disease etiology was associated with age and hypertension. Cardio-embolic strokes were associated with age. Cryptogenic strokes accounted for 51% (204 patients) of all patients, and were associated to current tobacco use. Among these patients, current tobacco use was strongly associated with non-obstructive carotid plaque and intraluminal thrombus.

**Conclusion :** The risk factor profile differs between etiological subtypes of ischemic stroke in young adults. Current tobacco use is a strong risk factor of cryptogenic stroke possibly through a pro-atherogenic and pro-thrombotic effect.

---

**TITLE : RISK FACTOR PROFILE OF CRYPTOGENIC ISCHEMIC STROKE AND DIFFERENT ETIOLOGICAL SUBTYPES IN THE YOUNG : RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF 400 PATIENTS**

---

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Clinical specialized medicine

---

**MOTS-CLES:** Ischemic stroke - Young – Risk factors – Cryptogenic - Atherosclerosis

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

Supervisor : Pr Jean FERRIERES

---

**PROFIL DES FACTEURS DE RISQUE DES INFARCTUS  
CEREBRAUX CRYPTOGENIQUES ET DES DIFFERENTS SOUS  
GROUPES ETIOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS JEUNES :  
RESULTATS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 400 PATIENTS**

---

**Objectif :** Les études ayant porté sur les facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux du sujet jeune, ont généralement analysé les infarctus cérébraux dans leur globalité, sans distinction étiologique. L'objectif de ce travail était d'identifier le profil de risque cardiovasculaire des patients jeunes victimes d'infarctus cérébral cryptogénique et selon les différents sous-groupes étiologiques.

**Méthodes :** Dans cette étude rétrospective monocentrique, les données des patients âgés de 16 à 54 ans, admis pour un premier infarctus cérébral, ont été recueillies. L'étiologie de ces infarctus était établie grâce à la classification ASCOD (A pour athéromatose, S pour « small vessel disease » soit la microangiopathie, C pour les causes cardio-emboliques, O pour les autres causes, D pour les dissections). L'association entre les différents groupes étiologiques, dont les infarctus cryptogéniques, et l'âge, le sexe, le tabagisme, l'hypertension, le diabète et les variables lipidiques a été étudiée par régression logistique multinomiale. Les patients admis pour un infarctus cryptogénique ont été comparés à des témoins issus de la population générale, appariés pour le sexe et l'âge.

**Résultats :** 400 patients ont été inclus avec un âge moyen de 44.5 (8.5) ans. Les infarctus liés à l'athéromatose, qui représentait la principale étiologie identifiée, étaient associés à l'âge, au tabagisme, à l'hypertension, au diabète et à un taux faible de HDL-cholestérol. Les infarctus liés à la microangiopathie étaient associés à l'âge et à l'hypertension. Les infarctus de cause cardio-embolique étaient corrélés à l'âge. Les infarctus cryptogéniques représentaient 51% (204 patients) de l'ensemble des patients, et étaient associés au tabagisme non sevré. Chez ces patients, le tabagisme non sevré était fortement associé à la présence de plaques athéromateuses carotidiennes non sténosantes et de thrombus intraluminaux.

**Conclusion :** Le profil des facteurs de risque varie selon l'étiologie des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes. Le tabagisme est un puissant facteur de risque des infarctus cryptogéniques via un probable mécanisme athérogène et thrombogène.

---

**TITLE : RISK FACTOR PROFILE OF CRYPTOGENIC ISCHEMIC STROKE AND  
DIFFERENT ETIOLOGICAL SUBTYPES IN THE YOUNG : RESULTS OF A  
RETROSPECTIVE STUDY OF 400 PATIENTS**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLES :** Infarctus cérébral - Jeune – Facteurs de risque – Cryptogénique - Athérosclérose

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Pr Jean FERRIERES