



HAL
open science

Contribution de l'électrophysiologie cardiaque à l'étude étiopathogénique des accidents ischémiques cérébraux indéterminés de l'adulte jeune

Xavier Ducrocq

► **To cite this version:**

Xavier Ducrocq. Contribution de l'électrophysiologie cardiaque à l'étude étiopathogénique des accidents ischémiques cérébraux indéterminés de l'adulte jeune. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2000. Français. NNT : 2000NAN11316 . tel-01748123

HAL Id: tel-01748123

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748123>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

École Doctorale : BIOLOGIE ET SANTÉ

Discipline : Génie Biologique et médical

présentée et soutenue publiquement

le 5 juillet 2000

par

DUCROCQ Xavier

né le 9 avril 1958

à Doullens (Somme)



**Contribution de l'électrophysiologie cardiaque
à l'étude étiopathogénique
des accidents ischémiques cérébraux indéterminés de l'adulte jeune.**

Version du 5 mai 2000

(Manuscrit provisoire)

Directeur de thèse : Pr Etienne ALIOT

Composition du Jury

Pr Maurice GIROUD, Dijon	Rapporteur
Pr Jean Yves LE HEUZEY, Paris	Rapporteur
Pr Michel WEBER, Nancy	Juge
Pr Hervé VESPIGNANI, Nancy	Juge
Pr Faiez ZANNAD, Nancy	Juge

Remerciements

A notre Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Etienne Aliot : vous êtes l'une des chevilles ouvrières de la collaboration entre votre Service de Cardiologie et le Service de Neurologie, sans laquelle ce travail n'aurait pu voir le jour. Vous avez guidé et suivi notre travail du début jusqu'à cette étape de la thèse avec disponibilité et encouragements chaleureux. Nous vous exprimons notre reconnaissance et notre respectueuse sympathie.

A nos Rapporteurs :

Monsieur le Professeur Maurice Giroud : votre compétence et votre implication dans le domaine de la pathologie vasculaire vous désignaient comme rapporteur de notre travail. C'est avec une reconnaissance qui n'a d'égale que la spontanéité avec laquelle vous avez accepté cette charge supplémentaire que nous vous exprimons nos plus sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Jean-Yves Le Heuzey : vous êtes l'un des « pères » du concept de vulnérabilité auriculaire. L'« enfant » n'a pas encore atteint toute sa maturité. Votre présence dans notre jury nous honore. Avec tous nos remerciements, nous formulons le vœu de pouvoir poursuivre avec vous les travaux dans ce domaine.

A nos juges :

Monsieur le Professeur Michel Weber : vous avez été, depuis nos premiers pas dans votre Service, notre maître en Neurologie et nous vous devons beaucoup. Ce travail marque une étape alors que nous n'avons pas tout de suite osé vous suivre dans la perspective universitaire que vous ouvriez devant nous. Nous espérons que ce travail honore et récompense la confiance que vous nous avez signifiée. Recevez ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani : sans votre indéfectible témoignage de confiance et vos encouragements soutenus, ce travail ne serait sans doute pas arrivé à ce niveau de reconnaissance scientifique. Nous vous devons aussi beaucoup dans l'apprentissage de la Neurologie et le souci de la qualité pédagogique. Nous ne savons trop comment vous remercier sinon en vous formulant notre amicale reconnaissance.

Monsieur le Professeur Faïez Zannad : vous avez fait de la Recherche biomédicale, en particulier dans le domaine clinique, votre fer de lance hospitalo-universitaire. Nous sommes honoré que notre travail soit soumis au crible de votre compétence. Nous vous en remercions très sincèrement.

A tous ceux qui, plus discrètement, ont contribué à ce travail :

le Professeur Francis Guillemin et le Docteur Florence Girard pour la partie statistique ; le Docteur Jean-Christophe Lacour, pour le recrutement et le suivi des patients et surtout pour son indéfectible et ô combien précieuse présence à nos côtés ; le Docteur Jean-Luc Viry, pour sa contribution dans le cadre de sa thèse de Médecine ; les Docteurs Christian de Chillou, Thierry Reeb, Isabelle Magnin-Poull, Jean-François Bruntz pour leur contribution aux investigations cardiologiques ; nos collègues des Services de Neurologie et de Neuroradiologie, qui nous ont toujours entraîné par leurs encouragements et la mise à notre disposition de leur temps ;

à Jacques Guenin et Marc Wagner pour le coup de main, nocturne, de dernière minute,

nos remerciements les plus chaleureux

A nos proches :

en tout premier lieu Sylvie, Simon, Paul, Hélène, Lucie, Jeanne, Marie-Anne, Augustin et Philothée qui, en me supportant de toutes les manières, en particulier aux heures les plus difficiles, m'ont aidé à porter ce travail à son achèvement. Leur attitude procède non plus de l'amitié et de l'esprit d'équipe, mais de l'Amour et de l'Esprit de Celui qui est l'auteur et l'artisan de notre commune existence ;

nos parents et nos frères à qui nous exprimons notre indicible reconnaissance filiale et fraternelle.

*« Dieu de mes pères et Seigneur de tendresse,
par ta parole tu fis l'univers,
tu formas l'homme par ta Sagesse,
pour qu'il domine sur tes créatures,
qu'il gouverne le monde avec justice et sainteté,
qu'il rende avec droiture ses jugements.
Donne-moi la Sagesse, assise près de toi.*

*Ne me retranche pas du nombre de tes fils :
je suis ton serviteur, le fils de ta servante,
un homme frêle et qui dure peu,
trop faible pour comprendre les préceptes et les lois.
Le plus accompli des enfants des hommes,
s'il lui manque la Sagesse que tu donnes,
sera compté pour rien.*

*Or, la Sagesse est avec toi,
elle qui sait tes œuvres ;
elle était là quand tu fis l'univers,
elle connaît ce qui plaît à tes yeux,
ce qui est conforme à tes décrets.
Des cieux très saints, daigne l'envoyer,
fais-la descendre du trône de ta gloire.*

*Qu'elle travaille à mes côtés
et m'apprenne ce qui te plaît.
Car elle sait tout, comprend tout,
guidera mes actes avec prudence,
me gardera par sa gloire. »*

Livre de la Sagesse 9, 1 ... 11.

SOMMAIRE

REFERENCES DES ANNEXES	4
INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE :	
Accidents ischémiques cérébraux d'étiologie indéterminée de l'adulte jeune.	8
1 – Situation du sujet	9
1 – 1 Etiologies des accidents ischémiques de l'adulte jeune	9
1 – 2 Accidents ischémiques cérébraux d'étiologie indéterminée	12
1 – 3 Accidents ischémiques cérébraux inexpliqués et anomalies du septum interauriculaire	13
1 – 3 – 1 Accidents ischémiques cérébraux inexpliqués et foramen ovale perméable	14
1 – 3 – 2 Accidents ischémiques cérébraux et anévrisme du septum interauriculaire ...	17
1 – 3 – 3 Accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques associés à un foramen ovale perméable et/ou un anévrisme du septum interauriculaire et risque de récurrence	19
1 – 3 – 4 Accidents ischémiques cérébraux inexpliqués et autres anomalies cardiaques mineures	20
1 – 3 – 5 Accidents ischémiques cérébraux et anomalies septales ; questions en suspens	20
1 – 4 Mécanisme physiopathologique des accidents ischémiques cérébraux crypto- géniques de l'adulte jeune	22
2 – Etude personnelle	24
2 – 1 Patients, méthodes	24
2 – 2 Résultats	26
2 – 3 Discussion	28
3 – Etude ancillaire du mécanisme physiopathologique des accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques de l'adulte jeune	34
3 – 1 Objectif de l'étude	34
3 – 2 Patients, méthodes	34
3 – 3 Résultats	35
3 – 4 Discussion	35
4 – Conclusion de la première partie	36

DEUXIEME PARTIE :

Etude de la vulnérabilité dans les accidents ischémiques cérébraux

cryptogéniques de l'adulte jeune. 38

1 - Le concept de vulnérabilité auriculaire.	39
2 – Vulnérabilité auriculaire et accidents ischémiques cérébraux.	44
2 – 1 Données de la littérature	44
2 – 2 Etudes personnelles	49
2 – 2 – 1 Patients et méthodes	49
2 – 2 – 2 Résultats	57
2 – 2 – 2 – 1 Caractéristiques du patient	57
2 – 2 – 2 – 2 Prévalence de la vulnérabilité auriculaire dans les accidents ischémiques cérébraux	58
2 – 2 – 2 – 3 Validation des paramètres de vulnérabilité latente	59
2 – 2 – 2 – 4 Vulnérabilité et caractéristiques de l'accident ischémique cérébral ..	61
2 – 2 – 2 – 5 Vulnérabilité et anomalies septales	63
2 – 2 – 2 – 6 Vulnérabilité atriale, pronostic et risque de récurrence	64

TROISIEME PARTIE :

Discussion et revue de la littérature 67

1 – Méthode d'évaluation de la vulnérabilité et réflexion sur le concept de vulnérabilité auriculaire. ...	68
2 – La vulnérabilité auriculaire, cause ou conséquence de l'accident ischémique cérébral.	72
3 – Association entre vulnérabilité atriale et anomalies du septum interauriculaire.	74
4 – Vulnérabilité auriculaire, pronostic et risque de récurrence embolique.	79
5 – Contribution de l'électrophysiologie auriculaire à l'étude étiopathogénique des accidents ischémiques cérébraux inexplicables de l'adulte	80

CONCLUSION 85

BIBLIOGRAPHIE 89

ANNEXES (1 A 11) 101

REFERENCES DES ANNEXES

- Annexe 1. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, Levasseur M, Homeyer P, Mas JL, Lyon-Caen O, Tournier Lasserre E, Bousser MG. Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. *Lancet* 1995 ; 346 : 934-939.
- Annexe 2. Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Lacour JC, Braun M, Vespignani H, Weber M. Anticorps antiphospholipides en Neurologie. *Annales médicales de Nancy et de l'Est* 1993 ; 32 : 177-182.
- Annexe 3. Ducrocq X, Junges C, Debouverie M, Lacour JC, de Maistre E, Lecompte T, Weber M. Antiphospholipid antibodies and ischemic stroke : prospective case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1996 ; 6 (suppl 2) : 32-178 P445.
- Annexe 4. Lacour JC, Ducrocq X, Bracard S, Debouverie M, Reeb T, Aliot E, Weber M.
Ischemic stroke in young adults. Prospective study of 152 patients. *Cerebrovasc Dis* 1995 ; 4 : 259 (Abstract)
- Annexe 5. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune. Etude prospective de 296 patients. *Rev Neurol (Paris)* 1999 ; 155 : 575-582.
- Annexe 6. Ducrocq X, Lacour JC, Taillandier L, Anxionnat R, Bracard S, Debouverie M, Weber M. Are ischemic stroke of undetermined etiology in young patients of embolic origin ? *Cerebrovasc Dis* 1998; 8 (suppl 4) : 1-103, CLI54.
- Annexe 7. Reeb T, de Chillou Ch, Sadoul N, Lacour JC, Ducrocq X, Debouverie M, Weber M, Aliot E. Exploration électrophysiologique auriculaire des accidents vasculaires cérébraux inexplicés. *Arch Mal Cœur* 1995 ; 88 : 1855-1861.
- Annexe 8. Lacour JC, Ducrocq X, Reeb T, de Chillou C, Anxionnat R, Debouverie M, Aliot E, Weber M. Prospective study of atrial vulnerability in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. (abstract)
- Annexe 9. Reeb T, de Chillou, Bruntz JF, Sadoul N, Ducrocq X, Debouverie M, Lacour JC, Kuntzmann F, Aliot E. Influence of interatrial septum abnormalities on the electrophysiologic parameters in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. *PACE* 1995 (abstract) ; 18 : 1126

Annexe 10 Ducrocq X, Wagner M, Lacour JC, Bodenreider O, Debouverie M, Bollaert PE, Bracard S, Lambert H, Weber M.

Etude prospective des délais d'hospitalisation pour accident vasculaire cérébral. Presse Med 1998 ; 27 : 293-298

Annexe 11 Ducrocq X, Lacour JC, Anxionnat R, de Chillou Ch, Magnin-Poull I, Weber M, Aliot E. Study of atrial vulnerability in young adults with ischemic stroke of undetermined etiology. Article soumis à Cerebrovasc Dis

Abstract du II^{ème} Symposium Cœur et Cerveau, Toulouse 29-30 octobre 1998.

Introduction

La survenue d'un accident ischémique cérébral (AIC) chez un adulte jeune pose au clinicien la double question de son étiologie et du meilleur traitement préventif des récurrences. L'ensemble des études de la littérature consacrées à ce sujet souligne notamment l'importance du groupe des AIC restant sans étiologie démontrée à l'issue d'un bilan à visée étiologique bien conduit [1-11]. Se pose alors la question du bien-fondé et de la nature du traitement préventif susceptible d'être proposé à ces patients. Quelques travaux ont mis en exergue le rôle possible des anomalies morphologiques du septum inter-auriculaire. Mais le mécanisme exact par lequel ces anomalies septales, foramen ovale perméable (FOP) et anévrisme du septum inter-auriculaire (ASA), peuvent intervenir directement dans la genèse d'une embolie cérébrale à point de départ cardiaque n'est démontré que dans des observations exceptionnelles faisant la preuve d'une embolie paradoxale provenant d'une thrombose veineuse. Dans les autres cas, de loin les plus nombreux, cette preuve manque et la relation de causalité reste en suspens.

Le concept de vulnérabilité auriculaire fut développé à partir de l'étude du substratum anatomophysiologique de la fibrillation auriculaire paroxystique [12, 13]. L'existence d'une fibrillation auriculaire paroxystique (FAP) s'accompagne de modifications structurelles et surtout électrophysiologiques à l'étage auriculaire, responsables de modifications de la conduction et de l'excitabilité auriculaires. Ainsi, chez l'homme, l'étude de l'électrophysiologie auriculaire permettrait de faciliter l'établissement du diagnostic de FAP [14, 15]. Mais s'agissant d'une épreuve vulnérante, il n'est pas éthiquement concevable d'en envisager un usage large, d'autant que la FAP n'a pas la réputation d'exposer à un risque important de projection embolique. Une seule étude a montré que l'existence d'une vulnérabilité

auriculaire était aussi fréquente chez des sujets porteurs d'une FAP que chez des patients ayant présenté un AIC inexpliqué et significativement plus fréquente dans ces deux groupes que chez des sujets témoins [16]. La survenue d'un trouble rythmique auriculaire paroxystique pourrait représenter une cause, habituellement difficile à démontrer, d'accident ischémique cérébral d'origine embolique. L'existence d'anomalies du septum interauriculaire pourrait en être un facteur favorisant.

C'est sur la base de ces données et hypothèses que nous avons entrepris dans un premier temps d'évaluer une série d'adultes jeunes victimes d'AIC pour essayer de cerner au mieux les caractéristiques du groupe dont l'étiologie est indéterminée par rapport aux autres. Dans un second temps nous avons entrepris de rechercher, par l'étude endocavitaire de l'électrophysiologie auriculaire, la présence d'une vulnérabilité auriculaire chez les patients adultes jeunes dont l'enquête étiologique n'avait pas permis d'identifier la cause de leur AIC.

Première partie

**Accidents ischémiques
cérébraux
d'étiologie indéterminée
de l'adulte jeune.**

1 – Situation du sujet.

Les AIC de l'adulte jeune se singularisent principalement par leur relative rareté, - entre 16 et 45 ans ils sont environ dix fois moins fréquents qu'après 55 ans [10] -, par la diversité de leurs étiologies et par l'existence d'une proportion d'environ un tiers des cas pour lesquels aucune cause n'est mise en évidence à l'issue du bilan étiologique [1-9].

1-1- Etiologies des accidents ischémiques de l'adulte jeune.

Si l'athérome domine largement le chapitre des étiologies à partir de 55 ans, comme d'ailleurs il représente la cause première des accidents coronariens, il n'en est pas de même chez l'adulte jeune. Et chez l'enfant la diversité est peut-être encore plus grande. Une soixantaine de causes différentes peuvent être recensées dans la littérature, un grand nombre d'entre elles relevant de cas anecdotiques. Cependant deux entités dominant largement en fréquence : les cardiopathies emboligènes et les dissections artérielles cervicocéphaliques spontanées. Ces deux causes ne posent habituellement pas trop de problèmes diagnostiques.

Le diagnostic de **dissection des artères cervicocéphaliques** [17], évoqué sur une clinique volontiers suggestive, repose ensuite sur les données de l'ultrasonographie cervicocéphalique et sur l'IRM, l'artériographie étant désormais réservée aux cas difficiles et au dépistage des pseudo-anévrismes séquellaires.

Le diagnostic de **cardiopathie emboligène** [18, 19] repose sur l'analyse des antécédents, la découverte à l'examen clinique d'anomalies cardiologiques et électrocardiographiques suggestives, enfin sur les données de l'échocardiographie. Ce chapitre des cardiopathies emboligènes soulève

d'emblée une question assez générale aux AIC de l'adulte jeune, à savoir **l'imputabilité d'une anomalie** découverte lors du bilan à visée étiologique, dont la signification pathologique ne saurait être retenue d'emblée et ce pour différentes raisons. Cette remarque s'applique aussi bien aux anomalies cardiaques mineures, - anomalies du septum interauriculaire et prolapsus valvulaire mitral pour ne citer que deux exemples -, qu'à des anomalies biologiques, - anticorps antiphospholipides et déficits de protéines de coagulation par exemple -, ou encore à des anomalies artérielles comme la dysplasie fibromusculaire. Parce que de telles anomalies sont retrouvées avec une grande fréquence dans la population générale à l'occasion d'examens réalisés pour un problème indépendant, ou bien parce que leur méthode de détection est peu spécifique, un autre élément, qui ne saurait se limiter au jugement subjectif du clinicien, doit intervenir pour retenir leur imputabilité dans une situation donnée et chez un individu donné. Le risque auquel le clinicien est ici exposé est celui d'un diagnostic par excès ou faux-positif. L'inverse existe également.

L'échocardiographie, comme l'exploration ultrasonographique des vaisseaux cervicocéphaliques, est à juste titre réputée être opérateur-dépendant. Remarquons en passant qu'il n'est pas de domaine de l'exercice de la médecine qui échappe à cette règle, ne serait-ce que la qualité d'un interrogatoire, dont on connaît bien l'importance cruciale en Neurologie ! Le dépistage d'anomalies morphologiques cardiaques, notamment dites mineures, risque donc d'échapper à l'œil de l'examineur. Cette sous-estimation d'anomalies existantes repose peut-être d'ailleurs plus sur les moyens que s'accorde l'examineur pour rechercher ces anomalies que sur sa réelle capacité à les visualiser. A notre sens il en est ainsi du diagnostic échocardiographique de foramen ovale perméable selon que l'examineur

recourt ou non à l'administration d'un produit de contraste – et lequel ? – et utilise des manœuvres de sensibilisation comme l'épreuve de Valsalva ou la toux dans le but d'inverser le gradient de pression gauche-droite. Ses réticences à recourir à ces manœuvres peuvent provenir de leur mauvaise maîtrise, de contraintes de temps, du désir de ne pas ajouter au caractère désagréable de l'examen, ou encore du manque de coopération du patient dont la participation est inévitablement requise.

Les **critères de définition** des rubriques étiologiques représentent une autre pierre d'achoppement du diagnostic étiologique des AIC qui traverse toute la littérature consacrée à ce sujet. Faut-il retenir l'athérome comme étiologie quand l'écho-doppler cervical montre une augmentation significative de l'épaisseur intima-média, ou l'existence de la moindre plaque d'athérome sur n'importe quelle artère cervicale, ou sur la mise en évidence d'une plaque 'significative' sur l'artère correspondant au territoire de la lésion ischémique cérébrale, ou encore sur la simple association de deux facteurs de risque d'athérome ? Faut-il avoir réalisé une exploration de la circulation intracrânienne et avec quelle méthode ? L'existence d'un FOP sera-t-elle retenue sur le passage de l'oreillette droite à l'oreillette gauche d'une seule bulle, ou de deux ou de cinq, dans quel délai, avec quel contraste, après quelle manœuvre de sensibilisation et peut-elle être affirmée sur le seul Doppler transcrânien ou sur les données des deux examens couplés ?

Si nous nous permettons d'insister d'emblée sur ces considérations méthodologiques, c'est bien parce qu'elles hantent l'analyse des données de la littérature, qu'elles compliquent la réflexion sur ce sujet et qu'elles fondent la mise en œuvre de nos travaux qui ne peuvent d'ailleurs prétendre s'en affranchir. Nous serons obligés d'y revenir plus loin.

1-2- Accidents ischémiques cérébraux d'étiologie indéterminée.

Ces limites méthodologiques, pour être de taille, ne suffisent toutefois pas à expliquer qu'environ un tiers des AIC de l'adulte jeune restent inexpliqués à l'issue de l'enquête étiologique. Certes, comme l'envisage la classification étiologique TOAST [20], un AIC peut être d'étiologie indéterminée parce que l'enquête étiologique n'a pas pu être suffisante ou parce que plusieurs étiologies potentielles ont été mises en évidence ou encore parce que cette enquête s'est avérée négative. C'est bien à cette dernière catégorie que nous nous intéressons. Comme le montre le tableau 2, emprunté à notre travail sur ce sujet, il s'agit d'une constante dans la littérature, la proportion des AIC inexpliqués variant de 15% à 45%. Peu de travaux ont été consacrés à l'étude de cette population. Pourtant cela signifie que chez un patient sur trois sera posée la question de l'intérêt et des modalités du traitement préventif des récurrences, question habituellement résolue par l'empirisme. Cette population d'AIC inexpliqués est-elle homogène ? Quel est le risque de récurrence dans cette catégorie ? Se caractérise-t-elle par des facteurs de risque particuliers ou par un type particulier d'accidents quant à leur physiopathologie ou leur localisation ? C'est pour tenter de répondre à ces questions que nous avons entrepris d'évaluer de façon prospective une population suffisamment importante d'adultes jeunes victimes d'AIC constitués ou transitoires. Nous présenterons et discuterons les résultats de cette étude en fin de première partie.

Ces dernières années ont vu pourtant quelques avancées, soit par **l'individualisation de nouveaux syndromes**, soit par le développement de nouvelles méthodes diagnostiques. C'est en effet tout récemment qu'ont été décrites notamment deux entités, représentant en fait peu de cas.

En 1995 les équipes de MG Bousser et E Tournier-Lasserre [21] rapportèrent la première série d'une nouvelle entité se singularisant au sein des AIC par ses aspects cliniques et son mode de transmission autosomique dominant : le **CADASIL**, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy. Nous avons nous-même contribué à ce travail puisque les observations de deux des trois familles lorraines que nous avons identifiées figuraient parmi les 7 familles de cette publication princeps (Annexe 1).

Le **syndrome primaire des antiphospholipides** fut également récemment individualisé [22-24] et ses manifestations neurologiques précisées [25]. Nous avons contribué par quelques travaux à préciser son importance en Neurologie [26], en particulier quant au rôle des anticardiolipines comme facteur de risque ou comme étiologie à part entière dans les AIC [27] (Annexes 2 et 3).

Par ailleurs le **développement de l'échocardiographie transoesophagienne** (ETO) a permis de mettre en évidence un certain nombre d'anomalies morphologiques cardiaques potentiellement emboligènes [28-31] et ce de façon non vulnérante et facilement réalisable, de plus avec une sensibilité bien supérieure à l'échocardiographie transthoracique. Parmi celles-ci un intérêt tout particulier a été porté aux anomalies du septum interauriculaire [32-37] en raison de leur grande fréquence et des sanctions thérapeutiques qui leur ont été appliquées, à l'origine de grandes divergences d'écoles [38].

1-3- Accidents ischémiques cérébraux inexpliqués et anomalies du septum interauriculaire.

L'exploration de plus en plus systématique des patients victimes d'AIC par échocardiographie transoesophagienne a permis de confirmer, au cours des

années 90, l'association anormalement fréquente d'anomalies du septum interauriculaire, foramen ovale perméable (FOP) et anévrisme du septum interauriculaire (ASA), aux AIC inexplicés, déjà suggérée dès la fin des années 80 par l'usage de l'ETT.

1-3-1- AIC inexplicés et FOP.

La persistance après la naissance d'un orifice dans la cloison interauriculaire définit sur le plan anatomique le dit foramen ovale perméable. Ce défaut du septum interauriculaire au niveau de la fosse ovale permet une communication entre les deux oreillettes. Le gradient naturel de pression dans le sens gauche-droite peut s'inverser dans certaines occasions favorisant une hyperpression dans l'oreillette droite comme la manœuvre de Valsalva ou tout équivalent. Des séries autopsiques ont souligné sa grande fréquence, 22 à 36% des individus (en moyenne 27% dans la série de Hagen [39] en l'absence de toute cardiopathie avérée et à tous les âges de la vie. Sur le plan échocardiographique l'existence d'un FOP est affirmée par le passage d'au moins cinq 'bulles' ou microcavitations dans l'oreillette gauche lors de l'opacification de l'oreillette droite par le produit de contraste administré par voie veineuse périphérique. L'ETO s'avère beaucoup plus sensible que l'ETT pour dépister et surtout permettre la visualisation directe du foramen, offrant ainsi la possibilité d'en préciser la taille [40]. Il existe, ne serait-ce qu'avec une sonde biplan, une bonne corrélation entre la taille du foramen mesurée par ETO et le nombre de microcavitations détectées dans l'oreillette gauche [41]. La corrélation de taille a également été démontrée par une étude comparant les données ETO et les données anatomiques [42].

L'existence d'un crochitage de l'onde R à l'ECG a été décrite comme pouvant faire suspecter l'existence d'un FOP [43] mais avec une très faible sensibilité. En revanche le doppler transcrânien (DTC) avec injection de produit de contraste apparaît comme une alternative intéressante dans la détection d'un FOP [44, 45]. Comparé à l'ETO comme méthode de référence [46], le DTC possède une sensibilité de 87%, une spécificité ainsi qu'une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 91%. Cette technique ne permet pas de détecter l'existence d'un ASA. Le DTC pourrait être utilisé en association avec l'ETO pour en augmenter la sensibilité dans la détection des FOP.

En 1988, Lechat et al [33] étudièrent la prévalence d'un FOP détecté par ETT avec injection de produit de contraste et manœuvres de provocation d'inversion de gradient de pression chez 60 adultes de moins de 55 ans ayant présenté un AIC et la comparèrent à 100 sujets témoins indemnes d'AIC, candidats à une chirurgie de fosse postérieure. La prévalence d'un FOP était significativement plus élevée chez les patients AIC (40%) que chez les sujets-contrôle (10%, $p < 0.001$). Une différence significative était également observée dans le groupe AIC selon qu'une étiologie avait été mise en évidence (21% de 19 patients) ou non (48.8% de 41 patients, $p < 0.05$). La même année Webster et al [32], utilisant la même méthode, observent également une différence significative de la prévalence entre 40 patients AIC de moins de 40 ans (50%) et 40 témoins appariés (18% ; $p < 0.01$). Di Tullio et al en 1992 trouvent des résultats comparables [36]. Cabanes et al confirment ces données en utilisant l'ETO [37]. Ces auteurs étudièrent la prévalence d'un FOP mais aussi d'un ASA et d'un prolapsus valvulaire mitral chez 100 patients AIC de moins de 55 ans et les comparèrent à 50 sujets-contrôle. Un FOP existait chez 43% des patients

AIC toutes causes confondues contre 18% des témoins ($p < 0.005$), et chez 56.3% des patients AIC cryptogénique ($p < 0.0001$). Une analyse de régression logistique montra que l'existence d'un FOP était significativement associé à l'existence d'un AIC (OR 2.5 ; 95% CI 1.1-6.1 ; $p = 0.03$) et plus significativement encore à un AIC cryptogénique (OR 3.9 (1.5-10), $p = 0.003$). La taille du FOP pourrait, au moins en partie, moduler le risque d'AIC lié à l'existence d'un FOP. En effet, sur la base des données rétrospectives de Homma [41] montrant que la taille du FOP était plus importante en cas d'AIC de cause inconnue (2.1 ± 1.7 mm) que de cause déterminée (0.57 ± 0.8 mm), Steiner et al [47] ont montré, par l'évaluation prospective de 95 patients consécutifs victimes d'un premier AIC, que l'existence d'un FOP de diamètre supérieur à 2 mm était significativement plus souvent retrouvé en cas d'AIC cryptogénique (26%) que d'AIC d'étiologie définie (6%, $p = 0.04$).

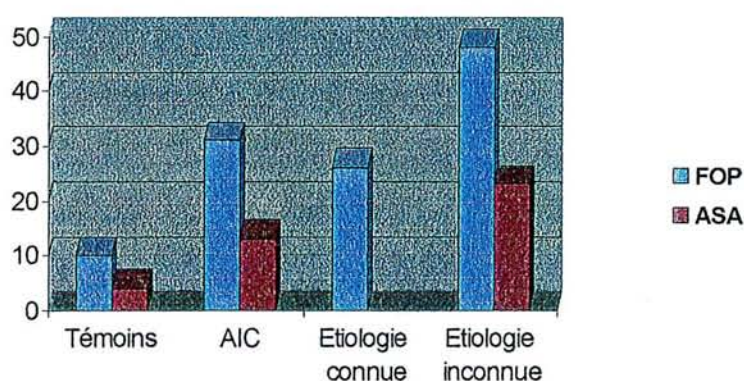


Fig.1- Représentation graphique de la prévalence du FOP et de l'ASA (exprimée en %) chez des témoins et des patients ayant présenté un accident ischémique cérébral (AIC), un AIC d'étiologie connue, un AIC d'étiologie inconnue. Données du texte de consensus de l'ACC/AHA, 1997, d'après [48].

1-3-2- AIC inexplicés et ASA.

Plusieurs études ont montré l'existence d'une association significative entre ASA et AIC de cause déterminée ou non [37, 49-52].

L'ASA est défini comme la protrusion de tout ou partie du septum interauriculaire dans l'une ou l'autre oreillette, ou les deux selon un mouvement phasique. S'agissant d'un phénomène dynamique, bien visible lors de l'examen échocardiographique, cela peut expliquer qu'une seule étude autopsique, à notre connaissance, en fasse mention avec une fréquence de 1% [53]. Sa prévalence varie de 0.2% [54,55] à 8% [37] dans des études échocardiographiques selon la voie utilisée, l'ETT étant beaucoup moins sensible que l'ETO, et selon les critères de définition retenus. Hanley [55] définit l'ASA comme un bombement de 15 mm du septum par rapport à son plan ou par une excursion de 15 mm lors du cycle cardiaque, avec une base d'au moins 15 mm. Pearson et al [51], définissant l'ASA à partir de 11 mm d'excursion, trouvent un ASA chez 4% de 277 sujets-contrôle et chez 15% de 132 patients victimes d'un AIC cryptogénique. Cabanes et al retiennent l'existence d'un ASA à partir de 6 mm d'excursion [37]. Dans cette étude la prévalence de l'ASA était de 8% chez les 50 témoins (95% CI : 2-19), de 28% chez les 100 patients-AIC toutes causes confondues (95% CI : 19-37, $p < 0.005$) et de 39.1% chez les 64 patients ayant eu un AIC cryptogénique (95% CI : 27-51, $p < 0.001$). Ce travail a permis de montrer un lien significatif entre la taille de l'ASA et l'existence d'un AIC. En présence d'un ASA de 6 à 10 mm d'excursion l'odds ratio pour l'AIC toute causes confondues comparé aux sujets témoins était de 1.2 (95% CI : 0.3-5.2, $p < 0.8$) contre 8.5 (95% CI : 1.0-69, $p < 0.04$) pour un ASA de plus de 10 mm et, pour l'AIC cryptogénique, de 1.6 (0.4-7.7, $p < 0.5$) contre 12.3 (1.5-103, $p < 0.02$)

respectivement. Cette étude a également montré un lien fort entre ASA et FOP puisque des 32 patients, sur les 150 de la série, ayant un ASA, 72% avaient également un FOP, des chiffres comparables aux données antérieures [50, 51]. Pour le groupe des AIC cryptogéniques, chacune des deux anomalies séparément, ASA et FOP, était significativement associée à l'existence d'un AIC, alors que seule l'association des deux anomalies était significativement liée à l'existence d'un AIC toutes causes confondues. Il existe donc une synergie entre ASA et FOP quant au risque d'AIC. Une étude cas-témoins récente de la Mayo Clinic est venue le confirmer [56]. Les auteurs retiennent des critères stricts de définition de l'ASA (base de 15 mm au moins, excursion de 15 mm du septum, phasique ou non). Ils ont évalué par ETO 355 patients ayant présenté un AIC et 363 témoins, tous âges confondus. Un ASA a été mis en évidence chez 7.9% des patients contre 2.2% des témoins (rapport des côtes 3.65, 95% CI 1.64-8.13), sans lien significatif avec l'âge. Un FOP était mis en évidence chez 56% des patients porteurs d'un ASA. Dans cette étude, la présence d'un ASA est prédictive de l'existence d'un FOP (rapport des côtes 4.57, 95% CI 2.18-9.57). La présence d'un ASA est associée dans 86% des cas à l'absence de source embolique potentielle cardiaque ou aortique.

S'agissant d'études transversales, seul pouvait être montré un lien significatif entre l'existence d'une anomalie du septum interauriculaire et la survenue d'un AIC. De telles études ne permettaient pas d'apporter d'explication physiopathologique immédiate ni de savoir si l'existence d'une anomalie structurelle septale exposait à un risque significatif de récurrence à distance du premier évènement qualifiant.

1-3-3- AIC cryptogéniques associés à un FOP et/ou un ASA et risque de récurrence.

A notre connaissance, seulement deux études ont évalué le risque de récurrence lié à l'existence d'une anomalie du septum interauriculaire après un premier AIC [57, 58]. L'étude multicentrique française conduite par JL Mas [57] a évalué le suivi de 132 patients âgés de moins de 60 ans pendant une durée moyenne de 22.6 mois. Six récurrences ont été observées dont 2 seulement étaient un AIC constitué, les 4 autres étant des accidents ischémiques transitoires. Cela permet d'évaluer l'incidence des récurrences à 1.2% par an quel que soit le type d'anomalie septale. Chez les 38 patients porteurs de l'association d'un FOP et d'un ASA, l'incidence était de 4.4% par an. Dans cette étude aucun des patients porteurs d'un FOP isolé n'a présenté de récurrence. L'étude réalisée à partir du registre lausannois des AVC [58] a évalué le risque de récurrence chez 140 patients consécutifs âgés également de moins de 60 ans, ayant présenté un AIC (AIT dans 16% des cas) associé à un FOP, pendant un suivi moyen de 3 ans. Le FOP était associé à un ASA dans 25% des cas. Seulement 8 patients présentèrent une récurrence d'AIC constitué, soit une incidence annuelle de 1.9%. L'incidence annuelle d'AIC constitué et d'AIT s'élevait à 3.8%, tandis que l'incidence d'AIC constitué et de décès était de 2.4%. Une analyse multivariée ne fit pas apparaître la coexistence d'un ASA comme un facteur de risque significatif de récurrence.

Au total le risque de récurrence lié à l'existence d'une anomalie septale après un premier AIC apparaît faible, même si, comme le souligne l'étude lausannoise, le premier événement a pu être sévère, - un patient sur deux gardait des séquelles importantes à distance de l'AIC qualifiant -.

1-3-4- AIC inexplicés et autres anomalies cardiaques mineures.

L'imputabilité d'autres anomalies cardiaques mineures, d'identification récente pour certaines d'entre elles, à l'origine d'AIC cryptogéniques a également été discutée. Les plaques d'athérome de l'arche aortique [59, 60] et les filaments valvulaires [61] concernent essentiellement une population plus âgée. Le prolapsus valvulaire mitral suscite depuis de nombreuses années une controverse qui a peut-être trouvé son terme [62]. Ces entités répondent moins directement à l'objet de notre travail sur l'étude de la vulnérabilité si bien que nous n'avons pas jugé utile de reprendre en détail la discussion à leur sujet.

1-3-5- AIC et anomalies septales ; questions en suspens.

Certes c'est une donnée statistique bien établie que les anomalies du septum interauriculaire sont significativement associées aux AIC de cause indéterminée, au point d'être actuellement classées au rang des cardiopathies emboligènes mineures. Mais il demeure que, en dehors d'observations échocardiographiques, anatomiques ou chirurgicales exceptionnelles [63-67], dans l'immense majorité des cas la preuve d'une migration embolique paradoxale n'est pas faite : absence de thrombus intracardiaque, absence de thrombose veineuse documentée, absence d'équivalent de manœuvre de Valsalva, contemporains de la survenue de l'accident embolique. Récemment Meacham [68] a tout de même recensé 29 cas de thrombus enclavés dans la fosse ovale diagnostiqués par échocardiographie. Un patient sur deux seulement avait présenté une embolie artérielle cliniquement symptomatique. A l'absence habituelle d'arguments directs en faveur d'une embolie paradoxale plusieurs explications peuvent être avancées. Il n'est pas toujours facile de faire la

preuve de l'existence d'une thrombose veineuse dont le siège n'est pas forcément les membres inférieurs. L'existence de thromboses veineuses périphériques et pelviennes occultes est connue. Bogousslavsky [58], à partir du registre lausannois des AVC, note l'existence clinique d'une thrombose veineuse profonde contemporaine de la survenue de l'AIC chez 6 de 118 patients (5.5%) porteurs d'un FOP et l'existence d'un équivalent de Valsalva chez 22 patients (16%). Mais, Lethen [69], en réalisant systématiquement une phlébographie des membres inférieurs chez 59 patients-AIC porteurs d'un FOP met en évidence une thrombose veineuse profonde dans 5 cas (5%), cliniquement symptomatique 1 seule fois. Si Stöllberger [70] en rapporte chez 59% des patients porteurs d'un FOP démontré par ETO, pour l'équipe de JL Mas [71] l'éventualité d'une thrombose veineuse profonde non explicable par l'AIC est rare. Cependant, les investigations à la recherche d'une thrombose veineuse sont souvent réalisées avec retard par rapport à la survenue de l'AIC et l'imputabilité d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs découverte au décours d'un AIC est discutable tant il s'agit là d'une complication attendue, favorisée par l'immobilisation liée à l'AIC [72]. Malgré une prévalence des thromboses veineuses profondes très variable selon les études [58, 70, 71, 73], il est néanmoins possible de considérer qu'une relation de causalité directe n'a jamais pu être établie.

Compte tenu de la fréquence de l'association d'un ASA à un FOP, l'hypothèse d'une migration embolique paradoxale au travers d'un FOP à partir d'un thrombus formé dans l'environnement de l'ASA a été évoquée, mais là encore sans pouvoir recevoir de preuve scientifique suffisante. L'existence de thrombus liés à un ASA est de description trop

exceptionnelle, tant sur le plan anatomique ([67, 74] qu'au moyen de l'échocardiographie [75], pour en faire un mécanisme habituel.

Toutes ces données conduisent à suspecter un mécanisme autre que celui d'embolie paradoxale [71].

Néanmoins, un certain nombre de données de la littérature permettent de penser que ces AIC inexpliqués de l'adulte jeune reposent sur un mécanisme embolique. C'est ce que nous voulons envisager maintenant.

1-4- Mécanisme physiopathologique des accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques de l'adulte jeune.

A notre connaissance, après analyse de la littérature, aucune étude n'a été conduite de façon prospective pour tenter de répondre à la question du mécanisme physiopathologique des AIC inexpliqués de l'adulte jeune. La question peut être formulée autrement pour plus de clarté : les AIC cryptogéniques de l'adulte répondent-ils à un mécanisme embolique ? A partir de travaux déjà cités il est possible d'extraire quelques éléments de réponse.

Dans le travail de Cabanes [37], des 25 patients ayant eu un AIC cryptogénique associé à l'existence d'un ASA, 19 ont eu un déficit de constitution soudaine, ce qui est évocateur d'un mécanisme embolique, et une occlusion embolique était visible à l'angiographie chez 3 patients sur 14 explorés dans les 15 premiers jours suivant la constitution de leur AIC. Les auteurs ne précisent pas ce que montrait l'angiographie chez les 11 autres patients. Bogousslavsky [58] rapporte la mise en évidence par angiographie précoce, réalisée dans les 12 premières heures chez 42 patients avec AIC constitué, d'images d'occlusion embolique au niveau des artères

intracrâniennes dans 36 cas (86%). Dans la même étude portant sur 118 patients avec AIC constitué, 88 admis dans les 12 premières heures ont été explorés par doppler transcrânien qui montra des signes d'occlusion des grosses artères intracrâniennes chez 40 (45%). Les données les plus informatives sur cette question proviennent de l'étude de Lisovoski [6] qui a porté sur l'enquête étiologique de 148 patients âgés de 5 à 40 ans ayant présenté un AIC. Tous bénéficièrent d'une angiographie, réalisée chez 114 au cours des 3 premiers jours et chez 146 au cours des 7 premiers jours suivant la survenue de leur AIC. Des anomalies sont mises en évidence chez 66% des patients, image d'athérome dans 17% des cas, de dissection dans 16%, de thrombose dans 28% et d'embolie dans 38%. Toutefois, les auteurs ne donnent pas de critères de définition précis de leur classification des données angiographiques. De plus ils n'établissent pas de corrélation entre les données de l'angiographie précoce et le diagnostic étiologique final, si bien qu'il n'est pas possible de savoir à quelles catégories étiologiques appartenaient les AIC avec embolie angiographiquement démontrée. On ne peut que déduire par élimination que les images emboliques correspondaient plus souvent à des AIC d'étiologie indéterminée.

Certes ces résultats apparaissent très critiquables car tirés de travaux non destinés à les analyser spécifiquement. Ils ne permettent pas d'affirmer, seulement tout au plus de suspecter, que, chez les patients ayant présenté un AIC d'étiologie indéterminée, un mécanisme embolique peut être volontiers évoqué ou retenu. Mais ils méritent, par leur existence et leur convergence, d'être pris en compte dans notre réflexion.

2- Etude personnelle.

Dès 1990, nous avons entrepris d'évaluer prospectivement une population de patients âgés de moins de 45 ans ayant présenté un accident ischémique cérébral. L'objectif était de réunir une cohorte suffisamment importante de patients évalués de façon homogène sur des critères préalablement définis de façon à pouvoir comparer le groupe des patients d'étiologie indéterminée aux groupes des patients d'étiologie déterminée. Un premier point a été réalisé en 1994 dans le cadre de la thèse de Médecine de JC Lacour dont les principaux résultats ont été publiés sous forme d'une communication affichée (Annexe 4). Mais l'étude s'est poursuivie jusqu'en 1997, ce qui a permis de doubler l'effectif de la série. Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'une présentation orale devant la Société Française de Neurologie en 1998, puis d'un article sous forme de 'Mémoire' dans La Revue Neurologique en 1999 [76] (Annexe 5). Nous n'en reprendrons ici que les points les plus importants, quant aux méthodes et résultats, concernant le groupe des AIC d'étiologie indéterminée, ce qui nous permettra d'en développer la discussion dans la perspective du travail ultérieur sur l'étude de la vulnérabilité atriale.

2-1- Patients, méthodes.

Ce travail a évalué tous les patients âgés de 16 à 45 ans admis au Service de Neurologie du CHU de Nancy pour le diagnostic confirmé d'accident ischémique cérébral. Les AIT n'étaient pas exclus pour peu que le diagnostic positif, dont on connaît bien les difficultés, ne pose pas de problème. Un interrogatoire systématique était réalisé portant sur les antécédents, l'anamnèse (notion d'AIT antérieurs, de douleur cervicales ou céphaliques, d'avortement spontané, de livedo, de palpitations), les facteurs de risque (notamment tabagisme, contraception orale, migraine selon les critères IHS, prise d'alcool, de drogues, ...). L'enquête étiologique a comporté dans tous

les cas une exploration ultrasonographique cervicale et transcrânienne la plus précoce possible, une artériographie (sauf en cas de refus du patient ou de son entourage, ou d'un état clinique trop précaire) dans 90% des cas, une ETT dans 91.2% des cas, une ETO dans 78.3% des cas. A noter que le délai médian de réalisation fut de 6 (± 4) jours pour l'angiographie et de 9 (± 5) jours pour l'ETO. Un ASA était défini pour une hernie de la cloison interauriculaire d'au moins 15 mm de base et 15 mm de course, phasique ou non. La recherche d'un FOP comportait une épreuve de contraste mais les manœuvres de provocation, toux et Valsalva, ne furent réalisées que chez les patients coopérants et capables de comprendre et d'exécuter ces manœuvres. L'enquête biologique était orientée vers le dépistage des facteurs de risque métaboliques mais aussi vers la recherche de marqueurs d'affections inflammatoires systémiques et d'anomalies de la coagulation (protéines C et S, antithrombine III, anticorps anticardiolipines), répétés à distance en cas d'anomalie initiale. Le classement étiologique fut réalisé selon la classification TOAST [20] en cinq grandes classes. Nous avons réservé le terme étiologie indéterminée aux cas où, à l'issue d'un bilan complet aucune étiologie n'était identifiée. En effet la classification TOAST fait apparaître deux autres groupes d'étiologie indéterminée - bilan incomplet et étiologies multiples concomitantes- ne posant pas les mêmes problèmes pratiques.

Méthode statistique.

Le groupe des AIC cryptogéniques a fait l'objet d'une analyse univariée et d'une analyse multivariée

2-2- Résultats

Les résultats portent sur une série de 296 patients (sex ratio 1.1) évalués entre janvier 1990 et juin 1997. Le détail des résultats apparaît en Annexe 5. La répartition des étiologies est rappelée sur le Tableau 1.

Etiologie	N	%
TOAST I (athérome)	25	8.4
TOAST II (cardiopathie emboligène)	26	8.7
TOAST III (lacunes)	21	7.1
TOAST IV (autres étiologies déterminées)	76	25.7
dissection	46	15.5
TOAST V	148	50
- bilan incomplet	28	9.5
- causes multiples	17	5.7
- cause indéterminée vraie	103	34.8

Tableau 1. Répartition des étiologies sur notre série de 296 patients selon la classification TOAST.

La répartition fait apparaître un groupe de 103 patients, soit 34.8% de la série, dont l'AIC reste d'étiologie indéterminée à l'issue du bilan. Ce groupe de patients a été comparé en analyse univariée au reste de la série pour les principales caractéristiques cliniques, les facteurs de risque, la localisation et le type d'AIC, le risque de récurrence, le pronostic. Cette analyse fait apparaître de façon significative que les patients d'étiologie indéterminée sont plus jeunes, ont moins de facteurs de risque d'AIC, ont plus souvent un AIC d'évolution transitoire, que le territoire artériel concerné est plus souvent le territoire carotidien et que le pronostic est meilleur (Tableau. 2).

	Etiologie indéterminée	autres	p
Age (ans)	33.7	37.07	0.002
Sexe masculin (%)	50.8	56.3	NS
HTA (%)	4.9	25.9	<0.0000
Tabagisme (%)	52.4	56.5	NS
Contraception orale (%)	62.2	48.4	NS
Migraine (%)	21.4	14.5	NS
Dyslipidémie (%)	36.9	37.8	NS
Diabète (%)	13.6	14.5	NS
Obésité (%)	18.4	16.1	NS
Artérite des MI (%)	0	7.3	0.01
Cardiopathie (%)	1	16.6	<0.0000
Alcoolisme (%)	11.7	19.2	NS
AIT (%)	20.4	10.9	0.005
Localisation carotidienne (%)	74.8	57.5	0.008
Décès (%)	0	3.2	0.01
Absence de séquelles (%)	57.8	39.7	0.01
Récidives			

Tableau 2. Comparaison du groupe des patients d'étiologie indéterminée aux autres patients de la série pour les principales caractéristiques cliniques.

Une analyse multivariée des mêmes paramètres cliniques et facteurs de risque a été réalisée pour tenter d'individualiser des facteurs prédictifs de l'appartenance au groupe des AIC d'étiologie indéterminée. Elle n'a pas permis de faire apparaître de résultat significatif.

Dans cette série, une anomalie septale a été mise en évidence chez 34 patients, soit 11.5% de la population totale, mais 14.6% des 232 patients ayant bénéficié d'une exploration ETO. Chez 4 patients cette anomalie a été associée à un AIC non cryptogénique. Chez deux d'entre eux il s'agissait de l'association d'un FOP et d'un ASA associée à des embolies récidivantes multiterritoriales, cérébrales et périphériques, sans autre source embolique patente, nous conduisant, peut-être de façon excessive, à les classer dans les accidents cardio-emboliques. Chez un autre patient un FOP isolé était associé à une oreillette élargie (46 mm). Malgré l'absence de preuve directe de thrombus ou de contraste spontané nous avons également classé ce patient dans le groupe des cardiopathies. Enfin, dans le quatrième cas, il s'agissait de l'association d'un FOP et d'un ASA chez une femme enceinte ayant présenté son AIC au décours immédiat de son accouchement. Malgré l'absence de source embolique veineuse patente, compte tenu des circonstances de survenue, en l'absence d'autre facteur causal identifié, nous avons classé ce cas dans le groupe des 'étiologies déterminées autres'. Finalement, 30 patients sur les 103 du groupe des étiologies indéterminées ont une anomalie septale, soit une prévalence des anomalies septales dans le groupe des étiologies indéterminées de 29%.

2-3- Discussion.

La proportion des AIC cryptogéniques varie dans la littérature de 15 à 45% (Annexe 5, Tableau VII). Notre chiffre de 34.8% s'inscrit dans cette fourchette, ce qui permet de penser que notre série ne se singularise pas sur ce plan des autres travaux de la littérature consacrés à ce sujet. Avec les séries d'Adams [1] et de Caroleï [2], elle est une des plus importantes en nombre. Ces deux séries se singularisent toutefois par la faible prévalence des

dissections artérielles, 6% pour Adams et 0.3% pour Carolei, chiffres en deçà de ce qui est actuellement admis et qui peut s'expliquer par l'individualisation récente, vers la fin des années 80, de cette entité que représentent les dissections artérielles cervicocéphaliques non traumatiques. Les dissections, affirmées chez 15.5% de nos patients, représentent dans notre série la principale cause identifiée.

En fait, de nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer la fréquence respective des différentes étiologies : biais de sélection des patients, critères de définition des étiologies, système de classification, qualité, précocité et exhaustivité des investigations, ...

L'existence d'un biais de recrutement pouvant favoriser le groupe des AIC cryptogéniques ne peut être trop hâtivement exclue. En effet, un certain nombre de patients nous sont adressés secondairement à partir d'hôpitaux de proximité. Les raisons de transfert secondaire de ces patients peuvent être diverses. Nous ne les avons pas spécifiquement analysées. Dans notre expérience, le jeune âge représente souvent un motif suffisant en soi pour décider du transfert, pour peu que l'AIC ait été reconnu comme tel. Parfois ce peut être parce qu'une première enquête étiologique n'a pas permis d'aboutir à une conclusion. Dans le même sens, un certain nombre de patients peuvent être pris en charge dans un Service non neurologique en raison d'une pathologie pré-existante déjà connue. Ce peut être le cas pour certaines cardiopathies emboligènes, pour des AIC survenant dans un contexte infectieux ou au cours d'une affection systémique, cancéreuse ou hématologique. Ces raisons tendent en général à favoriser la prise en charge des AIC cryptogéniques en milieu neurologique mais ne sont pas susceptibles de modifier ce groupe en qualité.

Il est frappant de constater qu'en utilisant la même classification étiologique qu'Adams [1], c'est de leurs résultats que se rapprochent le plus les nôtres. Et de fait, la stricte application des critères de la classification TOAST aurait dû nous faire ranger, comme Adams, les anomalies du septum interauriculaire dans le groupe des cardiopathies emboligènes, même si elles sont associées à un risque embolique faible. Cette classification présente l'inconvénient de ne pas avoir été conçue pour les adultes jeunes et a fortiori les enfants, mais pour pouvoir classer rapidement des patients de tous âges victimes d'AIC dans une rubrique étiologique en vue de leur sélection dans un essai clinique [20]. Elle présente également l'inconvénient de risquer de générer un groupe trop important d'AIC cryptogéniques. Mais elle offre de nombreux avantages : critères de définition clairs, application facile, variations inter-individuelles faibles[20,77] par rapport aux données antérieures [78]. Notre étude offre l'avantage d'une application étendue des moyens d'investigation en comparaison des autres séries de la littérature (Annexe 5, Tableau VII). La plupart des séries auxquelles nous faisons référence n'ont pas utilisé l'ETO, puisque antérieures au développement de cette technique. Cela, il est vrai, ne limite probablement que l'identification d'anomalies cardiaques mineures et d'imputabilité discutable. Cela dit, aucun travail ne peut prétendre à l'exhaustivité de l'enquête étiologique, même dans le cadre d'une démarche diagnostique pas à pas, tant la diversité des causes est importante. Malgré l'importance des moyens engagés pour établir un diagnostic étiologique, deux facteurs au moins viennent en limiter l'acuité. Tout d'abord les délais de réalisation de l'artériographie et de l'échocardiographie, respectivement de 6 et 9 jours. Certaines anomalies peuvent avoir disparu dès les premières heures ou jours. Il en est ainsi de certaines dissections et peut-être de thrombus ou contraste spontané intracardiaque. Cependant, cette 'perte d'information' liée

au délai de réalisation des investigations concerne probablement plus l'appréciation du mécanisme physiopathologique en jeu, nous pensons en particulier à la visualisation d'images emboliques artérielles intracrâniennes par l'angiographie précoce, que l'appréciation d'un facteur étiologique présumé assez stable dans le temps. Le deuxième facteur limitant tient à la sensibilité des méthodes d'investigation et en premier lieu, dans notre travail, à la sensibilité de l'exploration échocardiographique. La prévalence des anomalies du septum interauriculaire décelée dans cette série se situe bien en-deçà des chiffres attendus, d'autant qu'il s'agit d'une population sélectionnée, connue pour avoir une prévalence très élevée d'anomalies septales, comme nous nous sommes attachés à le montrer dans la première partie de ce travail. Cela tient à la fois à l'utilisation de critères anatomo-échocardiographiques très stricts de définition du FOP et de l'ASA et à une application moins stricte des manœuvres de provocation visant à favoriser la mise en évidence d'un shunt. Ces manœuvres, toux et Valsalva, sont, il est vrai, souvent difficile à réaliser chez des patients dans les premiers jours suivant la constitution d'un AIC. Cette limite interviendra plus tard encore dans l'établissement de corrélations entre anomalies du septum et vulnérabilité auriculaire. La preuve en est apportée par le cas de deux patients soumis, quelques semaines après l'ETO qui n'avait pas objectivé de FOP, à une exploration électrophysiologique endocavitaire, à la recherche d'une vulnérabilité auriculaire, au cours de laquelle le cathéter est passé spontanément dans l'oreillette gauche.

La constitution d'une population importante nous a permis d'individualiser dans son sein un groupe suffisant de patients, avec AIC cryptogénique, accessible à une analyse statistique.

L'analyse multivariée ne permet pas de mettre en évidence de profil clinique particulier, prédictif du caractère cryptogénique d'un AIC de l'adulte jeune. Ce résultat peut être lié à un manque de puissance statistique. Mais il n'a jamais été réalisé de méta-analyse des essais publiés. Une autre explication peut être avancée : ce groupe reflète une réalité hétérogène ne répondant pas à une seule ou même à un nombre limité de situations causales. Cette hypothèse apparaît la plus probable si l'on regarde la façon dont il s'est démembré ces dernières années en fonction de l'individualisation de nouvelles entités et du développement de nouvelles techniques diagnostiques. L'analyse univariée fait pourtant ressortir un certain nombre de caractéristiques cliniques : âge moins élevé, moindre prévalence des facteurs de risque classique et en particulier de l'HTA et de l'artériopathie des membres inférieurs, plus grande fréquence des AIT et meilleur pronostic vital et fonctionnel, ces deux derniers traits étant probablement non indépendants. Ces données vont à l'encontre des suggestions d'Adams en faveur d'une sur-représentation des AIC liés à l'athérome dans cette catégorie du fait de critères de définition très stricts de l'athérome dans la classification TOAST [1]. En effet, la plupart des travaux référencés dans notre revue de la littérature, retenaient comme critère de diagnostic de l'athérome la seule présence de deux à plusieurs facteurs de risque vasculaire, même en l'absence de lésion athéromateuse documentée. Ces critères de définition suffisent à rendre compte de la disparité de prévalence de l'athérome, comprise entre 6.5% pour Woimant [9] et 33.1% pour Carolei [1]. En revanche il est possible d'avancer une hypothèse explicative à la plus grande prévalence des AIT dans ce groupe. Le diagnostic d'AIT n'est pas plus simple chez l'adulte jeune. Il ne repose également que sur l'interrogatoire, mais se heurte à un éventail plus important de diagnostics différentiels que chez l'adulte plus âgé,

qu'il s'agisse de troubles psychofonctionnels, de phénomènes paroxystiques de la sclérose en plaques, d'auras migraineuses, de manifestations épileptiques focales débutantes. Le risque de diagnostic par excès n'est donc certainement pas négligeable. Envisageant cette éventualité nous avons exclu de ce travail les patients pour lesquels une trop grande incertitude persistait à l'issue de l'enquête et de l'interrogatoire. Il est évident que, en cas de phénomène paroxystique non vasculaire, l'enquête étiologique a toutes chances de rester négative. Cependant, il n'existe pas de différences très importantes entre les séries ayant pris en compte les AIT et celles les ayant exclus (Annexe 5, Tableau VII). Nous avons déjà souligné la proximité de nos résultats avec ceux d'Adams qui a pourtant exclu les AIT.

3- Etude ancillaire du mécanisme physiopathologique des AIC cryptogéniques de l'adulte jeune [79] (Annexe 6).

3-1- Objectif de l'étude.

Disposant d'un matériel d'étude important, il nous a paru intéressant d'essayer de faire progresser notre réflexion sur les AIC cryptogéniques de l'adulte jeune en étudiant la physiopathologie de ces AIC, par l'évaluation de leur mécanisme embolique.

3-2- Patients, Méthodes.

L'ultrasonographie étant trop peu sensible et spécifique, nous avons choisi d'utiliser l'angiographie. Nous avons donc comparé la prévalence des images angiographiques d'embolie dans les artères cérébrales dans deux groupes de patients : les patients avec AIC cryptogéniques et les patients avec AIC d'étiologie déterminée en excluant les causes cardio-emboliques, les dissections et les sténoses athéromateuses serrées, toutes circonstances pour lesquelles le mécanisme embolique est le plus souvent en cause. Ce travail a été réalisé sur les 152 premiers patients, inclus dans notre étude entre janvier 1994 et février 1997. Bien que le mode de recrutement des patients réponde à une méthodologie prospective, il s'agit bien d'une analyse post-hoc, donc à caractère rétrospectif. Néanmoins pour limiter les biais de jugement, les images artériographiques ont été lues par un même radiologue, tenu dans l'ignorance du diagnostic étiologique final des patients.

3-3- Résultats.

La description de cette population de 152 patients (Annexe 4) ne fait pas apparaître de différences notables par rapport à la population globale des 296 patients. Nous n'avons toutefois pas réalisé de comparaison statistique entre les deux groupes. L'âge moyen des patients est de 35.8 ans, le sexe ratio de 1.1. Tous ont eu un scanner X cérébral, 80% une ETO. Une angiographie a été réalisée chez 137 (90%) patients, avec un délai médian de 9 jours (délai moyen 30 ± 6 j). L'étiologie est indéterminée chez 45 (33%). Des images emboliques sont observées chez 9 patients (6.6%) dont 7 ont un AIC d'étiologie indéterminée ($p = 0.026$).

3-4- Discussion.

Cette étude ancillaire présente de nombreuses limites méthodologiques. Elle est réalisée a posteriori et l'analyse ne porte finalement que sur un faible nombre de patients. Les difficultés pour affirmer à l'angiographie la nature embolique d'images d'occlusion artérielle sont bien connues. Elles ont été limitées en confiant l'analyse des images à un neuroradiologue senior. Le diagnostic d'occlusion embolique a toujours été affirmé sur l'existence d'images positives, dites de « stop » embolique (arrêt cupuliforme du produit de contraste au niveau du tronc ou des branches de division des principales artères intracrâniennes, souvent multiple) et non sur l'absence d'images d'occlusion, situation pourtant fortement susceptible de correspondre à une embolie recanalisée. La faible prévalence des anomalies mises en évidence tient principalement au délai de réalisation de l'examen, 1 sur 4 au cours des 3 premiers jours, 1 sur 2 au cours des 9 premiers jours. En effet, des études angiographiques précoces ont établi que les images emboliques disparaissent très rapidement dès les premières heures. Dans le travail déjà cité de

Lisovoski [6], l'angiographie a été réalisée chez 77% des 148 patients au cours des 3 premiers jours et chez 98.6% au cours des 8 premiers jours. Pourtant des anomalies ne sont observées que dans 98 cas (66%), sous forme notamment de thrombose dans 28 cas (19%), d'embolie dans 38 cas (26%). Par ailleurs l'angiographie met en évidence une dissection 16 fois (11%) et des plaques athéromateuses 17 fois (11.5%). Avec un délai médian de réalisation de l'angiographie bien inférieur au nôtre ces auteurs mettent en évidence des images emboliques quatre fois plus souvent. Malheureusement, les auteurs n'établissent pas de relation avec le diagnostic étiologique. Malgré ces réserves, la différence atteint le seuil de significativité, plaidant en faveur du mécanisme embolique des AIC cryptogéniques. Un tel résultat appelle une confirmation par une étude prospective. L'enjeu apparaît toutefois trop faible, dans le sens où il s'agirait de ne faire la démonstration que d'un mécanisme indirect impliqué dans la compréhension des AIC cryptogéniques, pour justifier la réalisation d'une étude comportant un examen vulnérant, actuellement non remplaçable par une autre méthode.

4- Conclusion de la première partie.

Dans cette première partie nous avons étudié, à partir de la littérature et sur la base d'une étude personnelle, la question des AIC cryptogéniques de l'adulte jeune, dans le but d'essayer d'approcher l'identification des mécanismes pathogéniques en cause. Nous avons montré que, bien que le groupe des AIC d'étiologie non connue possède un certain nombre de caractéristiques le singularisant des autres groupes d'étiologie déterminée, il recouvre probablement une certaine hétérogénéité. Cependant l'étude de la littérature, plus que notre travail personnel, a bien montré la prévalence élevée d'anomalies cardiaques mineures, notamment anomalies du

septum interauriculaire, dans ce groupe. Pour notre part, nous avons suggéré que les AIC cryptogéniques répondent à un mécanisme embolique.

Il devient dès lors possible d'envisager qu'un certain nombre d'AIC cryptogéniques puissent relever d'un mécanisme cardioembolique, non indépendant de l'existence d'anomalies du septum, mais jusqu'alors non identifié. Les données concernant la notion de vulnérabilité auriculaire[80], en tant que substrat électrophysiologique de la fibrillation auriculaire paroxystique, et le lien possible avec l'existence d'AIC cryptogéniques [16], nous ont conduit à formuler l'hypothèse que les AIC de l'adulte jeune, ou tout au moins un certain nombre d'entre eux, pouvaient être liés à l'existence d'un trouble du rythme supraventriculaire paroxystique non décelable par les moyens d'investigation habituels, mais dont la preuve pouvait être apportée par l'étude de l'électrophysiologie auriculaire, orientée vers la recherche d'une vulnérabilité auriculaire. Dans la deuxième partie de ce travail, nous décrirons dans un premier temps le concept de vulnérabilité auriculaire, puis nous présenterons les résultats de l'étude personnelle que nous avons consacrée à ce sujet. Dans la dernière partie nous discuterons ces résultats en les confrontant à ceux de la littérature avant d'ouvrir quelques perspectives sur les travaux en cours de développement dans la suite de ces résultats.

Deuxième partie

**Etude de la vulnérabilité
auriculaire dans les
accidents ischémiques
cérébraux cryptogéniques
de l'adulte jeune.**

1 – Le concept de vulnérabilité auriculaire.

Il existe plusieurs acceptions de la vulnérabilité auriculaire qui peuvent rendre la compréhension du concept quelque peu ardue pour celui qui ne fait pas de l'exploration électrophysiologique de l'oreillette son pain quotidien. N'étant pas nous-même électrophysiologiste cardiaque, nous empruntons à ceux qui ont individualisé ce concept les notions exposées dans cette partie. Il n'est pas dans notre propos d'aborder en détail et de manière critique les bases scientifiques expérimentales animales et humaines qui ont conduit à la notion de vulnérabilité auriculaire, mais simplement de décrire ce qui est nécessaire à la compréhension de l'application du concept anatomo-électrophysiologique à la clinique. P Attuel, à qui il revient d'avoir considérablement contribué au développement de ce concept, en a livré tout récemment une synthèse intéressante [80] dont nous nous inspirerons largement. Soulignons que les travaux réalisés sur la vulnérabilité auriculaire avaient pour but et ont d'ailleurs permis d'approfondir les connaissances physiopathologiques de la fibrillation auriculaire.

Dans sa première acception, essentiellement expérimentale, la vulnérabilité auriculaire correspondait à l'énergie minimum à délivrer au tissu cardiaque pour déclencher une fibrillation, qu'elle soit ventriculaire ou auriculaire. Le ventricule fut beaucoup plus étudié que l'oreillette. Une différence fondamentale sépare ces deux étages, qui nous importe d'ailleurs sur le plan clinique, quant au mode de réponse. Le ventricule répond selon une loi du tout ou rien, alors que les modes de réponse de l'oreillette sont à la fois plus diversifiés, plus ou moins organisés et plus ou moins soutenus. C'est souligner d'emblée que, en application clinique humaine, différents troubles du rythme supraventriculaires pourraient représenter la traduction d'un même substrat électrophysiologique.

Dans une deuxième acception, la vulnérabilité auriculaire représente un phénomène électrocardiographique : le déclenchement d'accès de tachycardie à la faveur d'extrasystoles spontanées, ces dernières survenant dans un contexte pathologique particulier parmi lesquels on peut citer, pour l'oreillette, l'hyperthyroïdie, l'ischémie myocardique. L'arythmie n'apparaît qu'à la faveur du stimulus déclenchant que sont les extrasystoles qui doivent d'ailleurs répondre à certaines caractéristiques pour pouvoir provoquer le trouble rythmique. Cependant, pour que survienne l'anomalie rythmique, une deuxième condition apparaît nécessaire pour que le stimulus gâchette puisse agir, à savoir l'existence d'une prédisposition du tissu cardiaque à fibriller. C'est ce qui est appelé le substrat arythmogène ou vulnérabilité, dans sa troisième acception.

Ce substrat arythmogène recouvre donc la capacité du tissu cardiaque, en l'occurrence en ce qui nous concerne, du tissu auriculaire, à maintenir cette arythmie. Il traduit directement des propriétés particulières du tissu auriculaire qu'il est possible d'évaluer par l'électrophysiologie auriculaire. Les modifications observées portent essentiellement sur les périodes réfractaires effectives et fonctionnelles et les temps de conduction intra-auriculaires. La mesure de ces paramètres et de leurs modifications par l'électrophysiologie endocavitaire appliquée à l'homme corrobore les données des travaux de Lewis dès 1920, en faveur de l'existence de blocs entravant la conduction intra-auriculaire et la propagation de l'activation de l'oreillette. On doit surtout aux travaux d'Allessie, d'abord en expérimentation animale [12, 81], puis sur l'homme par la réalisation de cartographies du front d'activation de la fibrillation auriculaire en per-opératoire chez des patients opérés pour syndrome de Wolff-Parkinson-White [82], d'avoir précisé la physiopathologie électrophysiologique de la fibrillation auriculaire. Interviennent à des degrés divers et variables, en fonction même des régions de l'oreillette droite, des modifications structurelles et dégénératives du tissu

auriculaire et des propriétés de remodelage électrophysiologique de l'oreillette [81] par lesquelles la fibrillation s'entretient par elle-même. Ainsi la fibrillation auriculaire semble bien être liée à un raccourcissement et une inhomogénéité des périodes réfractaires et à une diminution de la vitesse de propagation de la conduction dans l'oreillette. Le ralentissement de la conduction favorise la création de micro-circuits de réentrée fonctionnelle d'autant plus susceptibles d'enclencher une arythmie que ces réentrées interviennent sur des périodes réfractaires raccourcies et inadaptées avec le cycle (la fréquence cardiaque).

Allessie a montré que l'existence de ces circuits de réentrée était liée à une diminution de la longueur d'onde du tissu auriculaire, celle-ci étant définie comme le produit de la période réfractaire effective par la vitesse de conduction intra-auriculaire. C'est à partir de cette notion de longueur d'onde que Attuel développera l'indice de vulnérabilité latente (IVL). Il semble que la présence d'une masse critique de tissu auriculaire présentant ces modifications structurelles et électrophysiologiques soit nécessaire pour que puisse se développer une fibrillation.

Il est bien établi que d'autres facteurs favorisent la survenue, le déclenchement et le maintien, d'une arythmie supraventriculaire. Il en est ainsi de la taille de l'oreillette et de l'influence du système nerveux autonome. La fibrillation auriculaire est plus fréquente en cas de valvulopathie mitrale quand l'oreillette est dilatée. La stimulation vagale entraîne un raccourcissement des périodes réfractaires, tandis que la stimulation du sympathique favorise l'expression de foyers d'automatismes à l'origine de fronts de dépolarisation [83].

Les modifications de ces paramètres électrophysiologiques ont été démontrées initialement chez des patients présentant des troubles du rythme auriculaire paroxystiques, qu'il s'agisse de fibrillation atriale [84, 85] ou de flutter [86, 87], permettant d'établir le lien entre le concept de vulnérabilité auriculaire latente et sa mesure, et la présence d'un trouble rythmique paroxystique.

En pratique clinique, le concept de vulnérabilité auriculaire a d'abord recouvert la facilité de déclenchement d'une arythmie auriculaire, en particulier par extrastimulus imposé lors d'une épreuve de stimulation auriculaire programmée [84, 88-91]. En fonction du nombre d'extrastimuli imposés, de la durée du trouble rythmique déclenché se pose la question de la spécificité d'un tel test. Buxton [92] compare un groupe de 19 sujets porteurs d'une fibrillation auriculaire paroxystique (FAP) à un groupe de 19 témoins. L'application d'un extrastimulus sur rythme spontané puis sur rythme imposé à 100 puis 130 cycles/min déclenche une FA soutenue chez 84% des patients FAP contre 0% des témoins. Quatre [16] utilise un protocole de stimulation plus agressif comportant 3 extrastimuli sur rythme imposé à 100 puis 150 cycles/min. Chez les 20 témoins, une arythmie soutenue est déclenchée dans 30% des cas, contre 90% des cas dans le groupe des 20 patients FAP. Toutefois chez les témoins l'arythmie ne dure jamais plus de 2 minutes, alors qu'elle dépasse généralement une durée de 15 minutes, et souvent de plusieurs heures, chez les patients FAP. A ce jour aucun consensus réel n'existe sur la méthode à respecter pour l'étude électrophysiologique pas plus que pour l'établissement de critères de vulnérabilité. Faut-il prendre en considération la seule vulnérabilité inductible ou bien la seule vulnérabilité latente ou encore les deux ?

Le lien entre vulnérabilité auriculaire inductible (induction d'une arythmie auriculaire lors de la stimulation auriculaire programmée) et vulnérabilité atriale latente (présence de paramètres électrophysiologiques – réduction des vitesses de conduction intra-auriculaire, inadaptation des périodes réfractaires, raccourcissement des périodes réfractaires effectives et fonctionnelles -, auriculaires perturbés) apparaît bien difficile à établir, ou à dissocier puisque les paramètres de vulnérabilité latente ont toujours été établis à partir des valeurs observées chez les patients « inductibles ». Il a été le mieux approché, sans toutefois s'affranchir totalement de cette limite méthodologique, par les travaux d'Attuel qui a regroupé 121 patients

évalués par électrophysiologie auriculaire à la recherche d'une vulnérabilité atriale [93]. Cet auteur utilise les mêmes caractéristiques techniques que Quatre notamment l'application de 3 extrastimuli, et retient comme significative une arythmie de durée supérieure à 1 minute. Il définit un « groupe de patients franchement pathologiques » associant FAP au Holter rythmique et inductibilité d'une arythmie lors de la stimulation auriculaire programmée et à l'opposé « un groupe de patients le plus normal possible » avec un Holter négatif et une stimulation auriculaire programmée négative. L'induction a ainsi une sensibilité de 73%, une spécificité de 45%, une valeur prédictive positive (VPP) de 70% et une valeur prédictive négative (VPN) de 49%. Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN des paramètres pris isolément ($PRE \leq 180$ msec, $PRF \leq 250$ msec, $A2 > 100$ msec, $IVL < 2,5$) apparaissent supérieures à l'inductibilité.

Nous avons nous-mêmes évalué les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives chez 38 patients ayant présenté un AIC inexpliqué et ne présentant pas de cardiopathie [94] (Annexe 7). Ces valeurs ont été établies par référence à la possibilité de déclencher une arythmie lors de la stimulation auriculaire programmée en prenant comme valeurs critiques celles établies par Attuel [93]. Dans notre centre, sur la base de ce travail, nous avons trouvé que l'IVL offrait le meilleur compromis avec une spécificité de 84%, une sensibilité de 93%, une VPP de 94% et une VPN de 81%. Une fois encore, ces valeurs ne sont pas établies par référence à des individus normaux et des individus présentant une fibrillation auriculaire paroxystique, car dans un cas comme dans l'autre il n'y a pas de raison d'imposer la réalisation d'une étude électrophysiologique agressive.

Ainsi, si nous retenons comme définition de la vulnérabilité auriculaire la possibilité de déclencher un trouble du rythme auriculaire soutenu, il est finalement bien difficile de savoir si c'est le déclenchement qui reste le meilleur critère, à savoir l'ainsi nommée vulnérabilité inductible, ou si c'est la modification de certains

paramètres électrophysiologiques qui y sont corrélés, à savoir l'ainsi nommée vulnérabilité latente. Si la démonstration scientifique n'en a pas été faite, c'est bien en raison d'une limite éthique difficilement contournable.

Quant au lien existant entre existence d'une vulnérabilité auriculaire et existence d'une fibrillation auriculaire paroxystique, il ne s'agit pas non plus d'une donnée établie. Nous y reviendrons plus loin dans la discussion.

2 – Vulnérabilité auriculaire et accidents ischémiques cérébraux.

2 – 1 – Données de la littérature.

La réputation de bénignité de la fibrillation auriculaire paroxystique s'est vue remise en cause depuis quelques années. Environ 30% des AIC liés à une fibrillation auriculaire (FA) relèveraient d'une forme paroxystique [18]. L'incidence annuelle des évènements emboliques chez les patients en fibrillation auriculaire paroxystique (FAP) est estimée entre 0.6% et 3% [95, 96]. Des essais contrôlés d'évaluation du traitement anticoagulant oral dans la prévention des évènements emboliques dans la FA chronique ont inclus aussi bien des formes permanentes que des formes paroxystiques [97, 98]. Le problème vient de la réelle difficulté qui existe pour authentifier l'existence d'une FAP, problème que peut résoudre l'électrophysiologie auriculaire [15]. Il revient encore une fois à Attuel d'avoir le premier souligné dès 1986 l'intérêt que pouvait représenter l'étude de l'électrophysiologie auriculaire chez les patients ayant présenté un AIC inexpliqué [89]. Ces données préliminaires, en faveur de l'existence d'anomalies de l'exploration électrophysiologique chez 59% des 29 patients évalués a conduit les auteurs à étendre leur travaux en comparant les données de l'électrophysiologie auriculaire dans 3 groupes de patients différents [16] : un groupe avec fibrillation auriculaire paroxystique documentée (N = 20), un groupe avec AIC inexpliqué (N = 26), un groupe témoin de sujets évalués en vue d'une

aptitude professionnelle (N = 20). Les auteurs ont également recherché l'existence d'une différence liée à l'âge, inférieur ou supérieur à 45 ans. Sur le plan électrophysiologique, furent évalués les indices classiques de conduction auriculo-ventriculaire et de fonction sinusale (conduction auriculo-hissienne, durée de déflexion hissienne, conduction intra-ventriculaire, point de Wenckebach, temps de récupération sinusale corrigé, réflexes vagues), puis les paramètres d'excitabilité auriculaire, reflet de la vulnérabilité atriale, enfin le test d'induction par stimulation auriculaire programmée par la technique de l'extrastimulus en appliquant au maximum 3 extrastimuli sur rythme spontané et rythme imposé à 600 et 400 msec, et en considérant comme positive une arythmie de durée au moins égale à 1 minute. Un trouble du rythme fut induit chez 90% des patients FAP et 90% des patients AIC, versus 30% des témoins ($p < 0.01$). La différence est significative quelle que soit la tranche d'âge. Des différences significatives furent mises en évidence pour les paramètres de conduction intra-auriculaire et les paramètres d'adaptation des périodes réfractaires pour les groupes AIC et FAP par rapport aux témoins. En revanche ce n'est que chez les sujets âgés qu'une différence significative des périodes réfractaires effectives fut observée pour les 2 groupes de patients par rapport au groupe témoin. Une diminution significative de l'indice de vulnérabilité latente fut également mise en évidence chez les jeunes dans les groupes FAP ($IVL = 2.41 \pm 0.73$; $p < 0.01$) et AIC (2.64 ± 0.55 ; $p < 0.05$) par rapport au groupe témoin (3.23 ± 0.43), mais également chez les plus âgés (2.52 ± 0.76 , $p < 0.05$; 2.34 ± 0.72 , $p < 0.01$; 3.24 ± 0.36 , respectivement. Ce travail montre donc des perturbations très voisines et significatives des paramètres de vulnérabilité auriculaire dans le groupe des patients AIC et dans le groupe des patients FAP par rapport aux témoins sains. Cependant il ne permet en aucun cas de

déduire que les anomalies observées dans le groupe AIC signifient que ces patients présentent une FAP non diagnostiquée, et encore moins que leur AIC est lié à cette hypothétique FAP ou encore qu'ils sont de ce fait exposés à un risque supérieur de récurrence. Il permet néanmoins de formuler sur la base d'arguments non négligeables une telle hypothèse.

Récemment, Graux [100], dans une étude méthodologiquement très proche de celle de Quatre, mais sur une série un peu moins importante, observe des résultats comparables. Les résultats de l'étude électrophysiologique endocavitaire sont comparés entre 3 groupes de 10 patients, un groupe AIC inexplicé, un groupe FAP et un groupe témoin de patients indemnes de pathologie cardiaque et neurologique. Une arythmie atriale est déclenchée chez 10% des témoins contre 60% respectivement dans les 2 autres groupes. Les auteurs évaluent également les paramètres électrophysiologiques dont la longueur de vague définie comme le produit période réfractaire fonctionnelle par la vitesse. Ils observent une diminution de la vitesse de conduction, une augmentation du temps de conduction et une diminution de la longueur de vague significatives ($p < 0.01$). De plus, la diminution de la longueur de vague est significativement corrélée à l'induction d'une arythmie ($p < 0.05$).

Les études qui ont suivi plus immédiatement celle de Quatre se sont attachées à confirmer la fréquence des anomalies électrophysiologiques chez des adultes jeunes victimes d'AIC d'étiologie indéterminée, sans comparaison à d'autres groupes et à comparer les valeurs des différents indices de vulnérabilité selon que la stimulation auriculaire programmée induisait ou non un trouble du rythme auriculaire. Là encore, malgré des nuances inévitables dans la conduite de l'exploration électrophysiologique d'un centre à l'autre, il est frappant de constater que les résultats sont très comparables entre les différentes équipes (Tableaux 3 et 4).

	N	Tranche d'âge (ans)	VA inductible (%)	VA latente (%)
Quatre [16]		2 groupes selon		IVL ^s =
gr. AIC	26	l'âge	90% ^s ; 81%	2.64 ± 0.55
(gr.témoin)	(20)	< 45 ^s ; > 45	(30% ^s ; 20%)	(3.23 ± 0.43)
[gr.FAP]	[20]		[90% ^s ; 80%]	[2.41 ± 0.73]
Attuel [80]				IVL =
gr. AIC	70	-	63%	3.05 ± 1.6
(gr.témoin)	(30)		(37%)	(4.57 ± 1.7)
[gr.FAP]	[50]		[74%]	[2.27 ± 0.6]
Reeb [94]	38	18-55	61%	-
Somody [101]	37	< 45	54%	76%
Ducrocq	97	< 55	61%	-
Graux [100]	10		60%	
	(10)	-	(10%)	-
	[10]		[60%]	
Mahé [102]	40	< 50	80%	-
Berthet [103]	62	< 55	66%	55%

AS : anomalie du septum interauriculaire ; VA : vulnérabilité auriculaire ;

IVL : indice de vulnérabilité latente (valeur moyenne ± écart-type) ;

- : valeur non précisée ou non évaluée.

Tableau 3. Principaux résultats de l'étude électrophysiologique dans les séries de la littérature.

Si l'on regroupe les principales séries de la littérature, la prévalence de la vulnérabilité auriculaire dans la population AIC est de 65.5%, alors qu'elle est, sur la base des 3 études qui ont évalué des groupes comparatifs, de 28.33% dans le groupe témoins-sains et de 75% dans le groupe FAP (Tableau 4).

	Groupe AIC		Groupe témoin		Groupe FAP	
	N	VAI (%)	N	VAI (%)	N	VAI (%)
Quatre	26	22 (85)	20	5 (25)	20	17 (85)
Attuel	70	44 (63)	30	11 (37)	50	37 (74)
Graux	10	6 (60)	10	1 (10)	10	6 (60)
Somody	37	20 (54)	–	–	–	–
Mahé	40	32 (80)	–	–	–	–
Berthet	62	41 (66)	–	–	–	–
Ducrocq	97	59 (61)	–	–	–	–
Total	342	224 (65.5%)	60	17 (28%)	80	60 (75%)

Tableau 4. Compilation des cas publiés dans les principales séries de la littérature, avec et sans groupe comparatif et évaluation comparative de la prévalence de la vulnérabilité auriculaire.

La comparaison des trois groupes de patients à partir de la compilation de ces études fait apparaître une différence statistiquement significative en faveur d'une plus grande fréquence de la vulnérabilité auriculaire chez les patients ayant présenté un AIC ou porteurs d'une FAP par rapport aux sujets témoins. ($p < 0,0001$). En revanche, la fréquence de la vulnérabilité ne diffère pas significativement entre les patients AIC et les patients FAP.

C'est dans ce cadre que s'inscrivent nos travaux sur l'évaluation de la vulnérabilité atriale. Préciser, sur une population d'adultes jeunes ayant été victimes d'un AIC d'étiologie indéterminée, la prévalence de la vulnérabilité atriale, ses relations éventuelles avec des caractéristiques particulières de l'AIC, avec l'existence d'anomalies septales, son influence sur le pronostic et le risque de récurrence représentent les principaux objectifs de ces travaux.

2 – 2 Etudes personnelles.

2 – 2 – 1 Patients et méthodes

Patients.

A partir de janvier 1993, une exploration électrophysiologique de l'oreillette droite fut proposée à tous les patients admis au Service de Neurologie du CHU de Nancy pour accident ischémique cérébral (AIC) d'étiologie restée indéterminée à l'issue du bilan étiologique protocolaire réalisé dans le cadre de notre travail sur les AIC du sujet jeune, exposé en première partie. Le Comité Consultatif Pour la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Nancy fut consulté et estima qu'il n'y avait pas d'objection à réaliser ce type d'exploration, bien que vulnérante, en raison de la pathologie présentée par les patients visés par l'étude. Ethiquement, ce type d'exploration est en revanche non concevable chez des sujets sains. Tous les patients reçurent une information claire et objective sur l'examen proposé, quant à sa méthode, aux risques envisageables et à ses conséquences. Il leur fut expliqué que le résultat ne modifierait probablement pas la conduite thérapeutique et que leur acceptation ou refus n'aurait aucune incidence sur la qualité de leur prise en charge. Ce travail ne bénéficia d'aucun financement particulier.

La sélection des patients se limitait à la tranche d'âge 16-45 ans. A partir de janvier 1996, la limite supérieure d'âge fut étendue à 55 ans et ce du fait de notre participation à l'étude FOPASIA d'évaluation du risque embolique des patients porteurs d'une anomalie du septum interauriculaire. L'exhaustivité du recrutement des patients bénéficia d'un double contrôle : contrôle des cotes des dossiers médicaux du Service selon la classification internationale des maladies et contrôle par un

fichier informatisé spécifique concernant les patients admis pour AVC dans le Service, fichier mis en place et financé dans le cadre d'un PHRC consacré à « l'étude des délais d'hospitalisation pour AVC » [104] (Annexe 10). Il est donc possible de considérer le recrutement des patients comme de caractère continu et proche de l'exhaustivité. Le recrutement des patients se poursuivit jusqu'à un point final en mars 1998. A cette date de point, 346 patients furent évalués en vue de leur sélection. Deux cent quarante neuf patients furent exclus, en raison d'une étiologie déterminée chez 224, d'un refus de l'exploration électrophysiologique par 17, d'un déficit jugé par nous trop sévère dans 2 cas, pour des raisons diverses chez les 6 derniers. L'analyse des données concerna donc 97 patients. Entre temps toutefois, pendant la période de recrutement, deux autres points furent réalisés. Le premier eut lieu en mai 1994, à partir des 38 premiers patients. Il donna lieu au travail sur les valeurs des paramètres de vulnérabilité latente établis à partir des travaux d'Attuel et les mesures de ces paramètres faites sur les patients présentant une vulnérabilité induite [94]. Cette étude permit également une évaluation de l'effet de l'acétate de flécaïnide sur l'inductibilité d'une arythmie, sur la valeur des paramètres de vulnérabilité, ainsi que sur la réduction de l'arythmie induite. L'intérêt ou non d'un traitement antiarythmique en prévention des accès de fibrillation auriculaire paroxystique (FAP) n'était alors pas connu. Le deuxième point d'analyse date de mai 1995. Le recrutement comptait alors 54 patients. Il donna lieu à une première analyse des données neurologiques des patients, en corrélation avec les données cardiologiques [105] (Annexe 8). Le recrutement fut poursuivi dans un double but : donner une plus grande puissance statistique à l'étude et

obtenir un recul temporel suffisant pour évaluer le devenir à moyen terme des patients.

Les renseignements anamnestiques, cliniques, complémentaires para-cliniques ne diffèrent pas de ceux évalués dans le cadre de l'étude des AIC de l'adulte jeune.

Méthode électrophysiologique.

Tous les patients ont bénéficié d'un enregistrement Holter rythmique de 24 h, généralement lors de l'hospitalisation initiale pour leur AIC, donc à proximité de celui-ci. La normalité de cet examen était requise pour proposer l'évaluation électrophysiologique.

Sans entrer dans les détails techniques de l'exploration endocavitaire, il apparaît cependant nécessaire d'en préciser un certain nombre de points. Des différences dans la procédure d'un centre à l'autre et, à l'intérieur d'un même centre, d'un investigateur à l'autre, peuvent suffire à faire varier les résultats obtenus, indépendamment du statut du tissu cardiaque exploré. Ces différences proviennent essentiellement du type de sonde utilisée, de leur positionnement dans l'oreillette droite, du sens (croissant ou décroissant de la fréquence imposée) dans lequel les stimulations sont pratiquées, du nombre d'extrastimuli appliqués... Pour limiter ces aléas toutes les explorations furent réalisées à un même horaire de la journée, par seulement 2 investigateurs, respectant les mêmes impératifs techniques. Le délai moyen de réalisation de l'étude électrophysiologique par rapport à la date de l'AIC fut de 3 mois (1-7 mois). Les patients ne reçurent pas de prémédication mais bénéficièrent d'une anesthésie locale à la Xylocaïne 2%. Deux sondes quadripolaires sont introduites, après ponction cutanée par voie fémorale, selon la technique de Seldinger. La première sonde, de distance inter-électrode 1 cm, est placée à la partie

haute de la face latérale de l'oreillette droite, près de la jonction avec la veine cave supérieure. La seconde, de distance inter-électrode 0.5 cm, est placée près du faisceau de His. La stimulation est faite au double du seuil diastolique par un stimulateur « Explorer VPA 2000 ». Lorsqu'un extrastimulus (S2) est délivré, il est précédé de 8 battements électro-entraînés à fréquence imposée stable (S1-S1).

Dans un premier temps sont mesurés les **paramètres électrophysiologiques standards** : conduction auriculo-hissienne (AH), durée de la déflexion hissienne (H), conduction intraventriculaire (HV), point de Wenckebach, temps de récupération sinusal corrigé, temps de Narula pour 8 et 16 complexes stimulés, effet du massage sinocarotidien, période réfractaire du nœud auriculoventriculaire sur rythme imposé à 100 cycles/minute. Puis l'examen évalue les **paramètres de vulnérabilité**, divisés en 3 groupes : réfractorité, conduction et provocation. La **période réfractaire effective (PRE)** auriculaire est définie comme l'intervalle S1-S2 le plus long pour un cycle S1-S1 donné au cours duquel l'extrastimulus S2 n'entraîne pas d'auriculogramme A2. La **période réfractaire fonctionnelle (PRF)**, ou période réfractaire relative des anglosaxons, est définie comme l'intervalle le plus court entre 2 réponses A1 et A2 quel que soit l'intervalle S1-S2 pour un cycle donné. Les périodes réfractaires sont étudiées à 4 cycles S1-S1 différents : 600, 500, 400, 330 msec permettant de définir une pente de relation PR/S1-S1, **pente d'adaptation des périodes réfractaires effectives (pPRE)** et fonctionnelles (pPRF). La conduction intra-auriculaire droite est évaluée par la durée de l'auriculogramme A1 post-stimulation S1-S1 de 600 msec (A1), par le délai entre le stimulus S1 et la réponse A1 (S1A1), par la durée de l'auriculogramme A2 post stimulation S2 délivrée à l'obtention

de la PRF (A2), par le délai entre l'extrastimulus S2 et la réponse A2 (S2A2), et par la sommation du délai S2A2 et la réponse A2 (S2A2 + A2).

L'indice de vulnérabilité latente, défini par Attuel [93] à partir des travaux d'Allessie [106] sur la longueur d'onde, est défini par le produit de la vitesse de conduction par la valeur de la période réfractaire effective et correspond en pratique au rapport PRE/A2 (en raison d'une distance inter-électrodes de 1 cm). Le **test de provocation** est réalisé avec un maximum de 2 extrastimuli (S2 et S3) sur rythme spontané et rythme imposé (S1S1) à 600 et 400 msec. Ce test est considéré comme positif s'il déclenche une arythmie auriculaire soutenue de durée au moins égale à 1 minute.

Ces paramètres sont ceux développés par Attuel et utilisés par les équipes rythmologiques qui se sont intéressées à l'étude de la vulnérabilité atriale chez les patients AVC. Une fois encore, ce relatif consensus sur la méthode utilisée permet de limiter considérablement les biais d'interprétation des résultats d'une étude à l'autre.

Les critères d'anomalie de ces paramètres ont été établis par Attuel :

Critères majeurs :

- Pente d'adaptation ≤ 0.01
- A2 > 100 msec
- IVL < 2.5 cm

Critères mineurs :

- pPRE < 190 msec
- pPRF < 250 msec
- pente d'adaptation de 0.02 à 0.07
- IVL < 3 cm

Le déclenchement d'une arythmie constitue également un critère majeur.

A Nancy, le diagnostic de vulnérabilité latente est retenu quand 1 critère majeur ou 3 critères mineurs sont perturbés. Toutefois, et nous serons amenés à le redire, pour ce travail nous n'avons considéré comme positive que la vulnérabilité inductible.

Méthode échocardiographique.

Compte tenu de l'importance des données de l'échocardiographie dans l'analyse de certains de nos résultats, il apparaît nécessaire d'en préciser la méthode. Tous les examens furent réalisés par un échocardiographe senior. Après la réalisation d'une exploration standard à la recherche d'une cardiopathie emboligène patente, l'examen est centré sur la recherche d'une anomalie septale. L'existence d'un shunt droite-gauche est affirmée lors de l'administration intraveineuse d'Echovist, au repos puis lors de l'épreuve de Valsalva et du test de toux, par le passage d'au moins 5 microcavitations dans l'oreillette gauche pendant les 3 cycles cardiaques suivant l'opacification de l'oreillette droite. Aucun contrôle systématique ne fut réalisé pendant le cathétérisme cardiaque droit, ni par Doppler transcrânien. Cependant chez 2 patients la sonde endocavitaire franchira spontanément la cloison septale pour arriver dans l'oreillette gauche, révélant ainsi l'existence d'un défaut septal non diagnostiqué par l'ETO. Ces deux patients furent considérés comme porteurs d'un FOP pour l'analyse. Un ASA fut affirmé par la présence d'une zone de mobilité anormale de la cloison septale, de base au moins égale à 15 mm et de 'course' égale au moins à 15 mm dans l'une ou l'autre oreillette ou les deux. Ces critères sont les plus stricts qui soient mentionnés dans les travaux de la littérature. Ils permettent de sélectionner les anomalies septales les plus sévères. Le gain en spécificité intervient au détriment de la sensibilité.

Méthode neuroradiologique.

L'un des objectifs de nos travaux étant d'évaluer une éventuelle corrélation entre l'existence d'une vulnérabilité auriculaire et un type particulier d'AIC, nous avons élaboré un protocole d'évaluation neuroradiologique standardisé. Tous les patients bénéficièrent de la réalisation d'un scanner X cérébral précoce (< 24 h dans 68% des cas ; < 48 h dans 80% des cas) pour éliminer toute autre hypothèse que celle d'un AIC. Cet examen ne fut pas systématiquement répété en cas de normalité du premier examen, mais 41 patients (42%) ont eu un deuxième examen. En revanche, une IRM encéphalique fut le plus souvent réalisée (N = 41 ; 42%) pour faciliter l'authentification et la localisation de la lésion chez les patients présentant une suspicion d'accident lacunaire, ou un accident dans le territoire vertébro-basilaire, ou un AIT, pour lesquels le scanner ne visualisait pas d'image ischémique. Tous les examens furent relus rétrospectivement, 'en aveugle' des données cliniques, par un neuroradiologue senior. Les images ischémiques furent analysées en terme de côté (droit ou gauche), de territoire artériel (artère cérébrale moyenne (ACM), antérieure (ACA), postérieure (ACP), système vertébro-basilaire (VB), ou multiple), de localisation (superficielle, profonde, ou les deux), de topographie cérébrale (individualisation de 14 régions anatomiques) en particulier pour les régions pariéto-insulaires et le tronc cérébral.

En revanche les angiographies ne furent pas revues a posteriori pour rechercher des arguments en faveur de la nature embolique de l'AIC.

Méthode d'analyse du suivi.

Aucun protocole standardisé prospectif de suivi ne fut mis en place, en dehors d'une proposition de suivi neurologique à 6 mois puis tous les ans. En revanche, à la date de point, une tentative de contact épistolaire puis téléphonique fut systématiquement réalisée pour obtenir des patients leur consentement à participer à un interrogatoire, soit dans le cadre d'un entretien téléphonique, soit dans le cadre d'une consultation hospitalière. Le médecin traitant fut systématiquement averti du contact avec le patient et fut volontiers sollicité pour une aide à retrouver la trace de certains patients ou pour obtenir plus de précisions sur le devenir du patient, la survenue d'évènements intercurrents, le suivi du traitement, la réalisation et les résultats d'examens complémentaires réalisés pendant la période du suivi.

L'interrogatoire des patients était orienté en particulier vers la recherche de symptômes d'AIT, l'existence de palpitations, l'existence de doléances et symptômes d'anxiété, l'évaluation fonctionnelle par l'échelle de Rankin, la reprise des activités antérieures professionnelles, domestiques et de loisirs, les traitements en cours.

Tous les entretiens furent conduits par le même praticien sur une période d'un mois (juin 1998).

Méthode statistique.

Pour les paramètres de vulnérabilité, les valeurs sont exprimées en moyenne \pm l'écart-type. La réponse à la stimulation auriculaire programmée, considérée comme positive ou négative, permet de constituer 2 groupes. Les comparaisons des variables quantitatives sont

effectuées par le test t de Student pour 2 groupes non appariés, adapté pour les petits échantillons. Pour l'évaluation des paramètres cliniques et neuroradiologiques 2 mêmes groupes sont considérés selon la réponse à la stimulation auriculaire programmée considérée comme positive ou négative. Pour cette analyse, nous n'avons pas retenu dans le groupe de vulnérabilité positive les patients présentant des paramètres de vulnérabilité latente postifs sans qu'une arythmie auriculaire ait été déclenchée lors de l'épreuve de stimulation programmée. Nous reviendrons sur ce choix dans la discussion. Les variables analysées (âge, sexe, facteurs de risque, localisation et territoire de l'ischémie, existence d'une anomalie septale, paramètres de devenir, ...) sont comparées entre les deux groupes par le test du chi² de Pearson et, pour les petits échantillons, par le test de Fischer exact.

2-2-2 Résultats

Dans cette partie, nous avons choisi de présenter et de revoir les résultats, non pas par études (Annexes 7-9, 11), mais de manière synthétique pour chacun des objectifs définis au départ.

2-2-2-1 Caractéristiques des patients.

Nous les présentons pour l'ensemble de la série. Les 97 patients se répartissent en 55 hommes et 42 femmes (sex ratio : 1.3), d'âge moyen 35 (\pm 10) ans. L'événement qualifiant fut un AIT 13 fois (13.4%), un AI constitué 84 fois (86.5%). Les facteurs de risque furent une hypertension artérielle 9 fois, un tabagisme 54 fois, un diabète 14 fois,

une hypercholestérolémie 24 fois, la prise d'un contraceptif oral chez une femme sur deux.

2 – 2 – 2 – 2 Prévalence de la vulnérabilité auriculaire dans l'AIC.

Le résultat observé affiche une remarquable constance tout au long de l'étude. En effet, la stimulation auriculaire programmée déclenche une arythmie sinusale chez 23 des 38 premiers patients (61%), chez 33 des 54 premiers (59%) et chez 59 de la série totale de 97 patients (61%). L'arythmie est une fibrillation atriale dans 50 cas (85%), un flutter auriculaire dans 6 cas (10%) et une tachycardie sinusale dans 3 cas (5%). A noter que les 6 cas de flutter furent déclenchés chez les 38 premiers patients.

L'arythmie fut déclenchée par un seul extrastimulus dans 37 (63%) cas, par 2 extrastimuli dans 13 (22%) cas. Dans 9 cas (15%), l'arythmie fut déclenchée avant que les paramètres ne puissent être mesurés. Contrairement à d'autres [103], nous les avons considérés comme positifs. Quatre autres patients réunissaient les critères de positivité d'une vulnérabilité latente, mais aucun trouble rythmique n'ayant été déclenché nous ne les avons pas pris en compte dans l'analyse. Cela porte en réalité à 65% la prévalence de la vulnérabilité si l'on ajoute les cas de VA inductible et de VA latente.

La durée de l'arythmie fut comprise entre 1 et 10 minutes, 38 (64.5%) fois, entre 10 minutes et 24 h, 20 (34%) fois. Chez un de ces patients, en raison d'une mauvaise tolérance fonctionnelle, la fibrillation auriculaire fut réduite par cardioversion externe 24 h après son déclenchement. Chez le dernier patient, la fibrillation régressa à 48 h

sous amiodarone intraveineuse. Ce patient présentera ensuite une évolution compliquée.

A part ces quelques cas de fibrillation atriale prolongée, un seul accident grave survint. Un homme de 24 ans, porteur d'une hémiparésie droite totale et d'une aphasie globale, développa 3 jours après l'exploration endocavitaire une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit compliquée d'une embolie pulmonaire. Le traitement anticoagulant permit de faire régresser définitivement le tableau thrombo-embolique, tandis que le tableau neurologique restait stable.

2-2 -2 - 3 Validation des paramètres de vulnérabilité latente.

La validation des paramètres de vulnérabilité latente fut réalisée sur les 38 premiers patients [94]. Les valeurs moyennes obtenues pour chacun des paramètres de réfractorité et de conduction ont été comparées entre deux groupes de patients, en fonction de la positivité ou de la négativité de la stimulation auriculaire programmée (Tableau 5). Les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positive et négative ont été calculées en prenant comme valeurs critiques celles établies par Attuel (Tableau 6).

	Groupe VA-		Groupe VA+		p
	N	Moyenne	N	moyenne	
Période réfractaire pour un cycle de 600 msec					
. effective	19	193.2 ± 22.6	14	217.9 ± 29.7	< 0.02
. fonctionnelle	19	227.9 ± 25.5	14	252.9 ± 26.7	< 0.01
Valeur de la pente de La période réfractaire					
. effective	14	0.081 ± 0.043	14	0.1 ± 0.039	NS
. fonctionnelle	14	0.064 ± 0.047	14	0.096 ± 0.052	NS
A2	19	99.7 ± 22.3	14	76.1 ± 15.7	< 0.005
IVL	19	2.02 ± 0.49	14	3.0 ± 0.59	< 0.001

Tableau 5. Paramètres de vulnérabilité auriculaire à l'état basal.

Valeur critique	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VP + (%)	VP - (%)
PRF (msec)				
. 600 < 190	42	79	73	50
. 600 < 250	79	57	71	67
A2 > 100 msec	47	93	90	57
Valeur de la pente de la période réfractaire				
. effective ≤ 0.01	7	100	100	52
. effective 0.02-0.07	50	64	58	56
. fonctionnelle ≤ 0.01	27	100	100	56
. fonctionnelle 0.02-0.07	62	64	62	64
IVL (cm)				
. < 3	100	57	76	100
. < 2.5	84	93	94	81

IVL : indice de vulnérabilité latente ; VP + : valeur prédictive positive ; VP - : valeur prédictive négative

Tableau 6. Concordance entre les paramètres de vulnérabilité et le résultat de la stimulation auriculaire programmée

C'est un Indice de Vulnérabilité Latente inférieur à 2.5 cm qui apporte le meilleur compromis pour la prédictivité d'une arythmie induite.

Ce travail a également évalué l'effet de l'acétate de flecaïnide sur les paramètres de vulnérabilité et sur l'inductibilité d'une arythmie. Il est observé une augmentation significative de la période réfractaire effective (222 ± 29 vs 187 ± 17 msec ; $p < 0.001$) ainsi que de la période réfractaire fonctionnelle (252 ± 25 vs 223 ± 22 msec ; $p < 0.001$). Le temps de conduction intra-auriculaire locorégional A2 n'est pas modifié. Enfin l'indice de vulnérabilité latente est significativement allongé (2.3 ± 0.7 vs 1.9 ± 0.5 cm ; $p < 0.05$). La stimulation auriculaire programmée induit une arythmie auriculaire chez 17 des 23 patients (81%). L'acétate de flécaïnide ne prévient l'arythmie que chez 19% des patients.

2 -2 -2 - 4 Vulnérabilité et caractéristiques de l'accident ischémique cérébral.

Peu de différences apparaissent selon qu'existe ou non une vulnérabilité atriale. Parmi les facteurs de risque (Tableau 7), seul le tabagisme est significativement plus rare en présence d'une vulnérabilité. La plus faible prévalence du sexe féminin dans le groupe des patients vulnérables est à la limite de la significativité et l'absence de facteurs de risque est non significativement plus fréquente dans ce même groupe.

	Patients	Vulnérabilité atriale	p
N	97	59	
Sex ratio	1.3	1.8	0.056
Âge moyen	35	34.5	NS
Absence de facteurs de risque	28 (29%)	21 (36%)	0.07
Hypertension	9 (9%)	3 (5%)	NS
Tabagisme	54 (54%)	28 (47%)	0.042
Diabète	14 (14%)	9 (15%)	NS
Hypercholestérolémie	24 (25%)	14 (24%)	NS
Contraception orale	21 (50%)	8 (38%)	NS

Tableau 7. Analyse des facteurs de risque en fonction de l'existence d'une vulnérabilité.

A partir de l'analyse neuroradiologique réalisée chez les 58 patients présentant une image ischémique TDM ou IRM en rapport avec l'AIC qualifiant, aucune localisation et aucun territoire préférentiels de l'ischémie, en particulier concernant les régions pariéto-insulaires, ne sont mis en évidence (Tableau 8).

Localisation ou territoire	Patients (N)	Vulnérabilité atriale (N)	p
Infarctus profond	18	13	NS
Infarctus superficiel	18	8	NS
Infarctus superficiel et profond	22	14	NS
Territoire sylvien (droit/gauche)	45 (32/13)	28 (18/10)	NS
Territoire vertébro-basilaire	7	4	NS
Autres territoires	6	3	NS
Infarctus multi-territoriaux	12	7	NS
Regions pariéto-insulaires	34	21	NS

Tableau 8. Localisation de la lésion ischémique identifiée par scanner ou IRM encéphaliques chez 58 des 97 patients et comparaison en fonction de la présence d'une vulnérabilité atriale (chaque territoire est comparé à l'ensemble des autres)

2 -2 -2 -5 Vulnérabilité et anomalies septales

Une anomalie septale est mise en évidence par l'ETO chez 25 (26%) patients. Aucune association significative entre présence d'anomalies septales et présence d'une vulnérabilité auriculaire n'est mise en évidence (Tableaux 9 et 10). Une anomalie septale est présente chez 29% des patients chez qui l'électrophysiologie démasque une vulnérabilité atriale inductible contre 21% des sujets non vulnérables. Une vulnérabilité atriale inductible est mise en évidence chez 68% des patients porteurs d'une anomalie septale contre 58% des patients dont l'ETO est normale. Les différences ne sont pas significatives.

Etude nancéenne	N	Présence d'anomalies septales	Absence d'anomalies septales
N	97	25 (26%)	72
Vulnérabilité atriale présente	59 (61%)	17	42
Vulnérabilité atriale absente	38	8	30

Tableau 9. Relation entre vulnérabilité atriale et anomalies septales.

	Patients N	Présence d'une VA N (%)	Absence de VA N	p
FOP	18	12 (67%)	6	NS
ASA	7	5 (71%)	2	
FOP + ASA	3	2 (67%)	1	
FOP et/ou ASA	25	17 (68%)	8 (32%)	NS
Ni FOP ni ASA	72	42 (58%)	30 (42%)	NS

Tableau 10. Relation entre vulnérabilité atriale (N = 59) et anomalie septale (N = 25), en fonction du type d'anomalie septale.

Ce résultat sur l'ensemble de la série diffère considérablement du résultat observé sur les 54 premiers patients. Une anomalie septale existait chez seulement 9 (17%) patients, tous appartenant au groupe des patients porteurs d'une vulnérabilité atriale, mise en évidence, rappelons-le avec la même prévalence que sur l'ensemble de la série, dans 61% des cas. Nous mettons cette différence plus sur le compte d'une plus stricte application de la méthode échocardiographique au cours de l'étude, notamment pour le dépistage du FOP en insistant sur les épreuves de provocation, que sur une modification dans le temps de la prévalence des anomalies septales au sein de notre population. Ces épreuves sont en effet difficile à bien pratiquer dans les suites d'un AVC, soit que le patient ne comprenne pas bien ce qu'on lui demande (en raison d'une aphasie ou d'un état de confusion mentale), soit qu'il ne puisse pas physiquement exécuter les ordres donnés. Nous avons estimé que, sur l'ensemble de la série, l'exploration échocardiographique pouvait être considérée comme non idéale 19 fois (20%).

2 -2 -2 -6 Vulnérabilité atriale, pronostic et risque de récurrences.

Cet aspect n'a été évalué que sur l'ensemble de la série. C'est notamment pour pouvoir réaliser une évaluation du devenir et en particulier du risque de récurrence et du risque de développement d'un trouble rythmique auriculaire que nous avons poursuivi le suivi des patients. A la date de point de mars 1998, la durée médiane de suivi est de 3.48 ans (2.31 - 4.61). Malgré toutes nos tentatives, six (6.2%) patients furent perdus de vue. Un patient décéda 19 mois après son

AIC d'un carcinome bronchique. L'analyse des données porte donc sur 90 patients (Tableau 11).

Soixante-cinq (71%) furent régulièrement suivis par leur médecin de famille, 18 (20%) furent examinés au moins une fois par un cardiologue, 7 (8%) par un neurologue. Un trace ECG fut réalisé chez 23 (25%) patients, un enregistrement Holter rythmique de 24 h chez 15 (16%), une échocardiographie chez 2. Deux patients développèrent une hypertension artérielle, idiopathique chez l'un, secondaire à une néphropathie ayant justifié une greffe rénale chez l'autre. Quarante-vingt un (89%) patients prenaient toujours de l'aspirine.

	Patients N (%)	Vulnérabilité atriale présente N (%)	p
Score de Rankin 0-2	81 (89%)	51 (86%)	NS
Palpitations	26 (28.5%)	18 (30.5%)	NS
Non reprise des activités	28 (31%)	15 (25%)	NS
Récidive d'AIC ou AIT	8 (9%)	4 (7%)	NS
Anxiété/dépression	44 (48%)	28 (47%)	NS

Tableau 11. Principales données de suivi des patients.

Aucune différence significative n'est mise en évidence pour le pronostic fonctionnel à distance de l'AIC évalué par un score à l'échelle de Rankin compris entre 0 et 2, pour la reprise des activités antérieures (profession, loisirs, maison), pour l'existence de palpitations, pour l'existence de manifestations d'anxiété ou de dépression, pour le risque de récurrences emboliques. Une analyse post-hoc fait apparaître un lien significatif entre palpitations et symptômes

anxio-dépressifs. Des palpitations sont rapportées par 48% des patients présentant des signes anxio-dépressifs contre 11% des patients sans ces signes ($p < 0.001$).

Huit patients, quatre dans chaque groupe, présentèrent une récurrence ischémique cérébrale, deux d'entre eux ayant des AIT multiples. Dans tous les autres cas il s'agit d'accidents constitués mineurs. Aucune étiologie ne fut démasquée à l'occasion de ces événements.

Aucun patient ne développa d'arythmie auriculaire documentée.

L'histoire d'un patient mérite d'être rapportée succinctement. Lors de l'étude endocavitaire, une fibrillation auriculaire soutenue, résistant à l'administration de flécaïnide (2 mg/kg intraveineux), fut déclenchée avant que les paramètres puissent être mesurés. L'arythmie cessa sous amiodarone intraveineuse à la 48^{ème} heure. Malgré l'existence de fréquentes palpitations et la réalisation de plusieurs enregistrements Holter, l'existence d'une fibrillation auriculaire paroxystique ne put jamais être démontrée. Néanmoins un traitement par anti-vitamines K fut instauré au cours duquel le patient présenta une hémorragie ventriculaire. Il fut traité par drainage ventriculaire et récupéra complètement.

Troisième partie

Discussion

et

Revue de la littérature

Cette troisième et dernière partie est consacrée à la discussion de nos résultats par leur confrontation aux données de la littérature. Pour l'étude de la littérature nous avons consulté Medline à partir de deux sites différents et nous avons revu les références bibliographiques des travaux consacrés à ce sujet. Quelques résultats ne sont pas référencés dans la littérature car n'ayant pas donné lieu à publication. Ils ont été présentés lors du deuxième symposium 'Cœur et Cerveau' qui eut lieu à Toulouse en octobre 1998. Nous aborderons successivement les aspects concernant la technique d'évaluation de la vulnérabilité auriculaire, puis son éventuelle signification comme épiphénomène de l'évènement cérébral (cause ou conséquence de l'AIC ?), l'association à des anomalies du septum interauriculaire, sa signification pronostique et son caractère prédictif d'un risque de récurrence embolique et de survenue d'une fibrillation auriculaire.

1 – Méthode d'évaluation de la vulnérabilité auriculaire et réflexions sur le concept de vulnérabilité auriculaire.

Nous n'avons jusqu'à maintenant pas abordé cette question qui s'est pourtant posée à nous au moment d'entreprendre nos travaux. On sait en effet que l'échocardiographie transoesophagienne permet de pratiquer des stimulations de l'oreillette droite et de déclencher, spontanément ou par manœuvre de provocation, des accès d'arythmie auriculaire. Ceci s'applique particulièrement au déclenchement de troubles du rythme supraventriculaire chez des patients présentant un tel trouble du rythme documenté [107, 108]. La méthode offre l'avantage de ne pas être vulnérante et de pouvoir cumuler en un seul examen l'exploration morphologique et l'exploration électrophysiologique. Cependant, du fait de la prolongation de l'ETO, il n'est pas acquis d'avance que la tolérance de l'examen resterait aussi bonne que pour la seule exploration morphologique. Deuxièmement, et il s'agit là d'un

argument majeur, cette méthode s'avère beaucoup moins précise que l'étude endocavitaire. Si l'ETO permet d'évaluer l'inductibilité par l'épreuve de provocation, en revanche elle n'offre pas d'approche précise de mesure des paramètres de vulnérabilité latente. Sa sensibilité et sa spécificité dans le déclenchement de troubles du rythme supraventriculaire chez des sujets pathologiques par rapport à des sujets sains mérite encore d'être précisée.

Sur la base des travaux déjà cités d'Allesie et d'Attuel, l'étude électrophysiologique endocavitaire auriculaire se présente donc comme la technique de référence dans l'évaluation du substrat arythmogène de la fibrillation auriculaire paroxystique. Nous voudrions toutefois aborder quelques points de réflexion.

Si l'électrophysiologiste cardiaque ne doute pas qu'en déclenchant un trouble du rythme auriculaire ou en observant des perturbations des paramètres de la réfractorité et/ou de la conduction intra-auriculaire il met en évidence un phénomène électrophysiologique tout à fait pathologique, il est en droit, et même en devoir de s'interroger sur les valeurs-seuil à partir desquelles l'anomalie peut être considérée comme forcément pathologique. On est en droit en effet de se demander sur quel fondement scientifique repose le fait de considérer comme pathologique une durée de l'arythmie déclenchée supérieure ou égale à une minute. Nous renvoyons le lecteur aux réflexions de P Coumel sur ce sujet [109].

D'autre part, et nous l'avons déjà souligné précédemment, les valeurs pathologiques des paramètres de vulnérabilité latente ainsi que leurs valeurs prédictives ont été établies essentiellement à partir des valeurs observées chez des sujets chez qui était mise en évidence un vulnérabilité induite. Il peut donc paraître quelque peu étonnant que les paramètres de vulnérabilité latente finissent par être considérés comme plus sensibles et spécifiques que l'induction elle-même [80].

Des divergences techniques apparaissent d'une équipe à l'autre. Il en est ainsi du nombre de sites de mesure, de leur localisation dans l'oreillette, du nombre

d'extrastimuli appliqués. Il est possible de les considérer comme mineures car dans l'ensemble la méthode appliquée par les différentes équipes reste très proche de celle validée et proposée initialement par Attuel.

Toutefois, le 'malaise' suscité par l'interprétation des résultats ne saurait être nié. Si, par exemple, nous avons, à Nancy, gardé dans le groupe des patients « vulnérables » ceux chez qui l'arythmie soutenue fut déclenchée 'spontanément' par l'introduction de la sonde dans les cavités cardiaques droites, interdisant de ce fait la mesure des paramètres de vulnérabilité latente, il n'en est pas ainsi pour nos collègues parisiens [103] qui ont exclu ces patients du groupe « vulnérables ». En revanche, ces deux équipes ont analysé leurs résultats en considérant comme « vulnérables » les patients ayant une vulnérabilité inductible, encore que les parisiens aient analysé l'association à des anomalies septales aussi bien chez les 41 (66%) patients présentant une vulnérabilité induite, chez les 34 (55%) patients présentant une vulnérabilité latente, que chez les 28 (45%) patients réunissant les deux critères. Ce n'est pas le cas de l'équipe toulousaine [101] qui a analysé un certain nombre de paramètres, comme la présence d'anomalies septales, en regroupant tous les patients « vulnérables », les « inductibles » et les « latents ».

Ces nuances, qui correspondent bien à des incertitudes, ne font, à notre sens, que refléter les nombreux manques de connaissance et de compréhension de phénomènes liés à la fibrillation auriculaire et autres troubles du rythme supraventriculaire. Pourquoi certains patients perçoivent-ils la moindre extrasystole, et s'en inquiètent à tort, quand d'autres ne ressentent pas, et ne peuvent donc pas s'en inquiéter, les accès prolongés de fibrillation auriculaire qu'ils présentent spontanément, qu'on leur enregistre par Holter ou qu'on leur déclenche par stimulation auriculaire programmée ? Pourquoi un accès de fibrillation auriculaire paroxystique débute-t-il et, plus étonnant encore, pourquoi s'arrête-t-il spontanément ? Ce phénomène n'est pas sans évoquer au Neurologue la situation

rencontrée en épiléptologie, clinique et fondamentale. Enfin que sait-on et que peut-on prédire de l'histoire naturelle d'une fibrillation auriculaire paroxystique chez un individu donné ?

S'il existe des raisons de penser que la prévalence de l'induction d'une tachyarythmie supraventriculaire par stimulation auriculaire programmée endocavitaire varie avec la cardiopathie sous-jacente [107], on ne peut manquer d'être frappé par la constance de cette prévalence tout au long de notre étude et surtout d'une équipe à l'autre (Tableau 16, p. 88) et quel que soit le groupe de patients. Nous avons identifié dans la littérature 342 patients explorés dans les suites d'un AIC. La fréquence de la vulnérabilité atriale est de 65.5% avec des extrêmes de 54 à 85.5%. Quarante-vingt patients ont été explorés dans le cadre d'une fibrillation auriculaire paroxystique. La fréquence de la vulnérabilité atriale est de 75% avec des extrêmes de 60 à 85%. Enfin, 60 patients témoins sains ont été explorés. La fréquence de la vulnérabilité atriale est de 28% avec des extrêmes de 10 à 37%. Ces données permettent d'affirmer la fiabilité de la méthode dans chaque groupe de patients et dans son ensemble. La différence de prévalence entre les groupes est statistiquement significative. Il est permis de penser que les résultats seraient encore plus significatifs avec une méthode parfaitement égale d'un centre à l'autre. Mais, comme nous l'avons déjà signalé plus haut, il est des facteurs de variabilité pratiquement non contrôlables, comme l'influence du système nerveux autonome [110].

Qu'il nous soit permis de conclure à la fin de ce paragraphe que la mise en évidence d'une vulnérabilité auriculaire, induite ou latente, au décours d'un AIC n'est pas un phénomène aléatoire, mais que ce constat n'apporte pas une explication simple et directe à la survenue de l'événement cérébrovasculaire. Qu'il nous soit permis également d'exhorter les électrophysiologistes cardiaques à se mettre d'accord sur l'établissement de standards d'évaluation et de définition de la vulnérabilité.

2- La vulnérabilité auriculaire, cause ou conséquence de l'accident ischémique cérébral ?

Établir un lien statistique entre AIC et vulnérabilité atriale ne préjuge pas du sens dans lequel s'établit la relation de causalité. L'objection nous a été très tôt formulée au début de ce travail. En d'autres termes, l'existence d'une vulnérabilité auriculaire mise en évidence au décours d'un AIC, ne pourrait-elle pas être plutôt la conséquence que la cause de l'AIC ?

Sur quoi repose cette question ?

L'existence d'anomalies ECG et d'arythmies cardiaques neurogéniques au cours d'affections cérébrales est établie dans l'épilepsie [111], les tumeurs cérébrales [112], les accidents vasculaires cérébraux aussi bien hémorragiques qu'ischémiques [113,114]. Ces interactions cœur-cerveau dans un sens neurogénique ont été particulièrement bien évaluées par les travaux expérimentaux d'Oppenheimer [115,116], puis de Butcher [117]. De ces travaux il ressort que les anomalies cardiaques neurogéniques impliquent essentiellement l'insula droite et que les anomalies cardiaques concernent surtout la repolarisation et les arythmies ventriculaires. Butcher [117] conclut de ses travaux sur le rat que les lésions provoquées du cortex insulaire induisent des modifications de la régulation du système nerveux autonome, sans produire toutefois de lésions myocardiques. Un travail récent [118] sur l'évaluation des modifications ECG à la phase aiguë des infarctus sylviens chez 56 patients n'a montré que des modifications dans le sens d'une diminution de la variabilité du rythme cardiaque sans modifications significatives de la durée de l'onde P à l'analyse de son moyennage ni apparition de potentiels positifs tardifs.

L'hypothèse de fibrillation atriale paroxystique induite par un mécanisme neurogénique au cours d'un AVC a été débattue dans la littérature. Vingerhoets et al [119] ont étudié 1661 patients consécutifs du Registre lausannois des AVC. Cent quarante quatre (8.7%) avaient une FA connue lors de leur admission pour AVC, tandis que 41 (2.5%) autres sans antécédent connu de FA présentèrent une FA récente, définie comme présente sur le premier enregistrement ECG ou apparaissant pendant le suivi de la durée de l'hospitalisation. Ces patients avec FA récente avaient plus souvent une lésion pariéto-insulaire, surtout gauche, ou du tronc cérébral que les patients avec FA connue. Le fait que ces patients n'ont pas été réévalués à distance de l'hospitalisation ne permet pas de privilégier l'hypothèse d'une FA paroxystique ou d'un trouble du rythme induit par la lésion cérébrale, cette dernière hypothèse étant celle retenue par les auteurs. Lin et al [120], à partir de l'étude de Framingham arrivent à la conclusion inverse de celle de l'équipe de Lausanne. Ils suivent l'évolution d'une cohorte de 5070 personnes âgées de 30 à 62 ans indemnes de maladie cardiaque. Des 656 AIC inauguraux, 115 (17.5%) sont associés à une FA, antérieurement connue chez 89 d'entre eux (77%). Des 26 cas de FA non connue jusque là, 21 furent enregistrés sur le premier ECG, 5 au cours des jours suivants. La FA ne fut transitoire que chez 2 patients, elle récidiva chez les 24 autres, 18 fois sur un mode chronique, 6 fois sur un mode paroxystique. Ces données amènent les auteurs à conclure à la responsabilité de la FA comme facteur précipitant l'AIC. Dans ces deux études il faut souligner que les anomalies sont contemporaines de la survenue de l'AIC. Or les patients que nous avons évalués ont tous bénéficié de tracés ECG répétés pendant leur hospitalisation initiale ainsi que d'un enregistrement Holter rythmique, tous examens qui n'ont pas permis d'authentifier la moindre arythmie auriculaire.

Nous avons pris la précaution de ne réaliser l'étude électrophysiologique qu'après un délai d'au moins un mois par rapport à la survenue de l'AIC. Le délai médian de réalisation du cathétérisme cardiaque fut de 3 mois (1-7 mois).

De plus, le fait qu'une vulnérabilité ait été mise en évidence chez des patients ayant présenté un AIT sans lésion ischémique constituée s'oppose en soi à l'hypothèse neurogénique.

Un dernier argument contre l'hypothèse neurogénique de la vulnérabilité est apporté par le travail de l'équipe toulousaine [101]. Les auteurs ont répété l'étude électrophysiologique 6 mois après la première chez 17 de leurs 38 patients et ont observé le même résultat dans 80% des cas, démontrant ainsi que la vulnérabilité auriculaire est un phénomène stable dans le temps.

3 - Association entre vulnérabilité atriale et anomalies du septum interauriculaire.

Comme nous l'avons souligné dans la formulation de nos hypothèses de travail, l'existence d'une vulnérabilité atriale a été envisagée comme facteur pathogénique associé aux anomalies septales, significativement surreprésentées dans les AIC cryptogéniques, mais sans qu'une explication physiopathologique médiate puisse être apportée ou démontrée. C'est dire l'intérêt porté à cette possible association entre vulnérabilité atriale et anomalies septales.

Cette hypothèse semblait facilement confortée par l'analyse de nos 54 premiers patients puisqu'une association statistiquement significative était démontrée ($p < 0.01$), toutes les anomalies septales se trouvant dans le groupe des patients « vulnérables », résultat qui s'est vu infirmé par la suite.

Trois études, dont la notre, permettent d'évaluer l'association entre vulnérabilité atriale et anomalies septales. Nous avons fait figurer leurs données et leur compilation dans les tableaux 12 à 15.

E t u d e t o u l o u s a i n e [1 0 1] .

Etude toulousaine	N	Présence d'anomalies septales	Absence d'anomalies septales
N	37	20 (54%)	17
Vulnérabilité atriale* présente	28 (76%)	17	11
Vulnérabilité atriale* absente	9	3	6

Tableau 12. Relation entre vulnérabilité atriale et anomalies septales dans l'étude toulousaine [101].

*: les auteurs donnent les chiffres pour la seule présence d'une vulnérabilité atriale latente. Une vulnérabilité atriale inductible est mise en évidence chez 20 (54%) patients dont le statut septal n'est pas précisé.

Dans cette étude, une anomalie septale est présente chez 61% des patients chez qui l'électrophysiologie démasque une vulnérabilité atriale latente et chez 33% des patients non vulnérables. Une vulnérabilité atriale latente est mise en évidence chez 85% des patients porteurs d'une anomalie septale et chez 65% des patients avec ETO normale. La différence n'est pas significative.

Etude parisienne [1 0 3] .

Etude parisienne	N	Présence d'anomalies septales	Absence d'anomalies septales	p
N	62	38 (61%)	24	-
Vulnérabilité atriale induite	41 (66%)	29	12	<0.05
Vulnérabilité atriale latente	34 (55%)	25	9	<0.03
Vulnérabilité atriale induite + latente	28 (45%)	22	6	<0.02
Vulnérabilité atriale absente	21	9	12	-

Tableau 13. Relation entre vulnérabilité atriale et anomalies septales dans l'étude parisienne [103].

Dans cette étude, une anomalie septale est présente chez 70% des patients chez qui l'électrophysiologie démasque une vulnérabilité atriale inductible contre 43% des sujets non vulnérables ($p < 0.05$), chez 74% des patients présentant une vulnérabilité latente versus 46%, chez 79% des patients présentant une vulnérabilité induite + latente, versus 47%. Une vulnérabilité atriale inductible est mise en évidence chez 76% des patients porteurs d'une anomalie septale contre 50% des patients dont l'ETO est normale ($p < 0.05$), une vulnérabilité latente chez 66% versus 38% respectivement ($p < 0.03$), une vulnérabilité induite + latente chez 58% et 25% respectivement ($p < 0.02$).

Etude nancéenne.

Etude nancéenne	N	Présence d'anomalies septales	Absence d'anomalies septales
N	97	25 (26%)	72
Vulnérabilité atriale présente	59 (61%)	17	42
Vulnérabilité atriale absente	38	8	30

Tableau 14. Relation entre vulnérabilité atriale et anomalies septales. Etude nancéenne.

Dans cette étude, une anomalie septale est présente chez 29% des patients chez qui l'électrophysiologie démasque une vulnérabilité atriale inductible contre 21% des sujets non vulnérables. Une vulnérabilité atriale inductible est mise en évidence chez 68% des patients porteurs d'une anomalie septale contre 58% des patients dont l'ETO est normale. Les différences ne sont pas significatives.

Compilation des 3 études.

	N	Présence d'anomalies septales	Absence d'anomalies septales
N	196	83 (42%)	113
Vulnérabilité atriale présente	128 (65%)	63	65
Vulnérabilité atriale absente	68	20	48

Tableau 15. Relation entre vulnérabilité atriale et anomalies septales. Compilation des données des 3 études précédentes.

Sur l'ensemble des patients des 3 études, une anomalie septale est présente chez 49.2% versus 29.4% des patients selon que l'électrophysiologie démasque ou non respectivement une vulnérabilité atriale. Une vulnérabilité atriale est mise en évidence dans 76% versus 57.52% des cas selon qu'existe ou non respectivement une anomalie septale. Cette association entre la présence d'anomalies septales et la mise en évidence d'une vulnérabilité inductible est statistiquement significative ($p = 0.007$). Pour autant que les critères de présence d'une vulnérabilité inductible soient les mêmes pour les trois études, le lien entre l'anomalie anatomique et l'anomalie électrophysiologique n'est pas lié au hasard. La réalisation d'une véritable méta-analyse s'impose.

Ces trois études concordent en faveur d'une association entre vulnérabilité atriale et anomalies septales. Individuellement, seule l'étude parisienne a apporté la preuve d'un lien significatif.

Comme nous avons déjà été amenés à le dire, notre étude se singularise des deux autres et des données générales de la littérature par la faible prévalence des anomalies septales identifiées par l'ETO. La fréquence de détection de ces anomalies a d'ailleurs évolué entre 1995 et 1998 puisque dans la période 1993-95 des anomalies septales étaient identifiées chez 17% des patients contre 37% dans la période 1995-98 (au total, 26%). Nous avons déjà attribué cette évolution à l'application plus stricte du protocole d'examen orienté à la recherche des anomalies septales, en particulier pour la réalisation des manœuvres de provocation pour la mise en évidence d'un shunt droite-gauche. Il est évident que cette faible prévalence des anomalies septales, même si elle permet de ne sélectionner que les anomalies les plus significatives, en ignore certainement un trop grand nombre pour ne pas biaiser l'analyse d'une corrélation entre les deux phénomènes.

4 – Vulnérabilité auriculaire, pronostic et risque de récurrence embolique.

Notre étude est pratiquement la seule à s'être intéressée à l'évaluation du risque de récurrence embolique chez les patients explorés à la recherche d'une vulnérabilité atriale. Or nous n'avons pas montré que l'existence d'une vulnérabilité auriculaire induite exposait à un risque significativement supérieur d'évènements emboliques par comparaison aux patients non « vulnérables ». Dans une des deux séries lilloises déjà citées [121], 40 patients d'âge moyen 36 ± 9 ans explorés par cathétérisme endocavitaire à la recherche d'une vulnérabilité atriale dans les suites d'un AIC inexpliqué, ont été suivis pendant une durée moyenne de 735 ± 360 jours. Un Holter ECG était réalisé tous les 3 mois. Trente-deux (80%) patients présentèrent une vulnérabilité induite. Aucun des 40 patients ne développa d'arythmie et ne présenta d'évènement embolique. De plus chez 14 patients se plaignant de palpitations, équipés d'un enregistreur ECG en circuit fermé (loop-ECG), aucune arythmie ne put être enregistrée. Ces résultats soulignent bien la difficulté qui existe pour interpréter la signification du symptôme palpitations et sa faible sensibilité en terme de diagnostic d'arythmie. Dans notre étude quelques patients nous ont bien signalé avoir éprouvé pendant l'épreuve électrophysiologique, au moment de l'induction de l'arythmie, une sensation thoracique particulière, que certains avaient déjà ressentie spontanément auparavant. Si nous n'avons pas chiffré précisément ce fait, aucun patient ne nous a dit avoir éprouvé cette sensation au moment de la survenue de leur AIC. Mais il se peut que la sensation n'ait pas été ressentie de la même façon qu'en d'autres circonstances, ou que pour des raisons diverses de troubles de vigilance, de trouble mnésique, de la prééminence des symptômes neurologiques déficitaires, de la charge émotionnelle ce symptôme ait été 'oublié' ou 'noyé' dans l'ensemble du tableau neurologique. Berthet et al ont particulièrement bien évalué le symptôme palpitations. Il est signalé comme antécédent et perçu au moment de l'induction par

respectivement 56% et 58% des patients présentant une vulnérabilité induite contre 25% et 13% des autres ($p < 0.003$). Des 22 patients ayant éprouvé cette sensation thoracique anormale au cours de l'arythmie induite, 14 la comparent à une sensation déjà éprouvée auparavant. Les auteurs soulignent néanmoins le peu de spécificité de ce symptôme.

Il est évident que le symptôme palpitation ne peut constituer un indicateur suffisamment spécifique de la survenue de troubles rythmiques ultérieurs. La meilleure stratégie pour ce faire reste à définir, la moins mauvaise option étant actuellement représentée par des enregistrements Holter répétés, tout en sachant leur faible sensibilité.

5 - Contribution de l'électrophysiologie auriculaire à l'étude étiopathogénique des accidents ischémiques cérébraux inexpliqués de l'adulte.

La preuve de l'association entre vulnérabilité atriale et anomalies septales apporte des éléments de réflexion capitaux sur le mécanisme pathogénique des anomalies septales dans la genèse d'accidents ischémiques cérébraux. Aux cotés du mécanisme d'embolie paradoxale habituellement évoqué, mais exceptionnellement démontré, se doit d'être évoqué le rôle de troubles du rythme paroxystiques. A notre connaissance, il n'existe pas de données établissant de lien entre la présence d'anomalies septales et le développement d'une fibrillation auriculaire, paroxystique ou chronique. Cette notion n'a été clairement montrée que chez le fœtus [122]. Que l'existence d'une anomalie anatomique septale soit suffisante pour modifier les propriétés de conduction et d'excitabilité du tissu auriculaire relève actuellement de l'ordre de l'hypothèse, tout au moins chez l'homme. Il est vrai que des travaux d'Allessie ont montré que l'étirement mécanique de l'oreillette entraîne des modifications significatives des périodes réfractaires effectives et une facilitation de l'induction de fibrillation auriculaire [123].

Sur un plan pratique, ces données méritent d'être prises en compte dans les prises de décisions à l'égard des mesures à proposer dans le traitement des anomalies septales [124].

Risque embolique dans la fibrillation auriculaire, chronique et paroxystique.

Peu de données existent sur les facteurs de risque embolique des patients présentant une FAP [125]. Dans cette étude l'analyse univariée portant sur 63 patients consécutifs a montré que les patients ayant présenté un accident embolique en rapport avec une FAP étaient significativement plus âgés (72 ± 9 versus 63 ± 13 , $p < 0.05$), avaient une incidence plus élevée d'HTA (70% versus 35%, $p < 0.01$), et avaient un diamètre de l'oreillette plus important (4.1 ± 0.7 cm vs 3.6 ± 0.5 , $p < 0.05$) que les patients FAP n'ayant pas présenté d'accident embolique. L'analyse multivariée a montré qu'un antécédent d'HTA et un élargissement de l'oreillette étaient des facteurs de risque indépendant d'embolie. Ces facteurs de risque sont très proches de ceux identifiés dans la FA chronique isolée. En revanche, ils ne correspondent pas à notre population, chez qui ces facteurs de risque sont absents.

Pourtant le risque emboligène de la FAP n'apparaît pas devoir être mis en cause. Il repose sur des données anatomopathologiques, mais chez le sujet âgé [126] et sur des études de cohorte. Il est cependant moins connu que dans la FA chronique. Selon l'étude de Framingham [127], un quart des patients porteurs d'une fibrillation auriculaire présentera un accident embolique, le plus souvent au moment de l'installation de celle-ci [128, 129]. L'étude de population de Kopecky [130], qui a porté sur une population jeune chez qui les formes paroxystiques de FA dite isolée prédominaient en nombre, a montré le faible risque embolique de cette forme de FA chez le sujet de moins de 60 ans (risque d'événement embolique : 0.55 pour 100 personnes-années ; risque d'AIC : 0.35 pour 100 personnes-années). Petersen [128]

a étudié rétrospectivement 426 patients consécutifs hospitalisés pour FA paroxystique. Parmi ceux-ci, 141 (33%) développèrent une FA chronique. Il existait 2 groupes ('clusters') d'évènements emboliques. 6.8% des patients avec une FA paroxystique persistante présentèrent des évènements emboliques pendant le premier mois, contre 2% par an pendant les 5 années suivantes. De même, chez les patients dont la FA paroxystique se transforma en FA chronique, l'incidence des évènements emboliques atteignit 13.3% pendant la première année et diminua à environ 4% pendant les 4 années suivantes. Ces données amenèrent les auteurs à conclure que les évènements emboliques au cours de la FA paroxystique étaient plus importants au moment de son installation ainsi qu'au moment de sa transition vers une forme chronique.

Risque embolique du flutter auriculaire.

Des études plus récentes ont montré que le flutter auriculaire était à risque emboligène [131]. Cette étude FLASIEC a évalué une série de 98 patients d'âge moyen de 71 ans. L'ETO réalisée chez 90 patients a montré un contraste spontané dans 43% des cas, un thrombus auriculaire gauche dans 8% des cas, un thrombus auriculaire droit dans 3%. Toutefois, aucun évènement embolique n'est signalé par les auteurs. En revanche, le suivi, sur une durée moyenne de 30 ± 21 mois, d'une série de 191 patients, d'âge moyen 62 ± 13 ans, non sélectionnés, présentant un flutter auriculaire a montré une mortalité annuelle de 3.9%, et un risque embolique annuel de 2.5% [132]. Une étude cas-témoins récente aurait confirmé ce risque embolique du flutter auriculaire.

Vulnérabilité auriculaire et histoire naturelle de la fibrillation auriculaire paroxystique.

Comme nous avons déjà été amenés à le dire, aucune donnée ne permet d'établir une filiation naturelle entre vulnérabilité et fibrillation auriculaires. Certes l'existence d'un substrat arythmogène, attesté par la mise en évidence lors de l'étude électrophysiologique auriculaire d'une vulnérabilité auriculaire, est presque constamment retrouvée chez les patients porteurs d'une FA paroxystique. Certes des anomalies semblables sont mises en évidence de la même façon et presque aussi fréquemment chez des patients ayant présenté un AIC d'étiologie indéterminée. Certes la FA paroxystique est associée à un risque embolique, faible mais indéniable. Mais tout cela ne suffit pas à déduire que les patients chez qui l'on met en évidence une vulnérabilité auriculaire présentent réellement une FA paroxystique et que celle-ci explique l'événement embolique. Manque encore la preuve que les patients aujourd'hui « vulnérables » seront demain, c'est à dire dans quelques années, en fibrillation auriculaire paroxystique, voire chronique, documentée. Peut-être cette preuve nous manque t'elle encore du fait d'un recul insuffisant eu égard au génie évolutif si mystérieux de la FA paroxystique.

Le Doppler transcrânien permet d'identifier de façon non traumatique l'existence de signaux transitoires de haute intensité (HITS) dans des situations de circulation de matériel micro-embolique, comme en aval des sténoses carotidiennes ou chez les patients porteurs de valves cardiaques non biologiques. Peut-être permettrait-il de recueillir ces signaux anormaux avec une fréquence pathologique chez les patients présentant une FAP. On peut toutefois présumer que, leur potentiel embolique étant faible, cet examen serait de faible sensibilité.

Compte tenu de la sensibilité du tissu auriculaire, surtout quand il présente les caractéristiques du substrat arythmogène, à l'influence de facteurs internes et externes médiés par le système nerveux autonome, il n'est pas interdit de penser

que, à l'occasion d'un facteur agissant comme gâchette, dont la nature nous aurait jusqu'alors complètement échappé, puisse se déclencher un tel trouble du rythme auriculaire paroxystique, se compliquant d'un événement embolique plus ou moins dramatique, mais qui ne serait pas forcément appelé à se répéter ultérieurement. Pour formuler une telle hypothèse nous pensons à l'exemple des dissections spontanées des artères cervicales, probablement favorisées par une anomalie du tissu élastique ou des vasa vasorum de ces artères, survenant le plus souvent sans facteur déclenchant convaincant, et ne se reproduisant pratiquement jamais ultérieurement. Il n'en demeure pas moins que d'un point de vue pratique, les données actuelles concernant notamment le devenir de ces patients ne justifient pas la mise en place de mesures thérapeutiques 'agressives', que ce soit en terme d'anti-arythmiques ou d'anticoagulants.

Conclusion

En évaluant la prévalence de la vulnérabilité auriculaire dans une population sélectionnée d'adultes jeunes ayant été victime d'un accident ischémique cérébral (AIC) d'étiologie indéterminée, nous avons un objectif double : contribuer à l'approche étiopathogénique des accidents ischémiques cryptogéniques du sujet jeune et évaluer les conséquences cliniques et thérapeutiques éventuelles sur cette population.

Dans un premier temps, l'évaluation d'une série personnelle importante d'adultes jeunes victimes d' AIC nous a permis de montrer que les AIC cryptogéniques s'individualisent par un certain nombre de caractéristiques significativement différentes du reste des patients : plus jeune âge des patients, moindre fréquence de facteurs de risque classiques d'AIC, plus grande fréquence des accidents mineurs notamment transitoires, moindre sévérité pronostique et enfin, comme souligné dans la littérature, surreprésentation des anomalies septales.

Une étude ancillaire originale fondée sur l'analyse des données de l'angiographie a permis de montrer, malgré les limites méthodologiques exposées, que les AIC cryptogéniques répondent, de façon statistiquement significative, à un mécanisme embolique.

Sachant que la preuve du mécanisme embolique des AIC associés aux anomalies septales est rarement faite, nous avons formulé l'hypothèse que la présence de ces anomalies pourrait favoriser la survenue de troubles du rythme auriculaire paroxystiques occultes dont l'étude de la vulnérabilité auriculaire par méthode endocavitaire permettrait de faire la preuve.

Nous avons donc déterminé la prévalence de la vulnérabilité auriculaire sur une série d'adultes jeunes après AIC cryptogénique et évalué si sa mise en évidence était

associée à des caractéristiques particulières de l'AIC, étudié ses liens avec la présence d'anomalies septales, et estimé son incidence sur le risque de récurrences emboliques ou de développement d'une fibrillation auriculaire documentée.

Si nous confirmons la forte prévalence de la vulnérabilité atriale dans notre population, et sa surreprésentation chez les patients porteurs d'anomalies septales, nous n'avons pas pu montrer que cette association atteignait le seuil de significativité. En revanche, la compilation des cas avec les deux seules autres séries de la littérature a permis de montrer, sur un plus grand nombre de patients, un lien statistiquement significatif. Cette donnée apporte des éléments importants de réflexion sur le mécanisme étiopathogénique des AIC et le rôle potentiel joué par un trouble du rythme paroxystique favorisé par l'existence d'anomalies morphologiques septales. Ces résultats ne sont pas sans conséquences sur les décisions thérapeutiques quand on sait qu'une solution chirurgicale est de plus en plus souvent envisagée dans cette situation.

Enfin notre travail est le seul à montrer que la présence d'une vulnérabilité auriculaire n'expose pas à un risque augmenté de récurrence ischémique ou de développement d'une arythmie auriculaire à moyen terme. Ce résultat met en question l'intérêt pratique qu'il peut y avoir actuellement à rechercher l'existence d'une vulnérabilité auriculaire.

Cependant, connaissant les aléas du génie évolutif de la fibrillation auriculaire paroxystique, il se peut que le recul que nous avons actuellement soit insuffisant pour infirmer le caractère prédictif de la vulnérabilité auriculaire dans la survenue d'un tel trouble du rythme. Un suivi plus prolongé de ces patients apparaît donc souhaitable.

Pour mieux préciser ces données nous avons entrepris de compiler les principales séries françaises sur la base d'une harmonisation consensuelle des critères techniques et diagnostiques de la vulnérabilité, de trop grandes disparités existant

encore dans l'acception clinique de ce concept. Ce travail sera l'occasion d'évaluer, sur une cohorte importante de patients, leur devenir.

Une autre voie pourrait être assez facilement mise en œuvre. Elle consisterait à colliger tous les examens réalisés, sinon chez des sujets sains, au moins en dehors du contexte de l'AIC et de confronter les données à celles des patients AIC.

Dans l'immédiat, l'étude de la vulnérabilité auriculaire ne peut pas être recommandée en pratique courante. Elle doit rester l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Les tentatives de remplacer la méthode endocavitaire par des méthodes sophistiquées d'analyse du tracé ECG de surface doivent se poursuivre malgré les échecs initiaux. La possibilité d'utiliser l'ETO pour l'analyse électrophysiologique doit également être évaluée. En effet, la mise au point d'une technique atraumatique permettrait de faire des comparaisons avec des témoins-sains et, peut-être d'arriver plus rapidement à des résultats plus démonstratifs.

Quant au Neurologue vasculaire, il sait déjà que la piste de la vulnérabilité atriale n'épuisera pas le groupe des AIC cryptogéniques et que d'autres pistes doivent être envisagées.

Tableau 16.

	N	Tranche d'âge (ans)	VA inductible (%)	VA latente (%)	Anomalies septales (%)	Fréquence de la VA en fonction de la présence d'AS (AS+/AS-)	Fréquence d'une AS en fonction de la présence d'une VA (VA+/VA-)
Quatre []				IVL [§] =			
gr. AIC	26		90% [§] ; 81%	2.64 ± 0.55			
(gr.témoin)	(20)	< 45 [§] ; > 45	(30% [§] ; 20%)	(3.23 ±	-	-	-
[gr.FAP]	[20		[90% [§] ; 80%]	0.43)			
]			[2.41 ±			
				0.73]			
Attuel [] gr.				IVL =			
AIC	70	-	63%	3.05 ± 1.6	-	-	-
(gr.témoin)	(30)		(37%)	(4.57 ± 1.7)			
[gr.FAP]	[50		[74%]	[2.27 ± 0.6]			
]						
Reeb []	38	18-55	61%		-	-	-
Somody []	37	< 45	54%	76%	54%	85%/65%	61%/33%
Ducrocq []	97	< 55	61%	65%	26%	68%/58%	29%/21%
Graux []	10		60%				
	(10)	-	(10%)	-	-	-	-
	[10		[60%]				
]						
Mahé []	40	< 50	80%	-	-	-	-
Berthet []	62	< 55	66%	55%	61%	76%/50%	58%/25%
							(70%/43%) [‡]

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, Heffner M. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995 ; 52: 491 – 495.
2. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C and the National Research Council Study Group. A prospective study of cerebral ischemia in the young. *Stroke* 1993 ; 23 : 362-367.
3. Milandre L, Ceccaldi M, Ali Cherif A, Khalil R. Les accidents ischémiques cérébraux artériels de l'adulte jeune. Etiologies et pronostic. *La Revue de Médecine Interne* 1990 ; 11 :29-35.
4. Colamarino R, Clavelou P, Talichet A, Tournilhac M. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de la femme jeune. In Bès A, Bonhoure JP, Géraud G (eds), *Cœur et Cerveau*, Paris, Masson, 1994 : 117-121.
5. Gautier JC, Pradat-Diehl P, Loron P, Lechat P, Lascault G, Juilliard JB, Grosgeat Y. Accidents vasculaires cérébraux des sujets jeunes. *Rev Neurol (Paris)* 1989 ; 145 :437-442.
6. Lisvoski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neuro Neurosurg and Psychiatry* 1991 ; 54 : 576-579.
7. Lanzino G, Andreoli A, Di Pasquale G, Urbinati S, Limoni P, Serracchioli A, Lusa A, Pinelli G, Testa C, Tognetti F. Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischemia in young adults. A survey of 155 treated patients. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 84 : 321-325.
8. Larrue V, Danielli A, Géraud G, Bès A. Segmental narrowing of the supraclinoid carotid artery in young patients with ischemic stroke. *Stroke* 1994 ; 25 : 1298-1299.
9. Woimant F, Rougemont D, Gardette J, Ille O, Mas JL, Evrard S, Bousser MG, Haguénau M. Facteurs de risque vasculaire des accidents ischémiques cérébraux des sujets âgés de 45 ans ou moins. Etude prospective de 200 patients. In Bès A, Bonhoure JP, Géraud G (eds), *Cœur et Cerveau*, Paris, Masson, 1994 : 112-116.
10. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurologic clinics* 1992 ; 10 : 113-124.
11. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune. Etude prospective de 296 patients. *Rev Neurol (Paris)* 1999 ; 155 : 575-582.

12. Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle: a mechanism of tachycardia. The leading circle concept : a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical circle. *Circ Res* 1977 ; 41 : 9-12.
13. Allessie MA, Rensma PL, Wim JE et al. The role of refractoriness, conduction velocity, and wavelength in initiation of atrial fibrillation in normal conscious dogs. In: *The atrium in health and disease*. Attuel P, Coumel Ph, Janse MJ (eds), Futura Publishing company, Mount Kisko, NY, 1989, pp 27-41.
14. Attuel P, Childers R, Haissaguerre M et al. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period : new parameter to assess atrial vulnerability. *Pace* 1984; 7 : 1382-1383.
15. Attuel P, Leclercq JF. Intérêt de l'exploration électrophysiologique ? *Arch Mal Cœur* 1994 ; 87 (suppl III) : 47-54.
16. Quatre JM, Henry P, Bequet D, Bussièrè JL, Ollivier JP, Attuel P. Etude électrophysiologique auriculaire des accidents vasculaires cérébraux inexpliqués. *Arch Mal Cœur* 1991 ; 84 : 949-956.
17. Biousse V, d'Anglejean Chatillon J, Touboul JP, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections : a series of 80 patients. *Stroke* 1995 ; 26 : 235-239.
18. Cerebral embolism task force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43 : 71-84.
19. Hart RF. Cerebral embolism to brain. *Lancet* 1992 ; 339 : 594-598.
20. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J; Love B, Gordon DL, Marsch E III, and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for a use in a multicentre clinical trial. *Stroke* 1993 ; 24: 35-41.
21. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X, Levasseur M, Homeyer P, Mas JL, Lyon-Caen O, Tournier Lasserre E, Bousser MG. Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. *Lancet* 1995 ; 346 : 934-939.
22. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS) [abstract] . *Br J Rheum* 1987 ; 26 : 19.
23. Alarcon Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 762-767.

24. Asherson RA, Kuamasuta MA, Gil A, Vazquez JJ, Chan O, Baguley E, Hugues GRV. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989 ; 86 : 391-399.
25. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : 48 cases. *Neurology* 1990 ; 40 : 1181-1185.
26. Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Lacour JC, Braun M, Vespignani H, Weber M. Anticorps antiphospholipides en Neurologie. *Annales médicales de Nancy et de l'Est* 1993 ; 32 : 177-182.
27. Ducrocq X, Junges C, Debouverie M, Lacour JC, de Maistre E, Lecompte T, Weber M. Antiphospholipid antibodies and ischemic stroke : prospective case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1996 ; 6 (suppl 2) : 32-178 P445.
28. Hoffman T, Kasper W, Meinertz T, Geibel A, Just H. Echocardiographic evaluation of patients with clinically suspected arterial emboli. *Lancet* 1990 ; 336 : 1421-1424.
29. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991, 22 : 727-733.
30. Black I, Hopkins AP, Lee LCL, Jacobson BM, Walsh WF. Role of transesophageal echocardiography in evaluation of cardiogenic embolism. *Br Heart J* 1991 ; 66 : 302-307.
31. Hata JS, Ayres RW, Biller J. Impact of transesophageal echocardiography on the anticoagulation management of patients admitted with focal cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 : 707-710.
32. Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988 ; 2 : 11-12.
33. Lechat P, Mas JL, Lascaut J, Loron P, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *New Engl J Med* 1988 ; 318 : 1148-1152.
34. Mas JL. Patent foramen ovale, stroke, and paradoxical embolism. *Cerebrovasc Dis* 1991 ; 1 : 181-183.
35. Mas JL. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and ischemic stroke in young adults. *Eur heart J* 1994 ; 15 : 446-449.
36. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 461-465.

37. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser MG, de Recondo J. Stroke 1993 ; 24 : 1865-1873.
38. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Trans catheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. Neurology 1996 ; 46 : 1301-1305.
39. Hagen PT, Scholtz DG. Incidence and size of patent foramen ovale during the first ten decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984 ; 59 : 17-20.
40. Siotrzonek P, Zangeneh M, Gossinger H. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. Am J Cardiol 1991 ; 68 : 1247-1249.
41. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke : a biplane transesophageal echocardiographic study. Stroke 1994 ; 25 : 582-586.
42. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofman T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. AM J Cardiol 1996 ; 77 : 1202-1209.
43. Ay H, Buonanno ES, Abraham SA, Kistler JP, Koroshetz WJ. An electrocardiographic criterion for diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. Stroke 1998 ; 29 : 1393-1397.
44. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. Stroke 1993 ; 24 : 1020-1024.
45. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flaschkampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. Am J Cardiol 1994 ; 74 : 381-384.
46. Karnik R, Stollberger C, Valentin A, Winkler WB, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler ultrasound. Am J Cardiol 1992 ; 69 : 560-562.
47. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. Stroke 1998 ; 29 : 944-948.
48. Cohen A. Echocardiographie et accidents ischémiques cérébraux. In Bès A, Bonhou JP, Géraud G, Larrue V (eds) Cœur et Cerveau, Paris, Masson, 2000, pp 12-82.

49. Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo J. Atrial septal aneurysm : association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke* 1987 ; 18 : 856-862.
50. Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography : relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 16 : 1000-1009.
51. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke : a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 1223-1229.
52. Lucas C, Goullard L, Marchau M, Godefroy O, Rondepierre Ph, Chamas E, Mounier-Vehier F, Leys D. Higher prevalence of atrial septal aneurysm in patients with ischemic stroke of unknown cause. *Acta Neurol Scand* 1994 ; 89 : 210-213.
53. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978 ; 102 : 62-65.
54. Gondi B, Nanda NC. Two dimensional echocardiographic features of atrial septal aneurysm. *Circulation* 1981 ; 63 : 452-457.
55. Hanley PC, Jamil Tajik A, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, Seward JB. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography : report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 6 : 1370-1382.
56. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999 ; 99 : 1942-1944.
57. Mas JL, Zuber M. for the French study group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am heart J* 1995 ; 130 : 1083-1088.
58. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G, for the Lausanne stroke with paradoxal embolism study group. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale : the Lausanne study. *Neurology* 1996 ; 46 : 1301-1305.
59. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C et al. The frequency of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 221-225.
60. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1474-1479.

61. Cohen A, Tzourio C, Chauvel C, Bertrand B, Crassard I, Bernard Y, Goullard L, Falcon S, Bousser MG, Amarenco P for the French study of aortic plaques in stroke (FAPS) investigators. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients. *Stroke* 1997 ; 28 : 1574-1578.
62. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler JP. Lack of evidence of an association between mitral valve prolapse and stroke patients. *N Engl J Med* 1999; 341:8-13.
63. Jones HR, Caplan LR, Come PC, Swinton NW, Breslin DJ. Cerebral emboli of paradoxical origin. *Ann Neurol* 1983 ; 13 : 314-319.
64. Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisso J. Atrial septal aneurysm : association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke* 1987 ; 18 : 856-862.
65. Hust MH, Staiger M, Braun B. Migration of paradoxical embolus through a patent foramen ovale diagnosed by echocardiography : successful thrombolysis. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 620-622.
66. Nelson CW, Snow FR, Barnett M, Mc Roy L, Wechsler AS, Nixon JV. Impending paradoxical embolism : echocardiographic diagnosis of an intracardiac thrombus crossing a patent foramen ovale. *Am Heart J* 1991 ; 122 : 859-862.
67. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978 ; 102 : 62-65.
68. Meacham RR3rd, Headley AS, Bronze MS, Lewis JB, Rester MM. Impending paradoxical embolism. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 438-448.
69. Lethen H, Flachskampf, FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997 ; 80 : 1066-1069.
70. Stöllberger C, Sany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Int Med* 1993 ; 119 : 461-465.
71. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale : is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993 ; 24 : 31-34.
72. Landi G, d'Angelo A, Boccanardi E, et al. Venous thromboembolism in acute stroke : prognostic importance of hypercoagulability. *Arch Neurol* 1992 ; 49 : 279-283.
73. Gautier JC, Pradat-diehl P, Loron P, Lechat P, Lascault G, Juilliard JB, Grosgeat Y. Accidents vasculaires cérébraux des sujets jeunes. *Rev Neurol (Paris)* 1989 ; 145 :437-442.

74. Grosogeat Y, Lhermitte F, Carpentier A, Facquet J, Alhomme P, Tran TX. Anévrisme de la cloison interauriculaire révélé par une embolie cérébrale. *Arch Mal Cœur* 1973 ; 66 : 169-177.
75. Di Pasquale G, Andreoli A, Grazi P, Dminicini P, Pinelle G. Cardioembolic stroke from atrial septal aneurysm. *Stroke* 1988 ; 19 : 640-643.
76. Ducrocq X, Lacour JC, Debouverie M, Bracard S, Girard F, Weber M. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune. Etude prospective de 296 patients. *Rev Neurol (Paris)* 1999 ; 155 : 575-582.
77. Madden KP, Karanjia PN, Adams HP Jr, Clarck WR, and the TOAST investigators. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Neurology* 1995 ; 45 : 1975-1979.
78. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, et al. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke : implications for clinical trials. *Neurology* 1993 ; 43 : 1021-1027.
79. Ducrocq X, Lacour JC, Taillandier L, Anxionnat R, Bracard S, Debouverie M, Weber M. Are ischemic stroke of undetermined etiology in young patients of embolic origin ? *Cerebrovasc Dis* 1998; 8 (suppl 4) : 1-103, CLI54.
80. Attuel P, Rancurel G, Leclercq JF, Fiorello P, Seing S, Halimi F. La vulnérabilité auriculaire dans le bilan des accidents vasculaires : comment et pourquoi ? In Bès A, Bonhoure JP, Géraud G, Larrue V (eds) *Cœur et Cerveau*, Paris, Masson, 2000, pp 93-104.
81. Wijffels MCEF, Kirchof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented conscious goats. *Circulation* 1995 ; 92 : 1964-1968.
82. Konings KTS, Kirchof CJHJ, Smeets et al. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994 ; 89 : 1665-1680.
83. Le Heuzey JY. La vulnérabilité auriculaire : qui fibrille ? In Bès A, Bonhoure JP, Géraud G (eds) *Cœur et Cerveau*, Paris, Masson, 1995, pp 156-163.
84. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gomez – Sanchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation : slow conduction of premature impulses : possible manifestation of the background for reentry. *AmJ Cardiol* 1983, 51: 122-130.
85. Cosio FG, Arribas F. Role of conduction disturbances in atrial arrhythmias. In Attuel P, Coumel P, Janse MJ eds, *the atrium in health and disease.*, Futura publishing Co, Mount Kisco 1989, pp 133-187.

86. Leier CV, Meacham JA, Schaal SF. Prolonged atrial conduction : a major predisposing factor of the development of atrial flutter. *Circulation* 1978 ; 57 : 213-216.
87. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, Chauvaud S, Guize L, Carpentier A, Peronneau P. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium : a factor of arrhythmia? *Pace* 1986 ; 9 : 1095-1100
88. Perrot B, Baille N, Cornette A, Khalife K, Faivre G. Signification d'un trouble du rythme supraventriculaire déclenché au cours d'une exploration endocavitaire. *Arch Mal Cœur* 1984 ; 4 : 374-385.
89. Goodman DJ, Rossen RM, Rider AK, Harrison DC. The effects of cycle length on cardiac refractory periods on the denervated human heart. *Am Heart J* 1986 ; 91 : 332-338.
90. Luck JC, Engel TR. Dispersion of atrial refractoriness in patients with sinus mode dysfunction. *Circulation* 1981 ; 63 : 1158-1165.
91. Wyndham CRC. What's wrong with the atrium in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1982 ; 2 : 199-202.
92. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Josephson ME. Atrial conduction : effects of extrastimuli with and without atrial dysrhythmias. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 755-761.
93. Attuel P, Pellerin D, Gaston J et al. Latent atrial vulnerability ; New means of electrophysiological investigations in paroxysmal atrial arrhythmias. In Attuel P, Coumel P, Janse MJ eds, the atrium in health and disease., Futura publishing Co, Mount Kisco 1989, pp 159-200.
94. Reeb T, de Chillou Ch, Sadoul N, Lacour JC, Ducrocq X, Debouverie M, Weber M, Aliot E. Exploration électrophysiologique auriculaire des accidents vasculaires cérébraux inexplicés. *Arch Mal Cœur* 1995 ; 88 : 1855-1861.
95. Takahashin T, Seki A, Imataka K et al. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. *Jpn Heart J* 1981 ; 22 : 143-149.
96. Petersen P. Thromboembolic complications of atrial fibrillation and their prevention : a review. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : C24-C28.
97. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989 ; I : 175-179.

98. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1505-1511.
99. Attuel P, Rancurel G, Delgatte B, et al. Importance of atrial electrophysiology in the work-up of cerebral ischemic attacks. *PACE* 1986 ; 9 : 1121-1126.
100. Graux P, Bera J, Guyomar Y, Carlioz R, Dutoit A. Accident vasculaire cérébral et vulnérabilité atriale ; un nouveau paramètre : la longueur de vague. Abstract du II^{ème} Symposium Cœur et Cerveau, Toulouse 29-30 octobre 1998.
101. Somody E, Albucher JF, Delay M, Chollet F, Bonnet JP, Fourcade J, Guiraud-Chaumeil B, Puel J. Intérêt de l'étude de la vulnérabilité auriculaire latente dans l'accident vasculaire cérébral ischémique inexplicé du sujet jeune. *Arch Mal Cœur* 1996 ; 89 : 1365-1373.
102. Mahé I, Guédon-Moreau L, Kouakam C, Lucas Ch, Leys D, Kacet S. Evaluation du substrat auriculaire des sujets jeunes ayant présenté un infarctus cérébral inexplicé. Abstract du II^{ème} Symposium Cœur et Cerveau, Toulouse 27-28 octobre 1998.
103. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000 ; 31 : 398-403.
104. Ducrocq X, Wagner M, Lacour JC, Bodenreider O, Debouverie M, Bollaert PE, Bracard S, Lambert H, Weber M. Etude prospective des délais d'hospitalisation pour accident vasculaire cérébral. 519 patients. *Presse Med* 1998 ; 27 : 293-298.
105. Lacour JC, Ducrocq X, Reeb T, de Chillou C, Anxionnat R, Debouverie M, Aliot E, Weber M. Prospective study of atrial vulnerability in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. (abstract)
106. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. The role of nonuniform recovery of excitability in occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 1976 ; 39 : 168-177.
107. Brembilla-Perrot B, Terrier de la Chaise A, Bailly L, Lessa de Souza, M, Suty-Selton C, Cherrier F, Pernot C. Fréquence du déclenchement des tachyrythmies supraventriculaires en fonction de la cardiopathie sous-jacente. *Arch Mal Cœur* 1990 ; 83 : 31-36.
108. Brembilla-Perrot B, Spatz F, Khaldi E, Terrier de la Chaise A, Le Van D, Pernot C. Value of esophageal pacing in evaluation of supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65 : 322-330.

109. Coumel P. L'évaluation de la vulnérabilité auriculaire est-elle utile ? In Bès A, Bonhoure JP, Géraud G, Larrue V (eds) *Cœur et Cerveau*, Paris, Masson, 2000, pp 105-109.
110. Coumel P. Système nerveux autonome et arythmogénicité. In Bès A, Bonhoure JP, Géraud G (eds) *Cœur et Cerveau*, Paris, Masson, 1995, pp 198-208.
111. Gilchrist JM. Arrhythmogenic seizures : diagnosis by simultaneous ECG EEG recording. *Neurology* 1985 ; 35 : 1503-1506.
112. Rudehill A, Olsson GL, Sundquist K, Gordon E. ECG abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage and intracranial tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 ; 50 :1375-1381.
113. Yamour BJ, Sridharan MR, Rice JF, Flowers N. Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage. *Am Heart J* 1980 ; 99 : 294-300.
114. Lavy S, Yaar I, Melamed E, Stern S. The effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit. *Stroke* 1974 ; 5 : 775-780.
115. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias : a mechanism of sudden death ? *Brain Res* 1991 ; 550 :115-121.
116. Oppenheimer SM, Gelb AW, Girvin JP, Hacinski VC. Cardiovascular effect of human insular stimulation. *Neurology* 1992 ; 42 : 1727-1732.
117. Butcher KS, Cechetto DF. Insular lesions evokes autonomic effects of stroke in normotensive and hypertensive rats. *Stroke* 1995 ; 26 : 459-465.
118. Topcuoglu MA, Batur MK, Tokgözoğlu S, Oto MA, Sanbas O. Electrocardiologic evaluation of patients with stroke in the territory of middle cerebral artery. *Cerebrovasc Dis* 1997 ; 7 (suppl 4) : 1-88, DIA19
119. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993 ; 24 : 26-30.
120. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke : the Framingham study. *Stroke* 1995 ; 26 : 1527-1530.
121. Kouakam C, Guédon-Moreau L, Mahé-Lamotte I, Zghal N, Klug D, Le Franc P, Jarwe M, Kacet S. Outcome of young patients presenting with unexplained cerebral infarction and inducible atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1998 ; 19 (suppl) :966 (abstract).
122. Rice MJ, Mac Donald RW, Reller MD. Fetal atrial septal aneurysm : a cause of fetal atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 12 : 1292-1297.

123. Attuel P, Pellerin D, Gaston J et al. Latent atrial vulnerability ; New means of electrophysiological investigations in paroxysmal atrial arrhythmias. In Attuel P, Coumel P, Janse MJ eds, the atrium in health and disease., Futura publishing Co, Mount Kisco 1989, pp 159-200.
124. Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, Bogousslavsky J. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale : antithrombotic therapy, foramen closure or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 532-541.
125. Corbalan R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Huete I, Kramer A, Chavez A. Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1992 ; 124 : 149-153.
126. Yamanouchi H, Mizutani T, Matsushita S, Esaki Y. Paroxysmal atrial fibrillation : high frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients. *Neurology* 1997 ; 49 : 1691-1694.
127. Wolf PA, Kannel WB, Mac Gee DL, Meeks SL, Bharucha NE, Mac Namara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke : the Framingham Study. *Stroke* 1983 ; 14 : 664-667.
128. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986 ; 17 : 622-626.
129. Sherman DG, Goldman L, Whiting RB, Jurgensen K, Kaste M, Easton JD. Thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* 1984 ; 41 : 708-710.
130. Kopecky SL, Gersh BJ, Mac Goon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM, Frye DL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 669-674.
131. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, Gentile F, Santarone M, Gasparini M, et al. Thromboembolic risk in atrial flutter: the FLASIEC study. *Eur Heart J* 1998 ; 19 (suppl) 2588 (Abstract).
132. Seidl K, Hauer B, Drögemüller A, Schwacke H, Senges J. Atrial flutter : long-term follow-up in 191 unselected patients from a large community hospital. *Eur Heart J* 1998 ; 19 (suppl) P3688 (Abstract).

ANNEXE 1

THE LANCET

Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families

H Chabriat K Vahedi M T Iba-Zizen A Joutel A Nibbio T G Nagy M O Krebs
J Julien B Dubois X Ducrocq M Levasseur P Homeyer J L Mas
O Lyon-Caen E Tournier Lasserre M G Bousser

Reprinted from THE LANCET Saturday 7 October 1995
Vol. 346 No. 8980 Pages 934-939

Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families

H Chabriat, K Vahedi, M T Iba-Zizen, A Joutel, A Nibbio, T G Nagy, M O Krebs, J Julien, B Dubois, X Ducrocq, M Levasseur, P Homeyer, J L Mas, O Lyon-Caen, E Tournier Lasserre, M G Bousser

Summary

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited arterial disease of the brain recently mapped to chromosome 19. We studied 148 subjects belonging to seven families by magnetic resonance imaging and genetic linkage analysis. 45 family members (23 males and 22 females) were clinically affected. Frequent signs were recurrent subcortical ischaemic events (84%), progressive or stepwise subcortical dementia with pseudobulbar palsy (31%), migraine with aura (22%), and mood disorders with severe depressive episodes (20%). All symptomatic subjects had prominent signal abnormalities on MRI with hyperintense lesions on T2-weighted images in the subcortical white-matter and basal ganglia which were also present in 19 asymptomatic subjects. The age at onset of symptoms was mean 45 (SD [10.6]) years, with attacks of migraine with aura occurring earlier in life (38.1 [8.03] years) than ischaemic events (49.3 [10.7] years). The mean age at death was 64.5 (10.6) years. On the basis of MRI data, the penetrance of the disease appears complete between 30 and 40 years of age. Genetic analysis showed strong linkage to the CADASIL locus for all seven families, suggesting genetic homogeneity.

CADASIL is a hereditary cause of stroke, migraine with aura, mood disorders and dementia. The diagnosis should be considered not only in patients with recurrent small subcortical infarcts leading to dementia, but also in patients with transient ischaemic attacks, migraine with aura or severe mood disturbances, whenever MRI reveals prominent signal abnormalities in the subcortical white-matter and basal ganglia. Clinical and MRI investigations of family members are then crucial for the diagnosis which can be confirmed by genetic linkage analysis. The disease is probably largely undiagnosed.

Lancet 1995; **346**: 934-39

See *Commentary* page 919

Service de Neurologie, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, Paris Cedex 12 (H Chabriat MD, K Vahedi MD, Prof M G Bousser MD), Service de Neuroradiologie, Hôpital des Quinze-Vingts, Paris (M T Iba-Zizen MD); INSERM U25, Faculté de Médecine de Necker, Paris (A Joutel MD, A Nibbio MD, T G Nagy MD, E Tournier Lasserre MD); Service de Psychiatrie Pr Loo, Hôpital Saint-Anne, Paris (M O Krebs MD), Service de Neurologie, CHU, Bordeaux (J Julien MD), Service de Neurologie, CHU, Nancy (X Ducrocq MD), Service de Médecine Interne, CHG, Orsay (M Levasseur MD), Service de Neurologie, Hôpital Saint-Anne, Paris (J L Mas MD), Fédération de Neurologie, Hôpital La Salpêtrière, Paris (B Dubois MD, P Homeyer MD, O Lyon-Caen MD)

Correspondence to: Prof M G Bousser

Introduction

Between 1977 and 1994 various reports described a new mendelian condition which led to stroke and dementia in nine European families. The condition was given several eponyms, such as hereditary multi-infarct dementia or chronic familial vascular encephalopathy.¹⁻⁹ Now the condition is known as CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). Post-mortem studies of affected patients showed multiple small deep infarcts in the brain and a diffuse leukoencephalopathy.^{1,4,5,9,10} The underlying lesion is a widespread vasculopathy, distinct from arteriosclerotic and amyloid angiopathies. The vasculopathy generally affects the leptomeningeal and perforating arteries of the brain—between 100 and 400 μ m in diameter. The media is thickened by an eosinophilic, granular and electron-dense material of unknown origin.⁹⁻¹⁰ We recently described the clinical and magnetic resonance imaging (MRI) features of this condition in one very large family, and mapped the affected gene on chromosome 19.¹¹ This locus assignment provides a diagnostic tool for the genetic screening of families possibly affected by CADASIL.

This report details the clinical and neuroimaging features seen in seven large affected families with linkage to the CADASIL locus.

Patients and methods

Families

Families were investigated when an index patient had both a history of recurrent subcortical strokes of unidentified aetiology associated with extensive white-matter signal abnormalities (WMA) at MRI, and one or more first degree relatives(s) with a history of strokes or dementia. In these families, all adults over 18 years who gave a fully informed consent were investigated whether or not they were healthy. Thus we examined 148 subjects who belonged to 7 French Caucasian families. These families were unrelated and came from the western (pedigree 1, 2), northern (pedigree 3, 4, 6) and eastern (pedigree 5, 7) parts of France (figure 1). All subjects had a detailed clinical evaluation, an MRI of the brain (except 8 subjects who had a previous abnormal CT-scan with a diffuse hypodensity in white-matter) and had blood taken for the genetic linkage analysis. A neurologist evaluated the subjects, putting particular emphasis on a detailed clinical history and vascular risk factors. Dementia was diagnosed on the basis of clinical assessment according to the DSM IIIR criteria.¹² Whenever possible, results of previous biological and radiological investigations were collected before inclusion in the study. MRI was performed at 0.5-tesla (Magniscan GE) or 1.5-tesla (Sigma GE-CGR) between 1987 and 1994. T1-weighted and T2-weighted images were obtained with contiguous slices (5, 7, or 9 mm thickness), in axial plane, using the neuroocular plane as reference. Images were reviewed by two independent observers blinded to the subject's clinical

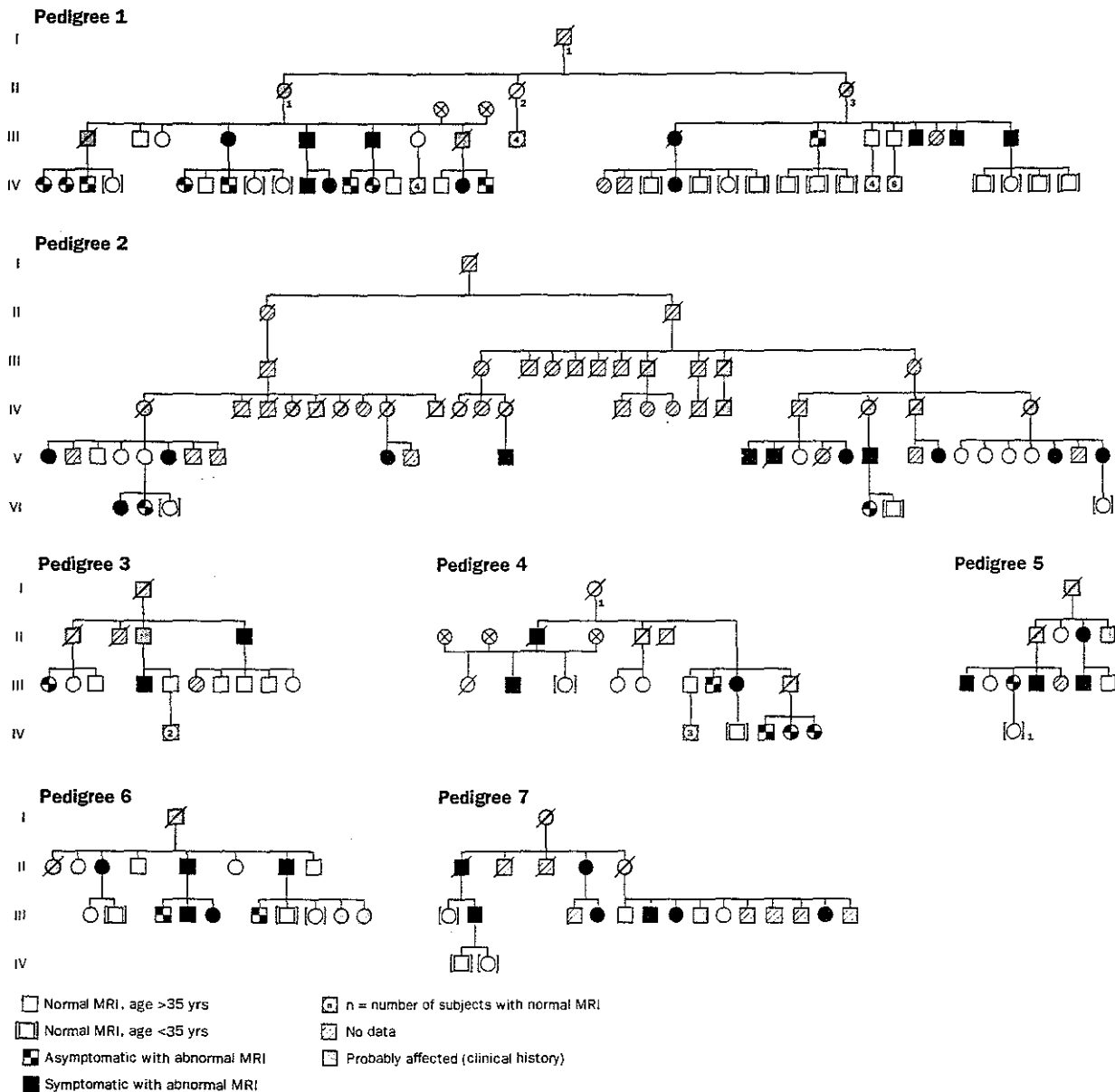


Figure 1: Genealogical trees of the seven pedigrees with the clinical and MRI status of the family members

status. Particularly, T2-weighted images were assessed for the presence and location of hypersignals (periventricular and lobar white-matter, internal and external capsule, basal ganglia and thalamus, brainstem and cerebellum). Hypersignals thought to be due to partial voluming of cerebrospinal fluid or perivascular spaces were not recorded.

Genetic analysis

Genetic linkage analysis was conducted as previously described.¹¹ Briefly, the status for linkage analysis was based on MRI data. All subjects who had multiple or diffuse signal abnormalities at MRI, either symptomatic or asymptomatic, were labelled affected. Offspring of an affected individual who were older than 35 years and had a normal MRI were labelled unaffected. Symptom-free individuals with normal MRI were considered as having an unknown status under age 35. DNA was extracted from peripheral blood leukocytes. Three chromosome 19 microsatellite markers spanning the interval containing the CADASIL gene were selected for their informativity, namely D19S221, D19S226, D19S199.¹¹ An additional marker (D19S244) was used in family 5 for which marker D19S226 was not informative.¹³

The study was approved by the Ethics Committee from Saint-Antoine Hospital in Paris.

Results

Clinical presentation

Among the 148 subjects we studied, 45 family members (mean [SD] age 51.3 [11.1] years, range: 28–67, 23 males and 22 females) had neurological symptoms or signs of CADASIL. The main clinical findings are summarised in Table 1.

We found a history of ischaemic episodes in 38 subjects (84%); these episodes were either typical of transient ischaemic attacks (TIAs) (n=16) or of strokes (n=27). Four patients had TIAs and strokes. Two-thirds of these episodes corresponded to the four classical lacunar syndromes: pure motor stroke, ataxic hemiparesis, pure sensory stroke, sensory motor stroke. Other episodes included various neurological deficits still mostly compatible with small deep infarcts: dysarthria (either isolated or associated with sensory or motor disturbances), ataxia, expressive dysphasia and visual field defects. They were either isolated (n=17) or associated with other symptoms of the disease (n=22); migraine with aura (n=6), dementia (n=8), migraine and dementia

Pedigrees	n	Age at onset mean (SD) (years)	TIAS	Stroke	Dementia	Migraine with aura	Mood disturbances
1	11	44.0 (10.4)	4	9	3	2	1
2	13	51.7 (11.6)	6	7	4	2	2
3	2	49.0 (8.5)	0	1	1	0	1
4	3	32.7 (10.1)	1	2	2	2	0
5	4	39.8 (7.2)	1	2	1	1	1
6	6	40.8 (11.0)	3	2	0	2	0
7	7	43.8 (8.8)	1	4	3	4	4
All	45	45.1 (10.6)	16	27	14	10	9

(n=number of symptomatic family members.)

Table 1: Frequency of the main symptoms or signs of the disease in the different families

(n=4), or mood disorders (n=4). There were no large artery infarcts.

14 patients (31%) had a subcortical dementia that was mainly characterised by frontal-like symptoms (poor attention, perseverations, apathy) and memory impairment associated with pseudobulbar palsy, gait difficulties, and pyramidal signs except in one case who had an isolated dementia.

10 patients (22%) had attacks of migraine with aura of highly variable frequency (from one during lifetime to numerous per month). Among these subjects 3 had no history of ischaemic events and 4 others had had their first attack of migraine several years before the TIA or stroke. According to the IHS classification,¹⁴ 6 should have been clinically classified as suffering from migraine with typical aura, two from basilar migraine, one from hemiplegic migraine, and one from migraine with prolonged aura.¹⁵

9 (20%) subjects reported mood disturbances. They consisted of severe depressive episodes alternating in two cases with manic episodes. Such manifestations were either isolated (n=2) or associated with other symptoms of the disease (n=7). They were inaugural in two subjects.

3 family members had grand mal seizures. No spinal cord, peripheral and cranial nerve, or muscle involvement was clinically observed. There were very few risk factors present in the subject: 3 were treated for hypertension and 10 were smokers. The other 103 subjects denied any history of stroke, migraine with aura, severe mood disorders or dementia.

Pattern of evolution

The mean age at clinical onset was 45.1 (10.6) years (table 1) and did not differ between males (44.7 [9.9]) and females (47.5 [11.7]). The first attack of migraine with aura occurred at a mean age of 38.1 [8.03] years

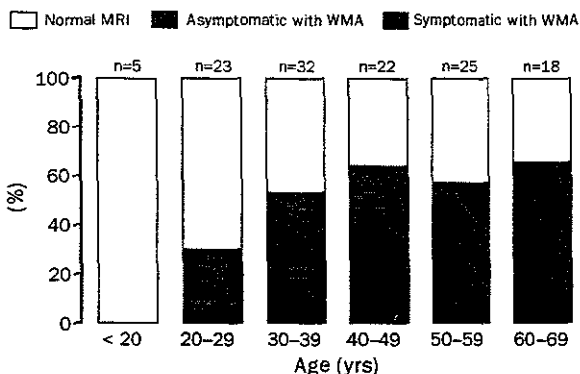


Figure 2: Clinical and neuroimaging results in all subjects born of an affected subject according to their age

(range: 22-48). TIAs and/or strokes began at 49.3 [10.7] years. The mean age of demented subjects is 58.2 [9.1] years.

Two affected subjects died during the study. Pathological data of one patient have already been reported and showed a diffuse leukoencephalopathy with multiple small subcortical infarcts underlined by a widespread small artery disease with a thickening of the media due to a granular electron-dense material.¹⁰ Eight others had died before the study. All but one were demented and had a severe pseudobulbar palsy. The mean age at death was 64.5 (10.6) years (range: 48-80, n=9). The mean duration was 21.5 [3.5] years (range: 17-26, n=4).

Neuroimaging

140 family members were investigated by MRI. 8 subjects with a diffuse hypodensity in white-matter and multiple infarcts in basal ganglia on CT-scan did not have MRI.

56 subjects had multiple hyposequences on T1 and superimposed hypersequences on T2-weighted images located in the white-matter and basal ganglia. They were symmetrical and observed mainly in the periventricular (n=56) and lobar white-matter (n=52), in the external (n=37) and internal capsules (n=21), and in basal ganglia and thalamus (lentiform nucleus: n=43, thalamus: n=28, caudate: n=4). Infratentorial abnormalities were less frequent and mainly seen in the pons (n=25). Lesions in cerebellum were rare (n=3). There was no cortical signal abnormalities. Among the 64 subjects who presented with these multiple subcortical lesions on MRI (n=56) or CT-scan (n=8), there were all the 45 symptomatic subjects and all the 19 asymptomatic subjects who had no history of ischaemic episodes, attacks of migraine with aura, severe mood disturbances or dementia (figure 1). These asymptomatic family members were younger (mean age 36.7 (7.4), range: 28-56) than the symptomatic ones (mean age=51.3 (11.1); p=0.0001).

84 family members, who were all clinically unaffected, had a normal MRI (age 38.8 [14.8]; range: 18-69). Among these, 23 (mean age 34.8 [12.7], range: 18-63) were born of a family member who had no clinical history and a normal MRI.

The neuroimaging results of the 125 subjects descended from an affected family member are summarised in figure 2. In the group of subjects who were between 30 and 40 years of age, more than 50% had an abnormal MRI or CT scan and among these, 25% had symptoms of the disease. After 60 years of age, all subjects with abnormal MRI (66%) were clinically affected. The ratio between asymptomatic: symptomatic family members thus decreases constantly with age.

Other laboratory findings

Two symptomatic members from pedigree 1 had IgG monoclonal gammopathy. In all others, blood cell count, fibrinogen, serum protein, and immunoelectrophoresis were normal.

In 13 symptomatic family members, four-vessel angiography was normal. In one, it showed a narrowing of some small branches of the anterior, middle and posterior cerebral arteries. Cervical ultrasound examination performed in other 17 symptomatic subjects was normal. Two-dimensional echocardiography performed in 14 affected members was normal. Muscle biopsy performed in 12 affected subjects showed a discrete lipidosis only in

Pedigree	Number of potentially informative meioses	Microsatellite markers			
		D19S221	D19S244	D19S226	DS1999
1	28	3.18 (0.12)	..	7.95 (0.00)	4.74 (0.04)
2	27	5.07 (0.03)	..	3.91 (0.00)	6.33 (0.00)
3	11	2.36 (0.00)	..	2.80 (0.00)	0.47 (0.00)
4	10	2.64 (0.00)	..	1.71 (0.00)	2.62 (0.00)
5	7	1.76 (0.00)	1.79 (0.00)	Non informative	1.78 (0.00)
6	12	0.74 (0.11)	..	0.56 (0.13)	1.68 (0.08)
7	10	2.32 (0.00)	2.10 (0.00)

The genetic distance between D19S221 and D19S226 is approximately 7cM on the Genethon map.¹³ D19S199 is located approximately 2 cM centromeric to D19S226; D19S244 is closely linked to D19S226 at a distance most likely <1 cM, centromeric to it (J Weber, personal communication). Maximum Lod-scores are shown and the corresponding recombination fractions are indicated in brackets. The lod scores are lower for markers D19S221, D19S226 in pedigree 6 because of loss of informativity due to homozygosity of some parents.

Table 2: Genetic linkage data

four members of pedigree 1.⁶ Extensive studies of muscle mitochondria functions performed in seven patients from pedigree 1 and 4 did not reveal any abnormality.^{6,7} CSF examination was normal in nine symptomatic subjects but showed oligoclonal bands in two and pleiocytosis in one. Conduction nerve velocities measured in five cases was normal.

Genetic analysis

Blood was taken from all consenting individuals. A total of 105 potentially informative individuals—offspring of an affected individual for whom clinical status has been defined as unaffected or affected—have been analysed. We also analysed 27 spouses. Genetic linkage analysis demonstrated strong linkage to the CADASIL locus in all these families as shown on table 2.

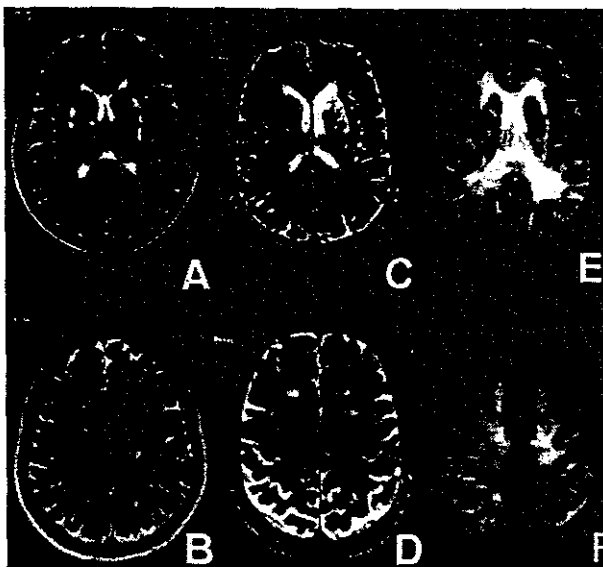


Figure 3: MRI T2-weighted images of cases 1-IV-11 (a-F)

A 39 year-old who had 5 TIAs (two episodes of left hemianopia, three episodes of dysphasia), one stroke (a right-sided pure motor deficit) and two attacks of migraine with typical ophthalmic aura since the age of 33, 3-III-4 (C-D) a 43 year-old-man with a normal neurological examination who suffered from severe manic episodes followed by major depression of melancholic type as defined by DSM-III-R criteria¹² and recorded by a standardised interview (SADS-LA-R),¹⁸ 2-V-27 (E-F) a 56-year-old woman who had two strokes (two episodes of dysarthria with gait imbalance) before a progressive dementia^{12,17} with pseudobulbar palsy and bladder incontinence after 53 years of age. Hyperintense lesions were observed in the lobar white-matter (centrum semi-ovale), in the periventricular white-matter (near the frontal and occipital horns), in the external capsule and in basal ganglia in these three symptomatic subjects at MRI examination.

Discussion

This is the first study of a series of families affected by CADASIL. Each family was recruited from the initial study of one index patient who had the characteristic triad defined in our first family,⁶ a history of recurrent subcortical infarcts, white-matter abnormalities on MRI, and at least one first degree relative with a history of stroke or dementia. By contrast with some recent data,¹⁵ the 7 families collected on this basis had an autosomal dominant disease linked to the CADASIL locus on chromosome 19. This linkage is highly suggestive of the genetic homogeneity.¹⁶

This study gives an insight into the natural history of CADASIL. The disease often starts with attacks of migraine with aura during the third decade. Ischaemic events occur 10 years after and dementia 20 years after onset. Mean duration of the disease is between 20 and 30 years. Death often occurs during the 6th decade.

Our series shows that the main clinical presentation of CADASIL is recurrent subcortical events, either transient or more often permanent. However, our data also show that the vascular presentation is not constant (84% of cases) and that various other symptoms can occur, such as dementia or migraine with aura and depression. These symptoms are usually associated with a history of recurrent strokes but they are occasionally prominent or can be the only manifestation of the disease.

Dementia is found in one-third of the overall affected family members and in 90% of subjects before death. It is characterised by frontal-like symptoms and memory impairment and is usually associated with pseudobulbar palsy, gait disturbances, pyramidal signs and sphincter incontinence. It satisfies all the criteria for vascular dementia.¹⁷

Attacks of migraine with aura were observed in 22% of the cases and the prevalence of this type of migraine in the general population is about 6%.¹⁸ White matter abnormalities (WMA) of controversial frequency and significance have episodically been reported in migraine sufferers, particularly in migraine with aura.¹⁹⁻²¹ They are thought to be the consequence of repeated ischaemic insults that occur during the migrainous auras.¹⁹ Another explanation is that migraine with aura and WMA could be the consequence of the same underlying vascular disorder, as reported in mitochondrial diseases^{22,23} or in the antiphospholipid antibody syndrome.²⁴ CADASIL could thus be a new cause of migraine associated with WMA on MRI.

Mood disturbances such as severe depression sometimes alternating with manic episodes, were present in 20% of affected family members. In some cases, DSM-III-R criteria for major depression of melancholic type and for manic episodes were fulfilled.¹² When they were inaugural, these manifestations were indistinguishable from typical melancholic disorders. They could be secondary to ischaemic lesions of caudate and lentiform nuclei.²⁵ Bipolar mood disorders have been also associated with WMA at MRI.²⁶

All clinically affected subjects had MRI abnormalities suggestive of multiple small subcortical infarcts and of a more or less diffuse white-matter disorder. The symmetrical and subcortical distribution of these lesions is consistent with a widespread small artery disease mainly affecting the perforating vessels of the brain.²⁷ WMA were also present in a number of asymptomatic subjects. The consequences are twofold. First, MRI is an

essential tool for the genetic study of CADASIL. Our data strongly suggest that the neuroimaging penetrance of CADASIL is complete or almost complete between 30 and 40 years of age. Second, MRI is crucial for the diagnosis of CADASIL, particularly when the pattern of presentation is an unusual one such as isolated TIAs, dementia, migraine with aura or depression. However, whereas the occurrence of dementia and TIAs should always prompt a CT-scan or MRI of the brain, particularly in young subjects without vascular risk factors, migraine and depression are usually not an indication for neuroimaging since both are frequent conditions easily diagnosed purely on clinical grounds. From our CADASIL patients with migraine, it seems that MRI should be considered in migrainous subjects who have attacks of migraine with aura when the onset of migraine is in mid-adulthood, when the aura is atypical (hemiplegic, basilar or prolonged), and when there is a family history of stroke, dementia or depression.

In patients with mood disturbances, the late onset of recurrent depressive episodes or of bipolar disorders, their poor response to treatment, their association with a cognitive impairment and even the sole presence of a family history of stroke, migraine with aura or dementia might also lead to MRI of the brain. The association of any of these symptoms with WMA should prompt a genealogical study including all first and second degree relatives as well as the genotypic analysis of the family.

The characterisation of CADASIL as an autosomal dominant small artery disease of the brain mapping to chromosome 19 expand our understanding of the causes of vascular dementias, the second commonest type of dementia after Alzheimer's disease. One archetype of such dementias is Binswanger disease (BD), a small artery disease of the brain also characterised by recurrent small deep infarcts and leukoencephalopathy.²⁸ Its clinical and MRI aspects are similar to those observed in CADASIL but there are three major differences: BD occurs in hypertensive subjects, is not associated with attacks of migraine with aura and it is not recognised as an autosomal condition. However, the familial character, which is often overlooked in adults, has not been systematically evaluated in most cases of BD. Interestingly, the two cases of BD reported in sisters by Van Bogaert might be the first cases of CADASIL.²⁹ It is possible that there is an overlap between these two conditions that could be definitely assessed when the CADASIL gene is identified. This identification will also be crucial to the understanding of other vascular dementias with leukoencephalopathy^{30,31} and it should also probably elucidate the so far unclear field of migraine with WMA.¹⁹⁻²¹ Other further links between migraine and CADASIL should be suspected since a genetically inherited type of migraine (but with no WMA at MRI), familial hemiplegic migraine also maps to the same locus on chromosome 19.³² Interestingly, Vahedi et al mapped a gene for hereditary paroxysmal cerebellar ataxia (HPCA) at this locus based on the presence of permanent cerebellar signs as reported in some familial hemiplegic migraine families.³³ Finally, three conditions, CADASIL, familial hemiplegic migraine and HPCA are all localised in the same interval on chromosome 19p. The gene identification will allow to determine if these 3 conditions are allelic disorders.

The exact frequency of CADASIL is so far unknown. From what has been recently published^{3,34,35} and reported

to us, it is not a rare disease. We are aware of at least 50 families, mainly in Europe. Sporadic cases may exist but will only be confirmed when the discovery of the gene will allow individual testing.

We thank all members of the seven families who participated in this study. We are grateful to all the members of the "Réseau EMUL CADASIL" in particular to Dr Verin (Service de Neurologie, CHU Rennes), Dr Lamy (Service de Neurologie, Hôpital Saint-Anne, Paris), Prof Cabanis and Dr Abanou (Service de Neuroradiologie, Hôpital des Quinze-Vingts, Paris), Prof Picard (Service de Neuroradiologie, CHU, Nancy), Dr Hommel (Service de Neurologie, CHU, Grenoble), Prof Leys (Service de Neurologie, CHU, Lille) who participated in the study of these families; to Prof Becquet (Hôpital du Val de Grâce, Paris) and Dr Davous (Centre Hospitalier d'Argenteuil, Argenteuil), Prof Goas (Service de Neurologie, CHU Brest) for their collaborative efforts. We also thank O Delrieu, J Maciazek, R Communal, N Kneisky and R André for their technical assistance.

Supported by grants from Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Réseau EMUL 93704), AFM (Association Française contre les myopathies), Synthelabo France (Division Cardiovasculaire), La Fondation de France and Fondation Sanofi Thrombose. MRI studies were made possible with the help of the Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP).

References

- Sourander P, Walinder J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1977; 39 (3): 247-54.
- Stevens DL, Hewlett RH, Brownell B. Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 1977; ii: 1364-65.
- Colmant HJ. Familiäre zerebrale Gefäßerkrankung. *Zbl Allg. Pathol. Pathologie Bd* 1980; 124 (1/2): 163.
- Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1987; 27: 209-15.
- Davous P, Fallet-Bianco D. Démence sous-corticale familiale avec leucoencéphalopathie artériopathique. Observation clinicopathologique. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 5: 376-84.
- Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG. Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991; 22: 1297-302.
- Mas JL, Dilouya A, De Recondo J. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. *Neurology* 1992; 42: 1015-19.
- Salvi F, Michelucci R, Plasmati R, Parmeggini L, Zonari P, Mascacchi M, Tassinari CA. Slowly progressive familial dementia with recurrent strokes and white matter hypodensities on CT scan. *Ital J Neurol Sci* 1992; 13: 135-40.
- Gutierrez-Molina M, Caminero Rodriguez A, Martinez Garcia C, Arpa Gutierrez J, Morales Bastos C, Amer G. Small arterial granular degeneration in familial Binswanger's syndrome. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 98-105.
- Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic strokes: a clinicopathological study. *Stroke* 1993; 24: 122-25.
- Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps on chromosome 19q12. *Nature Genet* 1993; 3: 356-59.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders; DSM-III Ed 3 of the American Psychiatric Association, 1987, Washington DC, USA.
- Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, et al. A second generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992; 359: 494-801.
- International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 7 (suppl): 8.
- St Clair D, Bolt J, Morris S, Doyle D. Hereditary multi-infarct dementia unlinked to chromosome 19q12 in a large Scottish pedigree: evidence of probable locus heterogeneity. *J Med Genet* 1995; 32: 57-60.
- Tournier-Lasserre E, Nibbio A, Vahedi K, et al. Genetic analysis of 12 unrelated CADASIL families: demonstration of genetic homogeneity. Physical mapping of the gene. ASHG Meeting. *Am J Hum Genet* 1994; 55: A205.
- Lopez OL, Larumbe MR, Becker JT, et al. Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994; 44: 1240-45.
- Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1225-31.
- Ferbert AN, Busse D, Thron A. Microinfarction in classic migraine? A study with magnetic resonance imaging findings. *Stroke* 1991; 22: 1010-14.
- Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991; 11: 69-74.

- 21 Osborn RE, Alder DC, Mitchell CS. MR Imaging of the brain in patients with migraine headaches. *AJNR* 1991; 12: 521-24.
- 22 Montagna P, Gallasi R, Medori R, et al. MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988; 38: 751-54.
- 23 Makoto Tokunaga, Shuji Mita, Tatsufumi Murakami, et al. Single muscle fiber analysis of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Ann Neurol* 1994; 35: 413-19.
- 24 Hughes G R. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-44.
- 25 Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117: 859-76.
- 26 Aylward ED, Roberts-Willie JV, Barta PE, et al. Basal ganglia volume and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psych* 1994; 5: 687-93.
- 27 De Reuck J. The cortico-subcortical arterial angio-architecture in the human brain. *Acta Neurol Belg* 1972; 72: 323-29.
- 28 Babikian V, Ropper AH. Binswanger's disease: a review. *Stroke* 1987; 18: 2-12.
- 29 Van Bogaert L. Encéphalopathie sous corticale progressive (Binswanger) à évolution rapide chez deux soeurs. *Méd Hellen* 1955; 24: 961-72.
- 30 Grenberg SM, Vonnsattel JPG, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993; 43: 2073-79.
- 31 Scheltens PH, Barkoff F, Valk J, Algra PR, Gerritsen Van Der Hoop R, Nauta J, Wolters ECH. White-matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Brain* 1992; 115: 735-48.
- 32 Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet* 1993; 5: 40-45.
- 33 Vahedi K, Joutel A, Van Bogaert, et al. A gene for hereditary paroxysmal cerebellar ataxia maps on chromosome 19p. *Ann Neurol* 1995; 37: 289-93.
- 34 Verin M, Rolland Y, Landgraf E, et al. New Phenotype of CADASIL in Brittany with migraine and bipolar psychotic disorders as prominent clinical features. *Neurology* 1994; 44: 288.
- 35 Schyer B, Aaronson C, Manuzza S, Martin L, Fyer A. Schedule for affective disorders and schizophrenia, lifetime version, anxiety-version, version revised (SADS LA R). Ed. New York State Psychiatric Institute, 1990.

The Lancet is a weekly subscription journal. For further information on how to subscribe please contact our Subscription Department
Tel: +44 (0)171 436 4981 Fax: +44 (0)171 580 8175
North America Tel: +1 212 633 3800 Fax: +1 212 633 3850

ANNEXE 2

Anticorps antiphospholipides en neurologie

Antiphospholipid antibodies in neurology

X. DUCROCQ, S. BRACARD, L. TAILLANDIER, J.C. LACOUR, M. BRAUN, H. VESPIGNANI, M. WEBER

RÉSUMÉ : Les auteurs rapportent l'observation d'une jeune patiente présentant un infarctus sylvien droit associé à un livédo réticulaire des membres, conduisant à découvrir un anticoagulant circulant et des anticorps anticardioliipines. L'angiographie montre une sténose proximale de l'artère cérébrale moyenne et des images d'occlusion distale avec développement d'une circulation collatérale distale piemérienne. L'évolution est émaillée de crises épileptiques, de crises sensitives hémicorporelles droites de mécanisme discuté et de troubles psychiatriques.

Une revue de la littérature permet de préciser le cadre neurologique des anticorps antiphospholipides (AAPL). Si de nombreuses manifestations ont été décrites, souvent anecdotiques, divers tableaux semblent significativement liés à la présence d'AAPL au premier rang desquels des accidents ischémiques cérébraux. Ils concernent des sujets jeunes, s'associent à des images scanographiques multiples d'atrophie corticale, plus souvent qu'à d'authentiques infarctus, les anomalies angiographiques étant beaucoup moins constantes. La gravité de l'atteinte neurologique est conditionnée par la fréquence des récurrences et le développement d'une démence. La fréquence des atteintes valvulaires mitrales fait discuter leur responsabilité dans le mécanisme de l'ischémie cérébrale. Aucune thérapeutique n'a fait jusqu'alors la preuve de son efficacité.

Mots-clés : anticorps antiphospholipides, accident cérébrovasculaire, cardiopathie valvulaire.

ABSTRACT : The authors report the observation of a 32 years old woman, who constituted an infarct in the right middle cerebral artery (MCA) territory. She had presented three miscarriages in past years, had occasional classic migrain attacks. Biologic studies detected a circulating anticoagulant and anticardioliipin antibodies. Angiography demonstrated a severe stenosis at the first bifurcation of right MCA and distal multiple occlusions in different territories with development of slender collateral circulation. Evolution was complicated by psychiatric reversible troubles, epilepsy and transitory presumed ischemic attacks in left posterior cerebral artery territory.

A wide spectrum of neurological diseases associated with antiphospholipid antibodies (APA) have been reported for last years, in the presence or not of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease. Cerebral ischemia could explain clinical presentation in all, though diverse, cases. Stroke is the most frequent and reliable event, often by a young adult. Multiple cortical limited ischemic CT scan lesions are evocative of diagnosis. Cerebral angiography may be normal but valvular heart disease is frequently reported, suggesting different mechanisms of ischemia. No therapeutic course has demonstrated efficiency in preventing clinical worsening, APA exposing to high risk of recurrent strokes and vascular dementia.

Key-words : antiphospholipid antibodies, stroke, valvular heart disease.

Le syndrome des antiphospholipides se définit comme l'ensemble des manifestations cliniques associées à un anticoagulant lupique ou à un anticorps anticardioliipines (LARAKI, 1991). Anticoagulant lupique (AL) et anticorps anticardioliipines (AAC) sont des immunoglobulines circulantes dont la présence est corrélée à des manifestations thrombo-emboliques, malgré leurs propriétés anticoagulantes *in vitro* (TRIPLETT, 1988). A côté des thromboses veineuses récidivantes, des avortements à répétition, des thrombopénies et des atteintes dermatologiques, les manifestations vasculaires cérébrales, oculaires et cardiaques constituent un chapitre important de par leur fréquence et leur gravité (HART, 1984 ; GASTINEAU, 1985 ; LEVINE, 1987). AL et AAC, identifiés depuis plus longtemps dans le lupus systémique, au cours de maladies auto-immunes et d'autres circonstances bien définies (LOVE et SANTORO, 1990) peuvent également évoluer pour leur propre compte dans le cadre plus récemment individualisé d'un syndrome des antiphospholipides primaire (ASHERSON, 1989).

Des manifestations neurologiques diverses ont été associées à la présence d'anticorps antiphospholipides

(AAPL) dont l'ischémie semble bien représenter le *primum movens* (BRILEY, 1989 ; BREY, 1990 ; DE WITT, 1990 ; KUSHNER, 1990 ; LEVINE, 1990). Nous présentons une observation personnelle récente avant d'approcher, sinon d'individualiser, le cadre neurologique dans lequel s'inscrit, en l'état actuel de nos connaissances, le syndrome des antiphospholipides.

CAS CLINIQUE

M^{me} M., née en 1958, associe dans ses antécédents, une maladie migraineuse à crises classiques rares, un tabagisme chiffré à 15 paquets/année et 3 fausses couches spontanées des 2^e et 3^e trimestres de ses grossesses. Le 14/01/90, la patiente présente brutalement un tableau neurologique associant un déficit sensitivomoteur global, proportionnel de l'hémicorps gauche, une hémianopsie latérale homonyme gauche, une anisodiaphorie en dehors de toute céphalée. Le déficit s'était constitué brutalement au cours d'une « explication conjugale musclée ». A noter qu'à ce moment, la patiente recevait une hormonothérapie oestroprogestative à visée contraceptive. L'examen des téguments découvre d'emblée un livédo réticulaire pour lequel l'anatomopathologie n'objectivera qu'un très

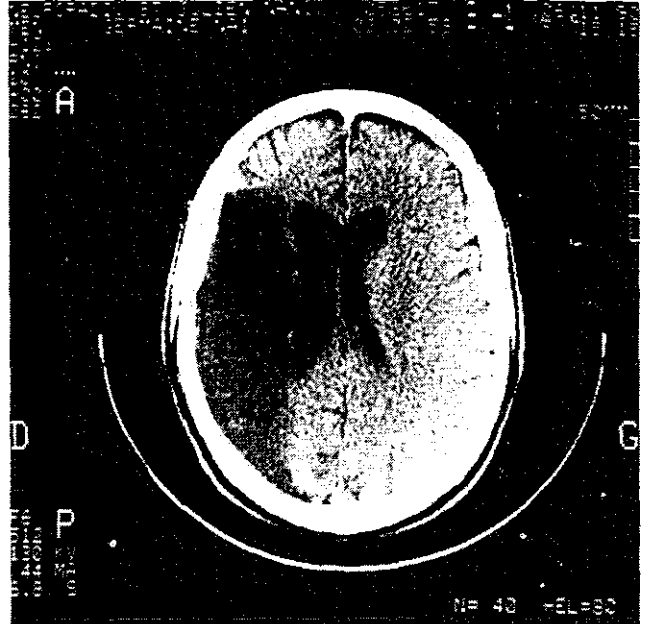


FIGURE 1

Scanner encéphalique montrant l'infarctus cérébral dans le territoire sylvien droit ; cliché de gauche le 26/01/90, cliché de droite le 06/11/90.

discret infiltrat inflammatoire éosinophile périvasculaire. Le scanner confirmera la nature ischémique de l'AVC dans le territoire sylvien droit (figure 1). Les explorations ultrasonographiques objectivent un aspect de « frein hémodynamique » sur l'axe carotidien droit faisant suspecter un obstacle au niveau du siphon carotidien ou de l'artère cérébrale moyenne. Holter ECG de 24 heures et échocardiographie transœsophagienne éliminent toute cardiopathie emboligène. Une première exploration angiographique est réalisée le 16/03/90 (figure 2). Le réseau extracrânien est sans particularité. En intracrânien, existe une sténose au niveau de la première bifurcation de l'artère cérébrale moyenne avec retard circulaire d'aval touchant en partie le groupe des lenticulo-striés. Quelques images d'obstruction distale sont visualisées mais leur signification pathologique n'est pas alors considérée comme certaine. Le bilan biologique découvre l'existence d'un allongement spontané du temps de céphaline activée à 63" pour un témoin compris entre 29 et 39". Il s'agit d'un anticoagulant circulant antiprotrombinase qui sera retrouvé ultérieurement. La numération des plaquettes est normale. Le fibrinogène est discrètement augmenté à 4,8 g/l sans élévation stable de la vitesse de sédimentation. Le taux d'anticorps antinucléaires n'atteint pas des valeurs pathologiques. La recherche d'anticorps antiéthinyloestradiol est négative.

L'évolution est marquée par une récupération très incomplète du déficit hémicorporel gauche et sera émaillée dans les mois suivants par la survenue de crises épileptiques généralisées convulsives, justifiant un traitement par Carbamazépine, puis par des troubles psychiatriques d'allure obsessionnelle nécessitant un traitement neuroleptique. Plus intrigantes seront les manifestations critiques apparaissant en octobre 90, se caractérisant par la survenue brutale de paresthésies hémicorporelles droites durant quelques secondes à plusieurs minutes pour lesquelles il sera impossible de trancher sur le plan clinique entre accident ischémique transitoire, crise de migraine accompagnée, voire crise épileptique partielle simple. Un nouveau bilan est réalisé en novembre. Le scanner cérébral n'a pas évolué, l'anticorps antiprotrombinase est retrouvé, et, en l'absence de syndrome inflammatoire, le taux des anticorps antinucléaires est au 1/128^e. L'angiographie montre alors de façon beaucoup plus nette que sur le premier examen des anomalies distales intéressant l'ensemble de la circulation céphalique, caractérisées par des obstructions avec diminution abrupte du calibre artériel et développement d'une microcirculation « de suppléance ». La sténose proximale de l'artère sylvienne est également retrouvée (fig. 3). La recherche d'anticardiolipines est réalisée ultérieurement (Professeur FAURE) et détecte un taux significativement élevé, supérieur à deux fois la valeur normale.

En résumé, survenue d'un accident ischémique dans le territoire sylvien droit chez une jeune femme aux multiples

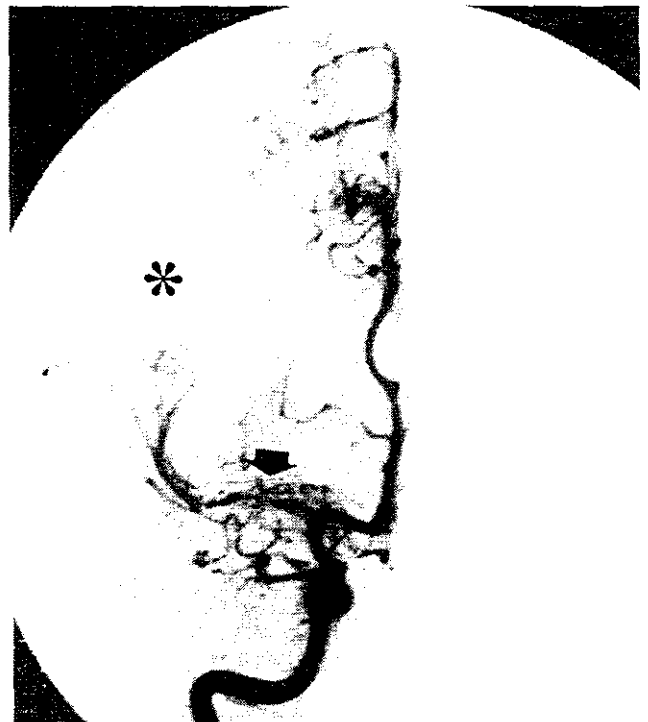


FIGURE 2

Artériographie du 16/03/90.
Cliché de face de l'artère carotide interne droite.
Sténose du tronc de l'artère cérébrale moyenne (→) avec retard circulaire en aval et vide vasculaire important dans le territoire infarci (*).

facteurs de risques vasculaires. Biologiquement, présence d'un anticoagulant circulant antiprotrombinase et d'anticardiolipines. L'angiographie montre une lésion proximale sur l'artère cérébrale moyenne droite à type de sténose et des lésions distales d'obstruction avec développement d'une microcirculation, aspect décrit dans le cadre du syndrome de Sneddon.

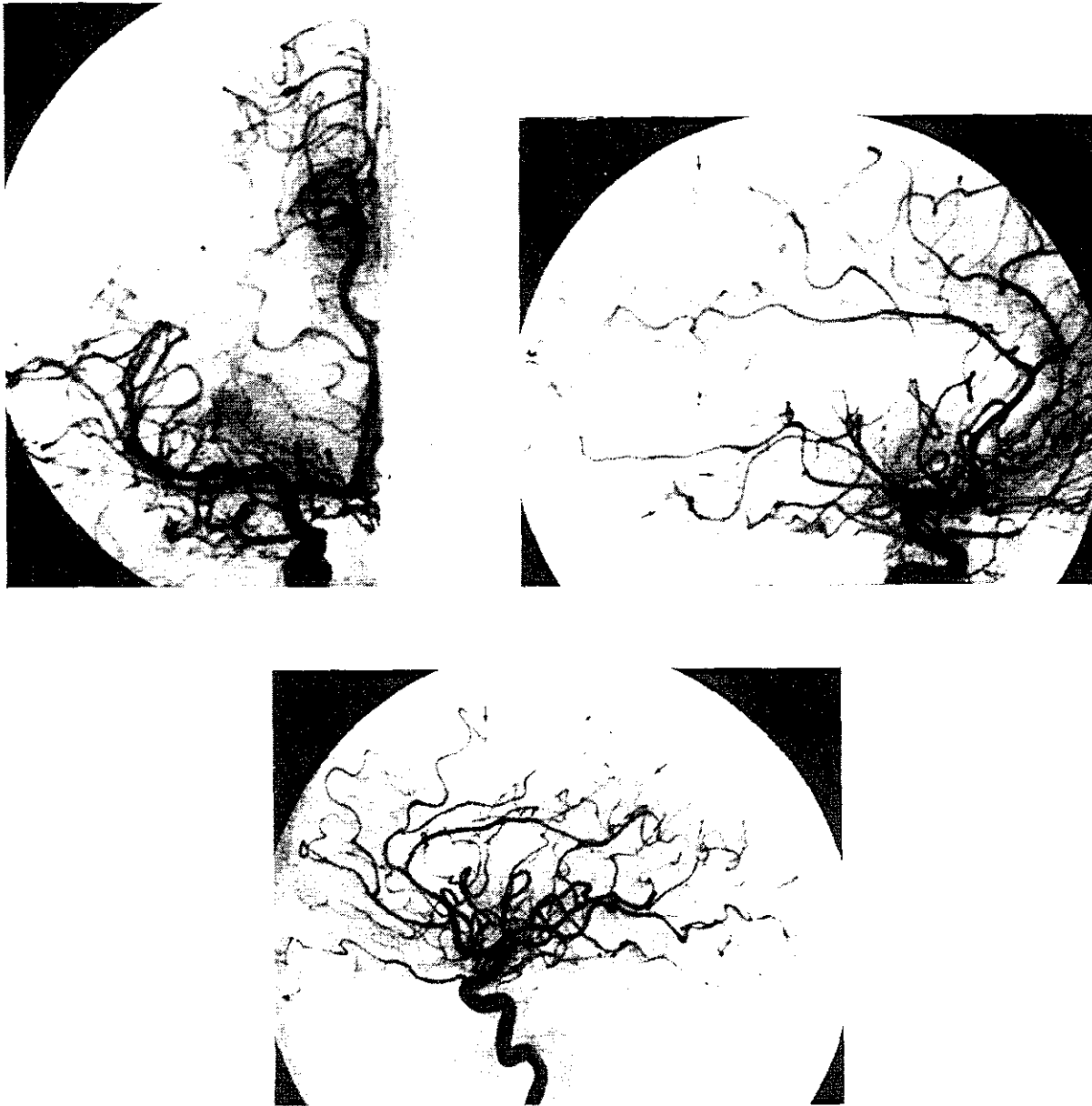


FIGURE 3

Artériographie du 07/11/90. Aspect d'obstructions artérielles distales bilatérales avec développement d'une microcirculation (—) de suppléance dans le réseau des artères carotides internes (ACI).

En haut à gauche : ACI droite de face
 En haut à droite : ACI droite de profil
 En bas : ACI gauche de profil

DISCUSSION

L'étude des manifestations neurologiques associées à la présence d'AAPL n'échappe pas aux limites déjà formulées dans le registre des atteintes dermatologiques et systémiques. Une grande hétérogénéité méthodologique ressort des études de la littérature. Hétérogénéité qui tient notamment au mode de recrutement des patients — analyse des manifestations cliniques à partir de patients identifiés en laboratoire d'hémostase, recherche d'AAPL au sein d'une série de patients hospitalisés en service de Neurologie ou de Médecine Interne ou orienté vers les maladies systémiques; étude d'une population de patients présentant un accident ischémique cérébral, avec ou non limite supérieure d'âge — à l'existence ou non d'une population

témoin atteinte d'affection neurologique non vasculaire ou saine, au caractère limité en nombre des populations étudiées, à la technique de dosage des anticorps, recherchant ou non une spécificité IgG, IgM,... Ceci étant dit, il n'en demeure pas moins possible d'envisager un profil d'atteintes neurologiques liées à la présence d'AAPL, ou devant conduire à leur recherche.

La fréquence des AAPL est probablement faible si l'on se réfère au seul travail, tout à fait remarquable, de BRILEY (1989). La recherche d'AAPL par technique ELISA chez 500 patients explorés en laboratoire d'hémostase, montre leur présence dans 80 cas, dont 25 ont présenté des manifestations neurologiques. Il s'agit de 14 femmes pour 11 hommes, d'âge moyen 42 ans. Un lupus systémique existe dans 15 cas. Quinze patientes ont présenté des avortements spontanés,

3 patients des thromboses veineuses récidivantes des membres inférieurs. Les auteurs soulignent à juste titre l'association à des facteurs de risques classiques d'AVC : HTA (9 fois) et tabagisme (6 fois). Chez 7 patients, l'association à un livédo réticulaire fait porter le diagnostic de maladie de Sneddon. Les manifestations neurologiques relèvent toutes d'un mécanisme ischémique. Les accidents cérébrovasculaires ischémiques dominent la scène puisqu'ils concernent 16 patients. Un tableau de migraine accompagnée atypique ou compliquée est connu chez 6 patients, une encéphalopathie aiguë 4 fois, enfin, une ophtalmopathie ischémique 6 fois. Une corrélation existe entre le taux d'anticorps et la gravité du tableau neurologique. Enfin, le scanner cérébral objective généralement des infarctus corticaux, limités en étendue mais multiples, alors que l'angiographie, quand elle a été pratiquée, n'a pas montré d'anomalie.

A l'instar de ce travail, peu d'études s'intéressent au spectre des affections neurologiques associées à la présence d'AAPL, dans la mesure, il est vrai où les manifestations ischémiques dominent très largement. Chorée (ASHERSON, 1989), épilepsie, polyradiculonévrite (LEVINE, 1987), paraissent anecdotiques ou s'associent à des manifestations plus directement et typiquement ischémiques. Sur une série de 97 patients porteurs d'AAPL ressortant d'une consultation neurologique (KUSHNER, 1990), 9 présentent un LED, 45 une ischémie cérébrale et 43 des troubles neurologiques non ischémiques tels qu'une sclérose en plaques, une maladie d'Alzheimer, une maladie de Parkinson, une tumeur cérébrale, une épilepsie, une dégénérescence spinocérébelleuse, etc. C'est dire la prudence avec laquelle, dans chaque cas particulier, on peut établir une relation de causalité entre l'existence d'AAPL et un tableau clinique.

En fait, la plupart des séries de la littérature confirment la relative fréquence des AAPL chez des patients présentant des manifestations ischémiques cérébrovasculaires et s'attachent à en préciser les caractères cliniques, radiologiques, biologiques et pronostiques (LEVINE et WELCH, 1987 ; MARSH, 1989 ; BREY, 1990 ; DE WITT, 1990 ; LEVINE, 1990 ; HESS, 1991).

Cependant, bien qu'ASHERSON ait introduit dès 1989 le concept de syndrome primaire des antiphospholipides, il n'est pas encore possible de dire s'il existe de réelles différences du tableau neurologique selon que la présence d'AAPL s'associe à un lupus, à un syndrome lupique ou à un syndrome primaire des antiphospholipides.

Le tableau le plus fréquent est celui d'un accident ischémique cérébral (AIC). Il survient généralement chez un sujet jeune — âge moyen de survenue de 46 ans dans la série la plus importante (DE WITT, 1990) constituée de 128 patients. Il n'en demeure pas moins que les AAPL restent une cause rare d'AIC, même chez le sujet jeune, puisque MARSH n'en trouve que 6 fois (2,4 %) sur une série de 252 patients âgés de 15 à 45 ans. HESS retrouve l'association plus fréquemment après 60 ans mais avec une signification clinique différente, moins sévère chez les sujets âgés. Le sexe ratio s'avère très variable, de 35 % (LEVINE, 1990) à 51 % (DE WITT, 1990).

L'étude de l'anamnèse peut orienter d'emblée vers l'existence d'AAPL (tableau I). Mais l'existence de facteurs de risque cérébrovasculaire n'est pas non plus négligeable puisque BRILEY et ASHERSON en retrouvent dans 50 % des cas et LEVINE dans 79 %.

L'accident ischémique est plus souvent constitué que transitoire. Ainsi, dans la série d'ASHERSON, 19 patients sur 35 ont des AIC répétés, 8 un AIC isolé et 7 seulement un AIT. Neuf des 19 patients aux AIC

TABLEAU I

Fréquence des manifestations associées non neurologiques

Auteurs (N)	Asherson <i>et al.</i> , 1985 (35)	Levine <i>et al.</i> , 1990 (48)	De Witt, 1990
TVR et EP	37 %	28 %	14 %
Avortements répétés	17 %	11 %	19 %
Livédo réticulaire	37 %	9 %	
LED	60 %	17 %	16 %

TVR : thrombose veineuse récidivante ;
EP : embolie pulmonaire ;
LED : lupus érythémateux disséminé.

multiples présentent une détérioration mentale de sévérité variable. De la même façon, LEVINE (1990), sur ses 48 patients, recense 7 cas d'AIC simple, 16 AIC récurrents, 12 AIT, 3 démences vasculaires et 2 thromboses veineuses cérébrales. Le même auteur insiste sur la fréquence des céphalées d'allure vasculaire, présentes 16 fois, dont 3 cas de migraine accompagnée sévère, atypique, prolongée. ASHERSON déjà avait souligné l'existence dans l'histoire de ces patients de tels épisodes migraineux atypiques. Les AAPL pourraient-ils représenter le lien entre migraine et infarctus ? La question mérite effectivement d'être posée (SHUAIB, 1989).

A plus d'un titre, il convient de rapprocher du cadre neurologique les manifestations ophtalmologiques ischémiques. Leur fréquence est diversement appréciée dans la littérature. Elles relèvent de plusieurs mécanismes (DIGRE, 1989 ; LEVINE, 1990). Ainsi, LEVINE mentionne 11 cas de troubles visuels monoculaires sur 48 patients, se répartissant en une amaurose fugace, 3 fois, une neuropathie optique ischémique, 3 fois, une occlusion artérielle rétinienne, 2 fois, une occlusion veineuse, 1 fois, une paralysie du nerf moteur oculaire commun dans un cas et une paralysie mal expliquée du moteur oculaire latéral dans 6 cas. DIGRE avait déjà attiré l'attention sur la fréquence des amauroses transitoires imputables à un AAPL et souligné leur association à des hémorragies digitales sous unguéales, en l'absence d'endocardite.

Les données de la scanographie encéphalique s'inscrivent en complément logique du tableau clinique neurologique. Les anomalies découvertes sont inconstantes et diverses : 26 fois sur 43 dans la série de LEVINE (1990), 24 fois sur 31 pour ASHERSON (1989), les scanners normaux concernant généralement les patients présentant un tableau d'AIT. L'existence de petits infarctus circonscrits, de topographie corticale, dans des territoires différents, évoquant plus un aspect de foyers multiples d'atrophie corticale, doit manifestement conduire à évoquer le diagnostic de syndrome des AAPL. ASHERSON souligne par ailleurs la constance d'un aspect d'atrophie diffuse chez ses patients déments.

En revanche, les données angiographiques, beaucoup plus polymorphes, conduisent à penser qu'une atteinte artérielle pariétale n'est pas nécessaire à la survenue des manifestations ischémiques et que, quand elle existe, elle revêt plusieurs aspects. DE WITT, sur 49 angiographies, retrouve 63 % d'anomalies, intracrâniennes dans 84 % des cas, extracrâniennes dans 32 %. LEVINE (1990) détecte 20 angiographies anormales sur 27 (74 %) dont 2 thromboses veineuses, un seul anévrysme, une sténose ou une occlusion d'un gros axe respectivement 7 et 5 fois, une occlusion distale dans 3 cas, un défaut de remplissage d'artère cérébrale moyenne dans 3 cas. Dans aucun

cas, les auteurs ne peuvent décrire d'aspect typique d'angéite inflammatoire. BREY retrouve 8 angiographies normales sur 13 explorations et BRILEY aucune anomalie sur 5 angiographies. BREY décrit 4 occlusions extra-crâniennes, 2 embolies dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne et une sténose de l'artère cérébrale antérieure. Il semble donc s'agir d'images différentes des atteintes cérébrales des artérites systémiques (BOUSSER et MAS, 1989) telles que la panartérite noueuse et a fortiori la maladie de Horton. L'aspect n'est pas non plus celui décrit dans le cadre de l'angiopathie cérébrale aiguë bénigne (MICHEL, 1985). Enfin, RAUTENBERG et HENNERICI explorant 16 cas de syndrome de Sneddon, défini par l'association accident ischémique cérébral-livédo réticulaire, décrivent des atteintes distales, classiquement mentionnées dans cette affection mais seulement 3 de leurs patients sont porteurs d'AAPL.

Le manque de recul dans la connaissance du syndrome des AAPL explique que le profil évolutif de l'affection soit encore mal connu. Toutefois, il apparaît clairement que le risque de récurrence des AIC est important, comme en atteste déjà la fréquence des AVC multiples au moment du diagnostic. Sur une série très limitée de 46 patients, mais comparant une population avec AAPL et une population sans AAPL sur une moyenne de 14 mois, BREY enregistre 3 récurrences dans le premier groupe et aucune dans le second. Cette impression est confirmée par une étude de 74 patients, dont 30 ont déjà présenté au moins un épisode thromboembolique systémique, cérébral ou autre (DE WITT, 1990). Sur un suivi moyen de 14,5 mois, 36 patients font l'objet d'une récurrence transitoire ou constituée. Chez 6 d'entre eux, il s'agit d'AIC récurrents. Les divers traitements ne semblent pas, selon les mêmes auteurs, modifier significativement cette évolution.

A ce titre, si aucune thérapeutique n'a fait l'objet d'une évaluation méthodologiquement rigoureuse, ni les immunosuppresseurs, ni les corticoïdes, ni les anti-agrégants n'ont donné de résultat encourageant (BRILEY, 1989 ; LEVINE, 1990).

Un dernier point mérite d'être discuté qui concerne le mécanisme pathogénique de l'ischémie cérébrale. Là encore, c'est se faire illusion que de prétendre à une explication uniciste. La présence des AAPL, support biologique des manifestations ischémiques cérébrales, ou extracérébrales, est susceptible d'induire des modifications des phospholipides présents aussi bien sur les plaquettes que sur l'endothélium vasculaire et a fortiori sur l'endocarde (LARAKI, 1991). La fréquence et l'importance des anomalies cardiaques, notamment valvulaires, pourraient bien rendre compte de nombre de lésions d'ischémie rétinienne ou cérébrale. Toutefois, la diversité des anomalies rapportées ne simplifie pas non plus l'analyse pathogénique. La fréquence de l'atteinte cardiaque, dépistée surtout par échocardiographie transthoracique, est très diversement appréciée : 33 % pour DE WITT sur 72 explorations, 65 % pour ASHERSON sur 20 patients. Il s'agit plus souvent d'une atteinte valvulaire en localisation mitrale (ASHERSON, 1987 ; DIGRE, 1989 ; LEVINE, 1989 ; YOUNG, 1989 ; CHEZ, 1990 ; DE WITT, 1990) comme HART et MILLER (1984), puis d'autres auteurs (ASHERSON, 1988) l'avaient démontré dans le LED. L'échographie décrit le plus souvent un épaissement mitral, parfois un pro-

lapsus, exceptionnellement des végétations comme dans l'observation privilégiée de CHEZ où l'histologie a montré un aspect de dégénérescence fibrineuse myxomateuse.

La diversité des anomalies angiographiques tantôt distales comme dans le syndrome de Sneddon, tantôt plus proximales, ne permet pas de décrire un profil d'angiopathie typique d'un syndrome des AAPL. Il semble donc, en l'état actuel de nos connaissances, que ces patients méritent d'être largement explorés, tant sur le plan cardiaque que de la circulation cérébrale.

CONCLUSION

Des atteintes neurologiques très diverses sont associées à la présence d'AAPL parmi lesquelles seules les manifestations ischémiques méritent, pour des raisons de fréquence, d'être retenues. De nombreux arguments plaident indiscutablement en faveur d'une corrélation, même si certains points entretiennent les discussions (LEVINE et WELCH, 1989). Le tableau le plus fréquemment rencontré est l'accident ischémique cérébral transitoire ou constitué qui survient chez un sujet jeune, volontiers récurrent dans des territoires variés et s'associant à des lésions ischémiques corticales limitées mais multiterritoriales. Quand on sait qu'environ 30 % des AIC demeurent inexpliqués chez les sujets jeunes, il apparaît désormais licite de rechercher systématiquement des AAPL dans cette tranche d'âge. Le tableau neurologique apparaît d'autant plus sévère que le taux d'AAPL est élevé et que les anomalies scannographiques sont importantes. Outre l'association fréquente à des épisodes thrombo-emboliques systémiques artériels et/ou veineux, il faut souligner l'importance des atteintes ischémiques rétinienues et des anomalies cardiaques valvulaires, en particulier mitrales. Deux autres situations méritent de faire suspecter la présence d'un AAPL : les thromboses veineuses cérébrales et les tableaux de migraine atypique et compliquée, soit de crise épileptique, soit d'infarctus cérébral. Nous ne savons pas pour l'instant dans quelles mesures la recherche d'AAPL doit s'étendre à d'autres atteintes neurologiques quand elles restent inexpliquées : chorée, encéphalopathie subaiguë, myéloméningopolyradiculonévrite, ...

Dans tous les cas, la découverte d'un AAPL ne suffit pas à expliquer le mécanisme de l'ischémie cérébrale. Par conséquent, et afin de pouvoir envisager une conduite thérapeutique rationnelle, puisque les moyens et indications thérapeutiques ne sont pas à ce jour définis, il apparaît utile de réaliser en même temps qu'une exploration cardiaque une évaluation angiographique de la circulation cérébrale. Ce n'est qu'à ce prix qu'il deviendra possible de démembrer ce chapitre, encore trop confus, pour préciser les confins neurologiques des atteintes uni ou plurisystémiques comme par exemple le syndrome de Sneddon et les angéites inflammatoires isolées et secondaires du SNC.

*Travail des Services de Neurologie
et Neuroradiologie
Hôpital Saint-Julien C.H.R.U. de Nancy*

BIBLIOGRAPHIE

- ASHERSON (R.A.), LUBRE (W.F.). — Cerebral and valve lesions in SLE : association with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.*, 1988, **15**, 539-543.
- ASHERSON (R.A.), KUAMASUTA (M.A.), GIL (A.), VAZQUEZ (J.J.), CHAN (O.), BAGULEY (E.), HUGUES (G.R.V.). — Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am. J. Med.*, 1989, **86**, 391-399.
- BOUSSER (M.G.), MAS (J.L.). — Les angéites du système nerveux central. *Rev. Prat. (Paris)*, 1989, **39**, 2037-2040.
- BREY (R.L.), HART (R.G.), SHERMAN (D.G.), TEGELER (C.H.). — Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology*, 1990, **40**, 1190-1196.
- BRILEY (D.P.), COULL (B.M.), GOODNIGHT (S.H.). — Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.*, 1989, **25**, 221-227.
- CHEZ (M.G.), ROTHNER (A.D.), SILA (C.A.), MOODIE (D.S.). — Anticardiolipin antibodies, stroke and mitral valve vegetation in a pediatric patient. *Ann. Neurol.*, 1990, **28**, 464.
- DIGRE (K.B.), DURCAN (F.J.), BRANCH (D.W.), JACOBSON (D.M.), VARNER (M.W.), BARINGER (J.R.). — Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.*, 1989, **25**, 228-232.
- GASTINEAU (D.A.), KAMIER (F.J.), NICHOLS (W.L.), WALTER BOWIE (E.T.). — Lupus anticoagulants : an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am. J. Hematol.*, 1985, **19**, 265-275.
- HART (R.G.), MILLER (V.T.), COULL (B.M.), BRIL (V.). — Cerebral infarction associated with lupus anticoagulant. Preliminary report. *Stroke*, 1984, **15**, 114-118.
- HESS (D.C.), KRAUSS (J.), NICHOLS (F.T.), ZWANG (D.I.), ROUNTREE (H.A.). — Anticardiolipin antibodies : a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology*, 1991, **41**, 525-528.
- KUSHNER (M.J.). — Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke*, 1990, **21**, 295-298.
- LARAKI (R.), BLETRY (O.), PIETTE (J.C.), GODEAU (P.). — Le syndrome des antiphospholipides. *STV*, 1991, **3**, 363-369.
- LEVINE (S.R.), WELCH (K.M.A.). — The spectrum of neurologic diseases associated with antiphospholipid antibodies. *Arch. Neurol.*, 1987, **44**, 876-883.
- LEVINE (S.R.), WELCH (K.M.A.). — Cerebrovascular ischemia associated with lupus anticoagulant. *Stroke*, 1987, **18**, 257-263.
- LEVINE (S.R.), LANGER (S.L.), ALBERS (J.W.), WELCH (K.M.A.). — Sneddon's syndrome : an antiphospholipid antibody syndrome? *Neurology*, 1988, **38**, 798-800.
- LEVINE (S.R.), WELCH (K.M.A.). — Antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.*, 1989, **26**, 386-389.
- LEVINE (S.R.), DEEGAN (M.J.), FUTRELL (N.), WELCH (K.M.A.). — Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : 48 cases. *Neurology*, 1990, **40**, 1181-1185.
- LOVE (P.E.), SANTORO (S.A.). — Antiphospholipid antibodies : anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 1990, **112**, 682-698.
- MARSH (E.E.), BILLER (J.), ADAMS (H.P.), LOVE (B.B.). — Circulating anticoagulants are an uncommon cause of stroke in young adults. *Ann. Neurol.*, 1989, **26**, 129.
- MICHEL (D.), VIAL (C.), ANTOINE (J.C.), LAURENT (B.), PORTAFAIX (M.), TRILLET (M.). — Angiopathie cérébrale aiguë bénigne. Quatre cas. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1985, **141**, 786-792.
- RAUTENBERG (W.), HENNERICI (M.). — Sneddon's syndrome : clinical course and effect of immunosuppressive therapy. *Ann. Neurol.*, 1989, **26**, 129.
- SHUAIB (A.), BARCLEY (L.L.). — Migraine-stroke and antiphospholipid antibody. *Ann. Neurol.*, 1989, **26**, 131.
- SNEDDON (J.B.). — Cerebrovascular lesions in livedo reticularis. *Br. J. Dermatol.*, 1965, **77**, 180-185.
- The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group. Recurrent thromboembolic and stroke risk in patients with neurological events and antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.*, 1990, **28**, 226.
- TRIMBLE (M.), BELL (D.A.), BRIEN (W.), HACHINSKI (W.), O'KEEFE (B.), MC LAY (C.), BLACK (J.). — The antiphospholipid syndrome : prevalence among patients with stroke and transient ischemic attacks. *Am. J. Med.*, 1990, **88**, 593-597.
- TRIPLETT (D.A.), BRANDT (J.T.), MUSGRAVE (K.A.), ORR (C.A.). — The relationship between lupus anticoagulant and antibodies to phospholipid. *Jama*, 1988, **259**, 550-554.
- WITT (L.D. de) and the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia : clinical and laboratory associations. *Neurology*, 1990, **40** (suppl. 1), 416.
- YOUNG (S.M.), FISHER (M.), SIGSBEE (A.), ERRICETTI (A.). — Cardiogenic brain embolism and lupus anticoagulant. *Ann. Neurol.*, 1989, **26**, 390-392.

ANNEXE 3

P445 Antiphospholipid antibodies and ischemic stroke:
Prospective case control study

Xavier Ducrocq, Christel Junges, Marc Debouverie, Jean-Christophe Lacour, Emmanuel De Maistre, Thomas Lecompte, Michel Weber. *Neurology Dpt. Haemostasis Lab., University Hospital of Nancy, France*

Background. The role of antiphospholipid antibodies (APLa) in ischemic stroke is not clearly assessed. APLa could be a direct and lone cause of stroke or be considered as a risk factor.

Patients and Methods. A prospective study was conducted from December, 92 to May, 93 by 112 stroke patients under 60 years and 98 age and sex matched healthy control subjects. Stroke patients were investigated according to a standardized clinical protocol: history of thrombotic events, risk factors, EKG, CT scan, duplex scanning and TCD, angiography. Stroke was a T.I.A. in 18 cases, non reversible in 74, lacunar in 10, vascular dementia in 3 and cerebral venous thrombosis in 7. APLa were measured using an ELISA IgG cardiolipin antibody (CLa) test. TT and a PTT were performed by all patients. Lupus anticoagulant (L.A.) was studied by only 82 stroke patients. APLa were also detected with a kit of 3 PL (Asserachrom APA, Stago) by 57 stroke patients. Statistical analysis studied odd-ratio using logistic regression adjusted for age, sex, hypertension and cigarette smoking.

Results: Prevalence of CLa was 31.2% in stroke patients and 17.3% in control ($p = 0.02$). According to CLa positivity odd-ratio for stroke was 1.48 (1.21-1.80), so that it could be considered as an independent risk factor. Cigarette smoking and carotid atheroma were significantly more frequent in CLa negative patients (respectively $p = 0.006$ and $p = 0.015$). History of previous arterial or venous thrombosis events was not significantly different between CLa positive and CLa negative patients, even considering subtypes of stroke. During clinical follow-up (13.1 ± 1.9 months for CLa positive patients and 10.6 ± 1.2 months for CLa negative patients) only 11 patients (12%) experienced recurrent stroke without significant difference between the 2 groups. Finally, 4 patients were LA positive (4.9%) and only 1 patient with Asserachrom APA test questioning the value of tests used for detection of APLa.

Conclusion: Anticardiolipin antibodies appear as an independent risk factor for stroke, do not condition clinical presentation and short term recurrence risk. The great heterogeneity of APLa remains of unclear clinical significance but may explain heterogeneity of the results using different APL tests.

ANNEXE 4

.....

Ischemic stroke in young adults. Prospective study of 152 patients.

Lacour J-C, Ducrocq X, Bracard S, Debouverie M, Reeb T, Aliot E, Weber M.

Contrary to a common view, ischemic stroke in patients under the age of 45 is not exceptional. However, etiology remains unknown in a large proportion of cases despite exhaustive investigations, when strict diagnosis criteria are required.

We present results of a prospective study conducted at the hospital of Nancy during a period of 52 consecutive months.

One hundred and fifty two patients (79 males, 73 females) aged 15 to 45 years (M 35,8 y) with TIA (n = 20), RIND (n = 35) or completed stroke (n = 97) were prospectively evaluated using a standard protocol of investigations.

All patients underwent neurological and medical-cardiological evaluation, CT scan, electrocardiogram and laboratory tests. Two-dimensional Contrast Oeso-echocardiography was performed in 96 patients (63,1 %) and cerebral angiography in 137 (90,1 %).

Risk factors for cerebrovascular disease, noted for each individual patient were HTA, (n = 31 ; 20,4 %), tabagism (n = 81 ; 53,3 %), dyslipidemia (n = 57 ; 37,5 %), diabete or pre-diabete mellitus (n = 25 ; 16,4 %), obesity (n = 18 ; 11,8 %), and oral contraceptive use (n = 38 females ; 52 %).

Etiology was classed for all patients by two different observers, according to the TOAST classification criteria with an excellent inter-observer agreement (Kappa-Test =0,947). The leading determined etiologies were dissecting aneurysm of cervical arteries (n = 24 ; 15,8 %), cardioembolic disorder (n = 17 ; 11,2 %), atherosclerosis (n = 13 ; 8,5 %), and lacunar infarct (n = 11 ; 7,2 %) in our study. Further possible etiologies were cerebral arteritis (n = 6), Primary Antiphospholipid Syndrom (n = 5), hemopathy (n = 2), migrainous infarct, pill use, and arterial dysplasia, one each. At least, the cause of cerebral ischemia remained unknown in 71 patients (46,7 %).

The long term outcome at a mean of 15 months was very favorable, thus most of two-thirds could return at work, full or half-time.

ANNEXE 5



Mémoire

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune. Étude prospective de 296 patients âgés de 16 à 45 ans

X. Ducrocq¹, J.C. Lacour¹, M. Debouverie¹, S. Bracard²,
F. Girard³, M. Weber¹

¹ Service de Neurologie (Pr M. Weber),

² Service de Neuroradiologie (Pr L. Picard),

³ Service d'Informatique Médicale, Épidémiologie et Statistiques (Pr B. Legras) CHU Nancy

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent les résultats de l'étude prospective de 296 patients âgés de 16 à 45 ans ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique entre 1990 et 1997. Ils soulignent l'importance des facteurs de risque, présents chez 87,2 p. 100 des sujets, significativement plus fréquents en cas d'athérome et de lacune. Les étiologies, selon la classification TOAST, se répartissent en athérome (8,4 p. 100), cardiopathie emboligène (8,7 p. 100), lacune (7,1 p. 100), autres étiologies déterminées (25,7 p. 100) dominées par les dissections (15,5 p. 100). L'étude des sujets d'étiologie indéterminée (34,8 p. 100) montre qu'ils sont significativement plus jeunes, ont moins de facteurs de risque, et qu'un mécanisme embolique peut être en cause. Ces données sont confrontées aux principales séries de la littérature.

Ischemic cerebral vascular events in young subjects: a prospective study in 296 patients aged 16 to 45 years.

X. Ducrocq, J.C. Lacour, M. Debouverie, S. Bracard, F. Girard, M. Weber. *Rev Neurol (Paris)*, 1999 ; 155 : 8, 575-582.

SUMMARY

From 1990 to 1997, June, 296 patients (156 males and 140 females), aged 16 to 45 years, admitted in the Neurology Department of the University Hospital of Nancy (F) for ischemic stroke, were prospectively evaluated according to a standardized analysis of anamnestic and clinical data, angiography (90 p. 100 of cases), TEE (78 p. 100), hemostasis. Women were younger (mean age = 34.82 y) than men (36.87 y; $p = 0.003$), with a peak in the 4th decade. Clinical event was a TIA in 14.2 p. 100, a stroke in 51.7 p. 100; it concerned the anterior circulation in 64.5 p. 100, posterior circulation in 25 p. 100, multiple territories in 10.5 p. 100. History of TIA, cervical-cranial pain or Horner syndrome suggestive of dissection, pregnancy or post-partum were found respectively in 60 (20.3 p. 100), 34 (11.1 p. 100) and 13 (9.3 p. 100) cases. Risk factors concerned 87.2 p. 100 of patients, mainly smoking (55.1 p. 100), oral contraceptive (53 p. 100), hyperlipemia (35 p. 100), and were more frequent in case of atheroma and lacunar stroke ($p < 0.0000$). Etiology, according to TOAST classification, was: atheroma (8.4 p. 100), cardioembolism (8.7 p. 100), small-artery disease (7.1 p. 100), dissection (15.5 p. 100), other determined causes (11.1 p. 100), multiple causes (5.7 p. 100), undetermined cause (34.8 p. 100). Septal pathology was found 34 times. Patients whose stroke remained unexplained were younger (33.7 y vs 37.7, $p = 0.002$), had less risk factors ($p < 0.0000$), had more TIA ($p = 0.005$), more often in the carotid territory ($p = 0.008$), had a better prognosis ($p = 0.01$), and showed more often emboli at angiography ($p = 0.001$). During a mean follow-up of 33 months (median = 19), 21 recurrent strokes occurred and 6 patients died. 134 (46 p. 100) patients had no sequelae, 101 (34.7 p. 100) minor disability, 42 (14.4 p. 100) major sequelae. These results, compared to the main studies of the literature, suggest the interest of common definition criteria and classification of etiologies. In practice, hierarchisation of investigations may be proposed, and vascular risk factors should be tracked in young patients. In patients whose stroke remains unexplained, further studies, as atrial vulnerability, are needed.

INTRODUCTION

L'âge représente le facteur de risque essentiel des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (A.V.C.I). Tous types confondus, les A.V.C du sujet jeune représentent environ 5 p. 100 de l'ensemble des A.V.C (Robins et Baum, 1981), avec une incidence stable proche de 20/100 000 entre

15 et 45 ans, estimée à 34/100 000 par l'étude réalisée sur cinq ans à Stockholm chez des adultes de moins de 55 ans (Mettinger *et al.*, 1984). Une étude récente réalisée sur un an en Israël, rapporte une incidence ajustée au sexe et à l'âge de 10,36/100 000, avec une nette prédominance masculine et une majorité d'accidents ischémiques (Rozenthal-Sorokin *et al.*, 1996). Dans le registre lausannois des

Tirés à part : X. Ducrocq, Service de Neurologie, Hôpital Central, avenue de Lattre de Tassigny, CO 34, 54035 Nancy Cedex.

A.V.C. (Bogousslavsky et Pierre, 1992), les A.V.C.I des patients de moins de 45 ans concernent 12,3 p. 100 des A.V.C.I tous âges confondus. Aux États-Unis, des différences selon la race ont été mises en évidence (Kittner *et al.*, 1993 ; Qureshi *et al.*, 1995) : incidence 2,5 fois plus élevée chez les noirs que chez les blancs âgés de 15 à 39 ans, avec plus grande fréquence de l'H.T.A, des hémorragies liées à celle-ci et des infarctus lacunaires.

Toutes les études consacrées aux A.V.C.I du sujet jeune (Adams *et al.*, 1995 ; Bogousslavsky et Pierre, 1992 ; Carolei *et al.*, 1993 ; Colamarino *et al.*, 1993 ; Gautier *et al.*, 1989 ; Lanzino *et al.*, 1991 ; Larrue *et al.*, 1994 ; Lisovoski et Rousseaux, 1991 ; Milandre *et al.*, 1990 ; Simioni *et al.*, 1995) soulignent la diversité des étiologies retrouvées et la grande disparité de leurs fréquences respectives. De nombreux facteurs sur lesquels nous reviendrons peuvent l'expliquer. Le lot commun de ces études a été d'achopper sur un groupe de patients, pour lesquels aucune étiologie n'a pu être déterminée, dans des chiffres variant de 15 à 40 p. 100 de la population totale.

L'objectif principal de notre travail est l'étude d'une population suffisamment importante de patients jeunes, victimes d'AVCI, recrutés dans un service de Neurologie, par une évaluation à visée étiologique homogène pour tenter de mieux étudier les patients dont l'étiologie est indéterminée.

PATIENTS-MÉTHODES

De janvier 1990 à juin 1997, tous les patients âgés de 16 à 45 ans admis dans le service de Neurologie (Pr Michel WEBER) du C.H.U de Nancy pour AVCI confirmé, firent l'objet d'un bilan systématique. L'A.V.C fut qualifié de transitoire (A.I.T) si la symptomatologie rétrocédaït totalement en moins de 24 heures, de réversible (A.I.R) si ce délai allait jusqu'à 7 jours, de constitué (A.I.C) si la symptomatologie persistait au-delà de 7 jours. Le diagnostic de lacune fut retenu devant un tableau clinique compatible, (déficit moteur, sensitif ou sensitivo-moteur hémicorporel pur, et l'existence d'une lésion ischémique sous-corticale profonde de diamètre inférieur à 15 mm, visualisée par le scanner ou mieux par l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (I.R.M), ou par l'absence de toute image ischémique visible.

L'enquête anamnestique s'attacha à rechercher une symptomatologie d'A.I.T antérieurs, l'existence de douleurs cervicales ou céphaliques, la notion d'avortement spontané, de livedo, de palpitations. Un antécédent de grossesse fut retenu quand celle-ci était en cours, ou quand l'accouchement datait de moins de 3 mois. Furent exclus de l'étude les patients ayant une symptomatologie transitoire pouvant faire discuter l'éventualité d'une crise épileptique partielle, d'une aura migraineuse, d'une hypoglycémie et surtout de troubles d'ordre psycho-fonctionnel, de même que les accidents vasculaires veineux, les hématomes et les ischémies sur spasme secondaire à une hémorragie méningée.

Les facteurs de risque furent recherchés sur les critères classiques : H.T.A selon les critères O.M.S ; tabagisme en cours quelle que soit sa sévérité ; contraception orale ; migraine selon les critères I.H.S (Headache Classification Committee, 1988) ; dyslipidémie différenciant hypercholestérolémie ($\geq 2,5$ g/l), hypertriglycéridémie ($\geq 1,5$ g/l), augmentation des apolipoprotéines (apo.A : 1,10-2,20 g/l ; apo.B : 0,55-1,35 g/l) et dyslipidémie mixte ; recher-

che d'un diabète par la réalisation d'une H.G.P.O, d'une intoxication alcoolique, d'une toxicomanie à l'héroïne ou au cannabis. L'existence d'une artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs fut retenue à partir d'un stade II de Leriche. L'obésité fut prise en compte en cas d'un surpoids supérieur à 20 p. 100 du poids idéal mesuré par la formule de Lorentz. Un antécédent de cardiopathie fut retenu sur les données anamnestiques, cliniques et électrocardiographiques, recueillies systématiquement chez tous les patients.

Les investigations à visée étiologique associèrent le plus souvent, en fonction de l'état clinique du patient, de son accord et en l'absence de contre-indication : un écho-doppler cervical et un doppler transcrânien, permettant une orientation étiologique précoce, une artériographie sélective des quatre axes avec temps cervicaux et intra-crâniens, réalisée dans les plus brefs délais, exceptionnellement remplacée par une angio-IRM. Une étiologie cardiaque ou aortique fut recherchée par la réalisation d'une échocardiographie trans-thoracique (E.T.T) et trans-œsophagienne (E.T.O). Un anévrysme du septum inter-auriculaire ne fut retenu que pour une « course » du septum supérieure ou égale à 15 mm. L'épreuve de Valsalva ne fut pas systématiquement réalisée à la recherche d'un foramen ovale perméable (FOP) minime, notamment au cours des premières années. Une étude de la vulnérabilité auriculaire fut proposée aux patients chez lesquels aucune étiologie n'avait pu être déterminée avec certitude.

Pour le suivi, un examen clinique de contrôle fut proposé à trois mois puis tous les ans. Pour ce travail, nous n'avons pas recherché à revoir systématiquement tous les patients en fin d'étude.

Nous avons adopté la classification TOAST (Adams *et al.*, 1993) qui retient cinq grandes rubriques étiologiques : athérome des gros vaisseaux, cardiopathie emboligène, micro-angiopathie cérébrale ou lacune, autres étiologies déterminées et, étiologies indéterminées, cette dernière subdivisée en trois grandes catégories : bilan incomplet, mise en évidence de plusieurs étiologies concomitantes, bilan complet négatif.

RÉSULTATS

L'étude concerne 296 patients répartis en 156 hommes et 140 femmes (sex ratio : 1,1). La répartition par tranches d'âges montre une augmentation d'incidence avec l'âge, avec un pic de 43 patients dans leur 45^e année. Elle varie significativement en fonction du sexe, avec une prédominance féminine dans la 4^e décennie et masculine à partir de 40 ans (Fig. 1).

Les facteurs de risque (Tableau I) sont dominés par le tabagisme, présent chez 55,1 p. 100 des patients, la contraception orale (53 p. 100 des femmes) et les dyslipidémies, dont une sur deux de type mixte, chez 35 p. 100 des patients. Puis viennent l'HTA (18,6 p. 100), l'obésité (16,9 p. 100), l'alcool (16,6 p. 100), le diabète (14,2 p. 100). L'existence d'une migraine est retrouvée dans 16,9 p. 100 des cas. Des anticorps anti-phospholipides sont découverts 46 fois (18,6 p. 100) chez 247 explorés. Trente-huit (12,8 p. 100) patients n'ont aucun facteur de risque, 62 (20,9 p. 100) un seul, 70 (23,6 p. 100) en cumulent deux, 58 (19,6 p. 100) trois, 68 (23 p. 100) quatre et plus. L'étude du nombre moyen de facteurs de risque avant 30 ans ($n = 1,83 \pm 1,37$)

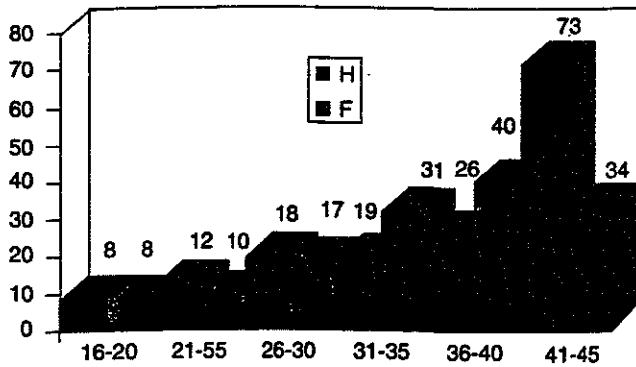


Fig. 1. - Répartition des 296 patients selon l'âge et le sexe (H/F).
Distribution of 296 patients according to age and sex (M/F).

et après 30 ans ($n = 2,54 \pm 1,72$) montre une différence significative ($p = 0,0017$).

Un antécédent d'A.I.T est retrouvé 60 fois (20,3 p. 100), l'existence de douleurs cervico-céphaliques évocatrices de dissection ou un signe de Claude Bernard Horner 34 fois (11,1 p. 100). Treize femmes (9,3 p. 100) ont une grossesse en cours ou récente au moment de la survenue de l'AVCI, ce dernier étant apparu 8 fois au cours du post-partum et 5 fois en cours de grossesse. La symptomatologie clinique est dominée par les accidents constitués chez 51,7 p. 100 des patients. Pour 42 (14,2 p. 100), il s'agissait d'un A.I.T. Les accidents carotidiens (64,5 p. 100) sont nettement plus fréquents que les atteintes basilaires (25 p. 100) et multi-territoriales (10,5 p. 100).

L'enquête étiologique comporta une angiographie dans 90 p. 100 des cas, une E.T.T dans 91,2 p. 100 et une E.T.O dans 78,3 p. 100. Aucun accident ne fut observé en rapport avec ces investigations. Le délai médian de réalisation fut de 9 jours ($\pm 11,12$) pour l'artériographie et de 11 jours

($\pm 7,25$) pour l'E.T.O. pour les 152 premiers patients, sur la période janvier 1990-février 1994. Pour la deuxième période, de mars 1994 à juin 1997, ce délai médian fut de 6 jours ($\pm 4,00$) et de 9 jours ($\pm 5,37$) respectivement. Les étiologies retenues chez les 296 patients sont résumées sur la figure 2, tandis que les tableau II à tableau V précisent le détail des différentes rubriques étiologiques.

Concernant l'évolution, le suivi moyen fut de 33 mois (médiane = 19 mois). Six décès furent observés, trois précocement, avec un bilan incomplet chez deux patients et un athérome chez le troisième, trois tardivement, chez des patients porteurs d'une cardiopathie emboligène. Une récurrence fut observée 21 fois. Elle survint dans un délai moyen de 28 mois (médiane = 29 mois). Aucun patient ayant présenté une dissection artérielle cervicale ne récidiva ou décéda. Globalement,

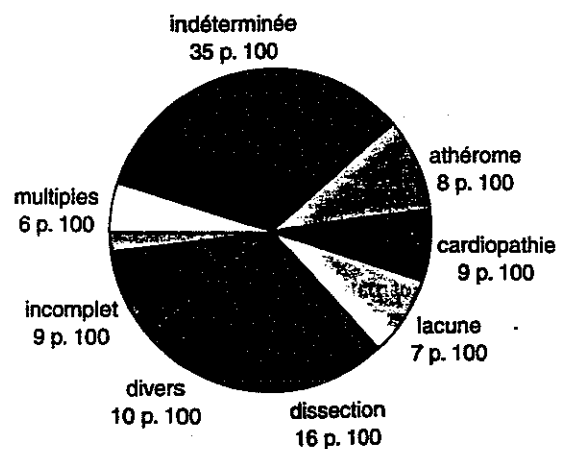


Fig. 2. - Fréquence des différentes étiologies retrouvées chez les 296 patients, selon la classification TOAST.
Frequency of etiologies, according to the TOAST classification, in 296 patients.

Tableau I. - Facteurs de risque selon les principales séries de la littérature.
Risk factors according to the main series in the literature.

		Tabac (p. 100)	HTA (p. 100)	Diabète (p. 100)	Dyslipémie (p. 100)	Migraine (p. 100)	Contraception (p. 100)
Milandre	H	55,4	17	5	42	-	-
	F	44,4					44,4
Lanzino	H	69	29	4	20	-	-
	F	39	13	2	24	-	27
Bogouslavsky	< 30 ans	36	4	0	4	25	65
	30-45 ans	50	10	2	11	23	46
Carolei		35	18,9	2,7	53,7	15	12,5
Woimant	H	56	19	7	54	33	-
	F	33	19	1,2	38	59	53
Ducrocq		55,1	18,6	14,2	37,5	16,9	53

Tableau II. – Détail des différentes étiologies identifiées chez les 296 sujets.
Detailed causes of stroke identified in the 296 patients.

Étiologies	N	p. 100
TOAST I Athérome	25	8,4
TOAST II Cardiopathie	26	8,7
TOAST III Lacune	21	7,1
TOAST IV Autres causes	76	25,7
TOAST V Indéterminée	148	50
Bilan incomplet	28	9,5
Causes multiples	17	5,7
Bilan négatif	103	34,8

toutes étiologies confondues, 134 patients (46 p. 100) ne gardèrent aucune séquelle de l'événement qualifiant. Chez 101 (34,7 p. 100), ces séquelles furent considérées comme minimales dans la mesure où elles ne modifièrent pas de façon notable leur mode de vie. En revanche, 42 (14,4 p. 100) conservèrent d'importantes séquelles définitives.

L'analyse statistique fait apparaître des différences significatives de fréquence des facteurs de risque en fonction des étiologies (Tableau VI). Ainsi, les patients chez lesquels l'étiologie retenue fut un athérome ou une micro-angiopathie intracérébrale sont plus âgés et plus souvent de sexe masculin. En revanche, les patients atteints de dissection sont plus souvent des femmes (63 p. 100) et moins souvent exposés aux facteurs de risque classiques que les autres (1,4 facteur de risque versus 4,2 en cas d'athérome et 3,1 en cas de lacune). Les sujets chez lesquels l'étiologie resta totalement indéterminée sont significativement plus jeunes, avec une

Tableau III. – Détail des étiologies déterminées ne relevant pas de l'athérome, d'une embolie cardiaque ou d'une lacune (TOAST IV)
Other determined etiologies according to TOAST classification

Étiologie	N
Dissection	46
Artérite lupique	1
Syndrome de Sneddon	1
CADASIL	1
Artérite intracrânienne indéterminée	1
artériopathie intracrânienne indéterminée	4
dysplasie fibromusculaire	4
syndrome Moya-Moya	1
SPAPL*	7
déficit protéines de coagulation	4
polyglobulie primitive	1
CIVD paranéoplasique	1
migraine	1
contraception orale	3

* SPAPL : syndrome primaire des antiphospholipides

fréquence basse de facteurs de risque (2,1 par patient). La comparaison des patients d'étiologie indéterminée par rapport aux autres fait apparaître également une fréquence augmentée d'A.I.T et diminuée de syndrome lacunaire ($p = 0,005$), une atteinte plus fréquente du territoire antérieur et plus rare des territoires multiples ($p = 0,008$), une évolution moins sévère ($p = 0,01$) avec reprise plus fréquente des activités antérieures ($p = 0,03$), enfin une plus grande fréquence d'embolies à l'angiographie ($p = 0,001$).

DISCUSSION

Une remarque préliminaire s'impose au sujet d'un biais de recrutement éventuel. Il est probable que certains patients n'aient pas été admis en Neurologie : accidents cardio-emboliques survenant sur une cardiopathie connue, A.V.C.I évoluant en contexte infectieux ou inflammatoire.

Notre étude peut cependant se prévaloir, par son caractère prospectif, d'une grande homogénéité de l'enquête anamnétique pour l'étude des antécédents, des circonstances de survenue et des facteurs de risque. De même, l'exhaustivité des examens à visée étiologique a été supérieure, dans l'ensemble, aux autres séries de la littérature (Tableau VII). Comme la plupart des auteurs, nous avons retenu des bornes d'âge de 16 et 45 ans. Avant 16 ans, le problème étiologique apparaît différent, non seulement en période périnatale, mais aussi compte tenu de la fréquence des cardiopathies congénitales et des maladies métaboliques (Giroud *et al.*, 1997). Après 45 ans, l'augmentation considérable de la fréquence de l'athérome restreint d'autant la discussion étiologique, sans la clore totalement pourtant. Certains auteurs ont comparé les patients selon qu'ils sont âgés de moins ou de plus de 30 ans (Bogousslavsky et Pierre, 1992), cet âge de 30 ans ne semblant pas constituer, dans notre expérience, un âge « charnière » remarquable qui se situerait plutôt à partir de 40 ans. Seuls ces auteurs trouvent une prédominance féminine, particulièrement marquée dans les tranches d'âges les plus basses. C'est encore dans cette tranche d'âge 16-45 ans que les conséquences socio-familiales et professionnelles se révèlent les plus prégnantes et qu'il est le plus difficile de répondre aux questions soulevées par les patients, sur les risques de récurrence, les conséquences sur la vie quotidienne, l'intérêt et la durée d'une prévention secondaire, toutes questions auxquelles notre travail ne peut apporter que des éléments partiels de réponse.

De fait, notre série présente peu de différences quant à l'âge et au sexe par rapport aux autres grandes séries de la littérature (Adams *et al.*, 1995 ; Bogousslavsky et Pierre, 1992 ; Carolei *et al.*, 1993 ; Colamarino *et al.*, 1993 ; Gautier *et al.*, 1989 ; Lanzino *et al.*, 1991 ; Lisovski et Rousseaux, 1991 ; Milandre *et al.*, 1990). Dans notre étude, la différence de l'âge moyen en fonction du sexe, 36,87 ans pour les hommes versus 34,82 ans pour les femmes, apparaît significative ($p = 0,003$), particulièrement dans la quatrième décennie. Il est classique d'expliquer cette prédominance des A.V.C.I chez les femmes dans les tran-

Tableau IV. – Détail des étiologies indéterminées par causes multiple.
Undetermined etiologies because of multiple causes.

Coarctation aorte + dysplasie artérielle cervicale + déficit facteur XII	1
Athérome + déficit protéine S + C.I.V.	1
Infarctus migraineux + déficit facteur XII	1
Dissection + thrombocytémie	1
Dysplasie fibromusculaire + C.I.V. + A.S.I.A.	1
Athérome + cardiopathie ischémique	1
Artérite aiguë iatrogène + P.V.M. avec I.M.	1
Dysplasie fibromusculaire + F.A. isolée	1
Anévrisme intracrânien + déficit protéine S	1
Dissection + S.P.A.P.L. + A.S.I.A.	1
Anévrisme intracrânien + akinésie ventriculaire + cocaïne	1
Athérome + akinésie ventriculaire	1
Dysplasie fibromusculaire + infarctus migraineux	1
Valvulopathie mitrale + akinésie ventriculaire + S.P.A.P.L.	1
Dissection sur D.F.M. + S.P.A.P.L. + C.O.	1
Post-partum + thrombocytémie + S.P.A.P.L.	1
Grossesse + F.O.P. + A.S.I.A.	1

C.I.V. : communication interventriculaire ; A.S.I.A. : anévrisme du septum interauriculaire ; F.O.P. : foramen ovale perméable ; P.V.M. : prolapsus valvulaire mitral ; I.M. : insuffisance mitrale ; F.A. : fibrillation auriculaire ; S.P.A.P.L. : syndrome primaire des antiphospholipides ; D.F.M. : dysplasie fibromusculaire ; C.O. : contraception orale (avec anticorps anti éthynilestradiol élevés)

ches d'âge les plus basses, par l'existence de facteurs de risque propres à cet âge, notamment contraception orale et migraine (Carolei *et al.*, 1996 ; Tzourio *et al.*, 1995), surtout si elles s'ajoutent au tabagisme. Notre travail confirme l'importance, déjà soulignée dans les autres séries (Tableau I), des facteurs de risque chez des patients jeunes victimes d'A.V.C.I : tabagisme, contraception orale, dyslipidémies, qui pourraient intervenir indépendamment de l'athérome (Nagayama *et al.*, 1994). La plus grande fréquence du diabète dans notre série s'explique par la réalisation systématique d'une HGPO. La fréquence de l'HTA est plus homogène et il est arrivé qu'elle soit découverte à l'occasion de la survenue de l'A.V.C.I. Dans notre expérience, la survenue d'un accident lacunaire justifie la recherche d'une HTA par mesure ambulatoire de la pression artérielle, si cet antécédent n'est pas déjà connu.

L'étude des facteurs de risque en fonction des étiologies a montré des différences significatives en analyse univariée (Tableau VI). Ainsi, les patients ayant présenté un A.V.C.I en rapport avec un athérome comptabilisent en moyenne 4,2 facteurs de risque, contre 1,4 pour les patients victimes d'une dissection et 2,1 pour les patients d'étiologie restée indéterminée ($p < 0,0000$). Ces différences concernent également l'âge et le sexe. Plusieurs de ces facteurs offrent la possibilité d'une prévention primaire et il serait certainement souhaitable qu'ils fassent l'objet d'un dépistage plus systématique dès cette tranche d'âge.

Tableau V. – Détail des étiologies cardio-emboliques.
Isolated cardioembolic causes.

Cardiopathies à haut risque	N
Valvulopathie rhumatismale + F.A.	2
Valvulopathie rhumatismale isolée	1
Prothèse valvulaire mécanique	2
Endocardite infectieuse	2
Papillome grande valve mitrale	1
C.M.N.O. + contraste spontané	4
Infarctus myocardique + thrombus	1
Cardiopathie post-ischémique + akinésie ventriculaire	2
F.A. isolée + contraste spontané ou thrombus	2
Cardiopathies à risque moyen	
Communication inter-auriculaire	3
F.O.P. + A.S.I.A. + embolies multiples	2
Hypokinésie ventriculaire post-infarctus	1
F.A. isolée	2
F.O.P. + élargissement de l'oreillette	1

A.S.I.A. : anévrisme du septum interauriculaire ; F.O.P. : foramen ovale perméable ; F.A. : fibrillation auriculaire ; C.M.N.O. : cardiomyopathie non obstructive

Plus encore que pour les facteurs de risque, l'analyse des étiologies fait apparaître des différences importantes d'une série à l'autre (Tableau VII) pouvant s'expliquer par la durée de l'étude (variant de 3 à 16 ans), le caractère multi ou monocentrique du recrutement, par les bornes d'âges et surtout par l'exhaustivité et la précocité des explorations. Certaines études (Bogousslavsky et Pierre, 1992 ; Carolei *et al.*, 1993 ; Colamarino *et al.*, 1993 ; Gautier *et al.*, 1989 ; Lanzino *et al.*, 1991 ; Lisovoski et Rousseaux, 1991 ; Milandre *et al.*, 1990) ne font pas mention de l'E.T.O.

Les critères requis pour retenir une étiologie de même que la classification diagnostique ont une importance capitale. La classification TOAST (Adams *et al.*, 1993), même si elle n'apparaît pas parfaitement adaptée aux AVC du sujet jeune, offre des avantages importants car elle formule assez clairement les critères de définition de chaque grande classe étiologique, facilitant ainsi la comparaison des résultats et observations à l'intérieur d'une même étude et d'une étude à l'autre. Ce fait de regrouper les étiologies en peu de classes, cinq au total, n'écrase pas pour autant les étiologies plus rares, qui sont l'apanage du sujet jeune. Cette classification est apparue suffisamment juste et rigoureuse pour permettre des comparaisons fiables. Ainsi en est-il de l'athérome, étiologie parfois retenue sur la simple coexistence de facteurs de risque, ou sur l'existence démontrée d'une sténose athéromateuse supérieure ou égale à 50 p. 100, présumée emboligène. Adams *et al.* (1995), sur la base de la classification TOAST, ont montré, sur leur série de 329 patients victimes d'A.V.C.I constitués, recueillie à partir du registre des A.V.C de l'Iowa, que, en fonction de la classification utilisée, les cas d'athérome

passaient de 71 à 32, alors que le nombre de patients d'étiologie indéterminée passait de 45 à 113.

Mentionnons aussi la prise en compte ou non des A.I.T, exclus par la plupart en raison des problèmes diagnostiques qu'ils posent et, parce qu'ils pourraient représenter une entité de signification étiologique et pronostique différente des accidents constitués. Carolei *et al.* (1993), sur 333 patients, comptent 42 p. 100 d'A.I.T pour lesquels ils notent une moindre fréquence d'accidents cardio-emboliques et mixtes et un plus grand nombre d'étiologies indéterminées ou inconnues. Dans cette série, il faut noter que les auteurs n'ont retenu qu'un seul cas de dissection artérielle, chiffre en total désaccord avec les autres séries.

La prise en compte de l'étiologie « lacune » est très disparate, les chiffres allant de 0 p. 100 à 7,9 p. 100 (Tableau VII). D'autres circonstances soulèvent également une discussion difficile comme la contraception orale. Si Adams *et al.* (1995) tout comme Bogousslavsky et Pierre (1992) n'en font pas mention en tant que facteur étiologique, Colamarino *et al.* (1994) la retiennent comme étiologie dans 18,6 p. 100 des cas, Lanzino *et al.* (1991) dans 15,3 p. 100. Nous-mêmes l'avons retenue chez trois patientes après exclusion de toute autre étiologie et sur la présence d'un taux important d'anticorps anti-éthynyl-œstradiol. La situation de la migraine apparaît moins discutable du fait des critères proposés par l'IHS et unanimement adoptés.

Nos chiffres sont très proches de ceux d'Adams *et al.* (1995), les différences concernant surtout les cardiopathies, retenues dans 17,6 p. 100 des cas par Adams *et al.* (1995), contre 8,7 p. 100 de nos patients. Lanzino *et al.* (1991) en comptent 5,1 p. 100 et Bogousslavsky et Pierre (1992) 23 p. 100. De tels écarts reflètent plus un problème de critères de définition et surtout d'imputabilité, que de biais de recrutement. Le mode de classification y contribue aussi, dans la mesure où un certain nombre de cardiopathies vont passer dans les causes indéterminées quand une autre étiologie leur est associée. Le potentiel emboligène varie de façon importante d'une cardiopathie à une autre. Il revient aussi aux auteurs de la classification TOAST d'avoir séparé deux groupes de cardiopathies. Les cardiopathies à faible risque, habituellement dépistées chez les sujets d'étiologie indéterminée (Lucas *et al.*, 1994), relèvent, pour beaucoup

d'entre elles, notamment les anomalies septales, d'un diagnostic ETO, la sensibilité de cet examen requérant une grande rigueur technique. Ainsi, dans notre travail, le taux de détection des anomalies septales a plus que triplé entre les périodes 1990-1994 (Lacour, 1994) et 1994-1997 sur les seules conditions techniques de réalisation de l'ETO. Leur incidence est restée cependant faible, puisqu'affirmée seulement chez 34 patients. Nombre d'études ont adopté le principe de ne retenir au chapitre des accidents cardio-emboliques que ceux dont l'imputabilité apparaissait très probable, sinon certaine, reléguant les autres au chapitre des étiologies indéterminées. Ce fut notre attitude pour les anomalies septales sans preuve formelle d'un mécanisme embolique, soit dans quinze cas. C'est dire l'intérêt d'uniformiser les critères de définition des cardiopathies, notamment mineures, et de s'accorder sur des critères d'imputabilité, d'autant qu'un certain nombre d'A.V.C.I d'étiologie indéterminée pourraient être d'origine cardio-embolique (Lacour, 1994 ; Lisovski et Rousseaux, 1991).

L'athérome sténosant fut retrouvé avec la même fréquence (8,4 p. 100) que les cardiopathies (8,7 p. 100), ce chiffre étant comparable aux 9,7 p. 100 d'Adams *et al.* (1995) et aux 6,3 p. 100 de Woimant *et al.* (1992). Le clivage par rapport à d'autres séries s'explique par des critères de définition beaucoup plus stricts de l'athérome. Cette étiologie concerne des patients plus âgés, plus souvent des hommes (72 p. 100), cumulant les facteurs de risque (en moyenne 4,2).

L'individualisation des accidents lacunaires n'est pas retenue par tous les auteurs. Il est vrai que leur reconnaissance, chez des sujets jeunes, parfois indépendamment de l'existence des facteurs de risque classiques que sont l'HTA et le diabète, renforce une discussion nosologique sujette à d'importantes controverses (Barnford et Warlow, 1988 ; Horowitz *et al.*, 1992 ; Orgogozo et Bogousslavsky, 1989). Notre travail montre leur existence, surtout chez des hommes, à un âge moyen plus élevé, cumulant les facteurs de risque (Tableau VI).

Parmi les autres causes déterminées, les dissections occupent de loin le premier rang avec des chiffres variant pourtant de 0,3 p. 100 (Carolei *et al.*, 1993) à 23,5 p. 100 (Woimant *et al.*, 1992). Nous en avons identifié dans 15,5 p. 100 des cas. Il s'agit de la classe étiologique pour

Tableau VI. – Principaux facteurs de risque en fonction des étiologies.
Main risk factors related to etiologies.

Étiologie	FdeR (N)	Âge (ans)	Sexe (p. 100 F)	Tabac (p. 100)	Dyslipémie (p. 100)	HTA (p. 100)
Athérome	4,2	41	28	84	76	56
Cardiopathie	2,7	37	38,5	61,5	34,6	19,2
Lacune	3,1	39	28,6	57,1	42,9	38,1
Dissection	1,4	36	63	37	13	11
Autres causes	2,7	33	70	53,3	43,3	33,3
Indéterminée	2,1	33,7	43,7	52,4	37	4,9
p	< .000	,0001	,004	,01	,0001	> ,05

Tableau VII. – Étiologies dans les principales séries de la littérature. Ce tableau fait apparaître aussi la durée de l'étude, le pourcentage d'AIT, le taux de réalisation de l'artériographie et de l'ETO.

Etiologies in the main series of the literature. The table also shows the duration of study, the proportion of TIA, the rate of angiography and TEE study.

	Adams	Carolei	Milandre	Lanzino	Bogousslavsky	Woimant	Colamarino	Lisovoski	Ducrocq
Durée	77-92	84-88	81-87	78-88	82-92	90-92	79-92	76-88	90-97
AIT (p. 100)	0	42	12	45	–	0	0	0	14,2
N	329	333	100	155	202	200	102 (sexe F)	148	296
Athérome (p. 100)	9,7	33,1	26	31	5,5	6,5	17,4	21,6	8,4
Cardio (p. 100)	17,6	7,5	15	5,1	23	13,6	9,8	12,8	8,7
Lacune (p. 100)	7,9	–	3	–	2	–	2	–	7,1
Dissection (p. 100)	–	0,3	4	4,5	21	23,5	11,7	10,1	15,5
Contraception orale (p. 100)	–	8,1	14	15,3	–	–	18,6	–	1
Migraine (p. 100)	4	1,2	2	4	14	–	12,7	–	0,3
Étiologies									
Indéterminées (p. 100)	34,3	19,8	15	40	23	45	16,6	20,3	34,8
Artériographie (p. 100)	69	72,1	48	95	–	–	–	98,6	90
ETO (p. 100)	67	0	0	0	–	–	–	0	78,3

laquelle les facteurs de risque sont les plus rares, en moyenne 1,4 par patient ($p < 0,0001$) et les femmes plus souvent concernées (63 p. 100, $p = 0,004$). Une seule fois, chez un homme, la dissection était de siège intra-crânien, sur le tronc basilaire.

Malgré l'importance et la précocité des investigations à visée étiologique il reste un nombre important d'étiologies indéterminées (34,8 p. 100). Comme pour Carolei *et al.* (1993) l'étude de ce groupe montre, sur le plan clinique, une surreprésentation des A.I.T, des accidents dans la circulation antérieure, une évolution moins péjorative. Aucun décès n'est survenu, alors qu'une récidive était observée à quatre reprises sans permettre de résoudre la question de l'étiologie. Ces patients étaient significativement plus jeunes, moins souvent hypertendus, artéritiques et porteurs d'une cardiopathie, alors qu'il n'était pas démontré de différences concernant les autres facteurs de risque. L'analyse multivariée des paramètres cliniques et facteurs de risque n'a pas permis de mettre en évidence de caractéristiques suffisamment significatives, prédictives de l'appartenance à ce groupe d'étiologie indéterminée. Ces patients ne représentent donc probablement pas une population homogène, quant aux phénomènes en cause dans la genèse de leur A.V.C.I. Pour certains d'entre-eux, peut se poser la question du rôle de facteurs de risque particuliers comme la dyslipidémie ou l'obésité. La contraception orale et la migraine sont un peu plus fréquentes. Chez d'autres, l'angiographie montre l'existence d'une embolie dont la source n'a pas été identifiée, comme dans l'étude de Lisovoski et Rousseaux (1991). Chez les 152 premiers patients de notre étude (Lacour, 1994), l'angiographie a mis en évidence de façon significative ($p = 0,026$) une plus grande fréquence d'embolies distales chez les patients d'étiologie indéterminée. Une cause cardiaque, actuellement non identifiée, peut dès lors être évoquée. C'est ce qui nous a conduit à entreprendre une évaluation de l'étude de la vulnérabilité atriale (Reeb *et al.*, 1995), à la

recherche de troubles paroxystiques du rythme auriculaire, échappant à l'enregistrement Holter rythmique continu.

Bien qu'il ne s'agisse pas de l'objectif premier de notre travail, nous confirmons le bon pronostic en termes de morbidité et de mortalité, en accord avec les principales séries de la littérature.

CONCLUSION

Nous avons conscience que notre travail ne répond pas aux nombreuses questions que soulèvent encore les accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune. Nous rapportons une cohorte importante et homogène, car évaluée de façon prospective et ayant bénéficié d'un taux d'explorations complémentaires tendant vers l'exhaustivité. Nous avons confirmé l'importance prise par les facteurs de risque vasculaire classiques, permettant d'insister sur la nécessité de leur dépistage et de leur prise en compte précoce dans le but d'une prévention primaire. Nous avons vu combien le choix d'une classification étiologique pouvait modifier les taux respectifs des différentes étiologies. En adoptant la classification TOAST nous avons opté pour une classification rigoureuse et exigeante, tendant de ce fait à majorer le groupe des étiologies indéterminées.

L'intérêt porté depuis des années à ce sujet nous a permis de progresser dans l'implication et la motivation des cardiologues dans la prise en charge du diagnostic étiologique des A.V.C. Le taux de dépistage d'anomalies cardiaques considérées comme mineures, mais néanmoins potentiellement emboligènes, a été considérablement augmenté par l'amélioration de la technique de réalisation de l'E.T.O. De la précocité du bilan et notamment de la réalisation de l'angiographie, dépend une identification plus importante sinon de l'étiologie, au moins du mécanisme pathogénique en cause. De ce travail, il ressort également que la population des patients

chez lesquels aucune étiologie n'a pu être mise en évidence, est vraisemblablement hétérogène. Cette population justifie la poursuite de travaux de recherches cliniques, parmi lesquels l'étude de la vulnérabilité auriculaire mérite certainement d'être prise en compte. Compte-tenu de la meilleure connaissance des fréquences respectives des différentes étiologies, il nous apparaît possible de suggérer une hiérarchisation des investigations au sein desquelles l'exploration angiographique cérébrale occupe encore la première place, suivie par une E.T.O. d'excellente qualité, la recherche de causes plus exceptionnelles ne devant intervenir que dans un deuxième temps, devant la négativité des explorations préliminaires.

Remerciements. Nous remercions, pour leur contribution effective à ce travail, le Pr F. GUILLEMIN (S.I.M.E.S., Pr B. Legras) pour l'étude statistique, le Pr J-F BRUNTZ (Service de Cardiologie A, Pr E. Aliot) qui a réalisé la majorité des examens échocardiographiques, le Dr E. de MAISTRE (C.T.S., Pr T Lecompte) pour les examens hématologiques et le Pr G. FAURE (Laboratoire d'Immunologie) pour les examens immunologiques.

RÉFÉRENCES

- ADAMS H.P., BENDIXEN B.H., KAPPELLE L.J., BILLER J., LOVE B., GORDON D.L., MARSH E III., and the TOAST Investigators (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*, 24: 35-41.
- ADAMS H.P., KAPPELLE L.J., BILLER J., GORDON D.L., LOVE 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. *Arch Neurol*, 52: 491-95.
- BAMFORD J.M., WARLOW C.P. (1988). Evolution and Testing of the Lacunar Hypothesis. *Stroke*, 19: 1074-82.
- BOGOUSSLAVSKY J., PIERRE P. Ischemic stroke in patients under age 45 (1992). *Neurologic Clinics*, 10: 113-24.
- CAROLEI A., MARINI C., FERRANTI E., FRONTONI M., PRENCIPE M., FIESCHI C. and the National Research Council Study Group (1993). A prospective study of cerebral ischemia in the young. *Stroke*, 3: 362-67.
- CAROLEI A., MARINI C., DE MATTEIS G. and the Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young (1996). History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *The Lancet*, 347: 1503-6.
- COLAMARINO R., CLAVELOU P., TALICHET A., TOURNILHAC M. (1994). Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de la femme jeune. In Bès A., Bonhoure J.P., Géraud G. (eds.), Cœur et cerveau, pp 117-21. Masson, Paris.
- GAUTIER J.C., PRADAT-DIEHL P., LORON P., LECHAT P., LASCAULT G., JUILLARD J.B., GROSGOGEAT Y. (1989). Accidents vasculaires cérébraux des sujets jeunes. *Rev. Neurol.*, 145: 437-42.
- GIROUD M., LEMESLE M., MADINIER G., MANCEAU E., OSSEBY G.V., DUMAS R. (1997). Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological differences with adults. *Acta Neurol Scand*, 96: 1-6.
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 8 (suppl. 7): 1-96.
- HOROWITZ D., TUHRIM S., WEINBERGER J.M., RUDOLPH S.H. (1992). Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke*, 23: 325-7.
- KITTNER S.J., MCCARTER R.J., SHERWIN R.W., SLOAN M.A., STERN B.J., JOHNSON C.J., SEIPP M.J., PRICE R. (1993). Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke*, 24 (suppl. 1): 1-13-15.
- LANZINO G., ANDREOLI A., DI PASQUALE G., URBINATI S., LIMONI P., SERRACCHIOLI A., LUSA A., PINELLI G., TESTA C., TOGNETTI F. (1991). Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischemia in young adults. A survey of 155 treated patients. *Acta Neurol Scand*, 84: 321-5.
- LACOUR J.C. (1994). Les infarctus artériels cérébraux de l'adulte jeune : étude prospective de 152 observations. Thèse Médecine Nancy I.
- LARRUE V., DANIELLI A., GERAUD G., BES A. (1994). Segmental narrowing of the supraclinoid carotid artery in young patients with ischemic stroke *Stroke*, 25: 1298-9.
- LISOVOSKI F., ROUSSEAU P. (1991) Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 54: 576-9.
- LUCAS Ch., GOULLARD L., MARCHAU M., GODEFROY O., RONDEPIERRE Ph., CHAMAS E., MOUNIER-VEHIER F., LEYS D. (1994). Higher prevalence of atrial septal aneurysms in patients with ischemic stroke of unknown cause. *Acta Neurol Scand*, 89: 210-13.
- METTINGER K.L., SODERSTROM C.E., ALLANDER E. (1984). Epidemiology of acute cerebrovascular disease before the age of 55 in the Stockholm County 1973-77. I. Incidence and mortality rates. *Stroke*, 15: 795-801.
- MILANDRE L., CECCALDI M., ALI CHERIF A., KHALIL R. (1990). Les accidents ischémiques cérébraux artériels de l'adulte jeune. Étiologies et pronostic. *La Revue de Médecine Interne*, 11 : 29-35.
- NAGAYAMA M., SHINOHARA Y., NAGAYAMA T. (1994). Lipoprotein (a) and Ischemic Cerebrovascular Disease in Young Adults. *Stroke*, 25: 74-8.
- ORGOGOZO J.M., BOGOUSSLAVSKY J. (1989). Lacunar syndromes. In Vinken P.J., Bruyn G.W., Klawans H.L. (ed.). Handbook of Clinical Neurology, Vol. 10 (54): Vascular Diseases Part II Toole J.F. ed: 235-269 Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.
- QURESHI A., SADFAK K., PATEL M., JANSSEN R., FRANKEL M. (1995). Stroke in Young Black patients. *Stroke*, 26: 1995-1998.
- REEB T., DE CHILLOU C., SADOUL N., LACOUR J.C., DUCROCC X., DEBOUVERIE M., WEBER M., ALIOT E. (1995) Exploration électrophysiologique auriculaire des accidents vasculaires ischémiques cérébraux inexpliqués. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 88 : 1855-61.
- ROBINS M., BAUM H.M. (1981). The national survey of stroke. Incidence. *Stroke*, 12, suppl. 1: 1-45-1-58.
- ROZENTHUL-SOROKIN N., RONEN R., TAMIR A., GEVA H., EL DAR R. (1996). Stroke in the young in israel. *Stroke*, 27: 838-41.
- SIMIONI P., DE RONDE H., PRANDONI P., SALADINI M., BERTINA R.M., GIROLAMI A. (1995). Ischemic stroke in young patients with activated protein c resistance. A report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke*, 26: 885-90.
- TZOURIO C., TEHINDRAZARIVELLO A., IGLESIAS S., ALPEROVITCH A., CHEDRU F., d'ANGLEJAN-CHATILLON J., BOUSSER M.G. (1995). Case-control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ*, 310: 830-33.
- WOIMANT F., ROUGEMONT D., GARDETTE J., ILLE O., MAS J.L., EVRARD S., BOUSSER M.G., HAGUENAU M. (1994). Facteurs de risque vasculaire des accidents ischémiques cérébraux des sujets âgés de 45 ans ou moins. Étude prospective de 200 patients. In Bès A., Bonhoure J.P., Géraud G. (eds.), Cœur et cerveau, pp 112-16. Masson, Paris.

ANNEXE 6

CLI 54

.....
Are ischemic stroke of undetermined etiology in young patients of embolic origin ?

X. Ducrocq, J-C. Lacour, L. Taillandier, R. Anxionnat, S. Bracard, M. Debouverie, M. Weber. Hôpital St Julien, University Hospital, France, 54000 NANCY

Background : Ischemic stroke in young patients remain unexplained in 15 to 45% of cases. We conducted a study to determine the characteristics and mechanisms of ischemic stroke in young patients of undetermined etiology.

Patients and methods : From 1990 to June 1994 we prospectively studied 152 consecutive patients aged 16 to 45 years (mean age : 35.8 ; sex ratio : 1.1), presenting a first-ever ischemic stroke (TIA = 13.2%), by means of CT (100%), angiography (90%), TEE (80%), immunological and haematological tests. Angiograms were analysed in order to differentiate local atheromatous or non atheromatous stenosis or occlusion, dissections and distal embolies of non arterial origin. Clinical and angiographic data were compared between patients of undetermined etiology and others.

Results : patients of undetermined etiology (n=45; 29.6%; sex ratio : 1; TIA : 11.1%) were younger (mean age = 32.2 ± 1.3 ; $p=0.001$), had less hypertension ($p=0.005$) and antecedent of cardiopathy ($p=0.03$). Number of risk factors was lower (NS). Angiography was performed in a mean delay of 30 ± 6.3 days, during the first 3 days in 25%, 9 d. in 50%, 26 d. in 75%. Although rare (9/114 cases), distal embolies were more frequent (7/9) in patients of undetermined etiology ($p=0.026$).

Commentary : Few data suggest the possible embolic mechanism of ischemic stroke of undetermined etiology in young patients. As most embolies resolve spontaneously in the first hours or days after stroke onset, angiograms should be performed precociously. Our results must be confirmed by a more extended study and led us to look for paroxysmal arrhythmia by studying atrial vulnerability.

ANNEXE 7

Exploration électrophysiologique auriculaire des accidents vasculaires ischémiques cérébraux inexplicés

Summary

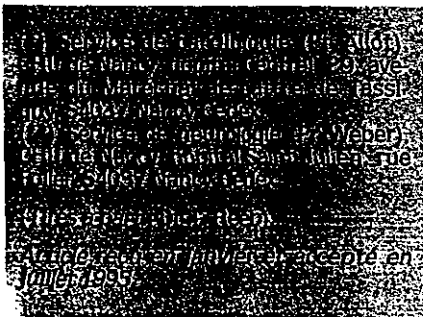
Atrial Electrophysiological Studies in Unexplained Ischaemic Cerebrovascular Strokes.

T. Reeb*, C. de Chillou*,
N. Sadoul*, J.C. Lacour**,
X. Ducrocq**, M. Debouverie**,
M. Weber** et E. Aliot*

The aim of this study was to search for the presence of atrial vulnerability by programmed atrial stimulation in patients with unexplained ischaemic cerebrovascular strokes and to evaluate the effects of intravenous flecainide acetate on the electrophysiological parameters and on the induction of atrial arrhythmias. Thirty-eight patients (20 men, 18 women) with a mean age of 38.4 ± 11 years were investigated. Programmed atrial pacing triggered a sustained (> 1 min) atrial arrhythmia with 1 or 2 extrastimuli in 23 of the 38 patients (61 %). In these patients, there was a significant shortening of the effective refractory periods (ERP : 193 ± 23 vs 218 ± 30 ms ; $p < 0.02$) and of the functional refractory periods (FRP : 228 ± 25 vs 253 ± 27 ms ; $p < 0.01$) with lengthening of the A2 auriculogramme (99.7 ± 22 vs 76.1 ± 16 ms ; $p < 0.05$). A combined study of the refractory periods and conduction defects provides a means of calculating an index of latent vulnerability which is greatly shortened when an atrial arrhythmia is induced (2 ± 0.5 cm vs 3 ± 0.6 cm ; $p < 0.001$). Atrial arrhythmias could not be initiated after intravenous 3 mg/kg of flecainide acetate in 4 subjects (17 %) with initially positive atrial stimulation tests. This study confirms the high frequency of atrial vulnerability in patients with unexplained ischaemic cerebrovascular strokes. In their population, the authors observed a low efficacy of flecainide acetate in the prevention of reinduction of atrial arrhythmias. The indication of long-term antiarrhythmic drugs in these patients are questionable and should be assessed by a prospective long-term multicentre trial. Arch Mal Cœur 1995 ; 88 : 1855-61.

Résumé

Le but de cette étude est de rechercher l'existence d'une vulnérabilité auriculaire par stimulation auriculaire programmée chez des patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique d'étiologie indéterminée et d'évaluer l'effet de l'acétate de flécaïnide intraveineuse sur les paramètres électrophysiologiques et sur l'induction d'un trouble du rythme auriculaire. Trente-huit patients (20 hommes, 18 femmes) d'âge moyen de $38,4 \pm 11$ ans ont été explorés. La stimulation auriculaire programmée déclenche un trouble du rythme auriculaire soutenu (> 1 min) avec 1 ou 2 extrastimulus chez 23 sujets sur 38 (61 %). Chez ces sujets, l'analyse des paramètres de vulnérabilité auriculaire montre un net raccourcissement des périodes réfractaires effectives (PRE : 193 ± 23 vs 218 ± 30 ms ; $p < 0,02$) et périodes réfractaires fonctionnelles (PRF : 228 ± 25 vs 253 ± 27 ms ; $p < 0,01$), ainsi qu'un allongement significatif de l'auriculogramme A2 ($99,7 \pm 22$ vs $76,1 \pm 16$ ms ; $p < 0,005$). L'étude combinée des périodes réfractaires et des troubles conductifs permet de calculer l'index de vulnérabilité latente nettement raccourci quand un trouble du rythme auriculaire est induit ($2 \pm 0,5$ cm vs $3 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Après injection de 2 mg/kg d'acétate de flécaïnide seulement 19 % ($n = 4$) des sujets présentant une première stimulation auriculaire programmée positive ne déclenchent plus un trouble du rythme auriculaire. Cette étude confirme la fréquence élevée d'une vulnérabilité auriculaire chez les sujets ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique inexplicé. Dans notre type de population l'acétate de flécaïnide a une faible efficacité sur la prévention d'une réinduction d'un trouble du rythme auriculaire. L'indication d'un traitement anti-arythmique au long cours chez ces patients reste à discuter, et à évaluer par une étude prospective multicentrique. Arch Mal Cœur 1995 ; 88 : 1855-61.



78
17

L'incidence annuelle de complications emboliques cérébrales sur fibrillation auriculaire (FA) chronique est de 3 à 6,3 % [1-3]. Environ 30 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur fibrillation auriculaire sont secondaires à une fibrillation auriculaire paroxystique [4], et leur suivi révèle une incidence annuelle de complications emboliques cérébrales de 0,6 à 3 % [5, 6]. Ce trouble du rythme ne peut être parfois que suspecté en raison de son caractère labile, mais peut être confirmé par l'exploration électrophysiologique [7]. L'exploration endocavitaire de sujets ayant présenté un accident vasculaire ischémique inexpliqué a permis de retrouver des anomalies importantes de leurs paramètres électrophysiologiques superposables aux indices de vulnérabilité auriculaire (VA) décelés chez des patients présentant une fibrillation auriculaire paroxystique documentée [8, 9]. Cela permet de suspecter l'implication de ce trouble du rythme dans l'accident vasculaire jusqu'alors inexpliqué.

Notre étude a pour but de rechercher une vulnérabilité auriculaire chez des patients ayant présenté un accident vasculaire ischémique d'origine indéterminée, et d'évaluer l'effet d'un agent antiarythmique à l'étage auriculaire (acétate de flécaïnide) sur les paramètres électrophysiologiques de vulnérabilité auriculaire et sur l'induction d'un trouble du rythme auriculaire. L'acétate de flécaïnide a été utilisé en raison d'une précédente étude prospective montrant l'intérêt pronostique de l'impossibilité d'induire une arythmie après administration intraveineuse de cet antiarythmique [10].

POPULATION

Nous avons inclus 38 patients ayant présenté un ou plusieurs accidents vasculaires de caractère ischémique, dont le bilan étiologique est négatif.

Le caractère ischémique de l'accident vasculaire a été authentifié par un neurologue. Le scanner cérébral systématique était normal ou montrait une ou plusieurs lésions évocatrices d'infarctus cérébraux sans aucune marque hémorragique.

Bilan étiologique

Il comporte : un Holter électrocardiographique de 24 h, une échographie doppler des vaisseaux du cou, une échographie doppler cardiaque transthoracique et transœsophagienne, une étude de l'hémostase (TCA, TQ, plaquettes, fibrinogène), une angiographie des vaisseaux extra- et intracrâniens. Les critères d'exclusion sont : des antécédents d'arythmie supraventriculaire, une hypertension artérielle non contrôlée ou une intoxication œnologique, la prise d'un traitement antiarythmique, une dysthyroïdie biologique, une anomalie du bilan de l'hémostase, la présence à l'électrocardiogramme de surface ou au Holter électrocardiographique de salves de tachycardie supraventriculaire (> 3 complexes) de fibrillation auriculaire ou flutter paroxystique (> 30 s), de bloc sino-auriculaire et/ou auriculo-ventriculaire, une thrombose intracardiaque à

l'étude échographique, la présence de plaques athéromateuses carotidiennes ulcérées ou sténosantes (≥ 50 %), une pathologie athéromateuse ou malformation vasculaire intracrânienne à l'angiographie.

MÉTHODOLOGIE

Technique d'exploration

Le consentement oral du patient obtenu, l'exploration électrophysiologique est réalisée par le même opérateur, sans prémédication, au moins 15 jours après l'accident vasculaire. Elle est effectuée sous anesthésie locale (Xylocaïne 2 %) avec mise en place après ponction percutanée par voie fémorale, de 2 sondes quadripolaires avec une distance interélectrodes (DIE) pour l'une de 1 cm, et pour l'autre de 0,5 cm. La première sonde est placée à la partie haute de la face latérale de l'oreillette droite, près de la jonction avec la veine cave supérieure (DIE = 1 cm), la seconde est placée au niveau du faisceau de His (DIE = 0,5 cm). La stimulation est faite au double du seuil de stimulation diastolique. Le stimulateur utilisé est un Explorer 2000.

Paramètres étudiés

Après la mesure chez tous les patients des paramètres électrophysiologiques standard nous avons étudié les paramètres de vulnérabilité auriculaire suivants :

Mesure des périodes réfractaires

La période réfractaire effective auriculaire, est définie comme l'intervalle S1-S2 le plus long pour un cycle S1-S1 donné, pour lequel l'extrastimulus S2 n'entraîne pas d'auriculogramme A2. La période réfractaire effective est mesurée pour 4 cycles S1-S1 (600, 500, 400, 330 ms) définissant ainsi les périodes réfractaires effectives 600, 500, 400 et 330.

La période réfractaire fonctionnelle est définie comme l'intervalle le plus court entre deux réponses A1 et A2 quel que soit l'intervalle S1-S2, pour un cycle S1-S1 donné. La période réfractaire fonctionnelle est mesurée pour 4 cycles S1-S1 différents définissant ainsi les périodes réfractaires fonctionnelles 600, 500, 400 et 330.

La pente d'adaptation des périodes réfractaires effectives (pPRE) et fonctionnelles (pPRF) aux cycles S1-S1 de 600, 500, 400 et 330 ms, permet de définir une pente de relation PR/S1-S1.

Conduction intra-auriculaire

Elle est évaluée par la durée de l'auriculogramme A2 suivant l'extrastimulus S2 mesurée à l'obtention de la période réfractaire fonctionnelle 600. L'enregistrement en mode bipolaire est effectué entre 2 pôles distants de 1 cm.

À partir de ces mesures de périodes réfractaires et de conduction intra-auriculaire a été calculé l'index de vulnérabilité latente défini par Attuel et coll. [11] comme le rapport de la période réfractaire effective 600 sur A2 exprimé en centimètres.

Stimulation auriculaire programmée

La positivité du test de provocation est définie par l'induction d'un trouble du rythme supraventriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale) soutenu, d'une durée supérieure à 1 min, et déclenché avec un maximum de 2 extrastimulus (S2, S3) sur un rythme imposé (S1S1 de 600 et 400 ms).

Exploration sous acétate de flécaïnide intraveineuse

À la fin de l'exploration, 2 mg/kg d'acétate de flécaïnide sont perfusés en 10 min chez les patients pour lesquels la stimulation auriculaire programmée s'est avérée positive. À l'issue de la perfusion, le protocole d'exploration est recommencé.

Analyse statistique

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm l'écart-type. Suivant la réponse à la stimulation auriculaire programmée, les patients ont été séparés en 2 groupes, le premier groupe (groupe I) ayant une stimulation auriculaire programmée positive, le deuxième (groupe II) une stimulation auriculaire programmée négative. Les comparaisons des variables quantitatives ont été effectuées par le test t de Student pour 2 groupes non appariés, adapté pour les petits échantillons. L'analyse de l'influence de l'acétate de la flécaïnide sur les paramètres de vulnérabilité auriculaire a été effectuée par le test de Student pour 2 groupes appariés, adapté pour les petits échantillons. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative pour l'ensemble de l'étude.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients

L'étude a inclus 38 sujets (20 hommes) sur une durée de 16 mois. L'âge moyen est de $38,4 \pm 11,7$ ans. L'intervalle entre l'événement neurologique et l'exploration est de $130,5 \pm 218,5$ jours. Dans les antécédents, on note 5 patients hypertendus : 5 patientes prenant un moyen de contraception oral lors de l'accident vasculaire. Pour 33 sujets, il s'agissait de leur premier accident neurologique, pour 4 du deuxième, et pour 1 du cinquième. Le territoire vasculaire cérébral atteint était sylvien gauche ($n = 17$), sylvien droit ($n = 8$), vertébro-basilaire ($n = 9$), ou multiple ($n = 4$).

La figure 1 résume le déroulement de l'exploration électrophysiologique des patients ayant présenté un accident vasculaire inexépliqué.

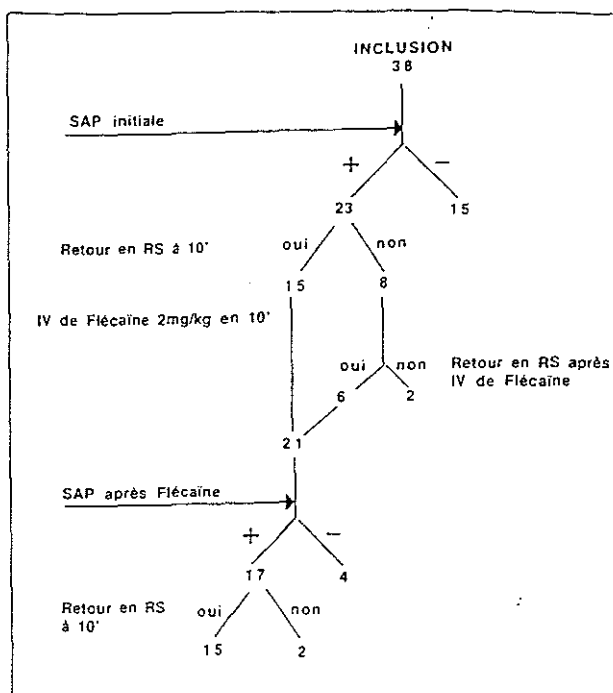


FIG. 1 - Organigramme de l'exploration électrophysiologique des accidents vasculaires inexépliqués. (SAP : stimulation auriculaire programmée ; IV : intraveineuse ; RS : rythme sinusal ; + : SAP positive ; - : SAP négative).

FIG. 1 - Organigramme of electrophysiological investigations in unexplained CVS. (SAP : programmed arial stimulation ; IV : intravenous ; RS : sinus rhythm ; + : SAP positive ; - : SAP negative).

Paramètres de vulnérabilité auriculaire à l'état basal

Parmi les sujets inclus, 23 ont une stimulation auriculaire programmée positive (61 %) avec le déclenchement soit d'une fibrillation auriculaire ($n = 17$) soit d'un flutter auriculaire (FI) ($n = 6$). Parmi les sujets n'ayant pas de test de provocation positif comme défini ci-dessus, a été mise en évidence une tachycardie orthodromique utilisant un faisceau accessoire auriculo-ventriculaire caché, inductible facilement et empêchant la mesure des paramètres de vulnérabilité auriculaire. Le trouble du rythme auriculaire a été déclenché par un seul extrastimulus chez 16 patients (70 %). La tachycardie a été spontanément résolutive dans les 10 premières minutes chez 15 patients (65 %). Chez les 8 patients restants (35 %), devant la persistance de l'arythmie après 10 min d'observation, 2 mg/kg d'acétate de flécaïnide ont été injectés avec retour en rythme sinusal chez 6 patients. Le retour spontané en rythme sinusal a été observé dans les 24 h chez les 2 derniers patients.

Dans le tableau I et la figure 2 (page suivante) les paramètres de vulnérabilité auriculaire sont présentés selon que la stimulation auriculaire programmée était positive (groupe I) ou négative (groupe II). Ils n'ont pu être mesurés chez les patients pour lesquels une arythmie soutenue était précocement induite.

TABLEAU I - PARAMÈTRES DE VULNÉRABILITÉ AURICULAIRE À L'ÉTAT BASAL

	Groupe I*		Groupe II†		P
	n	moyenne	n	moyenne	
Période réfractaire pour un cycle de 600 ms					
effective	19	193,2 ± 22,6	14	217,9 ± 29,7	< 0,02
fonctionnelle	19	227,9 ± 25,5	14	252,9 ± 26,7	< 0,01
Valeur de la pente de la période réfractaire‡					
effective	14	0,081 ± 0,043	14	0,1 ± 0,039	NS
fonctionnelle	14	0,064 ± 0,047	14	0,096 ± 0,052	NS
A2	19	99,7 ± 22,3	14	76,1 ± 15,7	< 0,005
Index de vulnérabilité latente	19	2,02 ± 0,49	14	3,0 ± 0,59	< 0,001

* : stimulation auriculaire programmée positive ; † : stimulation auriculaire programmée négative ; ‡ : pour 4 cycles (600, 500, 400, 330 ms) ; A2 : durée de l'auriculogramme A2 post-stimulation S2 délivrée à l'obtention de la période réfractaire fonctionnelle pour un cycle de 600 ms.

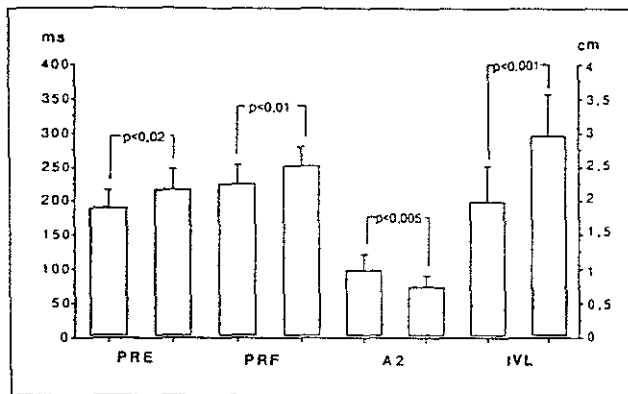


FIG. 2 - Paramètres de vulnérabilité auriculaire à l'état basal. L'échelle des périodes réfractaires (PRE, PRF) et du délai A2 est en ms, celle de l'index de vulnérabilité latente en cm. Pour chaque paramètre, la première colonne correspond au groupe I (SAP positive), la deuxième au groupe II (SAP négative). (PRE 600 : période réfractaire effective pour un cycle de 600 ms ; PRF 600 : période réfractaire fonctionnelle pour un cycle de 600 ms ; A2 : durée de l'auriculogramme A2 post-stimulation S2 délivrée à l'obtention de la PRF 600 ; IVL : index de vulnérabilité latente ; p : test t de Student pour petit échantillon).

FIG. 2 - Parameters of atrial vulnerability under basal conditions. The scales of refractory periods (PRE, PRF) and A2 delay are in ms ; that of IVL is in cm. For each parameter, the first column corresponds to group I (SAP positive), the second to group II (SAP negative). (PRE 600 : effective refractory period for a 600 ms cycle ; PRF 600 : functional refractory period for a cycle of 600 ms ; A2 : duration of A2 auriculogramme post-S2 stimulation delivered at the PRF 600 ; IVL : index of latent vulnerability ; p : Student's test for small samples.

Les périodes réfractaires effectives et périodes réfractaires fonctionnelles sont significativement plus courtes dans le groupe I (PRE : 193 ± 23 vs 218 ± 30 ms ; p < 0,02, et PRF : 228 ± 25 vs 253 ± 27 ms ; p < 0,01). Il n'y a pas de différence pour les pPRE (0,08 ± 0,04 vs 0,10 ± 0,04 ; p = NS) et pPRF (0,06 ± 0,04 vs 0,10 ± 0,05 ; p = NS). En revanche, la durée de l'auriculogramme A2 est nettement allongée dans le groupe I (99,7 ± 22 vs 76,1 ± 16 ms ; p < 0,005). Le paramètre où la différence entre les 2 groupes est la plus significative est l'index de vulnérabilité latente.

Le tableau II montre les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives négatives et positives des différents paramètres de vulnérabilité auriculaire vis-à-vis de l'induction d'un trouble du rythme par stimulation auriculaire programmée. Les valeurs critiques choisies sont celles définies par Attuel et coll. [11]. Une valeur de l'index de vulnérabilité latente inférieure à 2,5 cm apporte le meilleur compromis entre sensibilité (84 %) et spécificité (93 %), valeurs prédictives négatives (81 %) et valeurs prédictives positives (94 %).

TABLEAU II - CONCORDANCE ENTRE PARAMÈTRES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE VA ET LE RÉSULTAT DE LA SAP

Valeur critique	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive (%)	
Période réfractaire fonctionnelle (ms)				
600 < 190	42	79	73	50
600 < 250	79	57	71	67
A2				
> 100 ms	47	93	90	57
Valeur de la pente de la période réfractaire*				
effective ≤ 0,01†	7	100	100	52
effective 0,02-0,07‡	50	64	58	56
fonctionnelle ≤ 0,01†	27	100	100	56
fonctionnelle 0,02-0,07‡	62	64	62	64
Index de vulnérabilité latente				
< 3 cm	100	57	76	100
< 2,5 cm	84	93	94	81

* : pour 4 cycles (600, 500, 400, 330 ms) ; A2 : durée de l'auriculogramme A2 post-stimulation S2 délivrée à l'obtention de la période réfractaire fonctionnelle pour un cycle de 600 ms ; † : groupe I d'Attuel, pente d'adaptation ≤ 0,01 ; ‡ : groupe II d'Attuel, pente d'adaptation de 0,02 à 0,07 ; + positive ; - : négative.

Paramètres de vulnérabilité auriculaire après injection d'acétate de flécaïnide

Pour tous les patients induits (n = 23), 2 mg/kg d'acétate de flécaïnide ont été injectés. Chez 21 sujets l'étude de la vulnérabilité auriculaire a pu être effectuée du fait d'un retour en rythme sinusal soit spontané (n = 15) soit après injection de l'antiarythmique (n = 8) (fig. 1). La stimulation auriculaire programmée de contrôle est positive chez 17 patients (81 %), dont 11 fibrillations auriculaires et 6 flutters. La tachycardie a été spontanément résolutive dans les 10 premières minutes chez 15 d'entre eux (88 %). Les 2 derniers patients ont retrouvé un rythme sinusal dans les 24 heures sans adjonction d'autres antiarythmiques. Les paramètres de vulnérabilité auriculaire n'ont pu être mesurés chez 6 patients pour lesquels une arythmie soutenue était précocement induite. Le tableau III et la figure 3 regroupent les paramètres auriculaires avant et après l'injection d'acétate de flécaïnide. Cet antiarythmique augmente de façon significative la période réfractaire effective (222 ± 29 vs 187 ± 17 ms ; p < 0,001) et la période réfractaire fonctionnelle (252 ± 25 vs 223 ± 22 ms ; p < 0,001), sans modifier les temps de conduction intra-auriculaire locorégionaux (A2 : 105 ± 26 vs 103 ± 23 ms ; p = NS). L'index de vulnérabilité latente est allongé de façon significative (2,3 ± 0,7 vs 1,9 ± 0,5 cm ; p < 0,05).

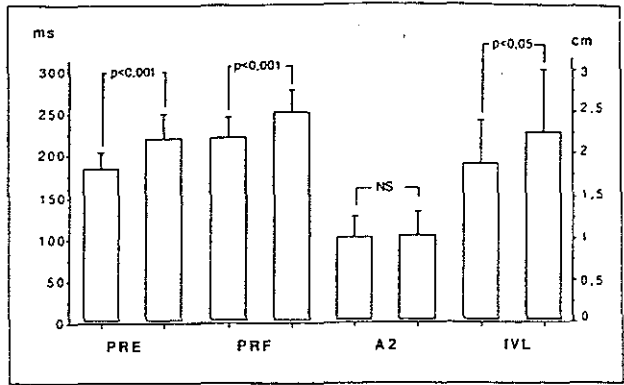


FIG. 3 - Paramètres de vulnérabilité auriculaire avant et après injection d'acétate de flécaïnide 2 mg/kg. L'échelle des périodes réfractaires (PRE, PRF) et du délai A2 est en ms, celle de l'index de vulnérabilité latente en cm. Pour chaque paramètre, les deux colonnes correspondent aux valeurs avant et après l'injection d'acétate de flécaïnide. Abréviations cf. légende figure 2.
 FIG. 3 - Parameters of atrial vulnerability before and after injection of 2 mg/kg of flecainide acetate. The scales of the refractory periods (PRE, PRF) and A2 delay are in MS ; that of IVL in cm. For each parameter, the two columns correspond to values before and after injection of flecainide acetate. Other abbreviations cf. figure 2.

DISCUSSION

Vulnérabilité auriculaire dans l'accident vasculaire inexpliqué

Le pourcentage d'accident vasculaire ischémique d'origine indéterminée dans un groupe de population jeune comme le nôtre varie selon les études entre 9 et 45 % [12]. Le risque de récurrence est estimé entre 1 à 3 % par an [13]. Parmi les hypothèses étiologiques de l'accident vasculaire inexpliqué, Attuel et coll. furent les premiers à évoquer le rôle des fibrillations auriculaires paroxystiques non documentées, en mettant en évidence une vulnérabilité auriculaire lors de l'explora-

tion électrophysiologique chez 59 % de ces sujets [8]. Dans une seconde étude, le pourcentage de sujets présentant une stimulation auriculaire prolongée positive atteignait 80 contre 30 % dans un groupe témoin [9]. Dans ce travail l'analyse des paramètres de vulnérabilité auriculaire des patients ayant présenté un accident vasculaire inexpliqué s'est avéré comparable à celle des sujets présentant une fibrillation auriculaire paroxystique documentée, d'où l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre les troubles du rythme auriculaire paroxystiques et les accidents vasculaires inexpliqués [9].

Attuel et coll. ont également mis en évidence des critères électrophysiologiques de « vulnérabilité latente » ou « hypervulnérabilité » chez les sujets susceptibles de déclencher une fibrillation auriculaire paroxystique [11]. La vulnérabilité latente prend en

TABLEAU III - PARAMÈTRES DE VULNÉRABILITÉ AURICULAIRE AVANT ET APRÈS INJECTION D'ACÉTATE DE FLÉCAÏNIDE 2 MG/KG.

Paramètre de vulnérabilité auriculaire	Paramètres avant injection de flécaïnide		Paramètres après injection de flécaïnide		P
	n	avant	n	après	
Période réfractaire pour un cycle de 600 ms					
effective	15	187,3 ± 17,5	15	222,0 ± 28,8	< 0,001
fonctionnelle	15	222,7 ± 22,2	15	252,3 ± 24,7	< 0,001
Valeur de la pente de la période réfractaire					
effective	13	0,08 ± 0,04	13	0,09 ± 0,06	NS
fonctionnelle	13	0,06 ± 0,05	13	0,09 ± 0,05	NS
A2	15	102,7 ± 23,4	15	105,0 ± 26,2	NS
Index de vulnérabilité latente	15	1,9 ± 0,5	15	2,27 ± 0,7	< 0,05

Légende : voir tableau II.

compte, outre la possibilité d'induire une arythmie auriculaire, les paramètres électrophysiologiques auriculaires, périodes réfractaires et temps de conduction. En s'inspirant des travaux d'Allessie et coll. [14] sur la longueur d'onde. Attuel et coll. ont défini l'index de vulnérabilité latente directement lié à la période réfractaire et au temps de conduction.

Dans notre série, l'analyse des paramètres de vulnérabilité auriculaire montre chez les sujets présentant une stimulation auriculaire programmée positive, des périodes réfractaires effectives et périodes réfractaires fonctionnelles plus courtes ainsi que des temps de conduction plus longs. Le raccourcissement des périodes réfractaires et l'allongement de A2 expliquent que l'index de vulnérabilité latente (rapport des 2 paramètres précédents) soit nettement diminué chez ces mêmes patients. Un index de vulnérabilité latente inférieur à 2,5 cm semble être le meilleur paramètre prédictif du déclenchement d'un trouble du rythme auriculaire (tableau II).

Gencel et coll. [15] ont récemment rapporté leur expérience de l'analyse de la vulnérabilité auriculaire par exploration électrophysiologique, corrélée au moyennage de l'onde P, chez 20 patients présentant un accident vasculaire inexpliqué. Ils ont défini la présence d'une vulnérabilité auriculaire par la possibilité d'induire un trouble du rythme auriculaire soutenu ou lorsque la valeur de l'index de vulnérabilité latente est inférieure à 2. D'après cette définition de leur étude 50 % des patients (âge moyen : 64 ± 15 ans) présentaient une vulnérabilité auriculaire. Dans cette courte série, le moyennage de l'onde P semble un bon examen de dépistage avec une valeur prédictive négative de 88 % pour une valeur prédictive positive de 78 %.

Notre étude, en accord avec ces différents auteurs, confirme la forte prévalence d'anomalies électrophysiologiques auriculaires (61 %) chez les patients ayant présenté un accident vasculaire ischémique d'étiologie indéterminée faisant suspecter l'implication de trouble du rythme auriculaire paroxystique dans la genèse de ces accidents vasculaires.

Vulnérabilité auriculaire et acétate de flécaïnide

L'acétate de flécaïnide sur les paramètres électrophysiologiques allonge les périodes réfractaires sans modifier les pentes d'adaptation, ne semble pas allonger les délais de conduction intra-auriculaire, mais augmente l'index de vulnérabilité latente. Cette influence prédominante sur les périodes réfractaires est en accord avec la littérature [16]. Seuls 4 patients sur 19 (19 %) ont un trouble du rythme non inductible après l'injection d'acétate de flécaïnide. Dans une étude prospective analysant les éléments de l'exploration électrophysiologique prédictifs du résultat thérapeutique de l'acétate de flécaïnide dans la prévention des fibrillations auriculaires paroxystiques, Haïssaguerre et coll. ont montré la valeur pronostique de l'impossibilité d'induire une arythmie après administration IV de l'antiarythmique [10]. La valeur prédictive positive (tachycardie non inductible, succès cli-

nique) était de 78 %, tandis que la valeur prédictive négative (tachycardie inductible, échec clinique) était de 50 %. Ces constatations suggèrent la fiabilité et l'intérêt clinique des méthodes de stimulation atriale. Dans cette étude 41 % des patients négativaient leur test de provocation par stimulation auriculaire programmée après injection de l'antiarythmique. Cette différence (19 % dans notre série) n'est pas expliquée par la méthode de stimulation ou d'injection de l'antiarythmique, mais peut-être par le type de population ; les patients étaient en moyenne plus âgés (60,1 vs 38,4 dans notre population) et présentaient une fibrillation auriculaire paroxystique documentée.

Dans notre étude l'acétate de flécaïnide a une faible efficacité sur la réinduction d'un trouble du rythme auriculaire (19 %). Cela semble indiquer, dans notre type de population, une prévention insuffisante des récurrences de fibrillations auriculaires paroxystiques.

Limites de l'étude

Vulnérabilité auriculaire, cause ou conséquence

Certaines arythmies auriculaires (FA, FI) semblent être la conséquence et non la cause de l'accident vasculaire. Elles seraient plus fréquentes en cas de lésion hémisphérique qu'en cas de lésion du tronc cérébral [17, 18]. Une étude prospective récente [19] a montré que 94 % des troubles du rythme apparaissant dans les 3 premiers jours après l'accident vasculaire disparaissent en moins d'une semaine. Dans notre étude, le délai minimal entre l'accident vasculaire et l'exploration électrophysiologique était de 15 jours (moyenne de 130,5 jours), suffisant pour éliminer tous les troubles du rythme secondaires à l'accident vasculaire.

Nécessité d'un suivi

L'intérêt d'un traitement préventif antiarythmique ou anticoagulant dans ce groupe de fibrillation auriculaire paroxystique non documentée mais suspectée reste controversé. Dans notre étude, le faible recul et le petit nombre de sujets ne permettent pas d'analyser le devenir de ce type de population en terme de récurrences emboliques et de survenues de troubles du rythme patents. Ce suivi ne peut être effectué à petite échelle et nécessiterait une étude multicentrique.

Absence de groupe témoin de même âge

L'exploration endocavitaire de sujets jeunes est rare en dehors de tachycardie par réentrée. Les patients qui présentent de tels troubles du rythme ne nous paraissent pas des témoins idéaux compte tenu des troubles du rythme auriculaires fréquents dans ce type de pathologie [20].

CONCLUSION

Notre étude confirme la forte prévalence d'anomalies électro-physiologiques auriculaires chez les patients ayant présenté un accident vasculaire isché-

mique d'étiologie indéterminée faisant suspecter l'implication de troubles du rythme auriculaires paroxystiques dans la genèse de ces accidents vasculaires.

L'influence de l'acétate de flécaïnide prédomine sur les périodes réfractaires sans allongement des temps de conduction locorégionaux. Son efficacité immédiate

est faible (19 %). L'indication d'un traitement antiarythmique au long cours chez ces patients reste à discuter, et seule une étude multicentrique appréciant l'effet des antiarythmiques, dont le choix sera guidé par l'exploration électrophysiologique sur la prévention des récurrences d'accidents vasculaires, nous apportera la réponse.

MOTS CLÉS : vulnérabilité auriculaire, acétate de flécaïnide, électrophysiologie.

Références

1. SPAF investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991 ; 84 : 527-39.
2. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989 ; 1 : 175-9.
3. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators (BAATAF). The effect of low-dose warfarin on risk of stroke in patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1505-11.
4. Cerebral embolism task force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 71-84.
5. Takahashi T, Seki A, Imataka K et al. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. *Jpn Heart J* 1981 ; 22 : 143-9.
6. Petersen P. Thromboembolic complications of atrial fibrillation and their prevention : a review. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : C 24-C 28.
7. Attuel P, Leclercq JF. Intérêt de l'exploration électrophysiologique dans l'évaluation de la fibrillation auriculaire. *Arch Mal Cœur* 1994 ; 87 (III) : 47-54.
8. Attuel P, Rancurel G, Delgatte B et al. Importance of atrial electrophysiology in the work-up of cerebral ischemic attacks. *PACE* 1986 ; 9 : 1121-6.
9. Quatre JM, Henry P, Bequet D, Bussière JL, Ollivier JP, Attuel P. Étude électrophysiologique auriculaire des accidents vasculaires cérébraux inexplicables. *Arch Mal Cœur* 1991 ; 84 : 949-56.
10. Haïssaguerre M, Dulhôte D, Commenges D, Salomon R, Lemetayer Ph, Warin JF. Éléments prédictifs du résultat thérapeutique dans la prévention des fibrillations auriculaires : rôle de l'étude électrophysiologique. *Arch Mal Cœur* 1988 ; 81 : 983-90.
11. Attuel P, Pellerin D, Gaston J et al. Latent atrial vulnerability : new means of electrophysiological investigations in paroxysmal atrial arrhythmias. In : Attuel P, Coumel P, Janse MJ (eds). *The atrium in health and disease*. New York : Futura publishing company, Inc, 1989 : 159-200.
12. Woimant F, Rougement D, Bardette J et al. Facteurs de risque vasculaire des AIC des sujets âgés de 45 ans ou moins : Étude prospective de 200 patients. In : Bes A, Bounhoure JP, Geraud C (eds). *Cœur et Cerveau*. Paris : Masson, 1994 : 113-6.
13. Johnson SE, Skre H. Transient cerebral ischemic attacks in the young and middle aged : a population study. *Stroke* 1986 ; 17 : 662-6.
14. Alessie MA, Resma PL, Lammers WJEL, Kirchoff CJ. The role of refractoriness conduction-velocity and wavelength in initiation of atrial fibrillation in normal conscious dogs. In : Attuel P, Coumel P, Janse MJ (eds). *The atrium in health and disease*. New York : Futura publishing company, Inc, 1989 : 67-82.
15. Gencel L, Poquet F, Gosse P, Haïssaguerre M, Marcus FI, Clementy J. Correlation of signal-average P wave with electrophysiological testing atrial vulnerability in strokes of unexplained etiology. *PACE* 1994 ; 17 (Pt. II) : 2118-24.
16. Wang Z, Page P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res* 1992 ; 71 : 271-87.
17. Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC. Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 1978 ; 9 : 392-6.
18. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Weingert ME, Sole MJ. Cardiac sequelae of acute stroke. *Stroke* 1982 ; 13 : 838-42.
19. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van-Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993 ; 24 : 26-30.
20. Brembilla-Perrot B. Signification du déclenchement des tachycardies par stimulation auriculaire dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White. *Arch Mal Cœur* 1992 ; 4 : 397-401.

ANNEXE 8



41980045

Prospective study of atrial vulnerability in patients with ischemic stroke of undetermined etiology

LACCUR JC, DUCROCQ X, REEB T, DE CHILLEU C,
ANXICNNAT R, DEBOUVERIE M, ALICTE
AND WEBER M

*Depts Neurology, ¹ Cardiology and ² Neuroradiology,
University Hospital, Nancy, France*

Background. A large proportion of ischemic strokes remains unexplained after appropriate investigations. Because some of them could be of occult cardioembolic origin and since the case-control study of Quatre *et al.* who suggest a relationship between unexplained strokes and atrial abnormalities, we conducted a study of atrial vulnerability in cryptogenic stroke patients.

Patients and methods. From January 1993 to May 1995, 54 patients (29 M, 25 F; mean age 36 years, range 15-63) with unexplained stroke were enrolled. Cerebral ischemic event was TIA ($n = 12$), RIND ($n = 12$), or constituted stroke ($n = 30$). All underwent clinical examination, CT scan, cerebral angiography, ECG, 24 hours ECG recording, two dimensional contrast oesophageal echocardiography and complete immunological and haemostatic tests. Atrial vulnerability study was assessed in all patients by the same operator, using venous catheterism, at least 1 month after the ischemic event. The procedure consisted in first measuring electrophysiological parameters (refractory periods and intra-atrial conduction) then stimulating the right atrium at a standard rate by two extra stimuli. Atrial vulnerability was considered as

Heart and Brain: Third International Conference on Stroke, 1995

positive when 3 or more parameters were present, and/or when sustained atrial dysrhythmia (duration ≥ 1 min) was induced.

Results. The study was positive in 33 cases (61%) [21 M, 12 F; mean age 38 years, range 17-63]: parameters only ($n = 1$), parameters and atrial flutter ($n = 6$), parameters and atrial fibrillation ($n = 26$). Atrial vulnerability is over-represented in men ($p = 0.07$). Atrial septum abnormalities were found in 9 of these 33 positive subjects (27%) and none of the negative patients ($p < 0.01$). These results are analysed regarding the type and localisation of stroke.

Conclusion. These results suggest that patients with ischemic stroke of undetermined cause despite conventional investigations may have paroxysmal atrial disturbances when atrial rhythm abnormalities are present. Further prospective studies are needed to confirm these data and new therapeutic procedure with anti-arrhythmic drugs should be discussed.

ANNEXE 9

Influence of Interatrial Septum Abnormalities on the Electrophysiologic Parameters in Patients With Ischemic Cerebral Stroke of Undetermined Etiology

Thierry Reeb, MD, Christian de Chillou, MD, Jean-François Bruntz, MD, Nicolas Sadoul, MD, Xavier Ducrocq, MD, Marc Debouverie, MD, Jean-Christophe Lacour, MD, Francis Kuntzmann, MD, Etienne Aliot, MD, Departements of Cardiology and Neurology, University of Nancy and Strasbourg, France

The presence of an interatrial septum (IAS) abnormality may be associated with a higher incidence of thrombus formation leading to peripheral embolism. Since thrombus formation may be due to atrial tachyarrhythmia (AT) as well, we prospectively studied the relationship between IAS and AT in the setting of ischemic (CT scan proved) cerebral stroke of undetermined origin in 55 consecutive young patients (pts) (31 men, mean age = 38 ± 12 years). Transesophageal echocardiography identified an IAS abnormality in 9 pts (17%) which consisted in an aneurysm in 4 pts, a patent foramen ovale in 3 pts and both in 2 pts. An electrophysiologic study (EPS) was performed at least 2 weeks after stroke to measure atrial effective refractory period (AERP) as well as the longest local atrial conduction time (LACT) both determined at 600ms pacing cycle length. EPS was completed by a programmed atrial stimulation (PAS), consisting in scanning the diastole with 1 and 2 extrastimuli during atrial pacing at 600, 500, 400 and 330 ms cycle length, to induce a sustained (>1 minute) AT.

RESULTS:

	IAS abnormal (N=9)	IAS normal (N=46)	pValue
Atrial ERP (ms)	196±32	205±35	NS
Longest LACT (ms)	119±32	89±22	<0.05
AT inducible	9/9(100%)	26/46(56%)	<0.05

NS = non significant

CONCLUSIONS: Our study indicates that in patients with an ischemic stroke of undetermined origin an IAS abnormality is associated with 1) a higher inducibility of AT and 2) more pronounced interatrial conduction delay. Hence, paroxysmal AT may be the main mechanism explaining the relationship between IAS abnormality and cerebral stroke.

ANNEXE 10

Etude prospective des délais d'hospitalisation pour accident vasculaire cérébral

519 patients

X. Ducrocq, M. Wagner, J.C. Lacour, O. Bodenreider, M. Debouverie, P.E. Bollaert, S. Bracard, H. Lambert, M. Weber

En l'absence de traitement démontré efficace à la phase aiguë, l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) n'est pas considéré à ce jour comme une véritable urgence médicale. Environ 40 % des patients victimes d'AVC sont hospitalisés dans les 24 premières heures alors que le délai moyen d'acheminement peut atteindre 30 heures [1, 2]. Ces délais concernent aussi bien l'acheminement du malade vers une structure hospitalière que le temps de séjour au service d'urgence, sachant qu'il existe une relation inverse entre le délai et le degré de gravité clinique.

Les données expérimentales et cliniques [3-5] concernant les thérapeutiques actuellement en cours d'évaluation dans l'AVCI, qu'elles soient à visée désobstructive [6] ou neuroprotectrice [7], convergent vers la nécessité d'une mise en œuvre très précoce, idéalement dans les 6 premières heures. Les résultats obtenus par la fibrinolyse *in situ* dans les complications thrombotiques de la neuroradiologie interventionnelle en sont une démonstration éclatante.

Dans le but d'évaluer les délais d'acheminement à l'hôpital des patients victimes d'AVC, une étude prospective a été mise en place pour une durée de 3 ans, devant

R É S U M É

OBJECTIFS : Evaluer les délais d'acheminement des patients hospitalisés pour accident vasculaire cérébral (AVC) en vue d'améliorer leur prise en charge et l'évaluation de nouveaux traitements.

MÉTHODES : Un fichier informatisé des patients admis au service de neurologie du CHU de Nancy a été créé pour une période de 3 ans. Les données concernent l'anamnèse, l'AVC qualifiant, l'évolution initiale, le suivi ; les traitements instaurés ont été systématiquement recueillis, de même que les différentes périodes de temps, pré et intra-hospitalières, conduisant

à l'admission en neurologie : horaire, lieu, mode d'appel, mode de transport, intervenants médicaux.

RÉSULTATS : L'analyse concerne les 519 premiers patients sur une période de 16 mois : 86 % des patients sont admis au cours des 24 premières heures suivant la constitution de l'AVC avec une médiane de 4 h ; 63 % parviennent au service d'accueil et 46 % en neurologie dans un délai de 6 h. La durée médiane de la phase intra-hospitalière est d'1 h 50. Seuls le mode d'appel ($p < 0,0001$) et le type de transport ($p < 0,03$)

conditionnent significativement le délai d'acheminement, au profit d'un appel et d'une intervention des pompiers et du SAMU.

CONCLUSION : L'optimisation de la prise en charge des patients victimes d'AVC et le développement des nouvelles thérapeutiques nécessitent un raccourcissement des délais d'hospitalisation. Cet objectif peut être atteint et conduit à envisager l'intérêt d'une information médicale et publique.

Presse Med 1998 ; 27:293-8

© 1998, Masson, Paris

permettre d'analyser les facteurs en cause. Nous présentons les résultats intermédiaires à 15 mois.

PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude concerne les patients admis au service de neurologie du CHU de Nancy (Pr M. Weber) entre septembre 1993 et décembre 1994 pour AVC confirmé. Pour chaque patient est réalisé un recueil de données standardisé. Ce recueil a pu être facilité par la conception d'un cahier d'observation spécifique faisant apparaître les items souhaités. Les principaux paramètres recueillis peuvent être groupés en 3 rubriques : les

délais d'acheminement (*encadré 1*), les caractéristiques de l'AVC et l'évolution. L'état clinique du patient est apprécié par des échelles d'évaluation neurologique et fonctionnelle (*encadré 2*) donnant un score sur la base duquel il est facile d'évaluer l'évolution clinique [8-12]. Cette évaluation clinique est réalisée à différents temps à partir de la constitution de l'AVC et notamment à J7, J21, 3 et 6 mois puis à 1 et 3 ans. Concernant le patient et l'AVC sont analysés systématiquement les facteurs de risque, le type d'AVC, la cause de l'AVC, la présence de sang au scanner, enfin, les principaux examens complémentaires et leur date de réalisation. L'évolution concerne l'AVC (transitoire, réversible, constitué) – jugée lors de l'hospitalisation initiale –, ●●●

Service de Neurologie (XD, MW, JCL, MD, MWe),
Département d'Information médicale (OB), Service
de Réanimation médicale (PEB), Service d'Accueil
des Urgences (HL), Hôpital Central, Nancy.
Service de Neuroradiologie (SB), Hôpital Saint-Julien,
Nancy.

Correspondance: X. Ducrocq, Service de Neurologie, Hôpital
Saint-Julien, 1, rue Foller, CO n° 34, F 54035 Nancy Cedex.
Tél. : 03 83 85 16 14 - Fax : 03 83 85 27 34.
Crédits: PHRC 1993.
Reçu le 9 octobre 1997 ; accepté le 1^{er} décembre 1997.

Encadré 1

Paramètres analysés concernant les délais d'acheminement.

Date de l'AVC :/...../.....			Heure de l'AVC :
Heure d'appel (du lieu de l'AVC) :			Lieu de l'AVC :
Heure de départ du lieu de l'AVC :			Heure d'arrivée aux urgences :
Mode de transport initial :	Oui	Non	Heure d'arrivée au service :
VSAB médicalisé ou SMUR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si transfert d'un autre centre hospitalier :
VSAB non médicalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Heure de départ du transfert :
Ambulance privée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Heure d'arrivée :
Véhicule personnel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Service d'arrivée :
Autre (préciser)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mode de transfert secondaire :	Oui	Non	
- SMUR ou VSAB médicalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Hélicoptère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Ambulance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Autre (préciser)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Premier examen médical :			
- lieu :			
- heure :			

quand l'origine est déterminée, c'est avec certitude dans seulement 15 % des cas et de façon possible dans 69 % des cas en raison de critères d'imputabilité discutables ou multiples.

Faute de renseignements suffisants dans les autres cas, concernant notamment l'horaire de survenue de l'AVC connu chez 465 patients, l'analyse des délais n'a porté que sur 373 (72 %) patients. Trois cent dix neuf (86 %) patients sont admis au cours des 24 premières heures suivant la survenue de l'AVC. L'heure d'appel du patient n'est connue que dans 53 % des cas. L'appel intervient en moyenne 2 h 50 après la survenue de l'AVC. Le délai de présentation au Service d'Accueil des Urgences est en moyenne de 5 h 30 (extrêmes : 0-24 h) (fig. 1). Soixante douze p. cent des patients admis dans les 24 premières heures, le sont avant la 6^e heure. L'analyse comparative des délais entre CHU et CHG fait apparaître une différence tout à fait sensible en faveur des CHG, avec une phase pré-hospitalière plus brève (Tableau 1).

L'heure précise d'arrivée au service de neurologie n'est connue que chez 212 patients. L'analyse des temps d'acheminement entre le Service d'Accueil et d'Urgences et le service de neurologie n'a donc pu être réalisée que chez 114 patients. Le délai moyen de cette phase intrahospitalière est de 2 h (\pm 1 h). Globalement, sur les 212 patients admis en neurologie à un horaire connu, 42 % arrivent dans un délai inférieur à 6 h après la survenue de l'AVC (fig. 2).

Parmi les facteurs susceptibles d'influencer le temps de prise en charge, seuls le type du 1^{er} contact et le type de transport permettent de mettre en évidence une différence significative des moyennes du délai de prise en charge (Tableau 2).

DISCUSSION

L'étude du temps d'acheminement à l'hôpital des patients victimes d'AVC se heurte à de nombreux obstacles qui induisent autant de biais d'analyse. Malgré un mode de constitution habituellement aigu, la princi-

le devenir du patient en prenant en compte le type de traitement mis en œuvre en cours d'hospitalisation. L'évaluation à distance, 1 et 3 ans, fait intervenir le praticien ayant en charge le patient à domicile ou en établissement de soins, par un courrier l'invitant à réaliser lui-même les échelles cliniques.

L'ensemble des données fait ensuite l'objet d'un recueil informatisé dont la conception et l'analyse est réalisée par le département d'information médicale (Pr Kohler). L'analyse statistique des facteurs influençant les délais de prise en charge a étudié par des techniques d'analyse de la variance univariée les paramètres suivants : lieu de l'AVC (domicile, lieu public ou autre), type du premier contact (médecin de garde, médecin traitant, médecin spécialiste, soi-même, autre contact), type du transport (ambulance des pompiers (VSAB) médicalisée ou SAMU, VSAB non médicalisée, ambulance privée, voiture particulière, autre), le sexe, l'âge, la présence de sang sur le scanner.

RÉSULTATS

Ils concernent 519 patients avec un sex-ratio de 1,1 et un âge moyen de 66 ans (\pm 15, 7 ans, médiane 70 ans). L'hémorragie méningée représente 2 % des cas, les hématomas intracérébraux 10,3 %, les accidents ischémiques transitoires 13,2 %, les accidents régressifs en moins de 3 semaines 18,2 % et les accidents constitués 56,3 %. L'étiologie retenue pour les 472 AVCI est un athérome sténosant dans 14,5 % des cas, un athérome non sténosant dans 31,1 %, une cardiopathie emboligène dans 28,7 %, une lacune cérébrale dans 17,5 %, une dysplasie ou dissection artérielle dans 5 %, un trouble de l'hémostase dans 1,7 %, une artérite cérébrale dans 1,6 %, une artériopathie autre dans 0,9 %. La cause reste indéterminée dans 17 % des cas, essentiellement chez les patients jeunes malgré une enquête très complète et chez les patients plus âgés en raison d'un bilan volontairement limité. Toutefois,

Encadré 2
Echelles cliniques utilisées pour coter l'évolution neurologique et fonctionnelle des patients.

Ne sont pris en compte dans cette étude que l'échelle de SSS et l'échelle de Rankin.

Echelle de Rankin modifiée

- Aucun symptôme.....	0
- Symptôme sans aucune invalidité..... (capable de réaliser toutes les activités usuelles)	1
- Invalidité légère (incapable de réaliser toutes les activités usuelles mais capable de s'occuper seul de ses affaires)	2
- Invalidité importante.....	4
- Invalidité sévère (alité, incontinent, surv. permanente).....	5

SSS : Scandinavian Stroke Scale

1. Conscience	:	- normale.....	6
		- somnolence.....	4
		- réactif à la commande verbale.....	2
2. Regard	:	- absence de paralysie.....	4
		- paralysie.....	2
		- déviation conjuguée.....	0
3. Force motrice M. supérieur	:	- normale.....	6
		- lève le bras avec une force réduite.....	5
		- lève le bras en fléchissant le coude.....	4
		- élévation impossible contre pesanteur.....	2
		- pas de mouvement.....	0
4. Force motrice M. inférieur	:	- normale.....	6
		- lève la jambe avec une force réduite.....	5
		- lève la jambe avec une flexion du genou.....	4
		- impossible contre pesanteur.....	2
		- pas de mouvement.....	0
5. Force motrice de la main	:	- normale.....	6
		- réduction globale.....	4
		- pas de préhension.....	2
		- pas de mouvement.....	0
6. Orientation	:	- correcte pour lieu, temps, personne.....	6
		- correcte pour 2 des 3 items.....	4
		- correcte pour 1 des 3 items.....	2
		- désorientation complète.....	0
7. Langage	:	- pas d'aphasie.....	10
		- réduction verbale, discours incohérent.....	6
		- plus que « oui/non » sans phrase.....	3
		- « oui/non » ou moins.....	0
8. Paralysie faciale	:	- absente ou douteuse.....	2
		- présente.....	0
9. Marche	:	- marche 5 mètres sans aide.....	12
		- marche avec aide.....	9
		- marche avec l'aide d'une personne.....	6
		- assis sans support.....	3
		- alité/fauteuil roulant.....	0

Echelles neurologiques :

SSS [8]

Orgogozo [9]

Combinée [10]

Echelles fonctionnelles :

Barthel [11]

Rankin modifiée [12]

pale difficulté relève de l'imprécision du déroulement horaire de cette période initiale. Il apparaît en effet souvent aléatoire d'obtenir avec précision l'heure de début du déficit neurologique, parfois parce que le patient et son entourage ont négligé les troubles, sous prétexte qu'il n'y a pas eu de douleur, parfois au contraire à cause du climat de panique qui a entouré cette phase. Et il y a alors, en l'absence de référence temporelle objective, une surestimation de la durée du temps. Ailleurs, parce que le patient est aphasique, sans témoin, ou retrouvé hémiplégique, confus, seul à domicile, ou parce que la symptomatologie s'est constituée au cours du sommeil. Dans ce dernier cas, force est de prendre en compte, dans l'éventualité d'un traitement d'urgence, le dernier horaire connu où le patient était non déficitaire.

Dans notre étude, le délai d'admission à l'hôpital est plus court en hôpital général qu'en hôpital régional universitaire. Si la plus grande proximité peut représenter une première explication simple, il faut aussi tenir compte du fait que l'analyse n'a porté que sur les patients secondairement transférés vers le service de neurologie, ce qui induit un biais de sélection évident. La deuxième période de cette phase pré-hospitalière est également souvent très imprécise. Quel temps s'est écoulé entre la constitution de l'AVC et le premier appel médical ? Si l'appel est orienté vers les pompiers et le SAMU, l'horodatage des différents temps de l'intervention n'est pas toujours clairement stipulé sur la feuille de liaison qui privilégie la description clinique ou technique des événements et gestes. Si c'est le praticien généraliste ou de garde, il est également rare de voir préciser sur la lettre d'admission la datation horaire des événements, habitude qui devrait se développer dans les situations d'urgence quelle que soit leur nature, pour devenir un véritable réflexe. Heureusement, la phase hospitalière souffre beaucoup moins d'imprécisions. L'horaire d'arrivée aux SAU est toujours stipulé. De même, mais ce n'était pas le cas à l'époque où cette étude débutait, figurent l'heure d'arrivée au service de neurologie et l'heure de réalisation du scanner qui apparaît sur les clichés. C'est essentiellement à toutes fins de limiter les erreurs ou non recueils de données de ●●●

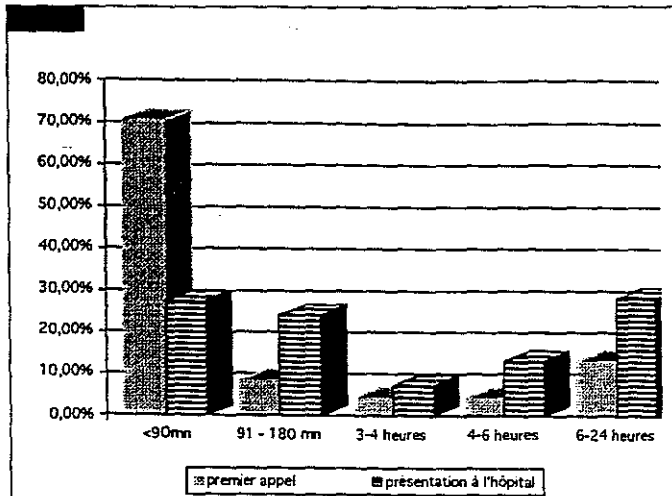


Figure 1. Répartition des patients (n = 319) en fonction des délais de premier appel médical et de présentation à l'hôpital.

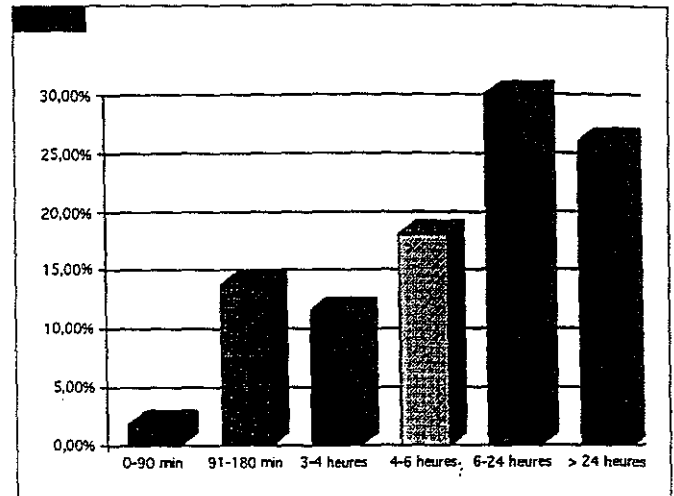


Figure 2. Répartition des patients (n = 212) en fonction du temps global d'acheminement des patients au service de neurologie.

ce déroulement temporel que nous avons été conduits à réaliser un dossier d'observation-type sur lequel le praticien accueillant le patient au service devait immédiatement s'enquérir de ces renseignements.

Cette étude montre qu'en dehors de tout programme d'éducation professionnelle ou publique incitant à une prise en charge urgente comme dans l'infarctus du myocarde ou le traumatisme crânien grave, les délais d'acheminement des patients victimes d'AVC apparaissent plutôt satisfaisants avec 2 patients sur 3 arrivés à l'hôpital et 2 sur 5 en service de neurologie dans les 6 premières heures. Les rares études s'étant intéressées à ce problème donnent des résultats encore plus inquiétants [1, 2, 13]. Moins d'un patient sur deux était admis au cours des 24 premières heures, un sur quatre dans les 48 heures et encore un sur trois après la

48^e heure. Barsan *et al.* [1] estiment le délai d'admission aux alentours de 19 heures. Toutefois, dans une perspective de traitement curatif qui, à l'heure actuelle, ne peut qu'entrer dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, la perte de temps incontournable occasionnée par les préliminaires, reprise de l'interrogatoire, de l'examen, évaluation des critères de sélection, information, recueil de consentement, limitera encore sérieusement le nombre de patients répondant au critère de délai effectif. En particulier, l'éventualité d'un traitement fibrinolytique *in situ* au contact du caillot par cathétérisme artériel suprasélectif nécessite l'arrivée du patient en salle d'intervention à 5 heures dernier délai, eu égard au temps nécessaire à la réalisation obligatoire d'un scanner, seul examen capable de différencier accident

hémorragique et accident ischémique, on comprend la nécessité d'agir en faveur d'une réduction de la phase pré-neurologique. Cela amène à discuter la possibilité d'une prise en charge thérapeutique dès le service d'accueil. Les délais d'instauration des traitements s'en trouveraient significativement diminués. Cette éventualité peut se concevoir pour les médicaments neuroprotecteurs, mais non pour les antithrombotiques pour lesquels existe un risque de transformation hémorragique qui rend impérative la réalisation préalable d'un scanner.

Considérant le délai moyen de séjour aux urgences, incluant en fait le temps de transfert entre le SAU et le service de neurologie qui nécessite actuellement dans notre établissement un transport en ambulance, d'importants efforts ont été

Tableau 1
Analyse des délais. Phase pré-hospitalière.

Paramètre	Population totale (< 24 h)	Hospitalisation initiale au CHU	Hospitalisation initiale en CHG (avant transfert secondaire au CHU)
N	319	262	57
Moyenne	5 h 30	5 h 40	4 h 30
Médiane	3 h	3 h	1 h 30
Extrêmes	0 min/23 h 50	0 min/23 h 50	0 min/21 h 30
< 6 h	72%	70%	80%

Tableau 2
Analyse des facteurs susceptibles d'influencer le délai de prise en charge réalisée sur 262 patients.

Paramètre	p
Age	0,93
Sexe	0,34
Sang au scanner	0,93
Type d'appel	0,0001
Type de transport	0,03
Lieu de l'AVC	0,29

réalisés pour réduire cette étape, notamment une information des praticiens de garde du SAU, et une coordination avec un praticien neurologue d'astreinte vasculaire dès l'arrivée du patient. Pour les patients admis en CHG, on l'a vu, souvent plus rapidement qu'au CHU, tout repose sur la qualité de coordination lors du transfert.

En tout état de cause, la multiplication des étapes allonge considérablement les délais. Il en est de même pour le nombre de gestes réalisés à chaque étape, par exemple au SAU, et cela n'est pas propre aux AVC [14]. Compte tenu de la possibilité d'erreurs diagnostiques qui peut aller jusqu'à 19 % des patients admis pour AVC [15, 16], l'intervention d'une équipe spécialisée a été suggérée, car capable de réduire le temps de séjour au SAU [17].

Notre étude fait apparaître que seuls le type d'appel initial et le mode de transport initial modifient significativement le délai d'acheminement. Les patients ayant appelé les pompiers par le numéro 18 du téléphone arrivent plus rapidement au but. L'influence des autres facteurs étudiés (l'âge, le sexe, l'horaire, diurne ou nocturne, le lieu de survenue, privé ou public) n'a pas pu être mise en évidence. Il en est de même de l'étiologie de l'AVC et de la présence de sang au scanner, même si une tendance se dessine en faveur d'un délai plus bref pour les hématomes. C'est d'ailleurs une notion classique que les accidents hémorragiques bénéficient généralement d'une intervention plus rapide que les accidents ischémiques [14], probablement parce que la symptomatologie clinique est souvent plus sévère du fait de signes précoces d'hypertension intracrânienne et de l'existence plus fréquente de céphalées. L'importance du type de premier appel est soulignée par d'autres auteurs [18], pour qui elle apparaît plus déterminante que le lieu ou l'horaire de survenue de l'AVC.

La mise en place d'une information et d'une éducation du public et des professionnels de la santé, telle qu'elle a été réalisée lors de la mise en place d'essais cliniques d'évaluation de la fibrinolyse aux Etats-Unis

S U M M A R Y

Prospective study of referral delay in a cohort of 519 acute stroke patients

OBJECTIVES: Development of new treatments at the acute phase of ischemic stroke has modified the modalities of hospital referral for stroke patients. Because stroke is not considered a true emergency, acute treatment within 6 hours of symptom onset may be proposed in only a few patients.

PATIENTS AND METHODS: A prospective study of stroke patients admitted to the Neurology Department of the University Hospital of Nancy was conducted over a 3 year period

establishing a new stroke registry. Data concerning the patient, stroke, follow-up, acute treatment and time periods of the acute phase were systematically collected and analyzed.

RESULTS: We present here the analysis of the referral time periods for the first 519 patients. Hospitalization occurred within the first 24 hours (median 4 h) for 86% of the patients. Within the first six hours, 63% presented to the Emergency Department and 44% to the Neurology Department with a mean in-hos-

pital time of 2 hours. Age ($p: 0.0001$), the use of Emergency services being more rapid.

CONCLUSION: An emergency policy for the management of stroke patients should consider the causes of delay of hospital referral, mainly the number of stages. Shortening delays is possible but requires further medical and public education.

X. Ducrocq, M. Wagner,
J.C. Lacour et al.

Presse Med 1998 ; 27:293-8

© 1998, Masson, Paris

permet de réduire considérablement les délais. Alberts *et al.* [2] observent ainsi que le taux de patients admis dans les 24 premières heures passe de 37 à 86 %, ce changement intéressant les seuls accidents ischémiques. La mise en place d'un numéro d'appel spécifique [18] ou d'une équipe intra-hospitalière spécialisée joignable 24 h sur 24 [17] permettent une réduction significative des délais de 50 à 60 %, si bien que 39 % des patients arrivent à l'hôpital dans les 90 minutes suivant la constitution de l'AVC et 59 % dans les 3 premières heures [18].

CONCLUSION

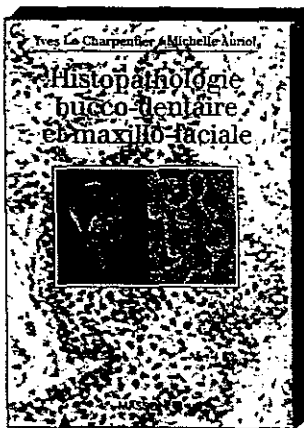
Depuis quelques années, une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infarctus cérébral, une amélioration de l'approche des données en cause dans chaque cas particulier grâce au développement d'examen non traumatisants, enfin le développement de nouveaux traitements à visée neuroprotectrice et surtout désobstructive avec les fibrinolytiques, modifient les modalités de prise en charge de l'AVC. Cette pathologie doit être considérée comme une urgence au même titre que l'infarctus du myocarde ou le traumatisme crânien. C'est la seule chance de

pouvoir un jour démontrer l'efficacité clinique d'un traitement. L'étude des délais d'admission des patients victimes d'AVC au service de neurologie montre qu'actuellement les délais sont encore trop importants et tiennent autant à la phase pré qu'intra-hospitalière. Néanmoins, on pressent qu'il suffit de peu pour que les conditions d'instauration d'un traitement d'urgence deviennent effectives. En même temps, on conçoit bien qu'en l'absence de garantie d'efficacité, le bien-fondé d'une hospitalisation d'urgence suscite des réticences. Les données des travaux les plus récents et l'expérience acquise localement dans ce domaine nous semblent autoriser une telle approche du problème et l'évolution de la prise en charge initiale de l'AVC qui en est le corollaire. □

Nous tenons à remercier le DIM, en particulier le Dr Mayeux, qui a aidé à la conception de ce projet hospitalier de recherche clinique, les praticiens du Service d'Accueil des Urgences pour leur collaboration à la prise en charge optimisée des patients victimes d'AVC, les praticiens généralistes et les centres de réadaptation fonctionnelle pour leurs réponses (à 80 %) aux courriers concernant le devenir de leurs patients après hospitalisation. ●●●

[Références]

1. Barsan WG, Brott TG, Olinger CP, Marler JR. Early treatment for acute ischemic stroke. *Ann Intern Med* 1989; **111**:449-51.
2. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992; **23**:352-6.
3. Astrup J, Siesjo BK, Symon I. Thresholds in cerebral ischemia. The ischemic penumbra. *Stroke* 1981; **54**:773-82.
4. Hess WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; **14**:329-31.
5. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992; **339**:533-6.
6. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke. Does it work? *Stroke* 1992; **23**:1826-39.
7. Grotta J. The current status of neuronal protective therapy: why have all neuronal protective drugs worked in animals but none so far in stroke patients? *Cerebrovasc Dis* 1994; **4**:115-20.
8. Scandinavian Stroke Study Group. Multi center trial of hemodilution in ischemic stroke. Background and study protocol. *Stroke* 1985; **16**:885-90.
9. Orgogozo JM, Capildeo R, Anagnostou CN *et al.* Mise au point d'un score neurologique pour l'évaluation clinique des infarctus sylviens. *Presse Med* 1983; **12**:3039-44.
10. Orgogozo JM, Asplund K, Boysen G. A unified form for neurological scoring of hemispheric stroke with motor impairment. *Stroke* 1992; **23**:1678-9.
11. Mahoney FI, Barthel DW. Fonctionnel evaluation. The Barthel Index. *Md State Med* 1965; **14**:61-5.
12. Von Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, von Gijm J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**:604-7.
13. Alberts MJ, Bertels C, Dawson DV. An analysis of time of presentation after stroke. *JAMA* 1990; **263**:65-8.
14. Saunders CE. Time study of patient movement through the emergency department: sources of delay in relation to patient acuity. *Ann Emerg Med* 1987; **16**:1244-8.
15. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Hemanth Rao T. Conditions that mimic stroke in the emergency department. *Arch Neurol* 1995; **52**:1119-22.
16. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Hamilton CA. Emergency physicians. Accuracy in the diagnosis of stroke. *Stroke* 1995; **26**:2238-41.
17. Bratina P, Greenberg L, Pasteur W, Grotta JC. Current emergency department management of stroke in Houston, Texas. *Stroke* 1995; **26**:409-14.
18. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR. Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993; **153**:2558-61.



600 F

Histopathologie bucco-dentaire et maxillo-faciale

Y. LE CHARPENTIER, M. AURIOL

Très pratique et didactique, cet ouvrage a été réalisé par et pour des praticiens. Il repose sur plus de vingt ans d'expérience de l'Institut de stomatologie de la Salpêtrière à Paris et fait un point très complet sur l'anatomie pathologique des lésions dentaires, des glandes salivaires et des maxillaires.

Sont intégrées dans l'ouvrage les évolutions les plus récentes de la discipline : dernières versions des classifications des tumeurs selon l'OMS, complications spécifiques dues à l'infection par le VIH, réactions tissulaires aux implants...

Abondamment illustré, cet ouvrage se révélera une aide et un soutien à votre pratique quotidienne.

1998, 232 pages, 300 figures, cartonné

MASSON

Éditions Masson
Service diffusion
BP 383
75232 Paris Cedex 05

Bon de commande

TITRES	P.U.	Qté	Prix total
<input type="checkbox"/> Histopathologie bucco-dentaire et maxillo-faciale (2 225 83231 51)	600 F		

Frais d'envoi : pour 1 vol. 20 F (étranger : 30 F), pour chaque volume supplémentaire 10 F.

MODE DE REGLEMENT

Chèque bancaire à l'ordre des Éditions Masson

Carte bancaire

Signature : _____ expre à fin [] / []

ADRESSE DE LIVRAISON

Nom Prénom

Adresse

Code Postal Ville

614-613

ANNEXE 11

RESUME

ÉTUDE DE LA VULNÉRABILITÉ ATRIALE DANS 97 CAS D'ACCIDENT ISCHÉMIQUE CÉRÉBRAL INEXPLIQUÉ DE L'ADULTE JEUNE. Ducrocq X, Lacour JC, de Chillou C, Anxionnat R, Sadoul N, Aliot E, Weber M. Service de Neurologie, CHU Nancy, France.

Introduction. Les travaux d'Attuel et de Quatre suggèrent, à l'origine des accidents ischémiques cérébraux (AIC) inexplicés de l'adulte jeune, le rôle de la vulnérabilité atriale (VA), substratum de la fibrillation auriculaire paroxystique (FAP), que nous avons étudiée prospectivement chez 97 patients.

Patients-Méthodes. Depuis 1990, les patients de 16 à 45 ans victimes d'AIC admis au service de Neurologie du CHU de Nancy sont soumis à un bilan à visée étiologique systématique. Du fait de la participation à l'étude FOPASIA, ce bilan a été étendu depuis fin 1995 jusqu'à l'âge de 55 ans. Depuis 1993, une exploration électrophysiologique auriculaire a été réalisée, en cas d'étiologie indéterminée, chez les patients consentants, selon la méthode décrite par Attuel, plus d'un mois après l'AIC. Outre les paramètres habituels, ont été mesurés le temps de conduction intraauriculaire, les périodes réfractaires, l'indice de vulnérabilité latente, avant la réalisation d'une stimulation auriculaire programmée. Dans cette étude, la vulnérabilité a été affirmée sur le déclenchement d'une FA soutenue (>1 mn), ou d'un autre trouble rythmique supraventriculaire en présence de 3 paramètres perturbés. Les données cliniques, neuroradiologiques et pronostiques ont été comparées par test du chi² ou de Fischer, selon l'existence ou non d'une VA.

Résultats. Sur 97 patients, -âge moyen 35 ans, sex ratio 1.3-, 59 (61%) ont une VA, sous forme de FA 50 fois et de flutter 6 fois. Il n'est pas mis en évidence de différence significative quant à la localisation de l'AIC, notamment pariéto-insulaire et bulboprotubérentielle, ni quant à l'existence d'un défaut septal, pourtant surreprésenté en cas de VA (68% vs 58%). Sur un suivi moyen de 3.5 ans, aucun patient, sauf 1 au cours de l'exploration électrophysiologique, n'a développé de FA chronique. 4 patients de chaque groupe ont présenté une récurrence au cours du suivi.

Conclusion. L'étude de la VA ne permet pas de résoudre simplement la question du mécanisme des AIC inexplicés du jeune adulte. La comparaison à un groupe témoin est à envisager.

Résumé. Malgré l'individualisation récente de nouveaux syndromes, environ un tiers des accidents ischémiques cérébraux (AIC) de l'adulte jeune reste inexpliqué. Dans une **première partie**, les données d'une série prospective personnelle de 296 patients de moins de 45 ans permettent de comparer les données de 103 patients d'étiologie indéterminée aux autres. Le groupe des AIC inexpliqués est significativement caractérisé par un âge plus bas, une moindre fréquence des facteurs de risque, un meilleur pronostic et par la plus grande fréquence d'anomalies du septum interauriculaire. Une **étude angiographique ancillaire** montre significativement le mécanisme embolique des AIC dans ce groupe. Dans une **deuxième partie**, une série de 97 patients ayant présenté un AIC inexpliqué est explorée par électrophysiologie auriculaire à la recherche d'une vulnérabilité auriculaire (VA), substrat de la fibrillation auriculaire paroxystique. Les résultats de cette série sont analysés puis confrontés et analysés en compilation avec les autres séries. La VA est significativement plus fréquente que chez des témoins et liée à la présence d'anomalies septales, mais ne modifie pas le pronostic à moyen terme

Key-words : stroke, young adults, atrial arrhythmias, atrial septal abnormalities

Abstract. Although new syndromes were identified in a recent past, up to one third of ischemic strokes in young adults remain unexplained. In a **first prospective study**, data of 296 young stroke patients were analysed. Patients without determined etiology, as compared to others, were significantly younger, had less risk factors, had a better prognosis and more frequently atrial septal abnormalities. An **ancillary angiographic study** showed that unexplained ischemic stroke had an embolic mechanism.

In a **second part**, a series of 97 young stroke patients were investigated by means of atrial electrophysiology evaluating the presence or atrial vulnerability (AV), the electrophysiological substrate of paroxysmal atrial fibrillation. Results were analysed and discussed with data of the literature. AV is significantly more frequent than in normal control patients and associated to septal abnormalities, but does not modify prognosis.

Nom : Monsieur DUCROCQ
Prénom : Xavier

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en BIOLOGIE ET SANTÉ

Spécialité : GÉNIE BIOLOGIQUE ET MÉDICAL

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 17 juillet 2000 n° 335

Le Président de l'Université

